## ВЕСТНИК

## **НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ** © 2014

Том 21, № 3, 2014

# 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 25.05.2012 г. Журнал представлен в E-Library (Россия), Google Scholar и Ulrich's Periodical Directory (США)

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 наук, Международная 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

### Главная редакция, техническая редакция:

Главный редактор:

Хадарцев А.А. – д.м.н., проф. (Тула)

Зам. главного редактора:

Еськов В.М. – д.б.н., д.ф-м.н., проф. (Сургут);

Яшин А.А. – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Борисова О.Н. – д.м.н. (Тула); Веневцева Ю.Л. – д.м.н. (Тула); Винокуров Б.Л. – д.м.н., проф. (Сочи); Волков В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Грязев М.В. – д.т.н., проф. (Тула); Иванов Д.В. – д.м.н. (Москва); Сапожников В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Субботина Т.И. – д.м.н., проф. (Тула); Филатова О.Е. – д.б.н., проф. (Сургут); Хромушин В.А. – д.б.н., к.т.н. (Тула); Цкипури Ю.И. – д.м.н, проф. (Тула).

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

Компьютерная верстка и изготовление оригиналмакета обложки Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;

ТулГУ, мединститут, тел. (4872) 33-10-16, e-mail: medins@tsu.tula.ru or <u>vnmt@yandex.ru</u>,

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

#### Редакционный совет, редакционная коллегия:

Биологические науки:

Воронцова З.А. – д.б.н., проф. (Воронеж); Наумова Э.М. – д.б.н., (Тула); Подлубная З.А. – д.б.н., проф. (Пущино); Фудин Н.А. – член-корр. РАМН, д.б.н., проф.

Технические науки:

(Москва).

Гуляев Ю.В. – академик РАН, д.т.н., проф. (Москва); Каретников А.В. – к.э.н. (Тула); Леонов Б.И. – д.т.н. (Москва); Майборода Л.А. – д.т.н., проф. (Санкт-Петербург); Минаков Е.И. – д.т.н., проф. (Тула); Нефедов Е.И. – д.т.н., проф. (Москва); Соколов Э.М. – д.т.н., проф. (Тула); Фролов В.Н. – д.т.н., проф. (Воронеж); Хрупачев А.Г. – д.т.н. (Тула).

#### Медицинские науки:

Агаджанян Н.А. - акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Агасаров Л.Г. – д.м.н., проф. (Москва); Атлас Е.Е. – д.м.н., доцент (Тула); Беличенко О.И. – д.м.н., проф. (Москва); Брин В.Б. – д.м.н., проф. (Владикавказ); Гонтарев С.Н. – д.м.н., проф. (Белгород); Гусейнов А.З. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Есауленко И.Э. – д.м.н., проф. (Воронеж); Зарубина Т.В. – д.м.н., проф. (Москва); Зилов В.Г. – акд. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Киреев С.С. – д.м.н., проф. (Тула); Кириллов М.М. – д.м.н., проф. (Саратов); Козырев К.М. – д.м.н., проф. (Владикавказ); Козырев О.А. – д.м.н., проф. (Смоленск); Купеев В.Г. – д.м.н. (Москва); Ледванов М.Ю. – д.м.н., проф. (Москва); Несмеянов А.А. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Никитин М.В. – д.м.н. (Геленджик); Пальцев М.А. - акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Смоленский А.В. д.м.н., проф. (Москва); Тутельян В.А. - акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Хетагурова А.К. - д.м.н., проф. (Москва); Чамсутдинов Н.У. - д.м.н., проф. (Махачкала); Чучалин А.Г. - акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва).

#### Педагогические науки:

Косенок С.М. – д.пед.н., проф. (Сургут); Таймазов В.А. – д.пед.н., проф. (Санкт-Петербург).

#### Иностранные члены:

Bredikis Jurgis Juozo (Литва); E. Fitzgerald (США);

Ph. Naska (США); С. Whittaker (США);

V.G. Tyminsky (Германия); G.V. Tyminsky (Германия);

Weidong Pan (Китай); Т. Khuchinsky (Польша);

W. Kofler (Австрия), M. Taborsky (Чехия);

M. Bachmaier (Чехия).

# **JOURNAL**

#### © 2014 OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Volume 21, № 3, 2014

## Periodic Theoretical and Scientific -Practical Iournal

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 - p. 368 from 25.05.2012. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index, Google Scholar and Ulrich's Periodical Directory (USA).

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.

#### **Editorial Office, Editorial Staff:**

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,

Iashin A.A. - Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Borisova O.N. - Doctor of Medical Science (Tula); Venevtseva I.L. - Doctor of Medical Science (Tula); Vinokurov B.L. - Doctor of Medical Science, prof. (Sochi); Volkov V.G. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Griazev M.V. - Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Ivanov D.V. - PhD., Sc.D. (Moscow); Sapozhnikov V.G. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Subbotina T.I. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Filatova O.E. -Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut); Khromushin V.A. -Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula); Tskipuri I.I. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

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)33-10-16, e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru, website: http://vnmt.ru (english), <a href="http://medtsu.tula.ru">http://medtsu.tula.ru</a> (russian).

#### **Editorial Board, Editorial Council:**

#### Biological Sciences:

Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh); Naumova E.M. - Doctor of Biological Sciences, (Tula); Podlubnaia Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Pushchino); Fudin N.A. - Corr. Member of RAMS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow).

#### Technical Sciences:

Guliaev I.V. – acad. RAS, Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow); Karetnikov A.V. - Candidate of Economical Sciences (Tula); Leonov B.I. - Doctor of Technical Sciences (Moscow); Maiboroda L.A. - Doctor of Technical Sciences, prof. (Saint Petersburg); Minakov E.I. - Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Nefedov E.I. - Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow); Sokolov E.M. - Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Frolov V.N. -Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Khrupachev A.G. -Doctor of Technical Sciences (Tula).

#### Medical Sciences:

Agadzhanian N.A. - acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Agasarov L.G. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Atlas E.E. - Doctor of Medical Science (Tula); Belichenko O.I. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Brin V.B. - Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz); Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod); Guseinov A.Z. - Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Esaulenko I.E. - Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh); Zarubina T.V. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Kireev S.S. - Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Kirillov M.M. - Doctor of Medical Science, prof. (Saratov); Kozyrev K.M. - Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz); Kozyrev O.A. - Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk); Kupeev V.G. - Doctor of Medical Science, (Moscow); Ledvanov M.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Nesmeianov A.A. - Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Nikitin M.V. - Doctor of Medical Science (Gelendzhik); Pal'tsev M.A. - acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Smolenskii A.V. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Tutel'ian V.A. - acad. RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Khetagurova A.K. - Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); N.U. Chamsutdinov - Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala); Chuchalin A.G. - acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

### Pedagogical Sciences:

Kosenok S.M. - Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Surgut); Taimazov V.A. - Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Saint Petersburg).

#### Foreign members:

Bredikis J.J. (Lithuania); E. Fitzgerald (USA); Ph.Naska (USA); C. Whittaker (USA); V.G. Tyminsky (Germany); G.V. Tyminsky (Germany); Weidong Pan (China); T. Khuchinsky (Poland); W. Kofler (Austria); M. Taborsky (Czech Republic); M. Bachmeier (Czech Republic).

## Содержание

СОДЕРЖАНИЕ РАЗДЕЛ І. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ.	Стр.	<b>Е.А. Ротькин, А.Х. Агаларян, О.И. Хохлова.</b> Аспекты раневого процесса в выборе метода хирургического лечения вентральных грыж.	62
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ		Г.М. Кавалерский, А.А. Ларионов, Н.В. Петров, С.В. Бровкин, Н.Д. Хурцилава, А.Д. Калашник, А.С. Карев. Новая методика оперативного лечения	65
В.М. Еськов, В.В. Еськов, Д.Ю. Филатова, С.В. Нехайчик. Новый метод использования нейроэмуляторов в психофизиологии	7	вальтусной деформации 1 пальца стопы у больных пожилого и старческого возраста	
О.Е. Филатова, А.А. Хадарцев, В.П. Кощеев, С.Н. Ватамова, А.А. Соколова. Использование ней-	13	А.В. Мартынова, Л.А, Балабанова, О.А, Чулакова, А.А. Шепарев. Микробиологические аспекты моле- кулярно-эпидемиологического мониторинга штаммов	69
роэмуляторов в задачах системного синтеза дианостических признаков в геронтологии		streptococcus pneumoniae, выделенных у пациентов пожилого возраста с внебольничными пневмониями	
К.Г. Бунин, Н.Н. Омельчук, Ю.Г. Симаков. Нарушение паттернов распределения клеток Hela по субстрату при воздействии низкочастотного импульсного ЭМИ (15 Гц)	18	Е.Г. Скрябин. Спондилолиз и спондилолизный спондилолистез lv позвонка у детей дошкольного и младшего школьного возраста	72
<b>Е.Н. Минина, Л.С. Файнзильберг.</b> Фазовый портрет одноканальной ЭКГ в оценке функциональных резервов сердечно-сосудистой системы	22	В.Н. Кривобоков, Л.М. Бабина, А.Т. Терешин. Медицинские технологии восстановительного лечения детей, оперированных по поводу детского церебрального паралича, в условиях бальнеогрязевого курорта	76
В.М. Еськов, В.В. Еськов, Л.Б. Джумагалиева, С.В. Гудкова. Медицина и теория хаоса в описании единичного и случайного	27	О.В. Иванова, В.М. Иванов, М.В. Шейкин. Клиническое значение лактоферрина слюны в индивиду-	
РАЗДЕЛ II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ		альном прогнозировании осложнений при санации полости рта больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта	82
С.Н. Виноградов, А. Платонов. Особенности динамики показателей звеньев системы транспорта кислорода при физической нагрузке у спортсменов различной спортивной специализации	35	И.Ф. Беленичев, Т.В. Кучер, Л.И. Кучеренко, С.А. Моргунцова. Нитрозирующий стресс и апоптоз нейронов са1-зоны гиппокампа в условиях моделирования хронической алкогольной интоксикации: нейропротективные эффекты тиоцетама	85
<b>В.В. Никитина, А.А. Жлоба, Е.Р. Баранцевич.</b> Способ диагностики степени тяжести течения дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника у пациентов	39	<b>А.К. Абакарова, Н.СМ. Омаров.</b> Оценка эффективности гирудотерапевтических мероприятий в прегравидарной подготовки женщин с алиментарноконституциональным ожирением	91
Ю.А. Соболев, А.П. Медведев. Анализ причин и результатов повторных хирургических вмешательств после коррекции врожденных септальных дефектов сердца	41	<b>А.В. Иващенко, Д.В. Кондрашин, А.И.</b> Байриков, О.В. Лайва. Аспекты современных методов одонто-препарирования	95
С.А. Букин, Г.Н. Бисага, А.В. Коваленко, Г.Е. Исаева. Комплексная (неврологическая, морфологическая, нейрофизиологическая) оценка состояния зрительного анализатора у пациентов с рассеянным склерозом	45	А.А. Скоромец, В.Н Очколяс, А.В Костюкевич, А.Ф. Гурчин. Ионотропные АМРА рецепторы глутамата в патогенезе симптоматической эпилепсии при глиомах полушарий головного мозга	97
О.А. Баулина, А.С. Ивачев, В.А. Баулин, А.А. Баулин. Опыт применения новой хирургической методики в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	49	С.М. Карпов, Э.М. Бахадова, А.Э. Апагуни, А.Д. Калоев. Отдаленные последствия минновзрывного ранения, как фактор психоневрологических нарушений	100
<b>И.Ф. Беленичев, Е.П. Соколик, А.Н. Егоров.</b> Фармакологическая модуляция компенсаторных механизмов энергетического метаболизма в головном мозге пренатально алкоголизированных животных	54	<b>Ж.И. Молчанова</b> . Качество жизни у больных рассеянным склерозом проживающих в северном регионе в зависимости от когнитивного статуса	104
Е.В. Барышева, А.Х. Каде, А.А. Басов, О.М. Арцыбашева. Изучение эффективности метаболической коррекции свободнорадикального окисления с помощью реакций изотопного обмена в организме дабораторных животных при интоксикации вызван-	58	И.П. Ардашев, В.Р. Гатин, Е.И. Ардашева, Т.Н. Стариков, В.П. Носков, И.Ю. Веретельникова, О.И. Петрова, М.А. Каткова. Отдаленные результаты консервативного лечения остеомиелита позвоночника	108

ной введением в пищевой рацион хлорида кадмия

## ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 4

## Содержание

<b>А.В. Черных, Е.Н. Любых, Е.И. Закурдаев.</b> Современные взгляды на хирургическую анатомию пахового канала при паховых грыжах	112	А.Н. Пархоменко, Т.В. Моторкина, В.И. Шемона- ев, С.И. Кормилицин. Устройство контроля нагруз- ки при одонтопрепарировании	163
Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Е.Ю. Насырова, С.С. Пирмамедова, С.О. Генинг, Д.Ф. Мясникова. Кислородзависимая цитотоксичность нейтрофилов периферической крови после полихимиотерапии при раке яичников	115	РАЗДЕЛ IV. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ	
<b>Н.А. Фудин, Ю.Е. Вагин, С.Н. Пигарева</b> . Системные механизмы утомления при физических нагрузках циклической направленности	118	Д.В. Подсеваткин, В.Г. Подсеваткин, Д.С. Блинов, С.В. Подсеваткина, С.В. Кирюхина. Анализ динамики и структуры заболеваемости психическими расстройствами в республике Мордовия	166
С.Я. Классина. Физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен в процессе тренировки на велоэргометре  К.М. Козырев, С.М. Козырева, С.Т. Карсанов. К вопросу комплексного лечения больных раком яич-	122	РАЗДЕЛ V. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ  Л.М. Кондратович. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы).	169
ников III–IV стадий методом аутогемохимиотерапии, ассоциированной с «Мелаксеном»	120	<b>Е.А. Корниенко, Д.В. Иванов.</b> Аналгезия в лечении острого коронарного синдрома (обзор литературы)	173
Н.В. Келус, В.С. Чучалин, В.В. Иванов, А.Н. Дзюман, О.А. Кайдаш. Терапевтическая эффективность энтеросорбентов на модели хронического эндотоксикоза  И.Ф. Беленичев, Р.Н. Ясинский, Е.С. Литвиненко. Изменения маркеров окислительного статуса у больных	131	О.В. Ольшницкая, В.И. Масычева, И.В. Кравченко, Т.С. Нургожин, Ю.Э. Русак, А.Е. Гуляев. Использование субстанции фактора некроза опухолиальфа с целью коррекции процессов заживления ран (обзор литературы)	180
с впервые диагностированным ВИЧ/СПИД- ассоциированным туберкулезом легких в процессе лечения  О.С. Кичигина, А.В. Иванов, А.И.Бежин, Д.А. Го-	135	<b>Н.О. Тюняева, Л.В. Софронова.</b> Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор)	184
<b>ряинов, В.А. Жуковский.</b> Реакция тканей трахеи на применение монофиламентного шовного материала	139	РАЗДЕЛ VI. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ	
<b>Н.Ю. Сязина, Е.П. Франтасова</b> . Роль нормобарической гипокситерапии в формировании адекватного индивидуального стиля деятельности дошкольника	143	<b>И.Г. Герасимов, А.А. Яшин.</b> Ионно-молекулярная модель памяти. структура памяти, ее пропускная способность, коммутаторы и диспетчеры информации	191
В.Ф. Виноградов, Т.А. Лиман, Д.В. Алексеев, В.М. Микин. Психо-вегетативный статус и катехоламины плазмы крови у мужчин с острым коронарным синдромом	146	<b>И.Г. Герасимов, А.А. Яшин.</b> Ионно-молекулярная модель памяти. Структурные элементы библиотеки памяти и взаимосвязь между ними	195
<b>А.З. Гусейнов, И.Н. Милькевич, Т.А. Гусейнов.</b> Анатомо-физиологические аспекты развития лактостаза	149	РАЗДЕЛ VII. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ  В.А. Платонов, А.А. Хадарцев, К.Я. Фридзон,	
О.Н.Абросимова, А.В. Сущенко, Е.В. Вусатая. Оценка качества лечения осложненных форм кариеса временных зубов у детей в ближайшие и отдаленные сроки	152	<ul><li>С.Н. Чуносов. Химический состав и биологическая активность сапропеля оз. Глубокое (Татарстан)</li><li>На 1-й странице обложки: Корзухин Алексей Ива-</li></ul>	199
РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ		нович «Девичник» 1889	
Д.О.К. Алиева, Е.И. Савин, Т.И. Субботина, А.А. Яшин. Влияние импульсных электромагнитных полей частотой 5 Гц. на биохимические показатели крови у крыс линии вистар	157		
А.Л. Жуликов, Д.А. Маланин, Н.М. Гайфулин, В.В. Новочадов, А.В. Прудников, В.В. Батанов. Холодноплазменная обработка мятких тканей сустава: модельные испытания на суставе крыс	159		

#### Содержание

## **CONTENTS**

I. BIOLOGY OF COMPOUND SYSTEMS. MATHEMATIC BIOLOGY AND BIOINFORMATION		of the Wound Process in the Choice of Surgical Treat- ment of the Ventral Hernias
IN MEDICOBIOLOGICAL SYSTEMS		G.M. Kavalerskiy, A.A. Larionov, N.V. Petrov, S.V. Brovkin, N.D. Khurtsilava, A.D. Kalashnik,
V.M. Eskov, V.V. Eskov, D.Yu. Filatov, S.V. Nekhay-		A.S. Karev. A New Tecnique of Surgical Treatment of Hal-
chik. A New Method of Using Neuromotors in Psychophysiology	7	lux Valgus Toe in the Patients of Elderly and Senile Age
O.E. Filatova, A.A. Khadartsev, V.P. Koscheev, S.N. Vatamova, A.A. Sokolova. Application of Neuroemulators in System Synthesis Problems of Diagnostic Characters in Gerontology	13	A.V. Martynova, L.A. Balabanova, O.A. Chulakova, A.A. Sheparyov. Molecular-Epidemiological Monitoring of Strains of Streptococcus Pneumoniae Isolated from Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia
<b>K.G. Bunin, N.N. Omelchuk, Yu.G. Simakov.</b> Violation of the Patterns of Distribution of Hela Cells on the	10	<b>E.G. Skryabin.</b> Spondylolis and spondylolisis spondylolistesis Lv vertebra in the Children of Preschool and

22

27

35

39

41

45

E.N. Minina, L.S. Fainzilberg. Phase Portrait of Single-Channel Ecg in Asseessment of Functional Reserves of Cardiovascular System

Substrate during Low-Frequency Pulsed Electromag-

netic Radiation Effect (15 Hz)

- V.M. Eskov, V.V. Eskov, L.B. Dzhumagalieva, S.V. Gudkova. Medicine and the Chaos Theory in Description of Individual and Particular
- II. CLINICAL PICTURE AND METHODS OF TREATMENT. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS. NEW MEDICINAL FORMS
- S.N. Vinogradov, A. Platonov. Peculiarities of the Dynamics of Indicators of Levels of Oxygen Transport System during Exercise in the Athletes of Different Sports
- V.V. Nikitina, A.A. Zhloba, E.R. Barantsevich. Method of Diagnostics the Severity Level of Degenerative and Dystrophic Disease of the Spine in the Patients
- Y.A. Sobolev, A.P. Medvedev. Analisis of Causes and Results of Re-Operations in the Patients with Congenital Septal Defects
- S.A. Bukin, G.N. Bisaga, A.V. Kovalenko, G.E. Isaeva. Comprehensive Assessment (Neurological. Morphological, Neurophysiological) of the Visual Analyzer in the Patients with Multiple Sclerosis
- O.A. Baulina, A.S. Ivachev, V.A. Baulin, A.A.Baulin. Experience of Use New Surgical Method 49 of Gastroesophageal Reflux Desease Treatment
- I.F. Belenichev, E.P. Sokolik, A.N. Egorov. Pharmacological Modulation of Compensatory Mechanisms Energy Metabolism in the Brain of Prenatal Alcoholic Animals
- E.V. Barisheva, A.KH. Kade, A.A. Basov, O.M. Arcybasheva. Research of the Efficiency of Metabolic Correction of Free Radical Oxidation by means of Isotopic Exchange Reactions in the Laboratory Animals Organism at Intoxication Caused by Cadmium Chloride Injection in Diet

E.A. Rotkin, A.H. Agalaryan, O.I. Khokhlova. Aspects

of Surgical Treat-

62

65

69

82

85

- ndylolisis spondyn of Preschool and 72 Primary School
- Krivobokov V.N., Babina L.M., A.T. Tereshin. Medical Technologies for Recovery Treatment of Children 76 Operated on Cerebral Palsy, in the Conditions of the Balneologic Resort
- O.V. Ivanova, V.M. Ivanov, M.B. Sheikin. Clinical Significance of Salivary Lactoferrin for Individual Prognosis Complications at Sanation of Oral Cavity in Patients with Locally Common Cancer of Oral Mucosa
- I.F. Belenichev, T.V. Kucher, L.I. Kucherenko, S.A. Morguntsova. Nitrosorbidi Stress and Apoptosis of Neurons in the CA1 Zone of the Hippocampus in the Conditions of Modeling Chronic Alcohol Intoxication: Neuroprotective Effects of Tietema
- A.K. Abakarova, N.S.-M. Omarov. Evaluation of the Efficiency of Hirudotherapy in Preparing for Pregnancy 91 of the Women with Alimentary-Constitutional Obesity
- A.V. Ivashenko, D.V. Kondrashin, A.I. Ba'rikov, O.V. La'va. Aspects of Modern Methods of Odontoce-95
- A.A. Skoromets, V.N. Ochkolyas, A.V. Kostjukevich, A.F. Gurchin. AMPA Ionotropic Glutamate Receptors 97 Pathogenesis Symptomatic Epilepsy in Gliomas of the Cerebral Hemispheres
- S.M. Karpov, E.M. Bahadova, A.E. Apaguni, A.D. Kaloev. Long-Term Consequences of Mine Explo-100 sive Wounds as a Factor for Neuropsychiatric Disorder
- ZH.I. Molchanova. The Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients Living in the North Region, Depend-104 ing on Cognitive Status
- I.P. Ardashev, V.R. Gatin, E.I. Ardasheva, T.N. Starikov, N.P. Noskov, I.Yu. Veretel'nikova, O.I. Petrova, 108 M.A. Katkova. Long-Term Results of Conservative Treatment of Osteomyelitis Spine
- A.V. Chernyh, E.N. Lyubyh, E.I. Zakurdaev. Modern Views on Surgical Anatomy of the Inguinal Canal at 112 the Inguinal Hernias

## ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 6

## Содержание

T.V. Abakumova, I.I. Antoneeva, T.P. Gening, E.YU. Nasyrova, S.S. Pirmamedova, S.O. Gening, D.F. Myasnikova. Oxibiotic Cytotoxicity of Neutrophils of Peripheral Blood after the Polychemotherapy at	115	IV. MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMIC AND JURIDICAL QUESTIONS OF MEDICINE	
the Cancer Ovarian  N.A. Fudin, YU.YE. Vaguine, S.N. Pigareva. System Fatigue Mechanisms at Exercises of Circular Orientation	118	<b>D.V. Podsevatkin, V.G. Podsevatkin, D.S. Blinov, S.V. Podsevatkina, S.V. Kiryukhina.</b> The Analysis of the Dynamics and the Structure of Mental Disorders in the Republic of Mordovia	166
<b>S.YA. Klassina.</b> Physiological Model of Trainer-Athlete Social Interaction during Training on Bicycle Ergometer	122	V. DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF. REVIEWS	
<b>K.M. Kozyrev, S.M. Kozyreva, S.T. Karsanov.</b> To the Question of Comprehensive Treatment in the Patients with Ovarian Cancer III-IV Stages by Autohemochemotherapy Associated with the "Melaxen"	126	<b>L.M. Kondratovich.</b> The Basics for Comprehension of Adhesive Process Formation in Abdominal Cavity. Perioperative Prevention by means of Anti-Adhesive Drugs (Review of Literature)	169
N.V. Kelus, V.S. Chuchalin, V.V. Ivanov, A.N. Dzuman, O.A. Kaidach. Therapeutic Efficacy of Enterosorbents on the Model of Chronic Endotoxicosis	131	<b>E.A. Kornienko, D.V. Ivanov.</b> Analgesia in the Treatment of Acute Coronary Syndrome (Litterature Review)	173
I.F. Belenichev, R.N. Yasinskiy, E.S. Lytvynenko. The Changes of Oxidative Status Markers in Patients with Newly Diagnosed Hiv/Aids-Associated Lung'S Tuberculosis after the Course of Treatment	135	O.V. Olshnitskaya, V.I. Masycheva, I.V. Kravchenko, T.S. Nurgozhin, J.E. Rusak, A.E. Gulyaev. The Use of Substance of the Tumor Necrosis Factor-Alpha for the Correction of the Healing Process (Literature Review)	180
O.S. Kichigina, A.V.Ivanov, A.I. Bezhin, D.A. Goryainov, V.A. Zhukovskiy. Reaction of Trachea Tissue on Monofilament Suture	139	<b>N.O.Tyunyaeva</b> , <b>L.V. Sofronova</b> . Infectious Mononucleosis: Etiological Factors, Diagnosis and Treatment Problems	184
<b>N.Y. Syazina, E.P. Frantasova</b> . The Role of Normobaric Hypoxic Therapy in the Formation of an Adequate	143	VI. DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF. REVIEWS	
Individual Style of Activity of Preschool Children  V.F. Vinogradov, T.A. Liman, D.V. Alexeev, V.M. Mikin. Psycho-Vegetative Status and Plasma Catecholamines in the Men with Acute Coronary Syndrome	146	<ul><li>I.G. Gerasimov, A.A. Yashin. Ion-Molecular Memory Model. Memory Structure, its Bandwidth, the Switches and the Controllers of Information</li><li>I.G. Gerasimov, A.A. Yashin. Ion-Molecular Memory</li></ul>	191
<b>A.Z. Guseynov, I.N. Milkevich, T.A. Guseynov.</b> Anatomical and physiological aspects of lactostasis	149	Model. Structural Elements of the Library Memory and the Interaction Between Them	195
ON Alexander AV Condender EV Venetors Oneli		VII. EDITORIAL PORTFOLIO	
O.N. Abrosimova, A.V. Suschenko, E.V. Vusataya. Quality Assessment of the Treatment of Complicated Forms of Deciduous Teeth Caries in Children in Early and Long-Term	152	V.A. Platonov, A.A. Khadartsev, K.Ya. Fridzon, S.N. Tchunosov. Chemical Composition and Biological Activity of Sapropel from the Lake Glubokoe (Tatarstan)	199
III. MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT-AND-DIAGNOSTIC EQUIPMENT		On the 1 <sup>nd</sup> page of the cover: Korzukhin Alexei Ivanovich "The Bachelorette" 1889	
J.O.k. Alieva, E.I. Savin, T.I. Subbotina, A.A Yashin. Effect of Pulsed Electromagnetic Fields with a Frequency of 5 HZ on Biochemical Indices of Blood in the Wistar Rats	157	val. The Budielorette 1869	
A.L. Zhulikov, D.A. Malanin, N.M. Gaifullin, V.V. Novochadov, A.V. Prudnikov, V.V. Batanov. Cold Plasma Processing of Soft Tissues of the Joints: Model Tests on the Joint Rats	159		
A.N. Parkhomenko, T.V. Motorkina, V.I. Shemonaev, S.I. Kormilitsin. The Control Unit Loads for the Preparation of the Teeth	163		

### Раздел І

# БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

УДК: 612.821 DOI: 10.12737/5888

#### НОВЫЙ МЕТОД ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОЭМУЛЯТОРОВ В ПСИХОФИЗИОЛОГИИ

В.М. ЕСЬКОВ, В.В. ЕСЬКОВ, Д.Ю. ФИЛАТОВА, С.В. НЕХАЙЧИК

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет», проспект Ленина, 1, г. Сургут, Россия

**Аннотация.** У 146 детей при перемещении из Юргы в Туапсе изучалось состояние систем обработки зрительным или слуховым анализатором сенсорных реакций. Для обработки результатов использовался нейроэмулятор.

Установлено что статистическая обработка не четко дифференцирует различия между психофизическими функциями до и после широтных перемещений человека. С помощью нейроэмулятора удалось у 146 человек при попарном сравнении определить существенные изменения значимости слухового анализатора. Однократная процедура идентификации нейроэмулятором искажает результат и ее использование нецелесообразно. Рост числа итераций обеспечивает предсказуемую точность идентификации параметров порядка. Определена возможность разделения как разных сравниваемых групп, так и в одной группе (до и после воздействия тех или иных факоров).

Ключевые слова: нейроэмулятор, нейросети, параметр порядка, сенсомоторные реакции

#### A NEW METHOD OF USING NEUROMOTORS IN PSYCHOPHYSIOLOGY

V.M. ESKOV, V.V. ESKOV, D.Yu. FILATOV, S.V. NEKHAYCHIK

Surgut State University, Lenina 1, Surgut, Russia

**Abstract.** The status of the processing of visual or auditory analyzer sensory reactions was examined at 146 children when moving from Orgy in Tuapse. For processing of the results was used neuromotor. It is established that the aggregate doesn't clearly differentiate the differences between psychophysical functions before and after the latitudinal movements of the person. The substantial changes in the significance of the auditory analyzer were determined at 146 people in a pair-wise comparison by means of neuromotor. Once the authentication procedure by means of neuromotor distorts the results and its use is impractical. The increase in the number of iterations provides a predictable accuracy of the parameter identification procedure. The possibility of separating in different comparison groups, and one group (before and after exposure to these or other factors) was determined.

Key words: neuromotor, neural networks, parameter order, sensoromotor reactions.

Введение. Восприятие внешних сигналов сенсорными системами и их обработка мозгом человека может быть проанализирована простейшими методиками регистрации сенсомоторных реакций человека в ответ на представление зрительных или слуховых раздражителей. Однако, при использовании сразу нескольких методик, при анализе сразу нескольких сенсорных каналов – возникает задача идентификации наиболее существенных изменений в состоянии анализаторов при конкретных внешних воздействиях. Например, при широтных перемещениях может более значительно изменяться слуховой анализатор, чем зрительный или наоборот и т.д.

В подобных случаях мы приходим к задаче идентификации параметров порядка (наиболее значимых диагностических признаков), которые могут выделить наиболее существенные изменения в состоянии того или иного вида анализаторов. Это задачи системного синтеза, которые мозг человека решает непрерывно и ежеминутно в любой когнитивной деятельности.

**Цель исследования** – определить новый подход в задаче системного синтеза при изучении состояния сенсорных систем с использованием нейроэмуляторов, предложить внешнюю модель по отношению к психическим функциям человека, как изучаемой системы, к её изменениям под воздействием внешних (например, экологических) факторов среды обитания.

Материалы и методы исследования. В качестве внешнего воздействия, которое изменяет состояние систем обработки информации зрительным или слуховым анализаторами, использовалось изменение экологических параметров окружающей среды путём перемещения большой группы детей младшего и среднего школьного возраста из северного региона России (ХМАО-Югра) в южный регион (берег Чёрного моря - Туапсе). Всего было перевезено 146 человек (в конце марта, то есть фактически для Югры это зимний период, когда температура воздуха была t=-11°C, в весенний период, t=+20°C). Результаты обработки сенсомоторных данных при использовании набора из 3-х тестов представлены для 83 человек (девочки и мальчики). Производилось сравнение параметров сенсомоторных реакций отдельно для группы девочек и группы мальчиков: 45 и 38 человек в каждой группе соответственно (рис. 1).

Обследуемым предъявлялись тесты для регистрации латентных периодов сенсомоторной реакции при предъяв-

лении звукового сигнала (в таблицах ZVUK) и двух типов зрительного раздражителя. Латентные периоды этих трёх психофизиологических тестов образовывали трёхмерное фазовое пространство вектора состояния системы (ВСС)  $x=x(t)=(x_1,\ x_2,\ x_3)^T$ . При этом, тест (1) направлен на исследование простой психомоторной реакции на включение красного квадрата в одном постоянном месте экрана (в таблицах KV1 –  $x_1$ ). Испытуемый должен был как можно быстрее после появления квадрата на мониторе компьютера нажать клавишу на клавиатуре. Выполнение задания оценивалось по среднему времени (каждому испытуемому было 10 представлений одного типа) реакции (латентный период), т.е. промежутку времени между появлением квадрата и нажатием «кнопки» (в секундах).

Таким образом, тест (3) – это исследование простой психомоторной реакции (ZVUK –  $x_3$ ) в виде реакции на звуковой раздражитель (краткий, с частотой 200 Гц, простой звуковой сигнал из компьютера). Здесь также испытуемый должен был как можно быстрее нажать на клавишу после появления звукового сигнала (10 повторов). Также оценивалось среднее время реакции (латентный период) в секундах. Тест (2) отличался от первого только тем, что квадрат появлялся в произвольных областях экрана ( $KV_2 - x_2$ ).

Вся группа (146 человек) была разбита на две подгруппы (мальчики и девочки), для которых производилось сравнение состояния их психофизиологических функций до отъезда из Югры и после их приезда в Туапсе (3 дня на адаптационный период). С помощью нейроэмулятора устанавливалось различие между группой мальчиков и девочек до отъезда на Юг и после приезда в Туапсе. Использовалось трёхмерное фазовое пространство вектора состояния психических функций х(t), когда в нейрокомпьютер (НЭВМ) вводились обучающие выборки  $x_{ij}$ , где i=1,2,3 номер координаты фазового пространства, а j=1,2,...,n, где n – число обследуемых в данной группе (мальчиков - 38 и девочек -45). Обучающие выборки из п элементов для каждой і-й координаты фазового пространства вводились в НЭВМ k раз, где k – номер итерации – повтора решения задачи бинарной классификации нейроэмулятором для одинаковых (двух выборок). Процедуры итераций (k=1,2,...,p) производились при исходном хаотическом задании начальных весов  $w_{io}$  признаков  $x_i$ , т.е.  $w_{io}$  произвольно выбирались из интервала равномерного распределения (0,1). Получаемые на выходе конечные веса признаков wік для каждой k-й итерации после решения задачи бинарной классификации образовывали группы (наборы) весов признаков, которые обрабатывались в рамках традиционной стохастики (определялись функции распределения f(x)). Причём эти группы нами повторялись в наборах  $p_1$ =50,  $p_2$ =100,  $p_3$ =1000. Иными словами, мы изучали динамику поведения весов признаков при малых числах итераций и при увеличении числа итераций p (максимальное число итераций p доходило до  $10^5$ ).

Конечная цель наших исследований заключалась в выявлении возможностей гендерной идентификации наиболее значимых диагностических признаков из набора хі. Устанавливалось какие сенсомоторные реакции наиболее значимо демонстрируют различия между параметрами психофизиологических функций девочек и мальчиков. Кроме этого, широтное перемещение и использование нейрокомпьютинга показывает возможные изменения значимости тех или иных психических функций в диагностике гендерных различий. Иными словами, дается ответ на вопрос: психики девочек и мальчиков по-разному реагирует на такие широтные перемещения или нет? Подобные зада-

чи широко распространены в физиологии, психологии, экологии человека, когда система описывается многими признаками  $x_i$  и необходимо выявить среди них наиболее значимые в аспекте их изменений под действием внешних факторов (эксперимента).

Результаты и их обсуждение. Отметим две особенности и перспективы применения нейрокомпьютинга. Вопервых, статистическая обработка наших данных не даёт устойчивого результата по различию психофизиологических функций учащихся перед отъездом на Юг России и после приезда туда. Отдельные компоненты  $x_i$  вектора состояния могут демонстрировать статистически значимые различия, но в целом, для всех  $x_i$ , мы этого не наблюдаем. Когда статистика неэффективна, то нейроэмулятор может не только отдифференцировать различия между группами, но и показать значимость того или иного признака  $x_i$ . В нашем случае  $x_i$  — это конкретная психофизиологическая методика, характеризующая сенсомоторные функции мальчиков и девочек, находящихся в условиях широтных перемещений.

Существенно, что все четыре пары сравнения (Сургут 1 – Туапсе 1 (прибытие); Туапсе 1 – Туапсе 2 (убытие); Туапсе 2 – Сургут 2 (возврат с Юга) и Сургут 1 – Сургут 2) дают существенное различие, т.е. задача бинарной классификации разрешается четко и можно идентифицировать веса признаков  $x_i$  для каждой пары сравнения. Однако, проблемы возникают и весьма существенные. Они связаны с точностью определения весов признаков и, как следствие, с точностью определения параметров порядка.

Обычно, с математической точки зрения, подобные задачи решаются в рамках анализа статистических функций распределения для всех компонент  $x_i$  ВСС  $x=x(t)=(x_1,\ x_2,\ ...,\ x_m)^T$  на основе статистической проверки гипотез или методами теории рисков. Последние годы к решению такой проблемы диагностики стали привлекаться методы нечетких множеств и теории нейросетей мозга. В последнем случае при использовании нейроэмуляторов возможно решение задачи бинарной классификации, которая определяет не только возможность (или невозможность) разделения двух разных в физиологическом отношении сравниваемых групп, но и одной группы, находящейся в состоянии до воздействия разных факторов и после такого воздействия.

Группа сравнения представлена группами мальчиков и девочек - в общем случае биологическими динамическими системами (БДС), которые находятся в исходном состоянии, а затем - после воздействия экологических факторов. При этом важно не только установить различия (или их отсутствие) между двумя этими состояниями (исходным и конечным), но и выявить наиболее значимые признаки (характеристики этих физиологических систем), которые внесли наибольший вклад в наблюдаемые изменения. Традиционно (в рамках стохастического подхода) такая задача решалась на основе анализа различий в функциях распределений для каждого из признаков хі, характеризующих состояние физиологических систем. При этом, все это состояние описывается ВСС x(t), компоненты которого  $x_i$  могут принимать различные значения из некоторой области  $\Delta x_i$  по каждой такой координате вектора в фазовом пространстве состояний (ФПС). При этом, динамика поведения биосистемы может быть очень сложной и такие системы I.R. Prigogine и H. Haken [12,14] относили к complexity, т.е. к уникальным системам с неповторимой динамикой и состояниями.

Такой стохастический подход к complexity не применим, если мы не можем повторять биопроцессы одинаковым образом. В реальности любой биологический процесс

не может быть повторён дважды не только одинаковым образом, но и в смысле одинаковых функций распределений. Это составляет основу современной теории хаосасамоорганизации (ТХС) [6,7]. Тем более, что задача идентификации различий между двумя состояниями биосистемы резко усложняется, если речь идёт о её единичной траектории. Иными словами, если в момент времени  $t_1$ , мы имеем BCC  $x(t_1)$ , а в другой момент  $t_2$  имеем  $x(t_2)$ , то установить различие в этих двух состояниях ВСС и тем более выделить параметры порядка (по каким хі эти два состояния различаются наиболее существенно) при разовой динамике процесса в рамках детерминизма или стохастики представляется весьма затруднительно. На это обращал внимание выдающийся эколог Ernst W. Mayr [13]. Именно для таких (разовых и уникальных) процессов, без возможности многократных повторений, методы нейросетевой диагностики применимы наиболее успешно [1-3].

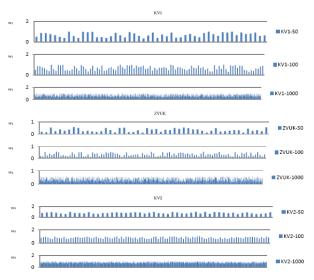
В настоящей работе представляется решение такой сложной задачи на базе использования нейроэмуляторов. При этом нами доказывается, что разовое применение НЭВМ демонстрирует хаотическую динамику поведения значений весов диагностических признаков, что ставит под сомнение все результаты использования нейроэмуляторов в биологии и медицине, которые демонстрировали другие исследователи до нас, при однократных попытках идентификации параметров порядка (главных диагностических признаков). Идентификация наиболее значимых компонент ВСС, характеризующих физиологические системы в различных состояниях, в конечном итоге связано с решением глобальной проблемы идентичности или различий в её состоянии при действии факторов среды. Ответ на этот вопрос – фундамент всей физиологии, а выделение главных признаков хі – это ядро всей физиологии, медицины и различных прикладных направлений (экологии человека, психофизиологии, промышленной экологии и т.д.).

Использование нейроэмуляторов при решении задачи бинарной классификации в физиологии являлось до настоящего времени довольно продуктивным способом быстрой диагностики существенных (или несущественных) различий при оценке действия различных, в том числе и лечебных, факторов на исследуемый биологический объект. При влиянии неблагоприятных факторов среды на биосистемы нейроэмулятор однозначно может диагностировать различие между состоянием группы обследуемых до воздействия и после. Подобные задачи возникают не только в условиях действия медицинских или физических факторов, но и при широтных перемещениях (или климатических изменениях) групп испытуемых или в медицине при использовании различных методов лечения. В организме испытуемых при этом происходят изменения, проявляющиеся в физиологических параметрах [7,8].

Однако, вслед за выявлением наличия существенных различий между двумя состояниями физиологической системы (в момент времени  $t_1$  – до воздействия, и  $t_2$  – после воздействия) возникает проблема выявления параметров порядка признак  $x_i$  (i=1,...,k,  $z de \, k < m$ ). В физиологии человека в качестве  $x_i$  могут выступать параметры функциональных систем организма (например, параметры сердечно-сосудистой системы (ССС) или нервно-мышечной системы (НМС) или психофизиологических функций испытуемых [1], что мы демонстрируем сейчас. Состояние организма испытуемых, их психофизиологических функций может характеризовать эффект экологического напряжения или экологического стресса. Поэтому попытки использования нейроэмуляторов для идентификации наиболее важных диагностических (физио-

логических) признаков представляет весьма важное направление в физиологии человека и медицине в целом [2-6].

Главная трудность при этом базируется на невозможности однозначного повторения любого состояния мозга, его нейронных систем. Действительно, если при каждой ј-й итерации задавать начальные значения весов wi признаков хі из области равномерного распределения на отрезке (0, 1), то после настройки нейросети мы будем получать уникальные и неповторимые значения весов признаков  $x_i$ , которые на графике можно представить в виде ординат (столбцы на рис. 1), а по горизонтальной оси откладывать *j*-й номер итерации (j=1, 2,..., p). Наборы этих ординат для всех p=50 итераций (а также p=100 и p=1000) образуют выборку по каждой координате хі всего вектора состояния (это выборка весов признаков  $x_i$ ). Каждый такой набор из  $p_1$ =50-ти (и  $p_2$ ,  $p_3$ , что представлено на рис.1) столбцов  $w_{ij}$  (величин весов признаков) образует хаотическую динамику для каждого признака хі (координаты хі всего ВСС). Общая картина для всех хі представлена на рис. 1 в виде трех различных диаграмм (т.е. *m*=3). Они различаются между собой для разных р а при повторах итераций по р=50 мы будем получать каждый раз разные статистические функции распределения f(x) для этих p для каждого признака  $x_i$ .



Puc.~1. Диаграммы весов  $w_i$  (i=1,2,3) трех признаков (психофизиологических параметров) при бинарной классификации группы девочек (45 человек) и мальчиков (38 человек) перед отъездом из Югры при  $p_i$ =50,  $p_2$ =100,  $p_3$ =1000 итераций (повторов настроек нейроэмулятора). Здесь  $KV_1$  – тест, направленный на исследование простой психомоторной реакции на включение красного квадрата в одном постоянном месте экрана;  $KV_2$  – тест, направленный на исследование простой психомоторной реакции на включение красного квадрата в произвольных областях экрана; ZVUK - тест, направленный на исследование простой в виде реакции на звуковой раздражитель

На рис. 1 представлены три набора (для трех разных  $x_i$ ) диаграмм расчета весов  $w_{ij}$  признаков  $x_i$  (для m=3 компонент  $x_i$  (координат) ВСС) при сравнении с помощью нейроэмулятора двух групп девочек и мальчиков по параметрам  $x_i$  –  $KV_1$ ;  $x_2$  –  $KV_2$ ;  $x_3$  - ZVUK до отъезда из Югры. Это пример из физиологии анализаторов, когда мы сравниваем состояние зрительного и слухового анализаторов для группы, находящейся в разных экологических условиях. Ординаты  $x_i$  для каждого ряда (общий набор всех рядов представляет m-мерную размерность (m=3) всего фазового пространства состояний) представляют величины  $w_{ij}$  весовых коэффициентов для каждого j-го цикла (из общего числа p циклов по p=50, p=100, p=1000), причем начальные веса  $w_{i0}$  укладывают-

ся в равномерном интервале  $w \in (0, 1)$ . Каждые три ряда для каждого признака  $x_i$  (психофизиологического теста) представляет величину каждого j-го значения выходного весового коэффициента  $w_{ij}$  на j-ой (j= $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ) итерации для одного набора итераций. Осуществляется j-я настройка искусственной нейронной сети каждый раз для нового, хаотического набора весовых признаков  $w_{i0}$ ).

Таким образом, повторяя решение каждой задачи бинарной классификации p раз, мы каждый раз получаем свое значение  $w_{ij}$  (i=1, 2, 3) для соответствующей задачи бинарной классификации. Существенно, что при каждом повторении настройки нашей нейронной сети мы получаем различные значения каждого  $w_{ij}$  на каждой j-ой настройке (итерации) и совпадения этих весов  $w_{ij}$  (i-й номер координаты и j-я итерация) никогда не наблюдается даже для p=106 (мы делали миллион итераций). Тем более, если мы используем только одну или две итерации (j=1, 2), как это обычно делалось ранее в разных физиологических работах. При этом ранее все авторы получали единичное (разовое) распределение выходных весов признаков, которые не обладают информацией (рис.1).

Осуществив многократное повторение ( $p\rightarrow\infty$ ) данной процедуры, для каждого  $x_i$  после j-то повторения мы можем получить общее число хаотической генерации значений весовых коэффициентов  $w_{ij}$ . Из таких повторений мы получаем хаотическую динамику в виде матрицы:

$$W = \left\{ w_{ij} \right\}_{i=1,\dots,m}^{j=1,\dots,p}.$$

Графическая иллюстрация таких матриц представлено в виде набора таблиц 1, 2, 3. Эти таблицы демонстрируют по 5 наборов p для малых (p=50) и для больших значений p (p2, p3). Здесь в таблице 1 для p=50 мы получаем пять разных законов распределений (и они все разные!), а для N серий по p итераций в каждой мы получим N×m выборок и функций распределения. Однако, для каждой p-й серии будем иметь уникальное распределение весов признаков. Такая ситуация является обычной (или нормальной) для хаотического процесса настройки нейросети при одинаковых обучающих выборках (и наборах x10). Именно такой хаотической настройкой нейросети мы сейчас объясняем хаос тремора, кардиоинтервалов и любых других параметров гомеостаза отдельного организма и любой физиологической системы в целом [9-11].

Для каждой такой процедуры на выходе каждый раз мы получаем один и тот же общий результат в виде дифференцировки 2-х выборок (искусственные нейронные сети, как и биологические, реализуют задачу бинарной классификации), но в каждый момент времени величины весов признаков  $w_{ij}$ , т.е. внутренней структуры нейронной сети, будут различными. Это значит, что все уже известные, т.е. полученные ранее, в физиологии и медицине параметры исследований, связанные с численными расчетами на основе нейроэмуляторов, могут иметь значимый вклад в постановку диагноза о состоянии биосистемы, а могут быть и недостоверными. Эти меры значимости определяются также нейронной сетью путем подсчета весовых коэффициентов  $w_{ij}$ . При этом сами значения  $x_i$  тоже могут хаотически изменяться и поэтому мы должны проверять ещё и наличие различий в исходных выборках хі. Представим доказательство этому.

Особенность нашей настройки: число итераций (повторов идентификации) p брали в трёх диапазонах (p=50, p=100, p=1000), но при каждом j-м цикле значения w% задавались из равномерного закона распределения в интервале

(0, 1). Иными словами исходное состояние НЭВМ (веса признаков  $x_{i0}$ ) были хаотически выбраны из этого отрезка. После разделения двух групп обследуемых (девочек и мальчиков), находящихся в двух состояниях (до отъезда на Юг и после приезда в Туапсе), т.е. после решения задачи бинарной классификации, получались выборки  $w_{ij}$  весов признаков  $x_i$ , которые при каждой итерации имели свои значения.

Наборы разных выборок весов диагностических признаков  $x_i$ , например,  $p_1 = p_2 = \dots p_n = 100$ , подвергались традиционному статистическому анализу [5]. Установлено, что получались законы распределения при каждой серии итераций по p как параметрического, так и непараметрического распределения, но каждый раз — разные (выборки были как бы из разных генеральных совокупностей). Однако, при переходе к p=100 первая значащая цифра весов признаков  $x_k$ , оставалась неизменной при любых повторах и это определяло параметры порядка для изучаемых диагностических признаков.

Попарное сравнение этих выборок на основе критерия Вилкоксона тоже демонстрирует разнонаправленный результат: где-то критерий больше 0,05, но где-то он и меньше. Это значит, что отдельные пары различаются несущественно, а другие – существенно. Такая разнонаправленность свидетельствует о хаотическом статусе получаемых выборок при повторах итераций для p=100 (для p=50 эта картина выражена ещё более ярко).

В целом, анализ статистических данных wі показывает, что могут быть и непараметрические законы распределения, и даже параметрические, а попарное сравнение может дать существенное различие по критерию Вилкоксона (для p=0,05 как критическом значении) или несущественные различия. Наличие различий говорит, что выборки могут принадлежать разным генеральным совокупностям. Именно это имел ввиду І. Prigogine, когда подчёркивал уникальность биосистем [14] и это должно быть заложено в работе мозга при его итерациях, которые пытался представить H. Haken [12].

Каждая строка в табл. 1, 2, 3 показывает интервал изменения всех трех усредненных весов по пяти сериям (N=5) повторов настройки нейросети в каждой таблице. Очевидно, что вариационный размах для разных выборок по 5 наборов в каждой таблице неуклонно уменьшается при переходе от p=100 к p=1000 резко (на порядок) уменьшается вариационный размах w. Например, для  $<\Delta w$ > мы имеем при p=50:  $<\Delta w$ >=0,028;  $<\Delta w$ >=0,015;  $<\Delta w$ >=0,016, а при p=1000  $<\Delta w$ >=0,0163;  $<\Delta w$ >=0,0132;  $<\Delta w$ >=0,0039, т.е. по x3 вариационный размах уменьшится в 4,1 раза. Такое резкое снижение отклонений в величинах средних весов показывает сходимость весов признаков при p— $\infty$  и нарастании N.

Таким образом, при переходе к р≥1000 картина изменяется. Возникновение нормального закона распределения крайне маловероятно, а непараметрические законы распределения приближаются к одной генеральной совокупности. Более того, относительный разброс (относительные колебания весов признаков) на каждой выборке при больших р резко убывает. Многочисленные повторы показали отсутствие больших флуктуаций, т.е. наблюдаем сходимость каждого признака к своему среднему значению. При переходе к числу итераций в миллион (р=106) мы получаем устойчивое значение весов признаков по каждому i=1,...,m(у нас т=3). Вариации значимости весов при миллионе итераций наблюдаются в 5-м и 6-м знаке после запятой, тогда как для p=1000 мы можем получить отклонения во 2-м или 3-м знаке после запятой. Такая закономерность определяет оптимальное число итераций при использованиии нейроэмулятора в качестве модели выбора параметров порядка при изучении биосистем. Выявление существенной или несущественной значимости признаков  $x_i$  при сравнении двух состояний экосистем (до воздействия или после) целесообразно выполнять при числе итераций нейроэмулятора с хаотическим набором исходных весов признаков на интервале (0, 1) не менее p=1000. В табл. 3 мы можем уже уверенно говорить о параметре порядка по признаку  $KV2 - x_2$ ,

Таблица 1

Усредненные значения отдельных координат x<sub>i</sub> весов признаков w<sub>i</sub> вектора состояния системы x(t) (параметры w<sub>i</sub> – это показатели сенсомоторных реакций детей перед отъездом из Сургута) при идентификации параметров порядка нейроэмулятором после p≥50 итераций (настроек ЭВМ) в режиме бинарной классификации (разделение группы девочек и мальчиков)

который равен 0,79. Именно этот диагностический признак обеспечивает различие в состоянии сенсомоторных реак-

ций между мальчиками и девочками.

Нейросети с р≤200=4×50						
Расчеты итераций по выборкам ( <i>p</i> ≥50)	Средние значения весов признаков <w> для координат вектора состояния системы х по наибольшим и наименьшим весам</w>					
Координаты хі 🔷	KV2= <w<sub>2&gt;, x<sub>2</sub></w<sub>	KV1= <w<sub>1&gt;, x<sub>1</sub></w<sub>	ZVUK= <w 3="">, x3</w>			
p=200 j=(1,,200)	0,800	0,680	0,330			
p=50 j=(1,,50)	0,793	0,692	0,325			
p=50 j=(50,,100)	0,808	0,673	0,335			
p=50 j=(100,,150)	0,794	0,692	0,341			
p=50 j=(150,,200)	0,806 0,664 0,319					
Интервалы изменений $<\!\!\Delta w\!\!>$	0,015	0,028	0,016			

Таблица 2

Усредненные значения отдельных координат  $x_i$  весов признаков  $w_i$ вектора состояния системы x(t) (параметры  $w_i$ – это показатели сенсомоторных реакций детей перед отьездом из Сургута) при идентификации параметров порядка нейроэмулятором после  $p \ge 100$  итераций (настроек ЭВМ) в режиме бинарной классификации (разделение группы девочек и мальчиков)

Нейросети с р≤400=4×100						
Расчеты итераций по выборкам ( <i>p</i> ≥50)	Средние значения весов признаков <wi>для координат вектора состояния системы ха по наибольшим и наименьшим весам</wi>					
Координаты хі	KV2= <w<sub>2&gt;, x<sub>2</sub></w<sub>	KV1= <w<sub>1&gt;, x<sub>1</sub></w<sub>	ZVUK= <w 3="">, x3</w>			
p=400 j=(1,,100)	0,798	0,334				
p=100 j=(0,,100)	0,800	0,330				
p=100 j=(100,,200)	0,800 0,683 0,330					
p=100 j=(200,,300)	0,804 0,699 0,341					
p=100 j=(300,,400)	0,787 0,647 0,335					
Интервалы изменений $<\Delta w>$	0,017	0,052	0,011			

После широтного перемещения для p=1000 мы получили в табл. 4, где произошло изменение параметров порядка: на первое место вышел признак KV1-xi. Но на второе место вышел  $x_3-ZVUK$  ( $w_3=0,5512$  против третьего места до отъезда).

Таблица 3

Усредненные значения отдельных координат  $x_i$  весов признаков  $w_i$  вектора состояния системы x(t) (параметры  $w_i$ – это показатели сенсомоторных функций детей перед отъездом из Сургута) при идентификации параметров порядка нейроэмулятором после  $p \ge 1000$  итераций (настроек ЭВМ) в режиме бинарной классификации (разделение группы девочек и мальчиков)

Н	Нейросети с р≤400=4×100						
Расчеты итераций по выборкам ( <i>p</i> ≥50)	для координ	Средние значения весов признаков <w> для координат вектора состояния системы х по наибольшим и наименьшим весам</w>					
Координаты $x_i$ $\longrightarrow$	KV2= <w<sub>2&gt;, x<sub>2</sub></w<sub>	KV1= <w<sub>1&gt;, x<sub>1</sub></w<sub>	ZVUK= <w 3="">, x3</w>				
p=4000 j=(1,,1000)	0,7904	0,6628	0,3380				
p=1000 j=(0,,1000)	0,7963	0,3362					
p=1000 j=(1000,,2000)	0,7876 0,6589 0,3380						
p=1000 j=(2000,,3000)	0,7831 0,6677 0,3376						
p=1000 j=(3000,,4000)	0,7945 0,6542 0,3401						
Интервалы изменений <∆ <i>w</i> ⊳	0,0132	0,0163	0,0039				

Примчание: KV1 – латентный период (ЛП) реакции на включение цветного квадрата в постоянном месте экрана, (c); ZVUK – ЛП реакции на звуковой сигнал, (c); KV2 – ЛП реакции на появление квадрата в произвольном месте экрана, (c)

Таблица 4

Усредненные значения отдельных координат  $x_i$  весов признаков  $w_i$  вектора состояния системы x(t) (параметры  $w_i$  это показатели сенсомоторных реакций детей после приезда в санаторий) при идентификации параметров порядка нейроэмулятором после  $p \ge 1000$  итераций (настроек ЭВМ) в режиме бинарной классификации (разделение группы девочек и мальчиков)

Нейросети с р≤400=4×100						
Расчеты итераций по выборкам ( <i>p</i> ≥1000)	Средние значения весов признаков <w> для координат вектора состояния системы х по наибольшим и наименьшим весам</w>					
Kоординаты $x_i$ $\longrightarrow$	KV1= <w<sub>1&gt;, x<sub>i</sub></w<sub>	ZVUK = <w<sub>3&gt;, x<sub>3</sub></w<sub>	KV2= <w 2="">, x2</w>			
p=4000 j=(1,,1000)	0,7837	0,5512	0,5140			
p=1000 j=(0,,1000)	0,7847	0,5520	0,5088			
p=1000 j=(1000,,2000)	0,7811	0,5452	0,5054			
p=1000 j=(2000,,3000)	0,7876 0,5604 0,5217					
p=1000 j=(3000,,4000)	0,7814 0,5471 0,5201					
Интервалы изменений <∆wം>	0,0065	0,0152	0,0163			

#### Выводы:

- 1. Переезд из Югры в Туапсе изменяет значимость слухового анализатора: из 3-то по порядку значимости (с w  $\approx$  0,3) он переходит на 2-е место по KV1 и остается лидером в ранжировании признаков.
- 2. При анализе компонента вектора состояния физиологической системы, если процедура идентификации производится однократно, использовать нейроэмуляторы нецелесообразно, т.к. результат будет искаженный, параметры порядка нельзя идентифицировать.
- 3. Точность идентификации параметров порядка на базе нейросетевых технологий возрастает с ростом числа итераций.
- 4. Физиологические системы изменяются непрерывно [13], но они повторяют свои состояния в многообразии и

тем самым задают правильные вектора своего развития (эволюции). Нейроэмулятор может задать любую точность идентификации параметров порядка, если при совпадении k значащих цифр после запятой перейти от k итераций к k+1 числу итераций. На k+1 порядке значащих цифр появятся различия в совпадающих k цифрах (до этого).

#### Литература

- 1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина, 1998. 285 с.
- 2. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. №3. С. 331–332.
- 3. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 1. С. 15–18.
- 4. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Филатов М.А. Complexity особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 1. С. 17–22.
- 5. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.
- 6. 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. V. 53. N12. P. 1404–1410.
- 7. 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.  $N_{\rm P}$  9. P. 1096–1100.
- 8. Eskov V. M, Eskov V.V., Filatova O.E., Filatov M.A. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science // Journal of Biomedical Science and Engineering, 2012. Vol. 5. №. 10. P. 602–607.
- 9. Foerster's H. Basic Concepts of Homeostasis // Homeostatic Mechanisms, Upton, New York, 1958. P. 216–242.
- 10. Foerster's H. What is Memory that It May Have Hindsight and Foresight as well? // The Future of the Brain Sciences, Proceedings of a Conference held at the New York Academy of Medicine, pp. Bogoch (Hg.), Plenum Press, New York, 1969. P. 19–64.
- 11. Foerster's H. Technology: What Will It Mean to Librarians? // Illinois Libraries. 1971. V. 53 (9). P. 785–803.
- 12. Haken H. Principles of brain functioning: a synergetic approach to brain activity, behavior and cognition (Springer series in synergetics). Springer, 1995. 349 p.
- 13. Mayr E.W. What evolution is Basic Books. New York, 2001.349 p.

14.Prigogine I. The Die Is Not Cast // Futures. Bulletin of the Word Futures Studies Federation. 2000. Vol. 25. N 4. P. 17–19.

#### References

- 1. Anokhin PK. Kibernetika funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
- 2. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osobye svoystva biosistem i ikh modelirovanie [Special oriperties of biosystems and their modelling]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):331-2. Russian.
- 3. Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrokhaoticheskogo povedeniya biosistem [The basis of bioinformational analysis of biosystems` microchaotic behavior dynamics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):15-8. Russian.
- 4. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Gavrilenko T.V., Filatov M.A. Complexity osobyy tip biomeditsinskikh i sotsial'nykh sistem [Somplexity as special type of biomedical and social systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(1):17-22. Russian.
- 5. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.
- 6. 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.
- 7. 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.
- 8. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE, Filatov MA. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2012;5(10):602-7.
- 9. Foerster's H. Basic Concepts of Homeostasis. Homeostatic Mechanisms, Upton, New York; 1958.
- 10. Foerster's H. What is Memory that It May Have Hindsight and Foresight as well? The Future of the Brain Sciences, Proceedings of a Conference held at the New York Academy of Medicine, pp. Bogoch (Hg.), Plenum Press, New York; 1969.
- 11. Foerster's H. Technology: What Will It Mean to Librarians? Illinois Libraries. 1971;53(9):785-803.
- 12. Haken H. Principles of brain functioning: a synergetic approach to brain activity, behavior and cognition (Springer series in synergetics). Springer; 1995.
- 13. Mayr EW. What evolution is Basic Books. New York; 2001.
- 14. Prigogine I. The Die Is Not Cast. Futures. Bulletin of the Word Futures Studies Federation. 2000;25(4):17-9.

УДК: 316.334.2 DOI: 10.12737/5889

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОЭМУЛЯТОРОВ В ЗАДАЧАХ СИСТЕМНОГО СИНТЕЗА ДИАНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ГЕРОНТОЛОГИИ

О.Е.  $\Phi$ ИЛАТОВА\*, А.А.ХАДАРЦЕВ\*\*, В.П.КОЩЕЕВ\*, С.Н.ВАТАМОВА\*, А.А. СОКОЛОВА\*

\*ГБОУ ВПО «Сургутский Государственный Университет», пр-т Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия "ГБОУ ВПО «Тульский Государственный Университет», пр-т Ленина, д. 98, Тула, Россия

Аннотация. Нейрокомпьютинг в биомедицинских системах используется всё шире, но этот метод имеет недостаток, на который сейчас не обращают внимание: нельзя использовать результаты ранжирования диагностических признаков при малом числе итераций p, т.е. настроек нейросети. На основе изучения различий между тремя возрастными группами женщин – ханты (коренное население Югры) по параметрам пяти активных компонент (из всех 14-ти регистрируемых) состояния кардиореспираторной системы организма, демонстрируется ошибочность разовой или с малым числом итераций p (p≤50) решения задачи бинарной классификации разделения групп в особом пятимерном фазовом пространстве. Задача бинарной классификации с помощью нейроэмулятора должна повторяться не менее 1000 раз, что обеспечивает выделение наиболее значимых диагностических признаков  $x_i$ , т.е. демонстрирует наибольшую значимость в диагностики скорости старения организма. В этом случае гарантируется точное значение весов признаков  $W_i$  до трех значащих цифр после запятой. Это обеспечивает точную диагностику значимости признаков  $x_i$  не только в геронтологии, но и в любых других областях медицины и физиологии. Решается задача системного синтеза в случае, если статистика бессильна в идентификации различий групп больных или находящихся в разных физиологических условиях.

Ключевые слова: нейроэмулятор, кардио-респираторная система, бинарная классификация, ханты.

## APPLICATION OF NEUROEMULATORS IN SYSTEM SYNTHESIS PROBLEMS OF DIAGNOSTIC CHARACTERS IN GERONTOLOGY

O.E. FILATOVA\*, A.A. KHADARTSEV\*\*, V.P. KOSCHEEV\*, S.N. VATAMOVA\*, A.A. SOKOLOVA\*

\*Surgut State University, Lenina 1, Surgut, Russia \*\*Tula State University, Lenina 98, Tula, Russia

**Abstract.** Method of neurocomputing is extensively used in biomedical systems, but this method has one defect which is now disregarded: the resulting ranking diagnostic signs cannot be used at a few iterations p, i.e. network adjustment. Based on the study of the differences between the three age groups of women Khanty (the indigenous population of Yugra) on the parameters of the five active component (from all 14 registered) state of the cardio-respiratory system of the body, the authors demonstrate the fallacy of a single or small number of iterations R (R $\leq$ 50) solving the problem of binary classification separate groups in a special five-dimensional phase space. The solving binary classification problem must be repeated not less than 1000 times that provides identifying significant diagnostic signs xi i.e. exhibits the significance in diagnostics of ageing rate. This will guarantee that the exact value of the weights Wi signs up to three digits after the decimal point. This ensures accurate diagnostics significance xi features not only in gerontology, but also in any other areas of medicine and physiology. The task of system synthesis is solved if statistics are powerless to identify differences between groups of patients or in different physiological conditions.

Key words: neuroemulator, cardiovascular system, binary classification.

Введение. Одна из главных задач в геронтологии – это определение из множества диагностических признаков *хі*, характеризующих различные параметры организма (иммунный статус, состояние сердечно-сосудистой системы, психики и т.д.) – наиболее значимых признаков, которые реально показывают динамику старения. Это задача системного синтеза, которая составляет основу всей современной науки.

 лен выход из тупика этой неопределённости 1-го типа (когда f(x) совпадают и все группы принадлежат якобы к одной генеральной совокупности) в виде запатентованных алгоритмов. Фактически, решается задача системного синтеза, т.е. идентификации параметров порядка (наиболее значимых) из всего множества  $x_i$  (тах i=15), что для геронтологии имеет принципиальное значение при оценке скорости возрастных изменений организма [2-6,8].

**Цель исследования** – решение проблем системного синтеза в геронтологии путем разработки автоматизированных способов повышения точности ранжирования динамических признаков.

Материалы и методы исследования. Общеизвестно, что процессы старения на молекулярном и клеточном уровне в итоге выражаются в возрастных изменениях параметров основных функциональных систем организма (ФСО). По П.К. Анохину [1] одной из главных ФСО является кардиореспираторная система (КРС), динамику возрастных изменений которой можно наблюдать по её основным параметрам. В нашей предыдущей работе мы использовали 15 таких па-

раметров, из которых после предварительного анализа было выбрано 5 наиболее значимых, характеризующих возрастные изменения. Однако, даже эти пять параметров не могут демонстрировать устойчивое различие в рамках традиционных подходов при изучении динамики возрастных изменений. Возникает проблема разработки новых, более чувствительных методов для анализа различий в параметрах ФСО при возрастных изменениях. Одновременно нам необходимо иметь методы для выделения наиболее значимых  $x_i$ , характеризующих возрастные изменения, т.к. с позиций стохастики такая задача неразрешима [2-6].

Такая проблема по разрабатываемой нами классификации в теории хаоса-самоорганизации (ТХС) относится к первому типу неопределённости, когда получаемые в отдельных выборках  $x_i$  для сравниваемых групп (у нас три возрастные группы женщин) не могут быть идентифицированы как разные группы. Их функции распределения f(x)для каждого признака хі не могут быть разделены, и эти выборки следует относить к одной генеральной совокупности. В наших исследованиях 15-ти параметров КРС для большинства хі демонстрируется именно такая динамика. Например, получается, что по параметрам  $x_i$  1-я и 2-я группы женщин практически не различаются (почти по всем i=1, 2, ..., 15). В геронтологии таких примеров можно привести большое количество и для разрешения возникающей коллизии мы предлагаем использовать два новых подхода: метод расчета параметров квазиаттракторов (КА) и метод использования нейроэмуляторов. Оба этих подхода способны преодолеть неопределённость 1-го типа, когда все (или почти все) функции распределения  $f_i(x)$  демонстрируют одинаковость (выборки относятся к одной генеральной совокупности). Иными словами статистика здесь бесполезна, но ТХС и НЭВМ весьма эффективны.

Нами была построена задача диагностики различий в параметрах ФСО (на примере КРС) для разных возрастных групп населения Севера России. При изучении возрастной динамики параметров КРС из коренного населения Югры (женщин-ханты) были отобраны три группы по 38 человек в каждой. Все наблюдаемые женщины были без патологий и жалоб на здоровье. В первую группу вошли женщины возраста 18-35 лет, во вторую группу 35-50 лет и в третью – старше 50 лет. Последняя группа отклоняется от классификации ВОЗ, т.к. там отсчёт начинается с 55 лет, но на Севере РФ законом определено начало пенсии по старости с 50 лет было решено третью возрастную группу сформировать на этом уровне.

основных параметров Регистрация сосудистой системы обследуемых производилась в пятнадцатимерном фазовом пространстве вектора состояния сердечно-сосудистой системы (BCC) в виде  $x=x(t)=(x_1, x_2, ..., x_n)$  $x_m)^T$ , где m=15. Эти координаты  $x_i$  состояли из:  $x_1$  – nоказатель активности симпатического отдела (SIM) вегетативной нервной системы (ВНС), у.е.; х2 – показатель активности пара-. симпатического отдела (PAR) ВНС, у.е.;  $x_3$  – стандартное отклонение измеряемых кардиоинтервалов (SDNN), мс; x4 - индекс напряжения (INB) (по Р.М. Баевскому); x5 – число ударов сердца в минуту (SSS);  $x_6$  – уровень оксигенации крови (уровень оксигемоглобина) (SPO2); x7 - триангулярная интерполяция гистограммы NN-интервалов (TINN), мс;  $x_8$  – число NNинтервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мс (pNN50); x9 - спектральная мощность очень низких частот (VLF),  $Mc^2$ ;  $x_{10}$  – спектральная мощность низких частот (LF),  $MC^2$ ;  $x_{11}$  – спектральная мощность высоких частот (HF),  $MC^2$ ;  $x_{12}$  – общая спектральная мощность (Total), мс $^2$ ;  $x_{13}$  – низкочастотный компонент спектра в нормализованных единицах

(LF (p));  $x_{14}$  – высокочастотный компонент спектра в нормализованных единицах (HF (p));  $x_{15}$  – отношение низкочастотной составляющей к высокочастотной (LF/HF).

Определение всех этих величин производилось автоматически на основе запатентованного устройства «Элокс – 1М» (ЗАО ИМЩ «Новые приборы», г. Самара). Обработка данных в рамках статистики всех  $x_i$  производилась по программе «Statistica-6» [9]. Первоначально производилась идентификация возможности нормальных законов распределения (обычно это было 4 или 5 параметров из 15) и одновременно обрабатывались выборки  $x_i$  в рамках непараметрических распределений. После их разделения, все выборки переводились в непараметрические распределения и производилось сравнение всех  $x_i$  для всех трёх пар (трёх возрастных групп). Задача бинарной классификации с помощью НЭВМ обеспечивала определение весов признаков  $x_i$ , т.е. решалась задача системного синтеза (ранжирования признаков  $x_i$ ).

Результаты и их обсуждение. Основная группа диагностических признаков хі демонстрировала непараметрические распределения для усредненных значений всех  $x_i$ . Сами же значения хі для каждого наблюдаемого человека (испытуемого) постоянно демонстрировали непараметрические распределения. Это составляет основу ТХС, в которой мы демонстрируем второй тип неопределенности [1-5,12], характерный для «мерцающих» систем, когда постоянно  $dx/dt\neq 0$  для вектора состояния системы x=x(t) [8-13]. В этом случае для любых отдельных выборок (х1, х2 и т.д.) для каждого отдельного испытуемого мы всегда наблюдаем одну закономерность: даже для отдельного человека при нахождении его функций распределения для его хі на коротких отрезках времени (например для 1-й или 2-й минут) получаемые на этих отрезках выборки демонстрируют различные функции распределений f(x). Невозможно произвольно на двух коротких интервалах времени  $\Delta t$  у одного испытуемого наблюдать одинаковые f(x). Все f(x) для одного и того же испытуемого или для двух разных (сравниваемых) людей будут разными. Это особое свойство гомеостаза, которое выделено в ТХС как базовый принцип [8-13].

Очень редко бывает так (5-10% пар из всех 1000 сравниваемых), что при парном сравнении выборок (всех  $x_i$ ) мы могли бы их отнести к одной генеральной совокупности. Все выборки получаются разные и это составляет основу 2го постулата ТХС [5-10]. В табл. 1 представлены результаты статистической обработки первичных данных по всем 15-ти параметрам КРС  $x_i$  всего x(t) для первой возрастной группы, из которых следует, что выборки для всех хі у 38 испытуемых демонстрирует только у четырёх диагностических признаков xi (PAR, SDNN, TINN, SSS) статистически выраженную возможность демонстрации нормального закона распределения. Остальные хі имеют непараметрические распределения. Поэтому, в дальнейшем при сравнении всех 15-ти хі для трёх возрастных групп мы использовали непараметрические распределения (т.е. рассчитывали характеристики в терминах медиан и процентилей), что и представлено, к примеру, в табл. 1 для 1-й группы.

Далее, с помощью критерия Манна-Уитни (p<0,05) было выявлено различие (табл. 2) путём попарного сравнения средних значений рангов (допустимого уровня значимости параметров КРС) между выборками для всех трёх возрастных групп. Существенно, что все три пары показали разную возможность дифференцировки в виде невозможности отнесения двух выборок к одной генеральной совокупности. Фактически, речь идёт об отсутствии отличий

между выборками, если p>0,05, что и показывает табл. 2, особенно для 1-й и 2-й групп сравнения. Наибольшее различие мы имеем для 1-й и 3-й групп, где почти все признаки (кроме 3-х последних признаков LF, HP, LF/HP) демонстрируют существенные статистические различия. Однако 1-я и 2-я группы, а также 2-я и 3-я группы между собой демонстрируют 1-ый тип неопределённости.

Таблица 1

Результаты статистической обработки (параметрические и непараметрические распределения) параметров ВСР 1-й возрастной группы женского коренного населения Югры

Непараметрическое распределение				Нормальное распределение			
	Медиана	Процептиль 25%	Процентиль 75%		Среднее	Доверит, -95%	Доверит, +95%
SIM	5,00	3,00	7,00	PAR	10,61	9,10	12,11
IBN	60,50	34,00	81,00	SDNN	41,53	37,24	45,81
SPO <sub>2</sub>	98,00	98,00	99,00	TINN	187,84	169,10	206,59
pNN50	4,50	1,00	10,00	SSS	81,76	78,79	84,74
VLF	2122,50	1491,00	3362,00			='	-'
LF	1364,00	683,00	2742,00				
HF	607,50	382,00	947,00				
TOTAL	5005,00	3364,00	7594,00				
LF (p)	69,50	60,000	79,00				
HF (p)	30,50	21,00	40,00				
LF/HF	2,64	1,51	3,67				

В табл. 2 представлены результаты попарного сравнения выборок хі для 1-й и 2-й групп (первая попытка), для 1-й и 3-й групп, а также для 2-й и 3-й групп (вторая попытка). Для первых возрастных групп у нас имеется только два диагностических признака (SPO2 и SSS), которые показывают статистически значимые различия статистических характеристик функций распределения (р1=0,0484, р2=0,011). Остальные парные сравнения выборок показывают возможность отнесения этих пар к одной генеральной совокупности (различия не значимы!), что следует из табл. 2. Таким образом, статистика показывает почти полное отсутствие возрастных различий по параметрам  $x_i$  для 1-й и 2-й групп женщин ханты. Очевидно, сравнение 2-й и 3-й возрастной группы показывает отсутствие различий для этих пар именно у SSS (хотя в первой колонке они были различными) В целом, для сравниваемых 2-й и 3-й групп женщин уже восемь пар  $x_i$  показывают различие в выборках (SIM, SDNN, INB, SPO2, pNNS0, TINN,HF, Total). Остальные 7 признаков *хі* попарно могут относиться к одним генеральным совокупностям, т.е. нет статистически значимых различий. Возникает неопределённость первого типа, f(x) не различаются у всех  $x_i$ .

Установить значимость на основе статистических результатов всех этих признаков, т.е. выявить признаки, по которым возрастные изменения наиболее выражены, не представляется возможным. В рамках стохастики нельзя установить параметры порядка, выполнить системный синтез. Поэтому становится возможным использование наших новых методов на основе выбранных 5 основных признаков (SIM, PAR,SDNN, INB,SSS). Для них мы провели нейрокомпьютерную идентификацию значимости этих признаков wi путём решения задачи бинарной классификации по разделению выборок в пятимерном фазовом пространстве состояний (m=5) при попарном сравнении 1-й и 2-й группы, а также 2-й и 3-й группы. Существенно, что мы не просто устанавливаем различия между двумя сравниваемыми возрастными группами, но мы одновременно пытаемся отранжировать диагностические признаки, что в стохастике выполнить сложно. Это задача системного синтеза - установить наиболее важные хі при сравнении параметров ФСО

у наблюдаемых трёх возрастных групп [8-13]. Вместе с тем такая статистическая динамика различий групп показывает (косвенно) и скорость старения (возрастных изменений) параметров КРС. Очевидно, что 3-я группа «уходит» в фазовом пространстве очень далеко от 1-й группы по 12-ти параметрам и от 2-й группы по 8-ми параметрам x.

Таблица 2

Статистическое попарное сравнение 15-ти параметров (m=15) состояния сердечно-сосудистой системы трёх возрастных групп женщин-ханты (допустимый уровень значимости p<0,05) с помощью критерия Манна – Уитни

От	меченные критери	ии значимы	
	на уровне р <,	05000	
	р - уров.	р - уров.	р - уров.
	1 возрастная со 2	1 возрастная с 3	
SIM	0,37	5,1.10-5	1,8·10-3
PAR	0,11	10-3	8,9.10-2
SDNN	0,54	7,3.10-4	9,2.10-3
IBN	0,84	1,9·10-2	2,7·10-2
SPO <sub>2</sub>	0,05	9,7·10-5	10-2
pNN50	0,97	5,3.10-3	4,9.10-3
TINN	0,07	3,5·10-5	2.10-2
SSS	0,01	1,7·10-2	0.65
VLF	0,45	8,9.10-3	6,5.10-2
LF	0,05	3,6·10-3	0.15
HF	0,62	3,3.10-4	6,8·10 <sup>-3</sup>
TOTAL	0,14	2,7·10-3	3,9·10-2
LF (p)	0,35	0,79	0.19
HF (p)	0,35	0,77	0.19
LF/HF	0,27	0,94	0.17

Задача системного синтеза - очень сложная задача в медицине и во всей науке в целом. Её решение с помощью НЭВМ требует особого понимания и коррекции, т.к. разовое решение задачи по разделению двух полученных выборок (например, 2-й и 3-й возрастных групп) не может быть использовано для системного синтеза. Ранжирование диагностических признаков не может быть выполнено с приемлемой точностью. Судить о значимости признаков хі при малых повторах с числом итерации р≤50 (т.е. решения одинаковой задачи бинарной классификации) невозможно. Если мы 50 раз будем заставлять ЭВМ решать одинаковую задачу бинарной классификации 1-й и 2-й группы и при этом каждый раз требовать начального задания весов wio признаков хі из равномерного распределения интервале (0, 1), то будут получаться разные значения (наборы) выходных весов  $w_i$  (i=1, 2, ..., p) для всех признаков.

Это представлено в табл. 3, где нижняя строка показывает вариационный размах по средним для выборки из р итераций для небольшого значения *p*≤50. Легко видеть, что при p=50 (четыре серии по 50 и одна из 200 итераций) интервал из вариаций усредненных значений < $\Delta w$ і> колеблется в пределах w1=0,01 до w2=0,05. Однако, при возрастании числа итераций р до 1000 и более эти интервалы измерения  $<\!\!\Delta w_i\!\!>$  резко уменьшаются до 0,004 (нижний  $w_1$ ) и до 0,03 (верхний  $w_5$ ). Фактически, по некоторым  $w_i$  мы имеем уменьшение вариаций средних весов признаков <∆w оболее чем в 10 раз. Изменения по SSS наблюдаюся в 3-м разряде после запятой при р=1000 (аналогично и для остальных  $w_i$ , кроме  $w_1$ ). С учетом округления (табл. 3) наблюдается изменение  $w_1$  при p=50 только во 2-м знаке после запятой, но в малом диапазоне (0,90-0,91). Если увеличить число итераций до p=1000, то малые колебания будут иметь место уже в 3-м знаке после запятой. Это представлено в табл. 4 и 5. Дальнейшее увеличение р (р≥1000) показывает закономерный сдвиг вариаций значащих цифр после запятой во втором порядке (что и представлено в табл. 5) и т.д. табл. 4 и 5 демонстрируют уменьшение вариационных размахов средних значений от интервала  $(0,074;\ 0,548)$  в табл. 4 до интервала  $(0,004;\ 0,031)$  в табл. 5.

Вариационный размах средних  $<\!\!\Delta w\!\!>\!\!$  при переходе от p=100 к p=1000 уменьшился на 2 порядка!

Таблица 3

Таблица ранжирования 5-ти диагностических признаков с помощью НЭВМ при малых итерациях для сравнения 1-й и 2-й возрастных групп (р≤50)

Нейросети с р≤200=4×50							
Расчеты итераций по выборкам (N≥50)	Д.2	Средние значения весов признаков <w> для координат вектора состояния системы х по наибольшим и наименьшим весам</w>					
	$SIM=<_{W_1}>$	$SIM=<_{W_1}>$ $SSS=<_{W_2}>$ $INB=<_{W_3}>$ $PAR=<_{W_4}>$ $SDNN=<_{W_5}>$					
p=200 j=(1,,200)	0,907 0,671 0,662 0,572 0,50						
p=50 j=(1,,50)	0,901	0,901 0,680 0,646 0,591 0,547					
p=50 j=(50,,100)	0,909	0,909 0,650 0,648 0,544 0,484					
p=50 j=(100,,150)	0,907	0,907 0,685 0,655 0,576 0,482					
p=50 j=(150,,200)	0,911	0,911 0,668 0,699 0,578 0,524					
Интервалы изменений<∆ <i>w</i> i>	0,010	0,035	0,053	0,048	0,065		

Таким образом, идентификация параметров порядка зависит от числа итераций p. С увеличением p мы сдвигаемся вправо после запятой с запаздыванием на k-1 порядок, где  $\kappa$  – число разрядов (нулей) у p). При p=1000 (k=3) мы будем иметь неизменными  $\kappa$ -1=2 порядка после запятой, а при p=104 будет  $\kappa$ -1=3. Повышая p, мы можем получить любое точное значение решения задачи системного синтеза при модельных сравнениях. Характерно, что для всех групп сравнения (1-й со 2-й, 2-й с 3-й и 1-й с 3-й) мы устойчиво имеем признак SIM как главный параметр порядка w=0,91, если использовать НЭВМ. Однако при обычной статистике этого нет. Для 1-й и 2-й групп, например, INB и PAR сильно варьируют, хотя НЭВМ им дает высокие весовые коэффициенты (около 0,6), как и для SSS. Это говорит о разных результатах между стохастикой и НЭВМ. На втором месте находится SSS, но его веса значительно меньше по величине, w=0,683, что значительно ниже SIM. Остальные признаки  $x_i$  не очень значительно различаются (0,651-0,526), и они более выражены для 1-й и 3-й группы (табл. 3), чем (табл. 4 и 5) для 2-й и 3-й групп (для первой пары имеем 0,683 - 0,526). Таким образом, можно сделать вывод, что 1-я группа отличается от 2-й более значимо, чем 2-я от 3-й, но наибольшие отличия мы имеем между 1-й и 3-й группами. Несколько сходная картина имеется и при статистическом сравнении медиан для 1-й и 2-й групп, когда все медианы (кроме SIM) укладываются в интервалах 0,51-0,68. Это существенно отличается от медиан 2-й и 3-й групп, когда их значения укладываются в интервале 0,3-0,35. Парные сравнения с использованием НЭВМ при увеличении числа итераций р дают устойчивый результат во всех группах, но нейроэмулятор даёт более значимое различие между 1-й и 3-й группами.

Очевидно, что использовать НЭВМ для идентификации наиболее значимых диагностических признаков  $x_i$  в режиме разового разделения обучающих выборок невозможно. На каждой j-й итерации мы будем получать разные наборы  $w_{ij}$  и значимость признаков будет хаотически изменяться. Однако, при p>100 мы уже будем наблюдать некоторую стабилизацию весов признаков (табл. 4). Дальнейшее увеличение p до 1000 (табл. 5) и др. даёт нам любую точность измерения  $x_i$ . Очень редко бывает так, как мы получили в нашем примере, когда  $x_1$  сразу стало параметром

порядка (SIM). Чаще получаем  $x_i$  по величинам  $w_{ij}$ , когда значения  $x_i$  находятся рядом и возникает необходимость увеличения числа разрядов в p (переходить от  $10^3$  к  $10^4$  и т.д.). В любом случае число итераций p необходимо увеличивать, иначе ошибки не избежать.

Таблица 4

Таблица ранжирования 5-ти диагностических признаков с помощью НЭВМ при среднем числе итераций для сравнения 1-й и 2-й возрастных групп (р≥100)

Нейросети с р≤400=4×100								
Расчеты итераций по выборкам (N≥100)	для	Средние значения весов признаков <w⊦> для координат вектора состояния системы х₁ по наибольшим и наименьшим весам</w⊦>						
	$SIM=< w_1>$	$SIM=<_{W_1}> SSS =<_{W_2}> INB=<_{W_3}> PAR=<_{W_4}> SDNN=<_{W_5}>$						
p=400 j=(1,,400)	0,908	0,908 0,673 0,667 0,562 0,527						
p=100 j=(1,,100)	0,905	0,905 0,665 0,647 0,568 0,516						
p=100 j=(100,,200)	0,909	0,676	0,677	0,577	0,503			
p=100 j=(200,,300)	0,909	0,658	0,689	0,556	0,548			
p=100 j=(300,,400)	0,910	0,910 0,693 0,656 0,546 0,541						
Интервалы изменений<∆w;>	0,252	0,046	0,143	0,074	0,548			

Таблица 5

Таблица ранжирования 5-ти диагностических признаков с помощью НЭВМ при большом числе итераций для сравнения 1-й и 2-й возрастных групп (р≥1000)

Нейросети с p≤4000=4×1000							
Расчеты итераций по выборкам (N≥1000)	для	Средние значения весов признаков <w⊳ для координат вектора состояния системы х₁ по наибольшим и наименьшим весам</w⊳ 					
$SIM= SSS= INB= PAR= SDNN=$							
p=4000 j=(1,,4000)	0,910	0,683	0,651	0,568	0,526		
p=1000 j=(1,,1000)	0,910	0,683	0,654	0,569	0,523		
p=1000 j=(1000,,2000)	0,912	0,687	0,651	0,561	0,528		
p=1000 j=(2000,,3000)	0,910	0,679	0,653	0,568	0,510		
p=1000 j=(3000,,4000)	0,907	0,681	0,646	0,573	0,542		
Интервалы изменений< $\Delta w$ >	0,004	0,008	0,008	0,013	0,031		

При увеличении числа итераций точность ранжирования будет нарастать и мы всегда добьёмся решения задачи системного синтеза (с любой степенью точности). Метод итераций в работе НЭВМ может быть эффективно использован при решении этих же задач в геронтологии, т.е. при ранжировании значимости диагностических признаков хі. Очевидно, что при сравнении разных групп веса признаков могут изменяться. Так, например, если сравнивать итоги нейрокомпьютинга в 1-й и 2-й группах (табл. 3-5) и 2-й и 3й группах, то первые признаки (параметры порядка) остаются, но вес третьего признака нестабилен. Для 2-й и 3-й групп сравнения w3=0,348 для PAR и в табл. 5 мы имеем w3=0,651 для INB. Получаются и разные диагностические признаки, и разные их веса (отличия почти в 2 раза). Всё это характеризует возрастную динамику изменения всех 5-ти компонент ВСС с возрастом, что количественно представляет изменения функций организма женщин. В табл. 6 мы представили для сравнения веса признаков хі при сравнении 2-й и 3-й возрастных групп, которые в стохастике различаются более значительно, чем 1-я и 2-я группы. Иными словами, группа сравнений на базе НЭВМ получается иной, чем в стохастике и возникает вопрос о точности стохастического метода и целесообразности его использования при сравнении групп процессе системного синтеза, т.е. нахождения наиболее важных диагностических признаков в медицине.

В целом, использование нейроэмуляторов в геронтологии позволяет установить значимость диагностических признаков  $x_i$  и выявить – по каким параметрам наблюдают-

ся наиболее значимые изменения (параметры порядка) с возрастом. В нашем случае таким главным индикатором старения (из 5-ти наблюдаемых) является показатель SIM. При этом мы можем количественно сравнить отличие этого  $x_1$  от остальных  $x_i$ . Например, для пары 2-3 (возрастных групп) отношением SIM/SSS=1/0,35. Всё это составляет основу современной количественной геронтологии, которая должна выйти из качественных сравнений и перейти в статус строгой количественной науки. С помощью НЭВМ мы устраняем обе неопределённости: и первого типа – все f(x) одинаковы, и 2-го типа – хаотические динамики всех  $x_i$  [2-8].

Таблица 6

Расчёт весов 5-ти признаков при сравнеии 2-й и 3-й возрастных групп женщин-ханты с помощью нейроэмулятора при большом числе p итераций (p<4000)

Нейросети с <i>p</i> ≤4000=4×1000								
Расчеты итераций по выборкам (р≥1000)	Средние значения весов признаков <w> для координат вектора состояния системы хі по наибольшим и наименьшим весам</w>							
$SIM=< w_1> SSS =< w_2> PAR =< w_3> SDNN =< w_4> INF$								
p=4000 j=(1,, 4000)	1,000	0,350	0,348	0,326	0,301			
p=1000 j=(1,, 1000)	1,000	0,349	0,343	0,324	0,302			
p=1000 j=(1000,, 2000)	1,000	0,350	0,351	0,327	0,300			
p=1000 j=(2000,, 3000)	1,000	0,349	0,348	0,323	0,299			
p=1000 j=(3000,, 4000)	1,000	0,351	0,350	0,329	0,304			
Интервалы измене- ний < $\Delta w$ >	0,000	0,002	0,007	0,006	0,004			

#### Выводы:

- 1. Проблема системного синтеза в геронтологии требует разработки автоматизированных методов, обеспечивающих реальное ранжирование измеряемых диагностических признаков  $x_i$ . Для систем с непрерывным изменением их параметров  $x_i$  в режиме  $dx/dt\neq0$  использовать статистические методы нецелесообразно для таких целей, т.к. функции распределения измеряемых  $x_i$  (их выборок) непрерывно изменяются.
- 2. Разовое использование нейро-ЭВМ для разделения выборок (задача бинарной классификации) демонстрирует единичный результат (один из миллионов) и не может быть использован в геронтологии и в любых других разделах медицины. Такие единичные сравнения дают ошибочные результаты.
- 3. Для повышения точности ранжирования диагностических признаков  $x_i$  с использованием НЭВМ необходимо увеличивать число итераций (настроек) нейроэмулятора при исходном задании весов признаков  $w_i$ 0 из равномерного интервала (0, 1), т.е. хаотично. При увеличении p до значения  $p=10^k$  мы получим приемлемую точность ранжирования до k-1 значащих цифр после запятой. Геронтологи, занимающиеся идентификацией параметров порядка, должны увеличивать число итераций p для НЭВМ с учётом этого метода расчёта точности задачи системного синтеза. Это касается и других разделов медицины, когда статистика не работает, а НЭВМ и методы ТХС дают четкое различие между изучаемыми группами (пациентами).

### $\Lambda$ итература

- 1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М., Медицина, 1998. 285 с.
- 2. Гавриленко Т. В., Еськов В. М., Хадарцев А. А., Химикова О.И., Соколова А.А. Новые методы для гернотологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 1. С. 30–36.

- 3. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Хадарцев А.А., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Идентификация параметров порядка при женских патологиях в аспекте системного синтеза // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т.5. №3. С. 630–633.
- 4. 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. N2 2. С. 150–152.
- 5. Еськов В.М., Зилов В.Г., Григорьев А.И., Хадарцев А.А. Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т.5.  $N_{23}$ . С. 617–622.
- 6. Еськов В.М., Карпин В.А., Филатов М.А., Филатова О.Е. Философские основания теории патологии: проблема причинности в медицине // Философия науки. 2012. №1(52). С.118–128.
- 7. Еськов В.М., Попов Ю.М., Филатова О.Е. Третья парадигма и представления И.Р. Пригожина и Г. Хакена о сложности и особых свойствах биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 18. № 2. С. 416–418.
- 8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. №8. С. 36–43.
- 9. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев  $\Lambda$ .И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.
- 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. 2011. V. 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. V. 55. No. 9. P. 1096–1101.
- 12. Eskov V.M, Eskov V.V., Filatova O.E., Filatov M.A. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science // Journal of Biomedical Science and Engineering, 2012. Vol. 5. №. 10. P. 602–607.
- 13. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development // *E:CO* 2014 16(2): XX-XX. p. 109–117.

#### References

- 1. Anokhin PK. Kibernetika funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
- 2. Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. Novye metody dlya gernotologii v prognozakh dolgozhitel'stva korennogo naseleniya Yugry. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):30-6. Russian.
- 3. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Khadartsev AA, Chanturiya SM, Shipilova TN. Identifikatsiya parametrov poryadka pri zhenskikh patologiyakh v aspekte sistemnogo sinteza. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(3):630-3. Russian.
- 4. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Problema vybora optimal'nykh matematicheskikh modeley v teorii identifikatsii biologicheskikh dinamicheskikh sistem. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2004;3(2):150-2. Russian.

- 5. Es'kov VM, Zilov VG, Grigor'ev AI, Khadartsev AA. Novye podkhody v teoreticheskoy biologii i meditsine na baze teorii khaosa i sinergetiki. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(3):617-22. Russian.
- 6. Es'kov VM, Karpin VA, Filatov MA, Filatova OE. Filosofskie osnovaniya teorii patologii: problema prichinnosti v meditsine. Filosofiya nauki. 2012;1(52):118-28. Russian.
- 7. Es'kov VM, Popov YuM, Filatova OE. Tret'ya paradigma i predstavleniya I.R. Prigozhina i G. Khakena o slozhnosti i osobykh svoystvakh biosistem [The third paradigm and presentations of I.R. Prigogine and H. Haken about complexity and specific biosystem properties]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;18(2):416-8. Russian.
- 8. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazateley kardiorespiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.
- 9. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev

- SN, Khromushin VAKamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.
- 10. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques. 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):1096-101.
- 12. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE, Filatov MA. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2012;5(10):602-7.
- 13. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development. E:CO 2014 16(2): XX-XX. p. 109-17.

УДК: 537.531 DOI: 10.12737/5890

# НАРУШЕНИЕ ПАТТЕРНОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК HELA ПО СУБСТРАТУ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОЧАСТОТНОГО ИМПУЛЬСНОГО ЭМИ (15 ГЦ)

К.Г. БУНИН\*, Н.Н. ОМЕЛЬЧУК\*\*, Ю.Г. СИМАКОВ\*\*\*

\*МПО «КАМЕНА», М. «Пушкинская», Петровский пер. дом 1/30, оф.№3, г. Москва, Россияб 107031 \*\* Российский Университет Дружбы Народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, к. 403, Москва, Россия, 117198 \*\*\* Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г.Разумовского, ул. Земляной Вал, 73, Москва, Россия, 109004

Аннотация. Эксперимент проведен на линии клеток HeLa, которая является одной из самых известных среди исследователей биологов и медиков, она широко используется в лабораториях для выявления факторов, подавляющих злокачественный рост, а также для испытания и тестирования различных лекарственных веществ. Показано, что после 60 минутного воздействия полем ЭМИ с частотой 15 Гц. от импульсного волнового аппарата «Камена» в культуре раковых клеток происходят морфологические структурные перестройки. Клетки НеLa сжимаются, у них уменьшается контакт с субстратом, а форма становится вытянутой и клинообразной. Помимо этого, под влиянием воздействия импульсным ЭМИ с частотой 15 Гц паттерны (узоры), образованные клетками HeLa, напоминающие «цветок», разрушаются, и клетки хаотично размешаются в культуре. Клетки HeLa, после воздействия полем аппарата «Камены», становятся разно размерными, что позволяет говорить о развитии анизоцитоза, который указывает на понижение устойчивости раковых клеток в культуре к неблагоприятным для них факторам. За этот же период времени в контроле (отсутствие воздействия импульсного ЭМИ) наблюдается только перемещение клеток HeLa относительно темной метки за счет горизонтальной миграции. При этом сжатия клеток и разрушение паттернов, которые первоначально отмечаются в культуре, в виде «цветка» не наблюдается. Выявленный эффект воздействия низкочастотного ЭМИ на морфологию раковых клеток и на паттерны их распределения по субстрату может оказаться важным для терапии злокачественных опухолей. Проведенный нами опытпока не позволяет ответить на вопрос, как долго сохраняется эффект воздействия на раковые клетки человека в культуре и насколько безопасно применение указанного импульсного поля ЭМИ для подавления активности злокачественных клеток.В наших экспериментах наблюдалось повышение клеточной пролиферации в культуре злокачественных клеток. Все это говорит о том, что необходимы дальнейшие исследования выявленного эффекта воздействия низкоинтенсивного импульсного ЭМИ на злокачественные клетки человека в культуре.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, клетки HeLa, аппарат «Камена», модулированные импульсы.

# VIOLATION OF THE PATTERNS OF DISTRIBUTION OF HELA CELLS ON THE SUBSTRATE DURING LOW-FREQUENCY PULSED ELECTROMAGNETIC RADIATION EFFECT (15 HZ)

K.G. BUNIN\*, N.N. OMELCHUK\*\*, YU.G. SIMAKOV \*\*\*

\*ICS "KAMENA", M. "Pushkinskaya", Peter Lane. House 1/30, of.№3, Moscow, Russia, 107031

\*\*Russian Peoples Friendship University, Str. Maclay, d. 6,. 403, Moscow, Russia, 117198

\*\*\*Moscow State K.G. Razumovsky University of Technologies and Management, Str. Ground Val, 73, Moscow, Russia, 109004

Abstract. The experiment was carried out on the cell line HeLa, which is one of the most famous among researchers, biologists and physicians; it is widely used in laboratories to identify factors that inhibit the cancerous growth, as well as for testing and testing of various drugs. It is shown that after 60 minutes of exposure field electromagnetic with a frequency of 15 Hz. from impulse wave of the device "Kamena" in the culture of cancer cells occurs morphological structural adjustment. HeLa cells are compressed and reduced contact with the substrate and form becomes elongated and wedge-shaped. In addition, under the influence of pulsed field electromagnetic with the substrate and form becomes elongated and wedge-shaped.

netic with a frequency of 15 Hz patterns (patterns), formed by HeLa cells resembling a "flower", dissolved, and cells randomly appears in the culture. HeLa cells, after exposure to the field of apparatus "Kameny, become different dimension that allows to speak about the development of anisocytosis, which indicates a decrease in the resistance of cancer cells in culture for them to adverse factors. During the same time period in the control (without effects of pulsed EMR) is observed only move in HeLa cells relatively dark marks due to horizontal migration. This compression cells and destruction of patterns that originally marked in culture, in the form of the "flower", didn't observed. Revealed the effect of low-frequency field electromagnetic on the morphology of cancer cells and on the patterns of their distribution on the substrate may be important for therapy of malignant tumors. This experiment doesn't yet allow by the authors to answer the question: how long the effect on human cancer cells can be maintained in culture and how safe the use of this pulsed field EMR to inhibit the activity of malignant cells. In these experiments, the authors observed an increase in cell proliferation in culture of malignant cells. All of this suggests that further research of revealed effect of low-intensity pulsed electromagnetic radiation on malignant cells in culture is necessary.

Key words: electromagnetic radiation, the cells HeLa, apparatus "Kamena" modulated pulses.

 $\Lambda$ иния клеток HeLa была получена от чернокожей женщины Генриетты  $\Lambda$ акс в 1951 году в США от больной карциномой шейки матки, которая вскоре умерла от рака, но культура ее клеток поддерживается в лабораториях мира до сих пор.

Клетки HeLa, как и все раковые клетки, бессмертны, в них синтезируется теломераза, которая способствует наращиванию теломеров, и эти клетки не подвержены феномену Хейфлика, когда здоровые клетки погибают после 52 делений [1,2].

За последнее время появился ряд сообщений о том, что низкочастотные электромагнитные излучения (ЭМИ) от 8 до 15 Гц подавляют прирост раковых клеток в культуре [3]. При использовании аппарата «Мини эксперт-ДТ» фирмы «ИМЕДИС» в течение 3 дней с интенсивностью 100 мкр Тесла, по 3 мин ежедневно, происходит подавление прироста раковых клеток в культуре на 25%. Идентичные исследования проведены с использованием различных культур раковых клеток при применении других аппаратов с воздействием поля частотой 8 Гц. В данном исследованиивыявлялось воздействие электромагнитного излучения с частотой 15 Гц, идущего от генератора «Камена» [4], на распределение и миграцию клеток HeLa по субстрату (дно пластикового матраца для культивирования). Частота ЭМИ 15 Гц., представляет собой одну из гармоник полей Шумана [5], которые служат основным резонатором для нормальных здоровых клеток большинства организмов на Земле. Выявление отклонений в паттернах распределения клеток по субстрату и их поведение при действии второй гармоники полей Шумана может иметь большое теоретическое и практическое значение, так как эти аномалии воздействуют непосредственно на процессы роста злокачественных опухолей и на образование метастазов в реальных злокачественных опухолях [7-9].

**Цель исследования** – выявить влияние низкоинтенсивных и низкочастотных импульсов ЭМИ на контакт клеток HeLa в культуре, а, следовательно, и на упорядоченное распределение по субстрату, а также на изменение в их площади контакта с субстратом.

**Материалы и методы исследования.** Матрасы с питательной средой и клетками HeLa, привитыми за 3 дня до постановки опыта, помещались дном непосредственно на аппарат «Камена» к контактным электродам.

Исследование проводилось с применением импульсноволнового генератора «Камена», который дает частоту ЭМИ 15 Гц, представляющую собой вторую гармонику полей Шумана. Подаваемые импульсы на кварцевый кристалл генератора волн составляли 100 mV. Спектральная плотность колебаний составляет 0,1 мВ/м и обычно длится около 0,3 сек.

Размеры матраса для культивирования клеток 4,5×8,5 см. соответствовали размерам генератора волн. Экс-

позиция клеток HeLa в поле ЭМИ длилась 60 минут. Состояние культуры исследовалось и фотографировалось до начала воздействия аппарата и через 60 минут (прекращение воздействия аппарата). Клетки HeLa в культуре исследовались только в живом состоянии без применения фиксаторов и красителей с помощью инвертированного микроскопа. У исследователей уже имеется опыт прижизненного изучения оптической плотности клеток линии HeLa [6]. Воздействие поля аппарата осуществлялось через пластиковое дно матраца Кастора (сосуда для культивации клеток) толщиной 0,8 мм, к поверхности дна которого прикреплялись HeLa клетки.

Основными показателямибыли: измерение площади клеток, распластанных по субстрату, миграция клеток в свободные от культуры участки дна матраса и количество клеток, совершивших вертикальную миграцию, которые приобрели шаровидную форму, выклинились из монослоя и притупили к митозу. При этом они остались прикрепленными к распластанным по субстрату клеткам. Клетки HeLa, находящиеся в процессе деления, мы выявляли по округлым очертаниям и по оконтуриванию.

Для фотографирования одних и тех же зон на дне матрасас культурой клеток HeLa применяли прием естественных меток – темные образования и полосы характерной формы, так как через час (время воздействия генератора волн) положение клеток из-за миграции настолько менялось, что он не могли служить ориентиром. На изученных снимках участков культуры, ориентиром выступают либо черный эллипсоид и черная точка, либо характерное расположение клеток вокруг одной клетки в виде «цветка».

Прижизненное микроскопия культуры дает возможность подсчитать изменение средней площади отдельных клеток после воздействия сверхнизкими частотами ЭМИ. Помимо этого появляется возможность определить количество разрушенных паттернов распределения клеток по субстрату в виде «цветка», образованных клетками HeLa при биоконтакте между собой и при совершении горизонтальной миграции при заполнении пустых окон на дне матраса. Наблюдение за состоянием клеток HeLa после воздействия полем аппарата «Камена» вели также через 24 и 72 часа.

В общей сложности было исследовано 5 флаконов для культивации клеток HeLa, в каждом из которых изучали клетки в 3-х полях зрения микроскопа при ув. 40×15, площадью 0,25 мм. В качестве контроля использовали три матраса с культурой, посеянной, как и для опыта, за 3 дня до начала эксперимента. Контрольные матрасы находились в отдалении от генератора электромагнитных волн.

**Результаты и их обсуждение.** Воздействие полем, полученным от генератора волн с частотой 15 Гц., приводит к изменению морфологии клеток HeLa, распластанных по

поверхности дна матраса. В контроле происходит в основном сдвиг структур относительно метки, но паттерны клеточного распределения при этом сохраняются (рис. 1).

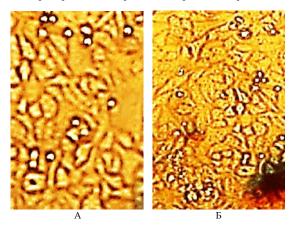
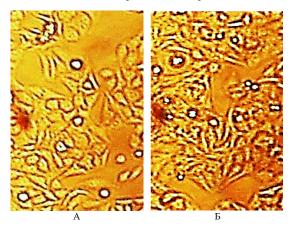


Рис. 1. Контроль. A – до начала эксперимента; Б – тот же участок через 60 минут без воздействия «Камены»

При действии импульсного низкочастотного ЭМИ распределение клеток и их конфигурация меняется настолько, что все паттерны распределения клеток на отмеченном участке становятся неузнаваемыми. Все это указывает на активную горизонтальную миграцию клеток HeLa во время воздействия на них электромагнитным полем с частотой 15 Гц. Одновременно с этим часть клеток округляется, частично теряет адгезию с пластиковым дном матраса и приступает к делению. Один из таких сравнительных вариантов состояния участка культуры клеток HeLa до воздействия импульсами с частотой 15 Гц от аппарата «Камена» и после воздействия представлен на рис. 2.



Puc.~2. Распределение клеток HeLaна отмеченном участке дна матрасапод влиянием импульсного ЭМИ с частотой 15  $\Gamma$ ц. а – до воздействия «Камены»; б – после воздействия аппарата «Камена»

Справа показан тот же участок культуры клеток HeLa после воздействия полем аппарата «Камена» в течение  $60\,\mathrm{минут.}$ 

В качестве ориентира-метки выступает темное пятно с левой стороны рассматриваемого участка дна матраса с культурой клеток HeLa.

На всех снимках в контроле отмечено своеобразное распределение клеток HeLa. Имеется одна центральная клетка, а вокруг нее располагается 8-10 вытянутых клеток. Все это как бы напоминает цветок. Как видно из рис. 2 а, после воздействия ЭМИ, идущего от генератора излучения,

клетки HeLa сильно перемещаются и приобретают вытянутую клиновидную форму (рис. 2. б), пустые окна дна матраса резко сократились за счет горизонтальной миграции в них клеток HeLa. За счет вертикальной миграции, количество делящихся клеток, частично потерявших адгезию с субстратом, увеличилось в два раза по сравнению с контролем и культурой до применения генератора ЭМИ. Многие клетки находятся на стадии поздней телофазы, которая определяется по парам клеток с диаметром в два раза меньшим, чем клетки на остальных фазах митоза.

Исследование состояния клеток HeLa после воздействия волнового электронного импульсно-волнового аппарата «Камена» показывает, что поле аппарата вызывает разрушение основных структур клеток HeLa, похожих на «цветок». Скорее всего, это связно с сокращением контакта клеток с дном матраса за счет сжатия клеток и уменьшения их распластывания по субстрату.

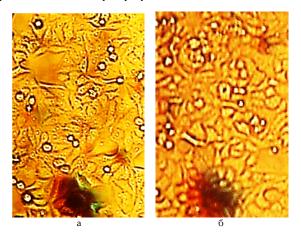
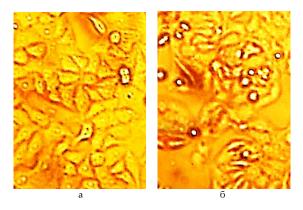


Рис. 3. Разрушение паттернов-«цветов» образованных на субстрате клетками НеLапод влиянием низкочастотного импульсного ЭМИ идущего от аппарата «Камена»: а – до воздействия; б – после воздействия

На рис. 3 а представлен также участок культуры клеток HeLa с крупной меткой внизу до воздействия импульсным волновым генератором ЭМИ В этом случае видны три структуры с центральной клеткой, напоминающие «цветок», а клетки достаточно распластаны по субстрату и готовы при заполнении пустот на дне также образовать структуры напоминающие «цветок». После воздействия низкочастотным импульсным полем ЭМИ в течение 60 минут мы видим совершенно другую картину этого же фрагмента клеточной культуры (рис. 3 б). Все три паттерна в виде «цветка» деструктированы, что говорит о резком возрастании хаотического распределения клеток HeLa по дну матраса. К тому же клетки резко сократили свою площадь и у них более четко проявились контуры, что указывает на повышение возрастания краев клеток над субстратом. У большинства клеток после воздействия низкочастотным импульсным генератором отмечается анизоцитоз.

Далее показан фрагмент газона культуры клеток Hela, где под меткой (черта под углом) расположена хорошо различимая структура в виде «цветка» (рис. 4.а), которая после воздействия импульсным волновым полем генератора «Камена» в течение часа также подвергается разрушению (рис. 4.б). Как и в других случаях, воздействие аппарата «Камена» приводит к сжатию клеток и к резкому возрастанию митозов (шаровидные клетки).



Puc. 4. Разрушение отдельно взятого паттерна-«цветка» (в центре) под влияние импульсного поля «Камены»: а – до применения «Камены»; б – после воздействия полем «Камены».

Таким образом, только один морфологический анализ изменения структуры и контакта живых клеток HeLa под влиянием воздействия импульсно волнового генератора «Камена», позволяет сделать вывод, что низкочастотные и низкоинтенсивные электромагнитные импульсы окончательно нарушают сохранившийся биоконтакт у злокачественных клеток, вызывают их сжатие, и повышают у них митотическую активность.

Для количественной оценки воздействия низкочастотных электромагнитных импульсов (15 Гц.) на увеличение хаотического распределения клеток HeLa по субстрату при культивировании нами были взяты – степень разрушения паттернов клеток в виде «цветка» и сокращение площади распластанных по стеклу клеток. Данные об этих показателях представлены в табл.

Таблица

Изменение структурны у клеток HeLa при воздействии импульсным ЭМИ с частотой 15 Гц от аппарата «Камена» в течение 60 минут (площадь клетки в мкм², паттерн-«цветок» – кол-во шт. на площади 0,25 мм²)

Показатели:	воздейств	ние во время ия полем «Ка- чены»	Наблюдение после воз- действия поля «Камены»		
	30 мин. 60 мин.		24 часа	72 часа	
Средняя площадь клетки (подсчет 1000 клеток, кон- троль)	1585±187	1614±155	15766±205	15694±185	
Паттерны- «цветки» (кон- троль) 10 полей зрения микроско- па	18	16	17	19	
Средняя площадь клетки(подсчет 1000 клеток - опыт)	954*±126	Анизоцитоз	10126*±145	12341*±184	
Паттерны- «цветки» (опыт) 10 полей зрения микроскопа	12	3	5	12	

Примечание: \* – достоверность разности средних площади клеток по критерию Стьюдента; Р≤0,05

Как видно из таблицы, происходит постепенное восстановление нарушенных воздействием поля «Камены» параметров, но к третьим суткам еще сохраняется достоверная разница между контролем и опытом.

Более длительное наблюдение за изменением площади клеток HeLa под воздействием импульсно-волнового ЭМИ затруднено, так какв процессе пролиферации клетки мигрируют из отмеченной исследуемой области.

Заключение. Показано, что после 60 минутного воздействияполем ЭМИ от импульсного волнового аппарата «Камена» в культуре раковых клеток происходят заметно видимые морфологические перестройки. Во-первых, клетки HeLa сжимаются и уменьшают контакт с субстратом, их форма становится вытянутой и клинообразной. Во-вторых, под влиянием воздействия импульсным ЭМИ с частотой 15 Гц паттерны (узоры), образованные клетками HeLa, напоминающие «цветок»,разрушаются, и клетки хаотично размещаются в культуре. Налицо развитие энтропии. Помимо отмеченных эффектов, клетки HeLa, после воздействия ЭМИ, становятся разноразмерными, что позволяет говорить о развитии анизоцитоза, который указывает на понижение жизненной активности раковых клеток в культуре.

За этот же период времени в контрольных культурах, не подвергнутых воздействию импульсного ЭМИ, наблюдается только перемещение клеток HeLa относительно темной метки за счет горизонтальной миграции. Но сжатия клеток и разрушение паттернов в виде «цветка» не наблюдается.

Выявленный эффект воздействия низкочастотного ЭМИ на морфологию раковых клеток и на паттерны их распределения по субстрату может оказаться важным для терапии злокачественных опухолей. Проведенный нами краткосрочный опыт не позволяет пока ответить на вопрос, как долго сохраняется эффект воздействия на раковые клетки человека в культуре и насколько безопасно применение указанного импульсного поля ЭМИ в отношении повышение клеточной пролиферации в культуре злокачественных клеток, которое наблюдается в данных экспериментах. Только дальнейшие эксперименты позволят ответить на эти вопросы.

#### Литература

- 1. Smith V. Wonder Woman. The Life, Death, and Life After Death of Henrietta Lacks, Unwitting Heroine of Modern Medical Science. Posted 4/17/2002.
- 2. Фукуяма Ф. Наше постчеловеческое будущее: последствия биотехнологической революции. М.: «АСТ», 2004. С. 89–92.
- 3. Подчерняева Р.Я., Лопатина О.А., Михайлова Г.Р., Бакланова О.В., Данлыбаева Г.А., Гущина Е.А. Влияние экзогенного частотного воздействия на клеточные линии человека // Клеточные технологии в биологии и медицине, 2008. № 3. С. 161–165.
- 4. Симаков Ю.Г., Бунин К.Г. Изменение деления и адгезии у раковых клеток HeLa при воздействии низкочастотным ЭМИ // Инновации и инвестиции. 2014. №5. С. 209–212.
- 5. Сподобаев Ю.М., Кубанов В.П. Основы электромагнитной экологию. М.: Радио и связь, 2000. 240 с.
- 6. Петров Ю.П., Божокина Е.С., Цупкина И.В. Прижизненное изменение оптической плотности клеток линии HeLa // Цитология. 2013. Т.55. № 9. С .601–608.
- 7. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.
- 8. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. N 4. С. 7–9.
- 9. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Чечеткин А.В. Постоянство непостоянного в тезиограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 4. С. 7–13.

#### References

1. Smith V. Wonder Woman. The Life, Death, and Life After Death of Henrietta Lacks, Unwitting Heroine of Modern

Medical Science. Posted 4/17/2002.

- 2. Fukuyama F. Nashe postchelovecheskoe budushchee: po-sledstviya biotekhnologicheskoy revolyutsii. Moscow: «AST»; 2004. Russian.
- 3. Podchernyaeva RYa, Lopatina OA, Mikhaylova GR, Baklanova OV, Danlybaeva GA, Gushchina EA. Vliyanie ekzogennogo chastotnogo vozdeystviya na kletochnye linii cheloveka. Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine. 2008;3:161-5. Russian.
- 4. Simakov YuG, Bunin KG. Izmenenie deleniya i adgezii u rakovykh kletok HeLa pri vozdeystvii nizkochastotnym EMI. Innovatsii i investitsii. 2014;5:209-12. Russian.
- 5. Spodobaev YuM, Kubanov VP. Osnovy elektromagnitnoy ekologiyu. Moscow: Radio i svyaz'; 2000. Russian.
- 6. Petrov YuP, Bozhokina ES, Tsupkina IV. Prizhiznennoe izmenenie opticheskoy plotnosti kletok linii HeLa. Tsi-

tologiya. 2013;55(9):601-8. Russian.

- 7. Kidalov VN, Khadartsev AA. Teziografiya krovi i biologicheskikh zhidkostey / Pod red. A.A. Khadartseva. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2009. Russian.
- 8. Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinergetiki [Cell' technologies from synergy point of vien]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;4:7-9. Russian.
- 9. Kidalov VN, Khadartsev AA, Bagautdinov ShM, Chechetkin AV. Postoyanstvo nepostoyannogo v teziogrammakh preparatov krovi (k standartizatsii issledovaniy kristallizatsii biologicheskikh zhidkostey) [Constancy changeable in tesiogramms preparations of blood (to standardization of researches of crystallization of blood)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;4:7-13. Russian.

УДК: 612.1+612.17]:613.71-073.96

DOI: 10.12737/5891

#### ФАЗОВЫЙ ПОРТРЕТ ОДНОКАНАЛЬНОЙ ЭКГ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

#### Е.Н. МИНИНА\*, Л.С. ФАЙНЗИЛЬБЕРГ\*\*

\* Таврический Национальный Университет имени В.И. Вернадского, пр. В.И.Вернадского, д.4, г.Симферополь, Республика Крым, 295000 \*\* Международный научно-учебный центр информационных технологийи систем НАН и МОН Украины, пр. академика Глушкова, д.42, г. Киев, Украина, 04214

**Аннотация.** Для изучения и моделирования динамики поведения сложных медико-биологических систем все большее внимание привлекают методы теории хаоса и синергетики. Эти методы дают возможность адекватно раскрыть и проанализировать механизмы функционирования живой сложноорганизованной системы, рассматривая фазовые траектории в пространстве состояний. При этом различные подходы к изучению поведения биологической системы в фазовом пространстве, могут «порождать» отдельные диагностические признаки, которые не дублируются другими способами анализа, а дополняют друг друга.

Установлено, что оригинальные признаки фазового портрета одноканальной ЭКГ, которые автоматически вычисляются аппаратно-программным комплексом  $\Phi$ AЗАГРА $\Phi$ ® с пальцевыми электродами, несут дополнительную диагностическую ценность при количественной оценке уровня функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, а так же имеют практическую значимость в дифференциальной диагностике функционального состояния и резервов сердечно-сосудистой системы у различных контингентов населения при скрининг-исследованиях, в клинической практике и спортивной медицине. Было выявлено, что оригинальные признаки фазового портрета одноканальной ЭКГ  $\beta \tau$ , среднеквадратического отклонения  $\beta \tau$ ,  $S\tau \tau$ ,  $\alpha c \rho s \tau$  и  $\alpha c \rho s$  достоверно различаются в группах с разным уровнем функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и несут дополнительную диагностическую ценность. Динамика изменения признаков фазового портрета одноканальной ЭКГ при ступенчато возрастающей нагрузке количественно отражает различия уровня функциональных резервов и направленность компенсаторных и адаптационных процессов.

Ключевые слова: фазовый портрет, одноканальная ЭКГ, аппаратно-программный комплексе ФАЗАГРАФ.

## PHASE PORTRAIT OF SINGLE-CHANNEL ECG IN ASSEESSMENT OF FUNCTIONAL RESERVES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

E.N. MININA\*, L.S. FAINZILBERG\*\*

\*Tauride National V.I. Vernadsky University, Vernadsky av. 4, Simferopol, Republic of Crimea, 295000
\*\*International Research and Training Center for Information Technology and Systems, NAS and MES of Ukraine,
Academician Glushkov av., 42, Kiev, Ukraine, 04214

**Abstract.** To study and simulate of dynamic behavior of complex biomedical systems the methods of chaos theory and synergetics are used. These methods provide an opportunity to adequately disclose and analyze the mechanisms the functioning of a living complex system, considering the phase trajectory in the state space. When various approaches to the study of the behavior of biological systems in phase space, can "produce" separate diagnostic characteristics that didn't duplicated by other methods of analysis, and complement each other.

Found that the original features of the phase portrait of single-channel ECG device that can be computed by appliance "FAZAGRAF®" with finger electrodes have an additional diagnostic value in quantifying the level of functional reserves of the cardiovascular system, and also have practical significance in the differential diagnosis of functional status and reserves cardiovascular system in different populations in screening studies in clinical practice and sports medicine.

It was found that the original characteristics of the phase portrait single-channel ECG:  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{QRS}$  and  $\sigma_{QRS}$ , and significantly different in the groups with different levels of functional reserves of the cardiovascular system and have additional diagnostic value. Dynamics of changes in the characteristics of the phase portrait single channel ECG with stepwise increasing load quantitatively reflects the differences in the level of functional reserves and orientation of compensatory and adaptive processes.

Key words: phase portrait, single-channel ECG, the hardware-software complex FASEGRAPH.

В настоящее время для изучения и моделирования динамики поведения сложных медико-биологических систем все большее внимание привлекают методы теории хаоса и синергетики [1-3,11-13]. Эти методы дают возможность адекватно раскрыть и проанализировать механизмы функционирования живой сложноорганизованной системы, рассматривая фазовые траектории в пространстве состояний [4]. При этом, согласно [1,10], различные подходы к изучению поведения биологической системы в фазовом пространстве, могут «порождать» отдельные диагностические признаки, которые не дублируются другими способами анализа, а дополняют друг друга. Именно поэтому наиболее актуальны новые подходы к анализу и интерпретации ЭКГ, которые принципиально не могут быть реализованы без компьютерной обработки.

Оригинальный подход к компьютерному анализу и интерпретации ЭКГ разработан в Международном научноучебном центре информационных технологий и систем НАН и МОН Украины и реализован в аппаратно-программном комплексе ФАЗАГРАФ®, который выпускается серийно. Этот подход основан на переходе от скалярного представления одноканальной ЭКГ z(t), регистрируемой во временной области, к векторному представлению в виде фазового портрета в координатах z(t),  $\dot{z}(t)$ , где  $\dot{z}(t)$  – первая производная сигнала об электрической активности сердца [8].

**Цель исследования** – выявить диагностическую ценность оригинальных параметров, характеризующих фазовый портрет ЭКГ первого стандартного отведения, при количественной оценке функционального состояния сердечнососудистой системы у лиц с различным уровнем функциональных резервов.

Материалы и методы исследования. Модельные эксперименты, проведенные с использованием генеративной модели порождения искусственной ЭКГ реалистической формы [8], показали, что диагностические признаки ЭКГ более выразительно проявляются при отображении сигнала в фазовых координатах  $z(t),\dot{z}(t)$  , чем во временной области z(t) (рис. 1). При нормальной форме ЭКГ на фазовом портрете, подобно векторкардиограмме, отображаются три петли, соответствующие зубцам Р, Т и комплексу QRS (рис. 1, a). Заметим, что в отличие от традиционной векторкардиограммы, отображающей сигналы от нескольких ортогональных отведений, фазовый портрет порождается сигналом одного отведения, например, первого стандартного отведения. При патологическом (широком и глубоком) зубце Q фазовый портрет разворачивается (рис. 1, б). Плоский (рис. 1, в), отрицательный (рис. 2, г), чрезмерно высокий (рис. 1, д) или асимметричный (рис. 1, e) зубец T вызывает адекватные изменения размера и ориентации соответствующей петли на фазовом портрете. Характерный сдвиг вниз (рис. 1, ж) при депрессии или вверх (рис. 1, 3) при элевации сегмента S-T претерпевает соответствующий фрагмент фазового портрета.

Для повышения достоверности результатов диагностики предлагается ряд дополнительных признаков фазового портрета одноканальной ЭКГ (рис. 2, а), в том числе: параметр  $\sigma_{\it QRS}$  рассеивания точек фазовых траекторий, угол

 $\alpha_{QRS}$  ориентации усредненной фазовой траектории, показатель  $S_{TR}$ , представляющий собой отношение площадей петель зубца T и комплекса QRS усредненной фазовой траектории, параметр  $\beta_T$  симметрии фрагмента реполяризации усредненной фазовой траектории относительно оси  $\dot{z}=0$ .

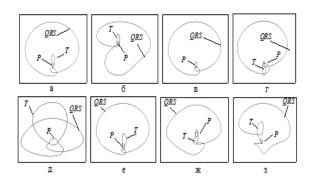
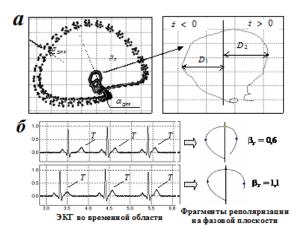


Рис. 1. Характерные изменения формы фазового портрета одноканальной ЭКГ

Важно заметить, что диагностически ценные изменения значений показателя  $\beta_T$ , характеризующего симметрию фрагмента реполяризации ЭКГ (T-зубца) на фазовой плоскости, почти незаметны при отображении ЭКГ во временной области (рис. 2 б).



*Рис.* 2. Дополнительные признаки ЭКГ в фазовом пространстве (а); ЭКГ с низким (вверху) и высоким (внизу) значениями показателя  $eta_T$  (б)

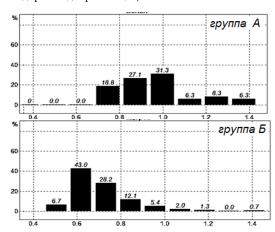
Хотя диагностическая ценность анализа симметрии T-зубца давно уже обсуждалась в работах кардиологов, нам неизвестны другие электрокардиографы, которые позволяли бы автоматически измерять  $\beta_T$ , по-видимому, из-за сложностей оценки такого показателя по реальным ЭКГ, искаженных помехами разного типа.

В исследованиях принимали участие 575 человек 7-76 лет, разделённые на две группы: группа А – с кардиологической патологией (n=125) и группа Б – условно эдоровые (n=450), из них 98 детей, 85 спортсменов и 262 не спортсмена. Регистрацию и анализ ЭКГ в фазовом пространстве с

определением параметров  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{QRS}$  и  $\sigma_{QRS}$ , а так же среднеквадратического отклонения (СКО)  $\beta_T$  проводили с помощью комплекса ФАЗАГРАФ®. Комплекс предоставлял также информацию о параметрах кардиоинтервалографии: амплитуда моды (АМо,%), индекс напряжения (ИН, ед), коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF, %) и другие.

У студентов и спортсменов дополнительно производили измерения после ступенчато возрастающей физической нагрузки. В продолжение нагрузочного теста измеряли параметры кардиогемодинамики с помощью метода импедансной реографии с использованием прибора Reo Com Standart. Анализировали частоту сердечних сокращений (ЧСС, ед), ударный индекс (УИ, ед), систолическую (Ас, мВ) и диастолическую (Ад, мВ) амплитуды. Вычисляли диастолический индекс (DI, ед.) по формуле DI = Aд / Ас. При помощи компьютерного ЭКГ-комплекса «Cardiolife» (Харьков) параллельно регистрировалась также ЭКГ в 12 отведениях. Анализ экспериментальных данных проводилась с помощью пакета STATISTICA-6.0.

Результаты и их обсуждение. 1) Показатель  $\beta_T$ , характеризующий симметрию зубца Т. Статистическая обработка данных в группах А и Б показала (рис. 3), что оптимальная граница физиологической нормы показателя  $\beta_T$  определяется неравенством  $\beta_T \leq 0,72$  ед.. Этот результат хорошо согласуется с ранее полученными результатами исследований [9], проведенными на двух группах испытуемых (441 больных с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца по результатам коронароангиографии и 387 здоровых добровольцев).



 $\it Puc.3$ . Условные распределения показателя  $\,\beta_{\it T}\,$  фазового портрета одноканальной ЭКГ в группах A и Б

Таблица 1

## Показатели $\beta T$ и сердечного ритма в группах с различным уровнем функциональных резервов, (x $\pm$ Sx), n=143

	Тренированные	Нетренированные			
	трепированные	Возраст, лет			
Показатели	Спортсмены 20-25 лет, (n=35)	20-25 (n=43)	30-35 (n=30)	50-55 (n=35)	
βт, ед.	0,52±0,09	0,78±0,08*	0,89±0,09***	1,01±0,10***	
AMo, %	25,5±5,3	27,4±2,5	43,1±3,3*	53,3±1,2**	
LF/HF, ед.	0,6±0,2	0,9±0,2	1,9±0,5**	2,2±1,2***	
ИН, ед.	34,5±10,2	54,2±15,1	184,1±30,1***	298,8±60,1***	

Примечание: \* – различия показателей достоверны по сравнению со спортсменами (p<0,05); \*\* – (p<0,01); \*\*\* – (p<0,001)

Установлено также, что в межсоревновательный период у спортсменов высокой квалификации (не зависимо от вида спорта) показатель симметрии зубца Т находится в диапазоне 0,45-0,60 ед., что сопровождается сниженными значениями амплитуды моды ритмограммы (Амо) и преобладанием парасимпатического звена регуляции по коэффициенту вагосимпатического баланса (табл.1).

Из табл. 1 видно, что при увеличении возраста напряжение механизмов регуляции и их централизация с преобладанием симпатических влияний по показателям LF/HF и ИН сопровождались достоверным увеличением показателя  $\beta \tau$ . Вероятно, возрастные компенсаторно-приспособительные изменения приводят к истощению функционального резерва и повышению степени напряжения регуляторных систем, что значительно повышает «цену адаптации». Молодые, но не занимающиеся спортом исследуемые, характеризовались лишь незначительным повышением значений  $\beta \tau$  относительно нормы, но достоверно (p<0,05) превышали показатели  $\beta \tau$  в группе спортсменов того же возраста на 50,0%.

На основании ранжирования 125 исследуемых по принципу оптимальности весо-ростовых отношений, было выявлено, что увеличение массы тела более чем на 10 кг (индекс Кетле $\ge$ 31 ед.) в группе старше 40 лет приводит к достоверному (р<0,01) увеличению  $\beta_T$  на 28,5 % относительно функциональной нормы [5].

Для количественной оценки уровня функциональных резервов, в том числе и миокарда, у спортсменов в различные тренировочные периоды нами в группе спортсменовфутболистов 19-22 лет была проанализирована динамика показателя  $\beta_T$  в межсоревновательный период до и после восстановительных мероприятий в покое и после тренировочной нагрузки (табл. 2). Как видно из таблицы, показатель  $\beta_T$  количественно отражал эффективность проведенных реабилитационных процедур.

Таблица 2

Изменения показателя симметрии зубца Т ( $eta^{\scriptscriptstyle T}$ ) у спортсменов 19-22 лет в различные периоды спортивной деятельности в покое и после тренировочной нагрузки, (x±Sx), n=50

Ν	VΩ	Условия	Покой	После нагрузки
	1	В конце соревновательного периода до реабилитации	0,698±0,042	0,765±0,035*
2	2	После реабилитации в межсоревновательный период	0,530±0,025	0,649±0,032*
		Достоверность (1-2)	p<0,001	p<0,05

Примечание: \* – различия показателей достоверны по сравнению с покоем (р<0,05)

Исследование динамики изменения показателя  $\beta_T$  при ступенчато-ворастающей нагрузке показали, что в группах юношей с разным уровнем тренированности и функциональных резервов был зафиксирован различный его прирост. Как видно из табл. 3, показатель  $\beta_T$  в группе студентов, не занимающихся спортом, как в покое, так и на каждой ступени нагрузочного теста и в периоде восстановления значительно (р<0,05) превышал показатели группы спортсменов-футболистов, а по окончании теста увеличился в среднем в 1,5 раза (р<0,001).

При этом в группе лиц, не занимающихся спортом, более выраженный рост сопровождался более низкими значениями УИ (p<0,01) и DI (p<0,01), причем выявлена высокая степень взаимосвязи показателей DI и  $\beta_T$ , (r=0,78, p<0,05), что свидетельствовало о прогностической ценности  $\beta_T$ 

для определения диастоло-систолических взаимоотношений, отражающихся на функциональных резервах миокарда.

Интересно отметить, что в качестве критерия эффективности приспособительных механизмов может использоваться не только само значение  $\beta_T$ , вычисленное по усредненной фазовой траектории, но и вариабельность этого показателя на последовательности из N сердечных циклов, которую отражает среднеквадратическое отклонение, автоматически вычисляемое комплексом  $\Phi$ A3AГРА $\Phi$ ®. Так в группе спортсменов размах СКО  $\beta_T$ , характеризующий электрическую неоднородность и нестабильность миокарда, находился в пределах 0,052±0,005 ед., в то время как у лиц, которые не занимались спортом СКО  $\beta_T$  было выше на 52,5% (р<0,05). При этом у пациентов с кардиологической патологией этот показатель превышал показатели спортсменов в два раза (р<0,01).

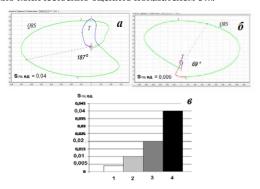
Динамика изменения показателей функционального резерва миокарда в группах юношей 19-20 лет с разным уровнем тренированности, (x±Sx), n=93

Показа-					Условия			
тели		покой	50 Bt	100 Bt	150 Bt	200 Bt	250 Вт	BOCCT
ЧСС,	н	71,5±3,1	83,0±2,9	97,0±3,5	134,1±3,2	151±3,1	172±4,1	111,4±3,2
уд/мин	С	58,7±3,5**	63,4±3,1***	73,5±2,1***	90,1±2,5**	116,3±3,5***	132,1±3,0***	69,6±2,1***
ρ	н	0,69±±0,04	0,72±0,04	0,79±0,05	0,87±0,08	0,99±0,04	1,10±0,05	0,79±0,05
$\beta_T$ ,ед	С	0,62±0,09*	0,65±0,09*	0,67±0,09*	0,72±0,08*	0,80±0,05***	0,93±0,07*	0,69±0,07*
VIII o .	н	29,1±4,1	34,6±4,8	33,4±4,9	34,1±5,2	34,2±4,8	31,1±3,9	23,9±3,2
УИ,ед.	С	56,6±4,0***	60,1±3,1***	57,1±6,1***	55,7±5,5***	51,4±4,9**	50,0±4,1***	51,8±4,1***
DI a.	н	0,40±0,01	0,40±0,01	0,41±0,01	0,37±0,03	0,35±0,01	0,33±0,01	0,4±0,01
DI, ед	С	0,59±0,01***	0,59±0,01***	0,60±0,01***	0,57±0,01***	0,54±0,01***	0,49±0,01***	0,61±0,01***

Примечание: н – не спортсмены, (n=43), с – спортсмены, (n=50), \* – различия показателей достоверны по сравнению с группой 1 (p<0,05); \*\* – (p<0,01), \*\*\* – (p<0,001)

Таким образом, показатель симметрии зубца T фазового портрета одноканальной ЭКГ и его вариабельность – новые информативные биомаркеры срочной и долговременной адаптации миокарда.

2) Показатель  $S_{TR}$ , характеризующий отношения площадей петель зубца T и комплекса QRS. Площади петель комплекса QRS и зубца T фазового портрета ЭКГ на плоскости  $z(t),\dot{z}(t)$  связаны с электрофизиологическими процессами в отделах миокарда и, подобно векторкардиограмме, косвенно несут информацию об объёмном представлении процесса распространения волны возбуждения в соответствующих отделах миокарда. Поэтому оптимальность электрической активности миокарда в течение сердечного цикла можно количественно оценить показателем  $S_{TR}$ .



Puc. 4. Показатель  $S_{TR}$  у различных категорий обследованных: а – спортсмен 20 лет; б – пожилой мужчина с диагнозом ИБС 72 лет; в – диапазоны распределения значений показателя  $S_{TR}$  у контингентов с различными резервами міокарда Примечание: достоверность различий в подгруппах: 1-2 ( p < 0,05 ); 1-4 ( p < 0,01); 2-3 ( p < 0,05); 2-4 ( p < 0,001); 3-4 ( p < 0,001)

На рис. 4 представлены примеры различных соотношений площадей петли T и комплекса QRS у спортсмена 20 лет (а) и пожилого мужчины 72 лет (б), а так же диапазоны распределения значений показателя  $S_{TR}$  у контингентов с различными резервами миокарда (в), в том числе в nodгруппе 1 (21 человек) – пациенты с острой кардиальной патологией, nodгруппе 2 (77 человек) – пациенты с хронической кардиальной патологией, nodгруппе 3 — условно здоровые студенты 20-22 лет и nodгруппе 4 – спортсмены высокой квалификации (футболисты и боксёры возраста 20-27 лет).

Статистический анализ взаимосвязей  $S_{TR}$  с параметрами кардиоинтервалографии у обследуемых в различных возрастных группах и с различным уровнем функциональных резервов (табл. 4), показал, что этот показатель отражает направленность регуляторных и компенсаторных

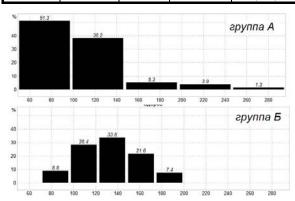
процессов и может использоваться как дополнительный критерий в дифференциальной диагностике функционирования миокарда.

3) Показатель  $\alpha_{QRS}$ , характеризующий угол ориентации фазового портрета. На основании статистической обработка данных в группах A и Б (рис. 5), обнаружена взаимосвязь показателя  $\alpha_{QRS}$  с электрофизиологическим состоянием миокарда: уменьшение значений показателя  $\alpha_{QRS}$  косвенно свидетельствует об уменьшении электропозитивных элементов миокарда, а увеличение – о расширении резервных возможностей.

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи  $S_{TR}$  в группах с различным уровнем функциональных резервов, n=231

	Условия							
Показатель	Школьники 7-16 лет (n=98)	Студенты 20-22 лет (n=43)	Спортсмены 20-25 лет (n=50)	Кардиол. больные 55-76 лет (n=125)				
	ИН, ед	HF, %	ИН, ед	НҒ, %, ИН, ед				
Sтг, ед	0,65	0,56	- 0,72	Отсутствует				

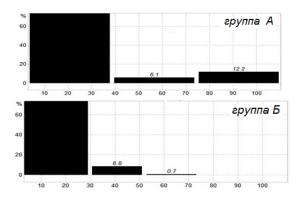


 $\it Puc.5.$  Условные распределения показателя  $\it lpha_{\it QRS}$  фазового портрета одноканальной ЭКГ в группах A и Б

Сопоставление данных 12-канальной ЭКГ-диагностики и результатов комплекса ФАЗАГРАФ® позволили обнаружить высокую степень корреляции r=0.659 (p<0.001) между направлением  $\alpha_{\textit{ЭОС}}$  электрической оси сердца и углом ориентации  $\alpha_{\textit{QRS}}$  фазового портрета ЭКГ первого отведения. Указанная зависимость может быть описана линейным уравнением регрессии  $\alpha_{\textit{ЭОС}}$  = 0,49339  $\alpha_{\textit{QRS}}$  =11,95811 [6].

Важно отметить, что в конце нагрузочного тестирования наблюдались достоверные различия (p<0,05) в приросте значения угла  $\alpha_{QRS}$  у спортсменов и у лиц, не занимающихся спортом, что подтверждает гипотезу о том, что этот показатель несет информацию не только об антропометрических особенностях испытуемого, но и о функциональном состоянии его сердечно-сосудистой системы.

4) Показатель  $\sigma_{QRS}$ , характеризующий величину разброса фазовых траекторий ЭКГ. Проведенные исследования показали, что показатель  $\sigma_{QRS}$ , характеризуя хаотичность механизмов сердечной деятельности, несет дополнительную информацию об оптимальности управления ее функциональным состоянием (рис. 6).



 $\it Puc.6.$  Условные распределения показателя  $\,\sigma_{\it QRS}\,$  фазового портрета одноканальной ЭКГ в группах  $\it A$  и  $\it B$ 

Обнаружено, что при нарастании нагрузки у спортсменов наблюдаются «волнообразное» изменение средних значений показателя  $\sigma_{\it QRS}$ , в то время, как у лиц, не занимающихся спортом, параметр  $\sigma_{\it QRS}$  увеличивался монотонно. Вероятно немонотонный характер изменений показателя  $\sigma_{\it QRS}$  у тренированных людей обусловлен более совершенной системой регуляции кардиогемодинамики, характеризуемой оптимальным вовлечением различных, в том числе и поисковых, механизмов управления.

Было выявлено, что независимо от пола у детей до 12 лет наблюдается более широкий диапазон  $\sigma_{QRS}$ , в среднем на 22,5% (p<0.05) превышающий показатели взрослого человека, что скорее всего обусловлено преобладанием процессов самоорганизации в развивающемся детском организме.

В табл. 5 представлены результаты оценки парных корреляций показателя  $\sigma_{\mathit{QRS}}$  с показателем мощности высокочастотных компонент  $\mathit{HF}$  массива нормальных  $\mathit{R-R}$ -интервалов сердечного ритма. Приведенные результаты подтверждают, что при успешной адаптации влияние парасимпатической части нервной системы проявляется отрицательными корреляционными зависимостями с показателем  $\sigma_{\mathit{QRS}}$ , в то время как у пациентов с кардиологической патологией активизация парасимпатического влияния приводит к увеличению этого показателя или проявляется отсутствием взаимосвязей при хронической патологическом процессе.

Примечательно также, что при увеличении внешней нагрузки у мужчин-спортсменов прирост показателя  $\sigma_{\it QRS}$ , превышал прирост ЧСС, а у женщин-спортсменок наблюдалась противоположная тенденция, в то время как у лиц, которые не занимаются спортом, независимо от их пола,

прирост ЧСС при нарастании внешней нагрузки превышал прирост показателя  $\sigma_{ORS}$  [7].

Таблица 5

Корреляционные взаимосвязи показателя  $\sigma_{\it QRS}$  с высокочастотной компонентой регуляции сердечного ритма в группах с разным уровнем функциональных резервов, n=130

Условия	$\sigma_{\it QRS}$ - $\it HF$
Спортсмены в межсоревновательный период (n = 50)	-0,59
Кардиологические больные с острой патологией (n = 30)	0,66
Кардиологические больные с хронической патологией (n = 50)	отсутствует

Таким образом, показатель  $\sigma_{QRS}$  может использоваться как дополнительный предиктор адекватности «степени хаотичности» функционирования сердечно-сосудистой системы с учётом её уровня развития, гендерных и индивидуальных особенностей организма.

#### Выводы:

- 1. Оригинальные признаки фазового портрета одно-канальной ЭКГ  $\beta_T$ , СКО  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{QRS}$  и  $\sigma_{QRS}$  достоверно различаются в группах с разным уровнем функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и несут дополнительную диагностическую ценность.
- 2. Динамика изменения признаков фазового портрета одноканальной ЭКГ при ступенчато возрастающей нагрузке количественно отражает различия уровня функциональных резервов и направленность компенсаторных и адаптационных процессов.
- 3. Признаки фазового портрета, автоматически вычисляемые аппаратно-программным комплексом ФАЗАГРАФ®, имеют практическую ценность в дифференциальной диагностике функционального состояния и резервов сердечно-сосудистой системы у различных контингентов населения и могут быть использованы при скринингисследованиях, в клинической практике и спортивной медицине.

#### Литература

- 1. Анищенко В.С., Вадивасова Т.Е., Астахов В.В.; под ред. Анищенко В.С. Нелинейная динамика хаотических и стохастических систем. Фундаментальные основы и избранные проблемы. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1999.
- 2. Еськов В.М., Хадарцев А.А., ГУДК:ов А.В., ГУДК:ова С.А., ГУДК:ова Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 38–42.
- 3. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5. № 3. С. 617–622.
- 4. Мезенцева  $\Lambda$ .В., Перцов С.С. Математический анализ амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма: Монография. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2012.
- 5. Минина Е.Н. Анализ волны Т ЭКГ в фазовом пространстве в определении функциональных резервов миокарда // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. 2013. №26(65). С. 148–153.
- 6. Файнзильберг Л.С., Минина Е.Н. Исследование диагностической ценности угла ориентации фазового портрета одноканальной ЭКГ как индикатора функционального состояния миокарда // Клиническая информатика и телемедицина. 2013. №9(10). С. 33–42.

- 7. Файнзильберг Л.С., Минина Е.Н. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы по величине разброса фазовых траекторий одноканальной ЭКГ // Кибернетика и вычислительная техника. 2014. № 175. С. 5–19.
- 8. Файнзильберг Л.С. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. Киев: Освита Украины, 2013.
- 9. Файнзильберг Л.С. Новая информационная технология обработки ЭКГ для выявления ишемической болезни сердца при массовых обследованиях населения // Управляющие системы и машины. 2005. №3. С. 63–71.
- 10. Хадарцев А.А. Теоретические основы новых медицинских технологий // Вестник Международной академии наук (Русская секция). 2006. №1. С. 22–28.
- 11. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Честнова Т.В. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики // ВНМТ (электронный журнал). 2011. № 1. URL: http://medtsu.tula.ru /VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf
- 12. Яшин А. А. Живая материя. Физика живого и эволюционных процессов. М.: ЛКИ, 2010.
- 13. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5. № 3. С. 617–623.

#### References

- 1. Anishchenko VS, Vadivasova TE, Astakhov VV; pod red. Anishchenko V.S. Nelineynaya dinamika khaoticheskikh i stokhasticheskikh sistem. Fundamental'nye osnovy i izbrannye problemy. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta; 1999. Russian.
- 2. Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Gudkova LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpre-tatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;(1):38-42. Russian.
- 3. Es'kov VM, Zilov VG, Khadartsev AA. Novye podkhody v teoreticheskoy biologii i meditsine na baze teorii khaosa i sinergetiki. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006. T. 5. N2 3. S. 617-22.

- 4. Mezentseva LV, Pertsov SS. Matematicheskiy ana-liz amplitudno-vremennoy uporyadochennosti serdechnogo ritma: Monografiya. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligra-fist»; 2012. Russian.
- 5. Minina EN. Analiz volny T EKG v fazovom prostranstve v opredelenii funktsional'nykh rezervov miokarda. Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. 2013;26(65):148-53. Russian.
- 6. Faynzil'berg LS, Minina EN. Issledovanie diagnosticheskoy tsennosti ugla orientatsii fazovogo portreta odnokanal'noy EKG kak indikatora funktsio-nal'nogo sostoyaniya miokarda. Klinicheskaya informatika i telemeditsina. 2013;9(10):33-42. Russian.
- 7. Faynzil'berg LS, Minina EN. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy po velichine razbrosa fazovykh traektoriy odnokanal'noy EKG. Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika. 2014.175:5-19. Russian.
- 8. Faynzil'berg LS. Komp'yuternaya diagnostika po fazovomu portretu elektrokardiogrammy. Kiev: Osvita Ukrainy; 2013. Russian.
- 9. Faynzil'berg LS. Novaya informatsionnaya tekhnologiya obrabotki EKG dlya vyyavleniya ishemicheskoy bolezni serdtsa pri massovykh obsledovaniyakh naseleniya. Upravlyayushchie sistemy i mashiny. 2005;3:63-71. Russian.
- 10. Khadartsev AA. Teoreticheskie osnovy novykh meditsinskikh tekhnologiy. Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk (Russkaya sektsiya). 2006;1:22-8. Russian.
- 11. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vesonik novykh meditsinchuikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2011 [cited 2011];1:[about 4 p.] Russian. Available from: medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf
- 12. Yashin AA. Zhivaya materiya. Fizika zhivogo i evolyutsionnykh protsessov. Moscow: LKI; 2010. Russian.
- 13. Es'kov VM, Zilov VG, Khadartsev AA. Novye podkhody v teoreticheskoy biologii i meditsine na baze teorii khaosa i sinergetiki. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(3):617-23. Russian.

УДК: 61 DOI: 10.12737/5892

#### МЕДИЦИНА И ТЕОРИЯ ХАОСА В ОПИСАНИИ ЕДИНИЧНОГО И СЛУЧАЙНОГО

В.М. ЕСЬКОВ, В.В. ЕСЬКОВ, Л.Б. ДЖУМАГАЛИЕВА, С.В. ГУДК:ОВА

ГБОУ ВПО «Сургутский Государственный Университет», проспект Ленина, 1, г. Сургут, Россия

**Аннотация.** Представлены три подхода (детерминистский, стохастический и хаотический-самоорганизационный) в изучении биомедицинских систем. Показывается, что сложные биосистемы невозможно описывать в рамках детерминизма и стохастики из-за непрерывного изменения параметров  $x_i$  всего вектора состояния таких систем x=x(t). Главное отличие детерминистских и стохастических систем от хаотических-самоорганизующихся заключается в непрерывном хаотическом движении x(t) в фазовом пространстве состояний. Представлен комплекс объектов, которые авторы исследуют последние 30 лет и которые соответствуют системам третьего типа. Выделены особенности персонифицированной (индивидуализированной) медицины, которая отрицает возможность идентификации состояния организма человека по одному измерению (точке в фазовом пространстве). Это связано с тем, что в интервалах изменения  $x_i$  мы имеем равномерное распределение x(t), что выражается в непрерывном изменении функций распределения f(x) для разных дискретных интервалов регистрации x(t) по всем  $x_i$ . Высказывается утверждение о схожей динамике поведения нейронных сетей мозга и работы нейроэмуляторов, которая заканчивается определённостью в размерах объёмов квазиаттракторов.

Ключевые слова: детерминизм, стохастика, хаос, персонифицированная медицина, квазиаттрактор.

#### MEDICINE AND THE CHAOS THEORY IN DESCRIPTION OF INDIVIDUAL AND PARTICULAR

V.M. ESKOV, V.V. ESKOV, L.B. DZHUMAGALIEVA, S.V. GUDKOVA

Surgut State University, Lenina 1, Surgut, Russia

**Abstract.** The article presents three approaches (deterministic, stochastic and chaotic – self-organizing) for studying biomedical systems. The authors show that complex biosystems cann't be described by deterministic and stochastics because of constant changing parameters  $x_i$  of a state vector of such systems x=x(t). The fundamental distinguish of deterministic and stochastic systems from chaotic – self-organizing is continuous movement x(t) in phase space of states. The authors also present complex of objects which the authors have been studying for the last 30 years and which conform the type III systems. The particular features of the personalized medicine are presented, that denies possibility of identification of body state at one measurement (a point in a phase space). It is connected with the fact that there is a uniform distribution x(t) in time-domain  $x_i$  which is revealed in continuous change of distribution functions f(x) for different discrete recording time-domain x(t) at all  $x_i$ . The authors assert that behavior dynamics of neural networks is similar to work of neuroemulators that is terminated by certainty in quasi-attractor's volumes.

**Key words:** determinism, stochastics, chaos, personalized medicine, quasi-attractor.

Введение. В природе существуют три принципиальных типа процессов, явлений, объектов (как реалий нашего бытия), которые существенно отличаются между собой. Первые два кластера систем – это процессы (или системы), которые повторяемы довольно точно в пространстве и времени или довольно точно не повторяемые, но которые выглядят как повторяемые. К первым системам (процессам) человечество относит так называемые детерминистские процессы, ко вторым – так называемые стохастические процессы.

Системы первого типа (повторяемые на начальном этапе -x(to), промежуточных этапах -x(t) и конечном этапе процесса -x(to)) уже столетия назад человечество начало описывать в классических науках (зарождающейся физике в виде механики, химии, технике). Здесь были использованы классические методы математики (функциональный анализ, различные уравнения) для описания динамики таких детерминистских процессов и их конечного состояния. Законы Ньютона, уравнения Максвелла, уравнения химической кинетики, а также другие законы и уравнения описывают процессы, системы, которые можно повторить, воспроизвести и главное, их можно прогнозировать с высокой степенью точности.

Несколько позже человечество подошло к описанию систем второго типа. Эти системы (процессы) были также повторяемы и воспроизводимы, но конечный результат их точно (или в рамках погрешности опыта) предсказать уже было невозможно. Однако, в этой непредсказуемости можно было всё-таки установить некоторую упорядоченность (и предсказуемость). Она выражалась в том, что отдельные события (финалы процессов) наступали чаще, а другие - реже. Для таких повторяющихся процессов (систем) человечество ввело понятие частоты наступления события  $P^*(A)=m/n$ , где m- число испытаний, в которых событие A наступило, а n общее число испытаний (т<п). При изучении таких систем была создана теория вероятностей, теория ветвящихся процессов, различные другие теории, которые описывали повторяющиеся процессы (системы), исход которых представить точно невозможно. Любой исход в конкретном случае (для каждого конкретного процесса) мог наступить или не наступить, но можно было указать частоту (или вероятность в редких случаях) наступления того или иного исхода. Расчёт этих частот производился после повторов (сходных!) испытаний, что очень важно для нашего дальнейшего изложения и восприятия различий между системами первого и второго типа и особыми системами третьего типа (СТТ). Это всё были системы, начальное состояние которых ( $\chi(t_0)$ ) было легко воспроизвести, повторить, наблюдать повторно. Именно такие системы и составляют основу современной медицины и биологии, а также психофизиологии, экологии, биомеханики и др. наук. Однако, реальность нам диктует другие законы и подходы.

1. Компартментно-кластерный подход (ККП) - основа 1-го постулата и ТХС в целом. Уже для этих случайных (но вероятностных) процессов второго типа предсказать точно финал развития процесса невозможно (для каждого конкретного процесса или системы), но можно говорить о том, что одно событие (процесс, явление) наступает чаще, а другое - реже. В этом случае мы говорим о неравномерном распределении, и мы можем определить функцию распределения f(x), которая нам даёт информацию о вероятности наступления того или иного события (результата процесса, развития и финиша системы). В любом случае для стохастических систем мы должны иметь возможность повторить исходный (процесс, явление) сколь угодно большое число раз и по результатам такого повторения мы можем определять вероятность, частоты и функции распределения. Эти распределения могут быть неравномерными (и тогда наиболее вероятные события мы будем встречать чаще, хотя для конкретного опыта мы всё-таки будем иметь неопределённость), но распределения могут быть и равномерными. Однако, в теории случайных процессов в последнем случае ничего особого нет, если мы знаем варианты исхода событий (процессов, явлений, динамики развития систем). Главное, что бы начальное состояние повторялось, т.е. x(tv) легко воспроизводилось повторно (и точно).

Например, игральный кубик имеет 6 граней и мы знаем, что вероятность выпадения любой грани одинаково равна 1/6. Другое дело, если число конечных состояний системы будет бесконечным. Тогда наше знание о равномерном распределении не даёт нам никакой информации о прогнозе развития процесса (события, явления, динамики системы). Когда всё возможно, одинаково и имеет бесконечное число исходов, то предсказывать нечего. Предсказания отсутствуют в бесконечном варианте финальных состояний системы. Нет никакой полезной информации в таком знании и, наоборот, с позиции теории информации, если событие всё-таки конкретно наступило из бесконечно большого числа возможных состояний, то информация о таком наступившем событии тоже будет бесконечной. С такими величинами нет смысла работать. Для них невозможен прогноз и нет измерения информации от их наступления. В этом случае мы имеем полную неопределённость, но для биосистем эта неопределённость усугубляется невозможностью повторного воспроизведения и начального состояния –  $x(t_0)$ . Как говорил E.W. Mayr [21] живой организм ежеминутно изменяется (а его будущее нельзя прогнозировать), т.е. СТТ - это единичные и случайные системы (без повторов). Однако, по утверждению И.Р. Пригожина [22] такие системы не могут быть объектами науки в рамках детерминистско-стохастической парадигмы (ДСП). А для теории хаоса и синергетики (ТХС) и третьей парадигмы – это базовый объект, т.е. СТТ – это обычные объекты в медицине и биологии [14].

Человечество это поняло еще в XIX-м и XX-м веках и потеряло интерес к таким процессам сразу. Однако, во второй половине XX-го века появились различные данные, которые начали науку подводить к понятию бесконечности в завершающих (финальных) состояниях системы, но с позиций привычных детерминистских или стохастических уравнений. Человечество подошло к понятию хаоса в рамках традиционных ДСП-наук. Возникли понятия странных аттракторов, реальных физических процессов, которые эти странные аттракторы создавали и было введено классическое (тоже в рамках ДСП) понятие хаоса. Это понятие хаоса общепринято в ДСП и для него разработана специальная теория. Отметим, что этот ДСП-хаос мог возникать и не за счёт самоорганизации (более того, обычно не за счёт самоорганизации). Оно звучит так: задание начальных параметров системы (в терминах ДСП - это задание начального значения вектора состояния системы (ВСС) в виде  $x=x(t)=(x_1,x_2,...,x_n)^T$ , т.е.  $x(t_0)$ ) не определяет дальнейшее развитие динамики системы (т.е. нет задания траектории x(t) в фазовом пространстве состояний (ФПС) в виде линий в ФПС или как некоторого набора точек  $x_i(t)$  в ФПС) и конечного состояния изучаемой системы (т.е.  $x(t_k)$ ). Иными словами, начальное состояние  $x(t_0)$  известно, но дальнейшие значения x(t) совершенно нельзя прогнозировать, исход процесса не имеет прогноза (он бесконечен). С этого началось создание современной теории хаоса, но хаос СТТ имеет совершенно другие характеристики и он до настоящего времени в ДСП не изучается [6,17-19].

Такое определение хаоса подразумевает, что любые две близко лежащие фазовые траектории в ФПС всегда расходятся (для них введено понятие ляпуновской величины, ляпуновских показателей  $\lambda i$ ) и дать прогноз конечного состояния системы (процесса, явления) невозможно в принципе. Хаотические системы в ДСП постоянно неопределенны (в смысле их будущего), но начальное состояние, т.е.  $x(t_0)$ , должно быть задано определенно. Хаос в ДСП имеет границы и эта граница – наше мгновенное состояние (экспериментатор должен быть живым и он должен зафиксировать начальное состояние системы, т.е.  $x(t_0)$  известно!). Осознавая и изучая хаос, человечество подошло к осознанию реальности систем с полной неопределённостью и непредсказуемостью. Но при этом наука, учёные упорно цеплялись за определённость (в нашем варианте хаоса хотя бы за определённость начального состояния, т.е.  $x(t_0)$  должно быть определено в рамках ДСП-хаоса). Допускалась возможность полной неопределённости в дальнейших значениях ВСС, в конечном состоянии ВСС в ФПС, но требовалась определённость начального  $(x(t_0))$  состояния системы (объекта, процесса). Таково определение хаоса в ДСП и оно не соответствует реальным свойствам биосистем-complexity, т.е. СТТ. Эти системы не имеют модели в ДСП и у них нет определённого начального состояния,  $x(t_0)$  неповторим и невоспроизводим в принципе для СТТ, для complexity. Иными словами вся современная медицина построена на стохастике, но стохастика не может описывать реальные биосистемы. Стохастика даёт разовое (единичное) отображение реального (хаотического) состояния биосистем, например, функциональных систем организма (ФСО) человека. Теорию  $\Phi$ CO пытался построить  $\Pi$ .К. Анохин, но у него в то время отсутствовала ТХС, отсутствовали методы описания реальных биосистем.

Много лет назад мы определили класс систем (объектов, процессов), которые полностью неопределённы, в том числе и в своем начальном состоянии и в виде  $x(t_0)$ . Строго говоря, мгновенное состояние (в виде фотографии), т.е. значение ВСС в ФПС  $x(t_0)$ , можно определить, но в следующий миг x(t) принимает другие значения (будет другая фотография). Для таких систем было введено понятие мерцающих систем, главным свойством которых является их неповторяемость и невоспроизводимость. Тогда всегда эти особые СТТ имели  $dx/dt \ne 0$  и  $x(t) \ne const$ , т.е. они не имеют точек покоя в смысле ДСП. Мы не можем говорить об определенности в любых состояниях такой особой системы, о её конкретном значении ВСС в ФПС, т.к. СТТ находятся в постоянном динамическом хаосе, а любая фазовая траектория ВСС неповторима и невоспроизводима. К таким системам, в первую очередь, относится сам человек, его организм, его психическое состояние, его поведение, его различные мышечные движения, а также сообщество людей, социумы, биосфера Земли, Галактика, Вселенная. Всё это единичные и хаотические системы, находящиеся в непрерывном движении, для которых всегда их BCC  $x(t) \neq const$  и dx/dt≠0. Все эти системы находятся в непрерывном хаосе и их описание невозможно в рамках традиционной науки, т.е. ДСП. Об этом говорил И.Р. Пригожин в своём знаменитом предсмертном обращении к будущим поколениям [23], считается, что наука (ДСП) не занимается уникальными (единичными) процессами, явлениями, системами. ДСПнаука может изучать только повторяющиеся, воспроизводимые процессы и системы. И именно такими системами сейчас занимается физика, химия, техника и все другие науки, которые тесно связаны именно с этими науками (ДСП, по сути). Более того, в 1989 году И. Пригожин попытался отойти от ДСП, говоря о конце редукционизма и детерминистского материализма (а они действительно закончились!) [22].

В живой (и во многих случаях и в неживой) природе таких повторяющихся систем нет, каждый живой организм уникален? О чем говорил Ernst Walter Mayr [21]. И именно такие особые системы человечество пытается объединить под символом complexity, вкладывая в это слово исходно их большую неопределенность. J. Horgan с сарказмом указывал, что один из учёных (сторонников complexity) Seth Lloyd в начале 90-х годов представил 31 определение complexity [13]. Это говорит о полной неопределённости в определении самой науки о complexity и о её объектах исследования. Разбираться во всех этих неопределённостях некоторым авторам настоящего сообщения пришлось более 40 лет назад с момента знакомства с синергетикой, работами Н. Haken. Были изданы серии книг на основе первого, базового принципа синергетики - компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ). Тогда же начали строиться модели не отдельных элементов системы, а сразу всех элементов в виде компартментов и кластеров [3-6,15,16], и тогда же создавалась ККТБ. В первую очередь сюда относятся нейросети мозга человека и животных, с помощью которых люди, якобы совершая произвольное движение, реально осуществляют его непроизвольно по сути, т.е. хаотически (без повторов и любых функций распределений f(x)). Любые попытки применения стохастики для описания таких СТТ обречены на поражение.

Начало 70-х годов было посвящено разработке теории формальных нейронных сетей (была создана в 1970-71 гг.

система контроля авиационного двигателя на формальных сетях Питса-Мак-Каллока) и одновременно были начаты эксперименты по изучению хаотической динамики в работе респираторных нейронных сетей (РНС) дыхательного центра (ДЦ) млекопитающих, т.к. именно эти нейросети были первыми объектами, которые демонстрировали непрерывный хаос в своей работе. В начале 70-х годов уже многократно нами было установлено, что при акте дыхания (инспирации) дыхательные нейроны непрерывно изменяли конфигурацию своей активности. Она то нарастала, то убывала в каждом новом вдохе (выдохе) и при этом хаотически изменялась (варьировала в некоторых пределах). Все это происходило в пределах каких-то областей некоторого фазового пространства. Координатами этого пространства уже тогда выступали: сама величина u=u(t) биопотенциала (регистрировалась с помощью электродов и усилителей) и ее скорость изменения v=du/dt, т.е. мы имели двумерное фазовое пространство вектора  $x(t)=(x_1,x_2)^{\mathrm{T}}$  и квазиаттракторы в них.

Каждый раз при дыхании, каждый дыхательный нейрон (ранний, полный, поздний), будь это инспираторный или экспираторный, постоянно изменял рисунок своего паттерна, но при этом этот паттерн оставался в некоторых пределах объема этого фазового пространства. Сейчас мы говорим об объемах ФП, в пределах которого эти паттерны изменяются и эти объемы в ТП и ТХС определяются как квазиаттракторы. Однако, уже тогда, в 70-тых годах определялись их размеры, а внутри них регистрировалась активность дыхательных нервов и мышц [1-6,25].

Более того, паттерны отдельных нейронов (дыхательных, и не только, т.к. мы регистрировали и не периодически работающие нейроны) в конечном итоге формируют паттерны выходной активности инспираторных и экспираторных нервов (и они тоже находятся в квазиаттракторах). Далее, все эти паттерны нейронов и всей РНС в свою очередь формируют паттерны (и квазиаттракторы) биоэлектрической активности дыхательных мышц, что регистрировалось в виде миограмм. Все эти паттерны хаотичны по сути и начальное состояние, начальная активность отдельного нейрона, отдельного нерва, отдельной группы мышц является неповторимой, невоспроизводимой хаотической величиной. Мы никаким образом не можем повторить паттерн нейрона, паттерн дыхательного нерва или паттерн миограммы диафрагмы. Это все единичные и хаотические процессы. Но они происходят в рамках определенных квазиаттракторов, параметры которых мы уже можем измерять и сравнивать. Именно с этих данных, с этих наблюдений хаоса в работе РНС, с этого началась ТП и ТХС и происходило это всё при построении ККТБ. Однако, главное в этом процессе познания и признания - это объективная реальность в виде существования СТТ. К этим системам уже тогда авторы относили отдельные дыхательные нейроны, пулы нейронов, группы мышечных волокон (да и вся диафрагма, межрёберные мышцы и т.д.). Всё это - СТТ, т.е. хаотические системы с самоорганизацией, которая удерживает движение ВСС в пределах квазиаттракторов, т.е. в некоторых ограниченных объёмах фазовых пространств  $V_G$ . Об этом пытался сказать Н.А. Берштейн, но моделей таких систем нет и сейчас.

Спустя сорок лет, которые были отданы изучению СТТ на разных уровнях организации биосистем, реально чувствуется глобальность непрерывного хаоса, которая должна завершиться признанием реальности СТТ, их особых 5-ти свойств и 13-ти отличий. Наступает эпоха перемен в осознании реальности СТТ и всего мировоззрения ученых

мира, эпоха признания особых систем, которые ДСП-наука пыталась представить как синергетические системы или системы с самоорганизацией по H. Haken [20], или как complexity (по И.Р. Пригожину). Для последних сложных систем, в первую очередь, характерна неопределенность и, как правило, наличие хаотических режимов поведения их ВСС в ФПС. Однако, пока ещё этот хаос в complexity всё-таки представляется как хаос ДСП-систем, т.е. в нем нет непрерывности и глобальной неопределенности, а ДСП не может допустить глобальную неопределённость в начальном значении ВСС  $x(t_0)$ . Фактически, во второй половине XX-го века и начале XXI-го века мы наблюдали затяжную дискуссию между школой И.Р. Пригожина [11,22,23] (complexity, хаос) и школой Н. Haken [10,12] (самоорганизация, тоже сложность, но синергетическая). Первая школа пришла к 31 определению complexity (Seth Lloyd), вторая - к 10-ти определениям синергетики, что следует из интервью Князевой у Н. Haken [12]. Неопределённости остались, а истина всегда где-то рядом.

 $\Delta$ ля авторов этих строк ясно, что истина заключается в признании реальности третьей парадигмы и ТХС, где хаос (первородный, отличный от ДСП-хаоса) взаимодействует с самоорганизацией и обусловлен ею, из-за чего возникает хаотический порядок (ХП). Этот ХП сводится к одновременному хаосу в движении ВСС в ФПС, но этот хаос происходит в пределах некоторых ограниченных объемов  $V_G$ , называемых нами квазиаттракторами. Порядок СТТ хаотичен по сути, для всех биосистем (и других систем, любых СТТ), но этот порядок регламентируется параметрами квазиаттракторов. Этот ХП возникает из хаоса [7-9], но в другом смысле, отличном от смысла Пригожина. На больших интервалах времени Т биосистемы-complexity со временем хаотически движутся в ФПС. Из-за такого глобального хаотического движения происходит эволюция биосистем и одновременно БДС изменяют свои параметры внутри квазиаттракторов (в микроинтервалах времени т, где т<<Т) на каждом этапе своей эволюции. Возникают понятия двух типов хаоса: микрохаос (внутри квазиаттрактора) и макрохаос (как эволюция БДС). Последний хаос тоже упорядочен, он структурирован телеологическими свойствами любой сложной биосистемы - СТТ [3-6].

Для осознания необычности СТТ, отличия их хаотических состояний от хаоса в неживой природе (хаос в физических, химических или технических системах) достаточно осознать реальный принцип неповторимости (уникальности, единичности) каждого отрезка динамики ВСС в ФПС. Для случая биоэлектрической активности отдельных нейронов, нервных волокон, мышц, это означает, что никогда дыхательный паттерн (общий рисунок любой биоэлектрической активности: интегральная активность дыхательного нейрона, дыхательных нервов, дыхательных мышц) на любом интервале времени (0, Т) не может быть повторён. Этот факт авторы этих строк для себя констатировали много лет назад для РНС. Однако, далее подобная неповторяемость регистрировалась в параметрах тремора для одного и того же человека (на протяжении всей его жизни), в параметрах кардиоинтервалов работы сердца, в параметрах биохимических показателей крови и других биологических жидкостей, в параметрах любой БДС-complexity, в параметрах любой СТТ, которая входит в организацию и функционирование любой ФСО, любого целого организма. В конечном итоге хаос является фундаментом всего гомеостаза организма и это требует пересмотра наших традиционных понятий гомеостаза.

Любая СТТ, любой компонент, элемент СТТ неповторим, невоспроизводим, существует всего один раз и он удерживается в своих параметрах в пределах своих квазиаттракторов, каждый из которых уникален, не повторим, не воспроизводим, и он уникально изменяется, эволюционирует, движется к своей собственной (особой и единичной), телеологической цели. Эту цель исходно нельзя описать и спрогнозировать, она возникает из хаоса бытия каждого организма, она постоянно изменяется, но ретроспективно (по прошествии эволюции), её можно объяснить, описать. Таким образом, ДСП-модели для биосистем, для СТТ всегда имеют и будут иметь ретроспективный характер. Если же мы сами создаем такую телеологическую цель (например, ставим задачу, дожить до 120 лет), то необходимо создавать внешние или внутренние управляющие воздействия (ВУВ), которые бы обеспечили достижение цели. Именно об этом писал В.И. Вернадский, обосновывая идеи ноосферы. Для человечества и биосферы Земли эти ВУВ должен создавать сам человек (разум, на основе научного обоснования). Ноосфера по Вернадскому – это конечный квазиаттрактор эволюции человечества.

2. Персонификация в медицине: необходимость или игра воображения? Для достижения финального квазиаттрактора эти ВУВ должны постоянно меняться, мониторироваться, корректироваться. Таковы действия врача при персонифицированной медицине (его лечебные мероприятия) и они должны достигать цели – переводить организм из квазиаттрактора патогенеза в квазиаттрактор саногенеза. Все СТТ нуждаются в ВУВ, но в живых системах они обычно задаются за счёт внутренних механизмов, а для медицины или социума их нужно научно обосновывать на основе мониторинга и постоянного прогноза. Таковы законы динамики СТТ и таковы законы третьей парадигмы и ТХС. Все они базируются на понимании особых свойств СТТ и законов их описания и управления. В ДСП-системах организация достигается за счёт внешних сил (в физике, химии, технике), а в СТТ их (т.е. механизмы самоорганизации) или нужно искусственно создавать, или сама природа создаёт особые механизмы самоорганизации [9,16-19].

Однако, всё это начинается с осознания реальности СТТ, а человечество только сейчас начало подходить к этому осознанию. В этой связи весьма характерна публикация в журнале «Nature» статьи учёных Stanford University [14]. Эти ученые «открыли», что в организации периодического акта (например, движения) участвуют непериодически работающие нейроны и наоборот, периодически работающие нейроны могут участвовать в апериодическом движении. Более того, они сделали «сенсационный» (для самих себя) вывод о том, что нет смысла работать с отдельно взятыми нейронами (фактически, это аргумент в пользу первого постулата ТХС – постулата Н. Haken – основы синергетики [12]).

Все подобные «открытия» нами уже были совершены десятки лет назад на структурах ДЦ и они все доказывают реальность существования СТТ в природе. Но ответ на вопрос о реальности СТТ (признании) должен повлечь за собой еще 2 вопроса: как моделировать, описывать такие хаотические системы и имеет ли это практическое значение? Ответы на них авторы настоящей публикации вместе с коллегами продемонстрировали также много лет назад, а сейчас отметим, что первый постулат Н. Накеп (он был сделан в рамках ДСП и не вышел за пределы ДСП) нас к созданию ККТБ, из которой возникли две теории: 1 – новая теория устойчивости биологических динамических систем (БДС), которая отлична от теории А.М. Ляпунова и А. Пу-

анкаре; и 2 – вторая теория, обеспечивающая идентификацию степени синергизма (или асинергизма) в БДС. Последняя теория является пока единственной теорией, которая формально реализует принципы синергетики (относительно положительных связей в БДС).

Сама ККТБ, теория устойчивости и теория асинергизма привели к решению задачи (разработки 3-х методов) идентификации параметров порядка (ПП). Последняя задача является базовой в общей теории систем (ОТС) и особенно в синергетике, т.к. составляет основу системного синтеза (СС). На сегодняшний день в рамках ККТБ, теории нейронных сетей (ТНС) и новой ТХС авторами и их коллегами созданы и внедрены в практику медицинских учреждений три метода идентификации ПП (практическое решение задачи СС). Это связано с разработкой новых методов минимизации размерности ФПС. Тем самым заложены основы персонифицированной (индивидуализированной) медицины и основы новой теоретической биологии, базирующейся на третьей парадигме, ТХС и новом понимании реальности СТТ. Все это составляет основу и нового мировоззрения в целом с позиций третьей парадигмы. Существенно, что минимизация размерности ФПС - это главная задача системного синтеза, т.е. выбора из множества переменных хі главных, т.е. тех, которые реально описывают динамику организма. На это и направлены и главные усилия медиков при постановке диагноза и при оценке существенных или несущественных изменений в организме при проведении лечения. В целом – это главная задача медицины [6,17,18].

В конечном итоге третья парадигма и ТХС претендует именно на новое представление и понимание базовых законов природы и общества, на новое мышление человека и человечества, т.к. в рамках ТХС мы можем заново осознать законы развития уникальных систем (организм человека, психика человека, законы развития человечества и биосферы Земли). Мы все реально подошли к новому барьеру собственного сознания и его основа - это осознание реальности СТТ, их особых 5-ти свойств и 13-ти отличий от ДСПсистем, осознание реалий третьей парадигмы и методов ТХС. Именно по этой причине авторы со своими коллегами начали выпускать журнал CMP (Complexity, Mind, Postnonclassic), где это всё сейчас излагается в разных ракурсах и даются новые методы TXC в медицине и биологии. Именно ТХС открывает и новые горизонты в персонифицированной медицине, т.к. теперь организм человека определяется не точкой в ФПС, а квазиаттрактором (и он индивидуален!).

Если говорить об истории возникновения третьей парадигмы и ТХС, то процесс формирования нового мировоззрения, нового сознания начался с работы W. Weaver [24], когда в 1948 г. этот учёный показал всему человечеству реальное существование систем 3-х типов: (организованная простота - механика (детерминизм), неорганизованная сложность (стохастика) и организованная сложность (системы третьего типа, т.е. хаотические - самоорганизующиеся). Работы Н. Haken в области синергетики и I.R. Prigogine в области термодинамики неравновесных систем и complexity ускорили процесс создания третьей парадигмы и ТХС, но все эти выдающиеся ученые были представителями науки в рамках ДСП и выйти за пределы 1-го постулата Н. Haken (мы не работаем с отдельными элементами сложной системы - complexity) никому из них не было суждено. Осознать справедливость 2-го постулата ТХС (когда конкретное состояние сложной БДС, в данный момент времени, не имеет никакого информационного значения - В.М. Еськов), а также остальных трех постулатов ТХС - задача в рамках ДСП невыполнимая. Для этого надо отказаться от науки в её традиционной трактовке, т.е. в понимании И. Пригожина (и согласиться с его тезисом: наука не изучает единичные (уникальные) явления процессы) [22, 23], отказаться от функционального анализа и остановиться на непрерывном хаосе БДС. При этом надо понимать, что хаос в ТХС отличен от хаоса в ДСП.

Отказ от ДСП и переход в ТХС для медицины означает отказ от традиционной диагностики, когда у пациента берут разовые анализы, разовые измерения ЭКГ, ЭЭГ и т.д. Все это разовое в ТХС не имеет существенного значения, т.к. важны параметры вариации ВСС в ФПС, а не одна, единственная точка в ФПС. Точка не может в принципе представлять человека в фазовом пространстве, только его квазиаттрактор! В рамках традиционного ДСП, общепринятого в медицине, мы, фактически, редуцируем квазиаттрактор в одну (произвольную!) точку. Это очень приближенно и мало информативно. Сейчас, медицина все чаще уходит в область длительного мониторинга параметров ВСС (холтеровский мониторинг, мониторинг у кровати больного, а в США планируют наладить массовый выпуск мониторинговых пожизненных систем, т.е. основные параметры ФСО будут записываться непрерывно всю жизнь у каждого!). В целом, любой длительный мониторинг соответствует 2-му постулату ТХС, требованиям ТХС. В этом случае можно определять параметры квазиаттракторов и использовать методы ТХС, т.е. методы персонифицированной медицины.

Современная ДСП-наука требует определенности и особенно определенного начального состояния. При этом совершенно отсутствует понимание единичности и случайности (точнее сказать, уникальности) любой БДС-complexity, т.е. СТТ. Имеется огромное число работ, когда все такие процессы (тремор, регистрация кардиоинтервалов, динамики изменения биохимических показателей крови, электроэнцефалограмма и миограмма...) рассматриваются как стохастические процессы. Для них используют разные преобразования, выделяют амплитудно-частотные характеристики... В общем, используют весь аппарат ДСП, но при этом упускаются две существенные особенности СТТ. Во-первых, любой отрезок динамической кривой (треморограммы, миограммы, нейрограммы, энцефалограммы, кардиограммы, кривой изменения биохимических показателей во времени и т.д.) невозможно повторить путем измерения параметров не только миллиона или миллиарда людей, но даже у одного и того же пациента, если его всю жизнь мониторировать. Все эти отрезки будут уникальны и неповторимы в принципе. Это первородный и непрерывный хаос БДС [6-9], он составляет основу 2-го постулата ТХС наряду с компартментной структурой БДС (1-ый постулат), эволюцией (3-й постулат) и телеологичным движением ВСС в ФПС (4-й постулат), а также выходом за пределы 3-х, 10-ти и даже 20-ти сигм (5-й постулат).

Однако, это всё – внешнее проявление БДС, которое неповторимо и невоспроизводимо во времени в принципе, да и не надо требовать разбегания двух соседних траекторий в ФПС (как у Ляпунова). Эта уникальность и неповторяемость, все-таки, является внешним проявлением БДС-сотрехіту (а лучше сказать СТТ). Это всё внешние эффекты и они далеко не главные. Более того, их можно допустить к рассмотрению и в качестве повторяемых (гипотетически) процессов. Гораздо хуже и сложнее дело обстоит с внутренним состоянием системы, которая обеспечивает это внешнее проявление. Это различие между внешним (регистрируемым) хаосом и внутренним (нерегистрируемым) хаосом лучше всего увидеть на конкретном примере. Если

5-10° человек (сознательным жителям Земли) предложить один и тот же текст (часовую лекцию авторов этих строк), то после их попытки воспроизвести этот текст, мы получим 5-10° вариантов одной лекции. Одинаковости мы не получим. Но еще хуже будет, если мы попытаемся научно выяснить как они все это запомнили и как они все это воспроизводили. В этом случае мы получим полный хаос, хаос внутренних состояний нейросетей мозга, всего организма, т.к. всё непрерывно изменяется. Каждый человек один и тот же фильм будет смотреть различным образом и запомнит он отдельные детали разным образом. Каждое наше действие уникально и не редуцируемо и в этом отношении И.Р. Пригожин был прав [22].

3. Причины хаоса в СТТ заключены в непроизвольности самоорганизации мозга человека. Для иллюстрации этого утверждения мы в отдельной главе этой книги представляем описание решения (с помощью нейро-ЭВМ и нейросетей) задачи бинарной классификации (разделения двух групп пациентов по их диагностическим признакам) и последующего измерения весов диагностических признаков при каждом повторе решения этой задачи на одних и тех же обучающих выборках (2-х групп пациентов) с одной и той же нейронной сетью. Даже если эта нейронная сеть будет состоять всего из 2-х нейронов и мы ее один миллион раз заставим решать задачу бинарной классификации, то она, эта сеть, эту задачу один миллион раз решит одинаковым образом (два класса будут разделены, группы будут разные), но выполнит все эти классификации различным образом (веса диагностических признаков будут различны). Мы получим один миллион различных внутренних состояний нейросети при одинаковых выходах. Результат внешне одинаков, а решения задачи разные! Точно таким же образом работает и мозг человека: миллион человек будут решать одинаковую задачу (и её решат правильно), но каждый сделает её индивидуально, неповторимо.

В целом, если двухнейронная сеть даёт такое разнообразие в своей настройке, то какое разнообразие даёт мозг человека, состоящий из десятков миллиардов нейронов и триллионов синаптических связей? Это разнообразие превышает число всех элементарных частиц во Вселенной (причём многократно)! Если сюда добавить постоянную изменчивость конфигурации нейронов (одни отмирают, другие увеличивают число синапсов), то становится понятно каждому - такие объекты являются исходно хаотическими и их начальное состояние (точнее, в данный момент времени) не имеет никакого информационного значения. Они постоянно изменяются и управляющие воздействия от таких систем (нейросетей мозга человека) будут постоянно разными. Если речь идет о мышечных движениях (задача учёных Stanford University), то и компоненты, нейросети мозга да и сами мышцы будут каждый раз различным образом реализовывать эту внешне одинаковую команду от мозга. Организм человека, его параметры у всех нас разные, реализация внешних функций сходная, но внутренне это происходит у каждого индивидуально, хаотически. Хаос живых систем, СТТ бесконечен и многообразен, но главное, он не может быть повторён.

Это всё примеры постоянно изменяющихся, варьирующих (но в пределах своих квазиаттракторов) хаотических систем. Причём, их хаос проявляется и в выходных функциях, во внешних действиях таких систем (человек делает миллиард вдохов, но каждый вдох уникален, единичен и случаен, миллиард ударов сердца, миллиард движений руки, миллиард попыток удержать свой биохимиче-

ский гомеостаз, миллиард...). Хотя выход этих всех регуляторных (гомеостатических) систем будет миллиард раз повторяться (но каждый раз различным, особым образом), но ещё большее разнообразие связей и конструкций будет внутри организма (оно каждый раз будет единичным и случайным). Это и есть первородный хаос СТТ, БДС-сотрехіту. И никакими ДСП-методами его нельзя описать. Тут можно применять только ТХС и третью парадигму в целом, при этом мы производим редукцию (сжатие, свертку) всего динамического хаоса БДС до квазиаттрактора. Последний имеет всего несколько параметров (объем, координаты центра, скорость движения центра в ФПС). Итак, редукция возможна, но в смысле сжатия всего хаотического разнообразия до размеров квазиаттрактора, который эволюционирует.

Для описания таких систем мы вводим особый вид хаоса (хаос СТТ в рамках ТХС), который сам распадается на два типа хаоса (они отличны существенно от ДСП-хаоса), в виде микро-хаоса (в пределах квазиаттрактора) и макрохаоса (из-за постоянной эволюции СТТ и постоянного медленного дрейфа КА в ФПС). В этом случае квазиаттрактор является некоторой сверткой (если угодно - аналогом Фурье-преобразования) хаотической траектории движения ВСС в ФПС (но в пределах квазиаттракторов). Вместо спектров, которые будут непрерывно изменяться, и других параметров преобразований мы предлагаем параметры квазиаттрактора, который имеет всего две характеристики: объем т-мерного параллелепипеда, в котором находится, и координаты его центра. При этом мы отмечаем, что квазиаттрактор может изменять этот объем Vg и эти координаты центра. Такая минимальная свертка (редукция) уже дает ценную информацию в биомедицине, т.к позволяет разделить (классифицировать) норму от патологии или разделить разные виды, особенности патологии: патологии женщин и мужчин, учесть возрастные особенности, связанные с проживанием в тех или иных условиях (экология, образ жизни и т.д.).

Главное, что даёт ТХС медицине – это переход на персонификацию. Теперь можно определять квазиаттракторы индивидуально, для каждого пациента, и наблюдать временные изменения этих параметров под действием лечебных управляющих воздействий – ВУВ. Именно с этого началась третья парадигма (с осознания того, как можно избежать хаоса, достигнуть нужного квазиаттрактора за счет ВУВ) и теория хаоса-самоорганизации. Именно в ТХС хаос (в виде complexity) и самоорганизация не противопоставляются, а определяются как способ существования БДС, любых живых систем в целом. Хаос и порядок (в смысле квазиаттракторов) неразделимы для СТТ-сотректу. Идёт непрерывная борьба противоположности и их органическое единство.

Выводы. Таким образом третью парадигму и ТХС надо не противопоставлять complexity и синергетике, а объединять их в единое целое. Одновременно мы должны пересмотреть наши представления о хаосе, отделить ДСП-хаос от ТХС-хаоса. В последнем случае он непрерывен и не имеет ни начала, ни конца. При этом, не следует отказываться и от ККТБ, равно как и от ДСП, т.к. объекты традиционной науки реально существуют. Однако, третья парадигма в первую очередь изучает СТТ, т.е. человека, социумы, биосферу Земли. Её можно рассматривать и как дальнейшее развитие идей В.И. Вернадского о ноосфере и как продолжение теории ФСО человека П.К. Анохина. Третья парадигма имеет исторические корни в лице ученых Древней Греции и учения Конфуция. Последний был основополож-

ником трёх состояний человека (закон - детерминизм, стохастика, в виде попыток осознать свое место в жизни, и хаос-самоорганизация в виде непрерывного пути саморазвития и самосовершенствования). Позже в 1948 г. W. Weaver представит это в виде трёх систем природы, но Конфуций был первый, кто осознал это. Авторы этих строк тоже идут своим путем, третьим путем Дао, развивая третью парадигму и ТХС (т.е. своим собственным путём). Используя и развивая исторические корни возникновения ТХС, мы создаём особую новизну и ценность третьей парадигмы - фундаментального мировоззрения, которое в первую очередь должно дать результаты в медицине, биологии, экологии и при изучении социально-экономических систем. Однако, при этом очень важно выделять и общие корни с ДСП, с физикой и химией и особенно с квантовой физикой, т.к. без этого невозможно развивать персонифицированную медицину, которая должна базироваться на новой биофизике сложных систем - СТТ, как основы новой медицины и нового мировоззрения.

#### Литература

- 1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина, 1998. 285 с.
- 2. Бернштейн Н.А. Биомеханика и физиология движений. / Под ред. В. П. Зинченко. М.: Изд-во института практ. психологии; Воронеж: НПО "МОДЭК", 1997. 608 с.
- 3. Еськов В.М. Автоматическая идентификация дифференциальных уравнений, моделирующих нейронные сети // Измерительная техника. 1994. № 3. С. 37–41
- 4. Еськов В.М. Филатова О.Е. Компьютерная идентификация иерархических компартментных нейронных сетей // Измерительная техника. 1994. № 8. С. 27–30.
- 5. Еськов В.М., Кулаев С.В., Попов Ю.М., Филатова О.Е. Применение компьютерных технологий при измерении нестабильности в стационарных режимах биологических динамических систем // Измерительная техника. 2006. №1. С. 40–45.
- 6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. №12. С.53–57.
- 7. Еськов В.М. Горизонты будущего и Мануэль Кастеллс: реальности и иллюзии относительно информационной технологии, глобального капитализма и сетевого общества // В.И. Вернадский и ноосферная парадигма развития общества, науки, культуры, образования и экономики в XXI веке коллективная монография / Под науч. ред. А.И. Субетто и В.А. Шамахова. В 3-х томах. Том 1. СПб.: Астерион, 2013. С. 557–573.
- 8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Джумагалиева Л.В. Наука о живом и философия живого в интерпретации В.И. Вернадского и современной теории хаосасамоорганизации как основа третьей парадигмы естествознания // В.И. Вернадский и ноосферная парадигма развития общества, науки, культуры, образования и экономики в XXI веке коллективная монография / Под науч. ред. А.И. Субетто и В.А. Шамахова. В 3-х томах. Том 2. СПб.: Астерион, 2013. С. 188-208.
- 9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Гавриленко Т.В. Перспективы развития человечества с позиций ноосферы и третьей парадигмы // В.И. Вернадский и ноосферная парадигма развития общества, науки, культуры, образования и экономики в XXI веке коллективная монография / Под науч. ред. А.И. Субетто и В.А. Шамахова. В 3-х томах. Том 3. СПб.: Астерион, 2013. С. 502-510.

- 10. Интервью с С.П. Курдюмовым // Вопросы философии. 1991. № 6. С. 53–57.
- 11. Пригожин И.Р. Философия нестабильности (перевод Я.И. Свиридова) // Вопросы философии. 1991. №6. С. 47–52.
- 12. Синергетике 30 лет: Интервью с Г. Хакеном // Вопросы философии. 2000. № 3. С. 53–61.
- 13. Хорган Дж.. Конец науки: Взгляд на ограниченность знания на закате Века Науки. СПб.: Амфора, 2011. 479 с.
- 14. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5. № 3. С. 617–623.
- 15. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T. and others. Neural population dynamics during reaching // Nature. 2012. V. 487. P. 51–56.
- 16. Eskov V.M. Models of hierarchical respiratory neuron networks // Neurocomputing, 1996. V. 11. № 2-4. P. 203–226.
- 17. Eskov V.M. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems // Measurement Techniques. 2006. V. 49. N. 1. P. 59–65.
- 18. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states / Eskov V.M., Filatova O.E. [et al.]// Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011. V. 53. № 12. P. 1404–1410.
- 19. 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. V. 55. №9. P. 1096–1101.
- 20. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: the basic law of human development // Emergence: Complexity & Organization. 2014. V. 16(2). P. 109–117.
- 21. Haken H. Principles of brain functioning: a synergetic approach to brain activity, behavior and cognition (Springer series in synergetics). Springer. 1995. 349 P.
- 22. Mayr E.W. What evolution is / Basic Books; New York, 2001, 349p.
- 23. Prigogine I. The philosophiy of instability. Futures, 1989, p. 396–400.
- 24. Prigogine I. The Die Is Not Cast // Futures. Bulletin of the Word Futures Studies Federation. 2000. Vol. 25. N2 4. P. 17–19.
- 25. Weaver W. Science and Complexity. Rokfeller Foundation, New York City // American Scientist. 1948. V. 36. P. 536–544.

#### References

- 1. Anokhin PK. Kibernetika funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
- 2. Bernshteyn NA. Biomekhanika i fiziologiya dvizheniy. / Pod red. V. P. Zinchenko. Moscow: Izd-vo instituta prakt. psikhologii; Voronezh: NPO "MODEK";1997. Russian.
- 3. Es'kov VM. Avtomaticheskaya identifikatsiya differentsial'nykh uravneniy, modeliruyushchikh neyronnye seti. Izmeritel'naya tekhnika. 1994;3:37-41. Russian.
- 4. Es'kov VM, Filatova OE. Komp'yuternaya identifikatsiya ierarkhicheskikh kompartmentnykh neyronnykh setey. Izmeritel'naya tekhnika. 1994;8:27-30. Russian.
- 5. Es'kov VM, Kulaev SV, Popov YuM, Filatova OE. Primenenie komp'yuternykh tekhnologiy pri izmerenii nestabil'nosti v statsionarnykh rezhimakh biologicheskikh dinamicheskikh sistem. Izmeritel'naya tekhnika. 2006;1:40-5. Russian.
- 6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.
  - 7. Es'kov VM. Gorizonty budushchego i Manuel' Kastells:

- real'nosti i illyuzii otnositel'no informatsionnoy tekhnologii, global'nogo kapitalizma i setevogo obshchestva. V.I. Vernadskiy i noosfernaya paradigma razvitiya obshchestva, nauki, kul'tury, obrazovaniya i ekonomiki v XXI veke kollektivnaya monografiya / Pod nauch. red. A.I. Subetto i V.A. Shamakhova. V 3-kh tomakh. Tom 1. SPb.: Asterion; 2013. Russian.
- 8. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Dzhumagalieva LV. Nauka o zhivom i filosofiya zhivogo v interpretatsii V.I. Vernadskogo i sovremennoy teorii khaosa-samoorganizatsii kak osnova tret'ey paradigmy estestvoznaniya. V.I. Vernadskiy i noosfernaya paradigma razvitiya obshchestva, nauki, kul'tury, obrazovaniya i ekonomiki v XXI veke kollektivnaya monografiya / Pod nauch. red. A.I. Subetto i V.A. Shamakhova. V 3-kh tomakh. Tom 2. SPb.: Asterion; 2013. Russian.
- 9. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatov MA, Gavrilenko TV. Perspektivy razvitiya chelovechestva s pozitsiy noosfery i tret'ey paradigmy. V.I. Vernadskiy i noosfernaya paradigma razvitiya obshchestva, nauki, kul'tury, obrazovaniya i ekonomiki v XXI veke kollektivnaya monografiya / Pod nauch. red. A.I. Subetto i V.A. Shamakhova. V 3-kh tomakh. Tom 3. SPb.: Asterion; 2013. Russian.
- 10. Interv'yu s SP. Kurdyumovym. Voprosy filosofii. 1991;6:53-7. Russian.
- 11. Prigozhin IR. Filosofiya nestabil'nosti (perevod Ya.I. Sviridova). Voprosy filosofii. 1991;6:47-52. Russian.
- 12. Sinergetike 30 let: Interv'yu s G. Khakenom. Voprosy filosofii. 2000;3:53-61. Russian.
- 13. Khorgan Dzh. Konets nauki: Vzglyad na ogranichennost' znaniya na zakate Veka Nauki. SPb.: Amfora; 2011. Russian.
- 14. Es'kov VM, Zilov VG, Khadartsev AA. Novye podkhody v teoreticheskoy biologii i meditsine na baze teorii khaosa i sinergetiki. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(3):617-23. Russian.
- 15. Churchland MM, Cunningham JP, Kaufman MT. and others. Neural population dynamics during reaching. Nature. 2012;487:51-6.
- 16. Eskov VM. Models of hierarchical respiratory neuron networks. Neurocomputing. 1996;11(2-4):203-26.
- 17. Eskov VM. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems. Measurement Techniques. 2006;49(1):59-65.
- 18. Eskov VM, Filatova OE, et al. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011;53(12):1404-10.
- 19. 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):1096-101.
- 20. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: the basic law of human development. Emergence: Complexity & Organization. 2014:16(2):109-17.
- 21. Haken H. Principles of brain functioning: a synergetic approach to brain activity, behavior and cognition (Springer series in synergetics). Springer; 1995.
- 22. Mayr EW. What evolution is / Basic Books; New York; 2001.
- 23. Prigogine I. The philosophiy of instability. Futures;
- 24. Prigogine I. The Die Is Not Cast. Futures. Bulletin of the Word Futures Studies Federation. 2000;25(4):17-9.
- 25. Weaver W. Science and Complexity. Rokfeller Foundation, New York City. American Scientist. 1948;36:536-44.

### Раздел II

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

УДК: 612.2 DOI:10.12737/5893

# ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНОЙ СПОРТИВНОЙ СПЕЦИАЛИЗГЦИИ

С.Н. ВИНОГРАДОВ, А. ПЛАТОНОВ

Ульяновский государственный университет, ул. Л. Толстого, 42, г. Ульяновск, Россия, 432017, e-mail: serzh.vi@ya.ru

Аннотация. Проведено исследование зависимости динамики изменений показателей газотранспортной системы от мощности физической нагрузки у спортсменов различной спортивной специализации. Выявлены нелинейный характер изменений показателей при ступенчато – повышающейся нагрузке, сильная положительная корреляционная связь с мощностью нагрузки и их соотношения при различных уровнях максимального потребления кислорода, выведены регрессионные уравнения в виде полиномов третьей степени, описывающие установленные закономерности с высокой степенью значимости. Величины коэффициентов регрессионных уравнений определяют особенности динамики параметров отдельных звеньев газотранспортной системы при увеличении мощности нагрузки. Установлено, что у представителей циклических видов спорта, имеющих высокий уровень аэробных возможностей по потреблению кислорода, в условиях ступенчато- повышающеёся нагрузки до уровня максимального потребления кислорода в равной степени оптимально функционируют звенья газотранспортной системы, обеспечивающей доставку кислорода и его утилизацию при предельной физической нагрузке на различных этапах её выполнения по сравнению с представителями ациклических видов спорта. Полученные результаты согласуются данными исследований типов реагирования кислородтранспортных систем организма на максимальную физическую нагрузку и предполагается их использование в оценке функциональных возможностей системы транспорта кислорода с последующим выявлением факторов, лимитирующих максимальное потребление кислорода при предельных нагрузках.

**Ключевые слова:** циклические виды спорта, ациклические виды спорта, гемодинамика, газообмен, максимальное потребление кислорода, ступенчато-повышающаяся нагрузка, регрессионное уравнение.

# PECULIARITIES OF THE DYNAMICS OF INDICATORS OF LEVELS OF OXYGEN TRANSPORT SYSTEM DURING EXERCISE IN THE ATHLETES OF DIFFERENT SPORTS

S.N. VINOGRADOV, A. PLATONOV

Ulyanovsk State University, Str. Tolstoy, 42, Ulyanovsk, Russia, 432017, e-mail: <a href="mailto:serzh.vi@ya.ru">serzh.vi@ya.ru</a>

Abstract. The study of the dependence of the dynamics of change of indicators of the gas transportation system from the power of physical exercise in the athletes of different sports was carried out. It was identified non-linear character of changes at speed - increasing workload, strong and positive correlation with the load power and their relationship at various levels of maximal oxygen consumption. The regression equations derived in the form of polynomials of the third degree, describing the revealed features with a high degree of importance were presented. The coefficients of regression equations define the peculiarities of dynamics of parameters of separate links of the gas transportation system when increasing the load capacity. It was established that representatives of cyclic sports with a high level aerobic capacity for oxygen consumption, in conditions of step-increasing load to the level of maximum oxygen consumption equally optimally functioning links of the gas transportation system, which provides the delivery of oxygen and its disposal at the limiting physical activity at various stages of its implementation in comparison with the representatives of acyclic sports. The obtained results are consistent with survey data of reactive types of oxygen transport systems of the body at a maximum physical load. The authors suggest to using them in evaluating the functional possibilities of the oxygen transport system with subsequent identification of the factors limiting the maximum oxygen consumption at full load.

**Key words**: cyclic sports, acyclic sports, hemodynamics, gas exchange, maximum oxygen consumption, step-increasing workload, regression equation.

Функциональные возможности газотранспортной системы организма спортсмена определяют физическую работоспособность и, следовательно, результативность в спортивной деятельности. При этом следует учитывать, что газотранспортная система состоит из комплекса звеньев, параметры которых определяют и ограничивают её функцио-

нальные возможности, и соответственно физическую работоспособность [4,5,8]. Кроме того, существенными факторами, влияющими на показатели газотранспортной системы являются характер мышечной деятельности, спортивная специализация, зоны мощности и сопряженные с ними системы энергообеспечения, определяющие ту или иную

спортивную результативность [1,2,4-7,10].

**Цель исследования** – изучение особенностей изменения параметров газообмена и кровообращения при ступенчато-повышающейся нагрузке у спортсменов различных спортивных специализаций с использованием математических методов.

Объёкты и методы исследования. В исследовании приняли участие мужчины – спортсмены в возрасте 18-21 лет представители циклических (лёгкая атлетика, лыжный спорт) и ациклических (единоборства) видов спорта со спортивной квалификацией «1-й разряд» – «кандидаты и мастера спорта» в количестве 54 человек, из которых было сформировано 2 группы.. Испытуемые выполняли велоэргометрические нагрузки повышающейся мощности на велоэргометре ВЭ-02 в диапазоне мощности от 100 до 400 Вт, продолжительностью 3 минуты на каждой ступени.

Таблица 1

Динамика параметров газообмена и гемодинамики при ступенчато-повышающейся нагрузке у представителей циклических видов спорта

Нагрузка, Вт	Покой	100	150	200	250	300	350	400
VO2, мл/мин/кг	3,2±0,05	17,3±0,7*	27,6±0,8*	38±0,9*	45,8±0,8*	52,1±0,8*	57,3±0,8*	61,7±0,7*
МОК, мл/мин/кг	62,4±1,3	124,5±2,4*	180±4,4*	204,2±4*	227,5±4,2*	244,5±4,4*	263,1±4,7*	274,6±6*
УО, мл	73,6±1,4	88,7±1,4*	103,5±1,2*	109,3±1*	112,3±0,9*	113,5±0,9*	115,1±0,8*	116±1*
ЧСС, уд/мин	65±1	107±2*	126±1*	143±2*	155±2*	165±1*	174±2*	183±2*
МОД, л/мин	7,6±0,3	30,1±1*	46,3±1,5*	75,2±1,7*	96,1±4,9*	120,5±2,2*	131,3±2,3*	145,5±2,2*
ДО, л	0,54±0,02	1,45±0,04*	1,82±0,06*	2,5±0,05*	2,94±0,05*	3,42±0,05*	3,62±0,05*	3,84±0,04*
ЧД, в мин	14±2	21±2	26±2*	30±1*	33±1*	35±1*	36±1*	38±1*

Примечание (здесь и далее): \* – различия достоверны по сравнению с состоянием покоя (p<0,05)

Таблица 2

Динамика параметров газообмена и гемодинамики при ступенчато-повышающейся нагрузке у представителей ациклических видов спорта

Нагрузка, Вт	Покой	100	150	200	250	300	350	400
VO2, мл/мин/кг	3,1±0,12	15,5±0,6*	23,5±0,4*	30,4±0,5*	37,8±0,6*	46,5±0,6*	54,6±0,5*	56,8±0,4*
МОК, мл/мин/кг	72,1±2,3	126±3*	153,3±3,9*	193,2±4,7*	225,9±5,4*	260,7±6,1*	284,1±7,1*	298,4±9,6*
УО, мл	71,6±0,94	76,2±1,1*	81,7±0,92*	85,9±0,9*	91,2±0,84*	97,8±0,86*	104,8±0,8*	105,9±0,7*
ЧСС, уд/мин	69±1	114±2*	129±2*	156±2*	172±2*	184±1*	188±2*	191±1*
МОД, л/мин	7,5±0,2	26,4±0,7*	42,3±1,3*	65,6±0,9*	84,6±1,8*	101,5±2,0*	113,3±1,5*	125,2±1,6*
ДО, л	0,5±0,02	1,24±0,04*	1,6±0,06*	2,1±0,04*	2,4±0,05*	2,7±0,07*	2,87±0,04*	3,15±0,07*
ЧД, в мин	15±2	22±2	27±2*	31±1*	35±1*	38±1*	40±1*	40±1*

Значения коэффициентов корредяции(r) между параметрами газообмена, гемодинамики и мощностью ступенчато-повышающейся нагрузки (p<0,05)

*д*арный Линутный Частота Минутный Потребление Дыхатель-Частота объём сердечных объём объём Группа кислорода ный объём дыхания крови (МОК) сердца (УО) кращений (ЧСС) (VO2) (*A*O) (YA)(МОД) Циклические 0.99 0.98 0.97 0.92 0.98 0.99 0.99 виды спорта Ациклические 0 99 0.99 0.98 0.97 0.99 виды спорта

Потребление кислорода (VO2) определяли газоанализатором «Спиролит-2», показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объём крови (УО), минутный объём крови (МОК)) – методом тетраполярной реографии по Тищенко реографом РГПА-6/12-«РЕАН-ПОЛИ», показатели внешнего дыхания (частота дыхания (ЧД), дыхательный объём (ДО), минутный объём дыхания (МОД)) – методом спирографии с использованием спирографа СМП-21/01-«Р-Д». Полученные результаты были обработаны методами корреляционно-регрессионного анализа с последующим построением графиков и выводом уравнений парной регрессии.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ результатов (табл. 1, табл. 2) исследования показал, что в состоянии покоя и при нагрузке 100 Вт по показателю VO2 в обеих группах существенных различий не наблюдалось. При увеличении мощности нагрузки более 100 Вт нелинейный прирост VO2 в группе представителей циклических видов спорта был более интенсивным по сравнению с представителями ациклических видов спорта, что подтверждается характером кривых графиков, представленных на рис. 1 и соотно-

шением коэффициентов регрессионных уравнений в виде полиномов 3-ей степени. (1) и (8), описывающих зависимость VO2 от мощности нагрузки с высокой степенью значимости по индексу корреляции R². Кроме того, между изменением VO2 и мощностью нагрузки выявлена сильная положительная корреляция (табл. 3). Среднее значение максимального потребление кислорода (МПК) при выполнении предельной нагрузки в группе представителей циклических видов спорта соответствовало высокому уровню потребления кислорода, в группе представителей ациклических видов спорта – хорошему уровню потребления кислорода в соответствии с категориями, предложенными Астрандом [8].

Между показателями газообмена, гемодинамики и мощностью нагрузки также была выявлена сильная положительная корреляционная связь (табл. 3).

Полиномиальные регрессионные уравнения описывающие динамику параметров газообмена и гемодинамики при ступенчато –возрастающей нагрузке в группе спортсменов циклических видов спорта

VO2  $y=-9\times10^{-7}x^3+0,0004x^2+0,1235x+2,911$  R<sup>2</sup>=0,99 (1)

MOK  $y=-1\times10^{-6}x^3+0.0002x^2+0.787x+60.315$  R<sup>2</sup>=0.99 (2)

YO  $y=-2\times10^{-7}x^3-0.0002x^2+0.2261x+72.53$  R<sup>2</sup>=0.98 (3)

 $\text{YCC } y = 3 \times 10^{-7} x^3 - 0,0006 x^2 + 0,4939 x + 65,045 \text{ R}^2 = 0,99$  (4)

 $MOAy = -3 \times 10^{-6}x^3 + 0.0021x^2 + 0.0351x + 7.5836 R^2 = 0.99$  (5)

 $\angle O y = -6 \times 10^{-8} x^3 + 3 \times 10^{-5} x^2 + 0,0064 + 0,5454 \text{ R}^2 = 0,99$  (6)

 $^{4}$ Д $_{y}$ = $^{2}$  $^{1}$ 0 $^{-7}$  $^{3}$ + $^{5}$  $^{1}$ 0 $^{-5}$  $^{2}$ + $^{2}$ 0,07 $^{2}$ + $^{13}$ ,79  $^{2}$ =0,99 (7) где  $^{2}$  – МОК, УО, ЧСС, МОД, ДО, ЧД;  $^{2}$  – мощность

нагрузки, Вт.
Полиномиальные регрессионные уравнения опи-

Полиномиальные регрессионные уравнения описывающие динамику параметров газообмена и гемодинамики при ступенчато-возрастающей нагрузке в группе спортсменов ациклических видов спорта:

Таблица 3 VO2  $y=-7\times10^{-7}x^3+0,0004x^2+0,0853x+3,2791$  R<sup>2</sup>=0,99 (8)

MOK  $y=-4\times10^{-6}x^3+0.0021x^2+0.3261x+72.711$  R<sup>2</sup>=0.99 (9)

YO y=-7×10<sup>-7</sup> $x^3$ + 0,0005 $x^2$ +0,0006x+71,684 R²=0,99 (10)

 $\text{YCC } y = -2 \times 10^{-5} x^3 + 0,0005 x^2 + 0,3915 x + 69,458 \text{ R}^2 = 0,99 \quad (11)$ 

 $MOAy = 3 \times 10^{-6}x^3 + 0.0021x^2 + 0.0035x + 7.5836 R^2 = 0.99$  (12)

 $AO y=-2\times10^{-8}x^3+8\times10^{-6}x^2+0,0069x+0,5045 R^2=0,99 (13)$ 

 $\Psi_{A}$  у=-6×10<sup>-7</sup>x<sup>3</sup>+0,0002x<sup>2</sup>+0,0539x+14,1467 R<sup>2</sup>=0,99 (14) где у – МОК, УО, ЧСС, МОД, ДО, ЧД; х – мощ-

ность нагрузки, Вт.

МОК в группе представителей циклических

видов спорта нелинейно увеличивался более интенсивно до уровня мощности нагрузки, соответствующей 45% от МПК и превышал прирост данного показателя в группе представителей ациклических видов спорта, затем изменение МОК приобрело более плавный характер. По сравнению с со-

стоянием покоя данный параметр увеличился. Интенсивность прироста МОК в группе представителей ациклических видов спорта существенно не менялась практически до уровня нагрузки 80% от МПК. Такая закономерность, и то, что график, отражающий динамику МОК в группе представителей ациклических видов спорта (рис. 2) имеет сходную тенденцию с графиком изменения VO2 в этой группе, позволяет говорить, о том, что в группе представителей циклических видов спорта, имеющих высокий уровень аэробных возможностей по показателю МПК с повышением нагрузки существенно возрастает роль артерио-венозной разницы по кислороду (Ca-vO2) в увеличении VO2 по сравнению с группой представителей ациклических видов спорта, чьи аэробные возможности соответствуют хорошему уровню МПК. Это подтверждается и значениями коэффициентов уравнений (2) и (9), описывающих нелинейный характер изменения МОК при повышении нагрузки.

Нелинейное увеличение УО в группе представителей циклических видов спорта также было более интенсивным до уровня мощности 45% от МПК, затем прирост УО стал снижаться с повышением нагрузки (рис. 3). Тенденция изменения УО в той группе сходна с тенденцией МОК, что указывает на преобладающее влияние УО в изменении МОК в основном на начальных ступенях нагрузки, что согласуется с данными, приведёнными в результатах исследований [3].

Характер изменения УО в группе представителей ациклических видов спорта при повышающейся нагрузке имеет другую тенденцию нелинейного характера по сравнению с группой представителей циклических видов спорта, указывающую на менее интенсивный и более плавный прирост этого показателя гемодинамики при ступенчатоповышающейся нагрузке, что свидетельствует о различной степени влияния УО на величину МОК, и соответственно, VO2 в сравниваемых группах. Это подтверждается коэффициентами регрессионных уравнений (3) и (10).

По показателю ЧСС (рис. 4) в обеих группах наблюдалась сходная тенденция прироста на начальном этапе выполнения ступенчато-возрастающей нагрузки с последующим более существенным увеличением этого параметра гемодинамики замедлением на предельных нагрузках у представителей ациклических видов спорта по сравнению с представителями циклических видов спорта, у которых увеличение ЧСС имело более плавный нелинейный характер. При комплексном анализе динамики показателей гемодинамики видно, что с повышением ЧСС является определяющим фактором увеличения МОК у представителей циклических видов спорта в большей степени, чем у представителей ациклических видов спорта. Взаимосвязь ЧСС и мощности нагрузки описывается уравнениями (4) и (11).

При анализе динамики показателей газообмена при ступенчато-повышающейся нагрузке характер изменения МОД на начальном этапе был практически одинаков в обеих группах, затем более заметный прирост наблюдался у представителей циклических видов спорта. Это подтверждается несущественной различием величин некоторых коэффициентов уравнений (5) и (12), описывающих зависимость МОД от мощности нагрузки. По показателю ДО более интенсивный прирост наблюдался в группе представителей циклических видов спорта практически с начального этапа выполнения ступенчато-повышающейся нагрузки (рис 6). При этом нелинейное изменение ДО имел похожий характер с МОД в обеих группах.. Интенсивность изменения ЧД на начальном этапе нагрузки была практически одинакова, затем на предельных нагрузках наблюда-

лось замедление скорости прироста ЧД в группе представителей циклических видов спорта. При комплексном анализе динамики показателей газообмена с ростом мощности нагрузки величина МОД у представителей циклических видов спорта преимущественно определяется изменением ДО, по сравнению с представителями ациклических видов спорта, у которых величина МОД в равной степени определяется ДО и ЧД. Эти закономерности описываются уравнениями (6), (7), (13), (14).

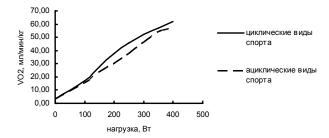


Рис. 1. Динамика VO2 при ступенчато-повышающейся нагрузке

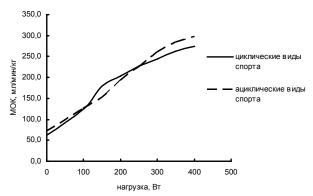


Рис. 2. Динамика МОК при ступенчато-повышающейся нагрузке

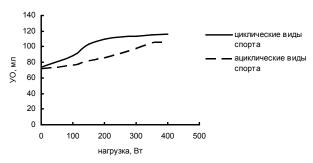


Рис. 3. Динамика УО при ступенчато-повышающейся нагрузке

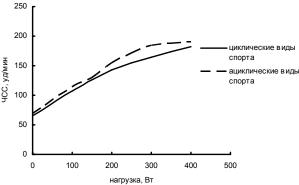


Рис. 4. Динамика ЧСС при ступенчато-повышающейся нагрузке

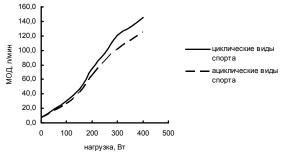


Рис. 5. Динамика МОД при ступенчато-повышающейся нагрузке

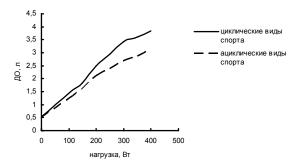


Рис. 6. Динамика ДО при ступенчато-повышающейся нагрузке

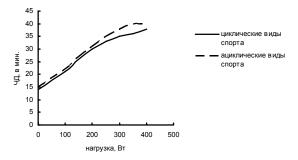


Рис. 7. Динамика ЧД при ступенчато-повышающейся нагрузке

Выводы. Анализ полученных результатов показал нелинейный характер изменений параметров внешнего дыхания, гемодинамики и потребления кислорода при различных уровнях МПК в зависимости от мощности ступенчато-повышающейся нагрузки, которые с высокой достоверностью описываются регрессионными уравнениями в виде полиномов 3-й степени. Динамика изменений каждого параметра в зависимости от спортивной специализации, определяющей уровень аэробных возможностей по показателю МПК, имеет свои особенности динамики прироста на определённом этапе выполнения ступенчато-возрастающей нагрузки и имеет сильную положительную корреляцию с мощностью нагрузки.

Вид регрессионных уравнений и значения регрессионных коэффициентов указывают на преобладающее влияние тех или иных параметров звеньев газотранспортной системы на величину VO2.

В группе представителей циклических видов спорта величина VO2 при ступенчато-повышающейся нагрузке в равной степени определяется величинами МОК и Ca-vO2, особенно на предельных нагрузках, а у представителей ациклических видов спорта прирост происходит преимущественно за счёт МОК, и определяющих его параметров гемодинамики. Это согласуется с критериями определения функциональных резервов газотранспортной системы организма по типу реагирования на физическую нагрузку, предложенными ведущими исследователями в этой области [9].

Выведенные регрессионные уравнения могут быть использованы в разработки методик оценки оптимального функционирования системы транспорта кислорода при физических нагрузках и выявления факторов, лимитирующих максимальное потребление кислорода.

#### Литература

- 1. Волков Н.И., Олейников В.И. Биоэнергетика спорта. М.: Советский спорт, 2012. 186 с.
- 2. Меркулова Р.А. Кардиогемодинамика и физическая работоспособность у спортсменов: Сборник. М.: Советский спорт, 2012. 160 с.
- 3. Карпман В.Л., Любина Б.Г., Меркулова Р.А. Гемодинамика при различных режимах мощности физической нагрузки // Кардиология. 1973. Т. 13. №12. С. 83–87.
- 4. Карпман В.Л. Сердечно-сосудистая система и транспорт кислорода при мышечной работе. Клиникофизиологические характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов. Юбилейный сборник. М.: РГАФК, 1994. С. 12–39.
- 5. Мякиченко Е.Б., Селуянов В.Н. Развитие локальной мышечной выносливости в циклических видах спорта. М.: ТВТ Дивизион, 2009. 360 с.
- 6. Радченко А.С., Борилкевич В.Е., Зорин В.Е. Оценка эффективности адаптивной реакции при циклической мышечной работе // Теория и практика физической культуры. 1997. №2. С. 2–8.
- 7. Селуянов В.Н. Подготовка бегуна на средние дистанции. М.: ТВТ Дивизион, 2007. 112 с.
- 8. Коц Я.М. Физиология мышечной деятельности. М.:  $\Phi_{MC}$  1982 347 с
- 9. Юлдашев Р.Р., Войтенко Ю.Л., Балыкин М.В. Типы реагирования кислородтранспортных систем организма на максимальную физическую нагрузку. Физиология мышечной деятельности: Тез. докл. Междунар. конф. М., 2000. С. 170–172.
- 10. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медикобиологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.

# References

- 1. Volkov NI, Oleynikov VI. Bioenergetika sporta. M.: Sovetskiy sport; 2012. Russian.
- 2. Merkulova RA. Kardiogemodinamika i fizicheskaya rabotosposobnost' u sportsmenov: Sbornik. Moscow: Sovetskiy sport; 2012. Russian.
- 3. Karpman VL, Lyubina BG, Merkulova RA. Gemodinamika pri razlichnykh rezhimakh moshchnosti fizicheskoy nagruzki. Kardiologiya. 1973;13(12):83-7. Russian.
- 4. Karpman VL. Serdechno-sosudistaya sistema i transport kisloroda pri myshechnoy rabote. Kliniko-fiziologicheskie kharakteristiki serdechno-sosudistoy sistemy u sportsmenov. Yubileynyy sbornik. Moscow: RGAFK; 1994. Russian.
- 5. Myakichenko EB, Seluyanov VN. Razvitie lokal'noy myshechnoy vynoslivosti v tsiklicheskikh vidakh sporta. Moscow: TVT Divizion; 2009. Russian.
- 6. Radchenko AS, Borilkevich VE, Zorin VE. Otsenka effektivnosti adaptivnoy reaktsii pri tsiklicheskoy myshechnoy rabote. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 1997;2:2-8. Russian.
- 7. Seluyanov VN. Podgotovka beguna na srednie distantsii. Moscow: TVT Divizion; 2007. Russian.
- 8. Kots YaM. Fiziologiya myshechnoy deyatel'nosti. Moscow: FiC; 1982. Russian.
- Yuldashev RR, Voytenko YuL, Balykin MV. Tipy reagirovaniya kislorodtransportnykh sistem organizma na maksimal'nuyu

fizicheskuyu nagruzku. Fiziologiya myshechnoy deyatel'nosti: Tez. dokl. Mezhdunar. konf. Moscow; 2000. Russian.

10. Khadartsev AA, Fudin NA, Orlov VA. Medikobiologicheskie tekhnologii v sporte. Moscow: Izd-vo «Izvestiya»; 2011. Russian.

УДК: 61.616.8-07 DOI: 10.12737/5894

# СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ

#### В.В. НИКИТИНА, А.А. ЖЛОБА, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ

ГОУ ВПО ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова МЗ РФ, ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022

Аннотация. Диагностическое исследование может быть использовано для диагностики степени тяжести течения дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника у пациентов. Мы проанализировали результаты исследования 60 пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника. Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие у них верифицированного дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника. Диагнозы заболеваний у пациентов были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации: рентгенологического исследования позвоночника, магнитно-резонансной томографии позвоночника. Критерием исключения из исследования было отсутствие дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника. Возраст пациентов 1 группы составлял 61,1±8,3 лет, возраст больных 2 группы – был 58,1±10,9 лет.

Способ диагностики степени тяжести течения верифицированных дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника у пациентов, отличающийся тем, что при использовании дискриминантного анализа вычислялась дискриминантная функция D. При значении D>0 пациенты страдают дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника с дискогенными расстройствами, при наличии D<0 – дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника без грыжеобразований межпозвонковых дисков. Дискриминантная функция: D=6,029×П+0,292×Г-3,709×псевдбпар+0,088×возр-0,691×ТВ+2,550× ХНМКвВББ+1,537\*×ЛПВП-4,9. Больным с дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника недостаточно проводить только неврологическое исследования для изучения патогенетических механизмов формирования неврологических расстройств. Большую роль у пациентов с этими заболеваниями играет формирования нарушений продукции антиоксидантов, гиперхолестениемии, коагулографических расстройств плазмы крови.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, общий глютатион.

# METHOD OF DIAGNOSTICS THE SEVERITY LEVEL OF DEGENERATIVE AND DYSTROPHIC DISEASE OF THE SPINE IN THE PATIENTS

# V.V. NIKITINA, A.A. ZHLOBA, E.R. BARANTSEVICH

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg, Russia, 197022

Abstract. Diagnostic research can be used to diagnose the severity level of degenerative and dystrophic disease of the spine (DSP) in the patients. The authors analyzed the results of the examination of 60 patients suffering from DSP. Inclusion criteria patients in the study were that they have verified DSP. Diagnoses of diseases in the patients were clinically verified and by means of neuro-imaging methods: X-ray study of the spine and magnetic resonance imaging of the spine. Criterion for exclusion from the study was the absence of DSP. The age of the patients of the 1st group was 61,1±8,3 years, the age of the patients of the 2nd group 2 was 58,1±10,9 years. Method to diagnose the severity of the current verified DSP in patients differs in that the discriminant function D. was calculated using discriminant analysis. If the value of D>0, then the patients have DSP with diskogenic disorders, if D<0 – the patients have DSP without hernia formations of intervertebral disks. Discriminant function: D=6,029×P+0,292×G-3,709×psevdoparal+0,088×ascending-0,691×TT+2,550×CDBVofVBP+1,537×HDL-4,9. Neurological study of the patients with DSP is insufficient for the study of pathogenetic mechanisms of formation of neurological disorders. A great role in patients with these diseases plays the formation of violations of production of antioxidants, hypercholesterolemia, coagulographic disorders of the blood plasma.

Key words: degenerative and dystrophic disease of the spine, total glutathione.

Распространенность дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП) высока у людей молодого и среднего возраста. В структуре заболеваемости взрослого населения нашей страны поясничный остеохондроз составляет 48-52%, занимая первое место, в том числе и по числу дней нетрудоспособности. Временная утрата трудоспособности при 40% неврологических заболеваний обусловлена – люмбоишиалгическими синдромами [3]. В общей структуре инвалидности от заболеваний костно-суставной системы дегенеративнодистрофические заболевания позвоночника составляют 20,4%. Показатель инвалидизации при дегенеративных заболеваниях позвоночника равен 0,4 на 10000 жителей [5].

Одними из первых этапов верификации неврологического диагноза является проведение клинического неврологического исследования (КНИ) пациента [4]. В норме у исследованных не выявляется неврологических синдромов поражения пирамидной системы (ПС). Мышечная сила измеряется у исследованных по 6-ти бальной системе, 0 баллов – плетия, наиболее тяжелое поражение мышцы, 5 баллов – мышечная сила сохранена в полном объеме.

КНИ используется в качестве маркера неврологического дефицита у пациентов. Известный способ является точным, поскольку дает информацию о состоянии ПС у исследуемых. Вместе с тем данный способ диагностики не

позволяет количественно оценить тяжесть течения  $\mathcal{A}\mathcal{A}3\Pi$  у пациентов.

Материалы и методы исследования. Мы проанализировали результаты исследования 60 пациентов, страдающих ДДЗП. Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие у них верифицированного ДДЗП. Критерием исключения из исследования было отсутствие ДДЗП. Возраст пациентов 1 группы составлял 61,1±8,3 лет, возраст больных 2 группы - был 58,1±10,9 лет. Гендерное распределение в группах было таким: преобладали женщины. В 1 группе исследованных женщин было 28 человек, во 2 группе 20. Диагнозы заболеваний у пациентов были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации: рентгенологического исследования позвоночника, магнитно-резонансной томографии позвоночника. Дополнительно выполнялись ультразвуковая диагностика брахиоцефальных артерий, транскраниальная допплерография. Им проводились исследования неврологического статуса, биохимических показателей в плазме крови. Исследования липидограммы в плазме крови проводились общепринятым методом с использованием наборов реактивов фирмы «Randox» на биохимическом автоанализаторе «Spectrum» фирмы «Abbott» (США). Оценка коагулографических показателей производилась на коагулометре Start 4 системы Diagnostica Stago Фирма производитель Roche Diagnostics, F.Hoffman-La Roche Ltd. (Швейцария).

Дискриминантный анализ проводился с помощью лицензированной статистической программы SPSS 16. Для построения дискриминантной функции, позволяющей разделить выборку по степени тяжести заболевания, использовались 42 переменных: клинические и биохимические показатели пациентов: возраст, наличие сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, наличие неврологических синдромов, глютатион, общий гомоцистеин [1,2,6], глюкоза, активированное протромбиновое время, протромбин, МНО, тромбиновое время, фибриноген, липидограмма.

**Результаты и их обсуждение**. Способ диагностики осуществляют, например, следующим образом.

КНИ осуществляются согласно методики проведения неврологического осмотра. Для лабораторного исследования используют плазму крови пациента. Исследования липидограммы в плазме крови проводились общепринятым методом с использованием наборов реактивов фирмы «Randox» на биохимическом автоанализаторе «Spectrum» фирмы «Abbott» (США). Оценка коагулографических показателей производилась на коагулометре Start 4 системы Diagnostica Stago Фирма производитель Roche Diagnostics, F.Hoffman-La Roche Ltd. (Швейцария).

В результате проведения дискриминантного анализа значимыми для разделения явились следующие переменные: Дискриминантная функция: D=6,029×П+0,292×Г-3,709× псевдбпар+0,088×возр-0,691×ТВ+2,550×ХНМКвВББ+1,537× ЛПВП-4,9, где  $\Pi$  – неврологические синдромы поражения пирамидной системы, 0 – нет парезов, мышечная сила 5 баллов, 1 – парез миотома 4 балла, 2 – парез миотома 3 балла, 3 – парез миотома 2 балла, 4 – парез миотома – 1 балл, 5 – мышечная сила в миотоме 0 баллов, 6-рефлекторный центральный или периферический парапарез – 5 баллов мышечная сила, 7 – центральный или периферический парапарез – 4 балла мышечная сила, 8-центральный или периферический парапарез – 3 балла мышечная сила, 9 – центральный или периферический парапарез – 1 балл центральный или периферический парапарез – 1 балл

мышечная сила, 11 — центральный или периферический парапарез до плегии — 0 баллов.  $\Gamma$  — общий глютатион, мкмоль/л, Псевдбпар. — псевдобульбарный паралич, 0 — нет, 1 — есть. Возр. — возраст пациента, полных лет, ТВ — исследуется в плазме крови, единицы измерения — секунды, ХНМК в ВББ — хроническое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, 0 — нет, 1 — есть. ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ммоль/л, -4,9 — константа дискриминантной функции.

Процент правильной классификации, точность прогноза тяжести течения заболевания для исследованных составил 91,7; для 1 группы: 94,7; для 2 группы – 86,4. В первую группу были набраны пациенты с  $\mathcal{A}\mathcal{A}$ 3П без грыжеобразования межпозвонковых дисков.

Известен способ ренттенологического исследования позвоночника пациентов. Этот способ диагностики является информативным для выявления структурных изменений позвоночника и связочного аппарата. Однако он не позволяет диагностировать степень тяжести течения неврологических расстройств у пациентов.

Техническим результатом изобретения является простота, дешевизна, использование нетоксичных реагентов при лабораторном исследовании, а также расширение арсенала средств диагностики ДДЗП у больных путем создание способа, позволяющего диагностировать степень тяжести течения ДДЗП.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе диагностики у больных с ДДЗП, включающем КНИ, исследование плазмы крови. Согласно изобретению определяют степени тяжести течения ДДЗП у пациентов, отличающийся тем, что при использовании дискриминантного анализа вычислялась дискриминантная функция D. При значении D>0 пациенты страдают ДДЗП с дискогенными расстройствами, при наличии D<0 – ДДЗП без грыжеобразований межпозвонковых дисков.

Способ иллюстрируется следующими примерами.

Пациент, 53 г., женщина Диагноз: ДДЗП, спондилогенная радикулопатия С5-С6 справа. ХНМК в ВББ. При неврологическом исследовании выявляется: радикулопатия С5-С6 справа, мозжечковая атаксия. Выполнено биохимическое исследование плазмы крови: уровень общего глютатиона – 9 мкмоль/л, тромбиновое время — 19,8 секунд, ЛПВП 1,6 ммоль/л. Данные проведенного исследования позволяют диагностировать D=-4,7.

Пациент, 55 г., мужчина Диагноз: ДДЗП, спондилогенная люмбалгия. При неврологическом исследовании выявляется люмбалгия, нарушения статики и динамики в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Выполнено биохимическое исследование плазмы крови: уровень общего глютатиона – 7,7 мкмоль/л, тромбиновое время — 17,5 секунд, ЛПВП 1,7 ммоль/л. Данные проведенного исследования позволяют диагностировать D=-11,7.

Пациент, 59 г., мужчина Диагноз: ДДЗП, дискогенная радикулоишемия L5-S1 справа. ХНМК в ВББ. При неврологическом исследовании: радикулоишемия L5-S1 справа, нарушения статики и динамики пояснично-крестцового отдела позвоночника. Выполнено биохимическое исследование плазмы крови: уровень общего глютатиона – 6,3 мкмоль/л, тромбиновое время — 16,3 секунд, ЛПВП 2,2 ммоль/л. Данные проведенного исследования позволяют диагностировать D=3,1.

Пациент, 50 г., женщина Диагноз: ДДЗП, дискогенная радикулоишемия СЗ-С4, С4-С5 справа. ХНМК в ВББ. При неврологическом исследовании кохлеовестибулярный син-

дром справа, радикулоишемия C3-C4, C4-C5 справа. Выполнено биохимическое исследование плазмы крови: уровень общего глютатиона – 3,9 мкмоль/л, тромбиновое время – 18 секунд, ЛПВП – 1,3 ммоль/л. Данные проведенного исследования позволяют диагностировать D=4,6.

**Выводы.** Способ диагностики степени тяжести течения верифицированных  $\mathcal{A}\mathcal{A}3\Pi$  у пациентов, отличающийся тем, что при использовании дискриминантного анализа вычислялась дискриминантная функция D. При значении D>0 пациенты страдают  $\mathcal{A}\mathcal{A}3\Pi$  с дискогенными расстройствами, при наличии D<0 –  $\mathcal{A}\mathcal{A}3\Pi$  без грыжеобразований межпозвонковых дисков.

Больным с ДДЗП недостаточно проводить только неврологическое исследования для изучения патогенетических механизмов формирования неврологических расстройств. Большую роль у пациентов с этими заболеваниями играет формирования нарушений продукции антиоксидантов, гиперхолестениемии, коагулографических расстройств плазмы крови.

# Литература

- 1. Жлоба А.А., Блашко Э.Л., Никитина В.В. Лабораторная диагностическая технология выявления гипергомоцистеинемии. Минздравсоцразвития реестр новых медицинских технологий,  $\Phi$ C № 2009/309 04.10.2009.
- 2. Никитина В.В., Жлоба А.А. Номер заявки и дату приоритета по заявке на ИЗО "Способ диагностики степени тяжести течения дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника" Заявка № 2013119059 от 24.04.2013.
- 3. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Под ред. Б.В.Гайдара.- СПб.: Гиппократ, 2002. 648 с.
- 4. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для вра-

- чей.-3-е изд., испр. и доп. СПб: Политехника, 2000. 399 с.
- 5. Чертков А.К. Хирургическое лечение больных остеохондрозом с нестабильностью в поясничных двигательных сегментах: автореф.дис....докт.мед.наук. Курган, 2002. 45 с.
- 6. Alfthan G., Laurinen M. S., Valsta L. M., Pastinen T., Aro A. Folate intake, plasma folate and homocysteine status in a random Finnish population // European Journal of Clinical Nutrition. 2003. Vol. 57. P. 81–88.

#### References

- 1. Zhloba AA, Blashko EL, Nikitina VV. Laboratornaya diagnosticheskaya tekhnologiya vyyavleniya gipergomotsisteinemii. Minzdravsotsrazvitiya reestr novykh meditsinskikh tekhnologiy, FS № 2009/309 04.10.2009. Russian.
- 2. Nikitina VV, Zhloba AA. Nomer zayavki i datu prioriteta po zayavke na IZO "Sposob diagnostiki stepeni tyazhesti techeniya degenerativno-distroficheskogo zabolevaniya pozvonochnika" Zayavka № 2013119059 ot 24.04.2013. Russian.
- 3. Prakticheskaya neyrokhirurgiya: Rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. B.V.Gaydara. SPb.: Gippokrat; 2002. Russian.
- 4. Skoromets AA, Skoromets TA. Topicheskaya diagnostika zabolevaniy nervnoy sistemy: Rukovodstvo dlya vrachey.-3-e izd., ispr. i dop. SPb: Politekhnika; 2000. Russian.
- 5. Chertkov AK. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh osteokhondrozom s nestabil'nost'yu v poyasnichnykh dvigatel'nykh segmentakh [dissertation]. Kurgan (Kurgan region); 2002. Russian.
- 6. Alfthan G, Laurinen MS, Valsta LM, Pastinen T, Aro A. Folate intake, plasma folate and homocysteine status in a random Finnish population. European Journal of Clinical Nutrition. 2003;57:81-8.

УДК: 611.12 DOI: 10.12737/5895

# АНАЛИЗ ПРИЧИН И РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВТОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ СЕПТАЛЬНЫХ ДЕФЕКТОВ СЕРДЦА

Ю.А. СОБОЛЕВ, А.П. МЕДВЕДЕВ

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минэдравсоцразвития России, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, г. Н.Новгород, Россия, 603005

Аннотация. В данной статье проводится анализ причин и осложнений, которые привели к необходимости повторных хирургических вмешательств у пациентов с ранее корригированными септальными врожденными пороками сердца. Рассматриваются показания к повторным операциям и их непосредственные и отдаленные результаты. Анализируются подходы к проблеме выбора тактики при возникновении различных осложнений после первичной коррекции врожденных септальных дефектов сердца. Не всегда наличие диагносцированной реканализации септального дефекта диктует необходимость повторного вмешательства, когда как наличие выраженной недостаточности на митральном или аортальном клапане (в особенности наличие фенестрации створок аортального клапана) практически всегда является показанием к реоперации. В статье рассмотрен инфекционный эндокардит, как одна из значимых причин повторных хирургических вмешательстсв. В тоже время, наше исследование не выявило ни одного случая повторной операции по поводу тех или иных грубых нарушений ритма, требующих хирургического вмешательстсва. Исследование демонстрирует хорошие непосредственные и отдаленные результаты повторных операций у рассматриваемой группы пациентов, а так же отсутствие осложнений, требующих реоперации после коррекции септальных дефектов на протяжении более чем 15 лет. Это явилось результатом анализа допущенных ошибок, а так же «хирург-независимых» осложнений.

Ключевые слова: межпредсердный дефект, межжелудочковый дефект, повторная коррекция, инфекционный эндокардит.

#### ANALISIS OF CAUSES AND RESULTS OF RE-OPERATIONS IN THE PATIENTS WITH CONGENITAL SEPTAL DEFECTS

# Y.A. SOBOLEV, A.P. MEDVEDEV

Nizhny Novgorod State Medical Academy, pl. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603005

Abstract. Complications, which led to the need of re-operations in the patients with previously correction of congenital septal defects, are analyzed in this paper. Indications for re-operations, their immediate and long term results are considered. Approaches to the problem of the choice of tactics in the case of different complications after initial correction of congenital septal defect of the heart are considered as well. Having diagnosed re-canalization of septal defect requires not always need to re-intervention. The presence of a severe deficiency on the mitral or aortic valve (in particular, the existence of fenestration of the valves of the aortic valve) is almost always an indication for re-operation. Infective endocarditis as one of the significant causes for re-operations is considered in this paper. At the same time, this investigation didn't reveal a single case of re-operation concerning any severe arhythmias, which required surgical operation. The investigation demonstrates the good immediate and long term results of re-operations in given group of patients. The complications required re-operation after correction of septal defects for more than 15 years didn't note. This was the result of analysis of mistakes made, and also "the surgeon is an independent" complications.

Key words: atrial septal defect, ventrical septal defect, repeated correction, infective endocarditis.

Как известно, изолированные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок (ДМПП, ДМЖП) возглавляют пятерку наиболее часто встречаемых врожденных пороков сердца (ВПС). По данным различных литературных источников, частота встречаемости последних находится в пределах 6-10% среди всех врожденных аномалий сердечнососудистой системы [1,3]. К настоящему времени показания и методики коррекции врожденных дефектов перегородок сердца достаточно хорошо изучены и широко применяются на практике, а выживаемость пациентов в отдаленные сроки после операций практически не отличается от таковой в здоровой популяции населения. Это, безусловно, свидетельствует о радикальности лечения указанной категории пациентов [2,4,5,7,8]. Однако, литературные данные, а также наш собственный опыт указывают на то, что в ряде случаев реканализации дефектов, нарушения ритма и проводимости сердца и перенесенный инфекционный эндокардит приводят к выраженным гемодинамическим нарушениям, которые ухудшают качество жизни и прогноз оперированных больных, что зачастую требует терапевтического или повторного хирургического лечения [4,6,9-12]. Кроме того, ряд авторов до сих пор не находят единства в определении тактики и показаний при диагносцированных резидуальных шунтах перегородок сердца. Названным выше осложнениям мы и посвятили наше исследование.

**Цель исследования** – анализ причин и результатов повторных операций после коррекции изолированных септальных дефектов.

Материалы и методы исслеодвания. За период с января 1989 по декабрь 2013 года по поводу изолированных дефектов перегородок сердца повторно оперирован 31 пациент. В исследование вошли пациенты, подвергшиеся повторным вмешательствам, выполненным в отдаленном послеоперационном периоде, то есть не ранее, чем через 6 месяцев после первой операции.

Средний возраст пациентов во время первичной коррекции порока составил 8,2±6,8 лет (от 3 до 25 лет). Среди больных было 15 женщин и 16 мужчин. Средний возраст пациентов на момент повторной операции 16,7±11,5 лет (от 3 до 48 лет).

Повторные операции выполнялись в сроки наблюдения от года до 40 лет после первичной коррекции (в среднем через 8,8±9,8 года). Из 31 больного одну повторную операцию выполнили в 30 наблюдениях (96,8%), 2 повторные операции – в 1 (3,2%).

Среди методов обследования, кроме общеклиниче-

ских, использованы трансторакальная эхокардиография, а также зондирование полостей сердца с оксигемоманометрией для определения величины лево-правого сброса.

Причинами повторных вмешательств являлись реканализации дефектов перегородок сердца (64,5%), недостаточность аортального клапана (12,9%), недостаточность митрального клапана (6,5%), тромбоз правого предсердия (3,2%). В 12,9% наблюдений повторная операция была обусловлена более чем одним осложнением.

Показаниями к повторным оперативным вмешательствам явились: при реканализациях дефектов перегородок величина сброса, оцененная по соотношению объемов малого и большого кругов кровообращения более чем 1,5 к 1; при недостаточности клапанов сердца III-IV степень регургитации.

Первичные оперативные вмешательства выполнялись по стандартной методике, с использованием трансстернального срединного доступа. Нормотермическая перфузия с пережатием аорты в условиях фармакохолодовой кардиоплегии предпринималась у большинства больных с ДМПП и у всех пациентов с ДМЖП. Ушивание ДМПП в условиях краниоцеребральной гипотермии выполнено у 1 пациента. У преобладающего числа пациентов ДМПП находился в центральной части перегородки (5 наблюдений), у 2 он был без нижнего края. Диаметр дефектов варьировал от 30 до 50 мм, составив в среднем 38±7 мм. При этом ушивание ДМПП было выполнено пяти пациентам (71,4%), пластика ДМПП – 2 (28,6%) больным. В качестве пластического материала в обоих случаях использовался аутоперикард. Дефекты межжелудочковой перегородки располагались в перимембранозной зоне, на границе приточной и отточной части МЖП у 20 пациентов. В 4 наблюдениях ДМЖП локализовались в приточной части МЖП, в задней подгребешковой зоне. Пластика ДМЖП заплатой из твердой мозговой оболочки была произведена у 5 больных, заплатой из аутоперикарда – у 1. В 5 наблюдениях заплата фиксировалась несколькими П-образными швами с прокладками. В одном наблюдении заплата была фиксирована П-образными швами без прокладок. У 12 больных мембранозный ДМЖП, имевший хорошие фиброзные края, был ушит двухрядным обвивным швом.

Во всех случаях повторные оперативные вмешательства были выполнены через срединный стернальный доступ. Ни на одном из повторных вмешательств не было необходимости периферического подключения аппарата

искусственного кровообращения.

Результаты и их обсуждение. Каждый из 31 пациента перенес первичные и повторные хирургические вмешательства. Необходимо отметить, что лево-правый шунт на уровне межпредсердной и межжелудочковой перегородки регистрировался у 3 пациентов (9,7%) уже в раннем послеоперационном периоде после первичного оперативного вмешательства. Однако, характеристики сброса, оцененные по скорости кровотока через дефект, градиент сброса и соотношение минутного объема кровотока в кругах кровообращения (показатель Qp/Qs) у этих пациентов свидетельствовали о гемодинамической незначимости остаточного лево-правого шунта. Инфекционный эндокардит (ИЭ) осложнил течение раннего послеоперационного периода у 3 из 31 пациента (9,7%), которым в будущем потребовалась повторная операция. В этих случаях у больных отмечалась длительная лихорадка, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, а также изменения в анализах крови, указывающие на клиниколабораторные признаки ИЭ. Кроме этого, у одного из этих пациентов были получены положительные посевы крови. Данные инфекционные осложнения фиксировались в течение 25 дней с момента оперативного вмешательства. При этом наличие реканализации дефектов, подтвержденных данными контрольной эхокардиографии, было выявлено на 20-31 сутки после выполненной операции. Поздние инфекционные осложнения были зафиксированы у 2 больных. В обоих случаях через 10 и 24 года после коррекции ДМЖП и ДМПП соответственно при переохлаждении возникло инфекционные поражение митрального клапана (в одном случае на фоне двухсторонней нижнедолевой пневмонии). Необходимо добавить, что в описанных случаях на контрольной эхокардиографии, выполненной перед выпиской из клиники после первой операции, отмечалась интактность перегородок сердца с отсутствием резидуальных сбросов на них. Показаниями к выполнению повторных хирургических вмешательств мы считали: резидуальный лево-правый сброс с отношением минутного объема малого круга кровообращения к минутному объему большого круга кровообращения более чем 1,5:1, выраженная недостаточность митрального или аортального клапанов (3-4 степени).

На повторных операциях при ревизии межпредсердной перегородки (МПП) было установлено, что у 3 пациентов, ранее подвергавшихся ушиванию ДМПП, причиной реканализации стало полное прорезывание шва. Частичное прорезывание в области нижнего края ДМПП обнаружено у 2 больных, которым было выполнено ушивание ДМПП. При пластике ДМПП заплатой из аутоперикарда в 2 случаях было отмечено частичное прорезывание шва по верхнему краю ДМПП. При этом МПП, представленная в этих случаях аутоперикардом, была утолщена. Ни в одном из указанных наблюдений внешних признаков перенесенного ИЭ обнаружено не было. В 2 наблюдениях при повторной операции производилась пластика ДМПП заплатой из аутоперикарда с резекцией на всем протяжении ранее использованной заплаты, в одном случае пластика выполнялась заплатой из твердой мозговой оболочки и в одном - из синтетического материала (Gore-Tex). В 2 случаях при повторной операции было выполнено ушивание резидуального дефекта.

Повторные оперативные вмешательства на МЖП были выполнены у 18 пациентов. При этом в связи с сопутствующей аортальной недостаточностью 3 больным

потребовалась пластика фенестрации правой коронарной створки. При ревизии МЖП у 17 больных, перенесших коррекцию ДМЖП, было обнаружено прорезывание швов по нижнему - мышечному краю, а у одного пациента - в области контакта с трикуспидальным клапаном. В трех случаях повторная операция после ранее перенесенной коррекции ДМЖП выполнялась по причине изолированной аортальной недостаточности. Из них в одном случае причиной последней стал ИЭ, а в 2 случаях - фенестрация одной из створок аортального клапана. В одном наблюдении пациенту при первичной коррекции было выполнено ушивание ДМЖП. На фоне перенесенного ИЭ через 10 лет после первичной операции возникла выраженная недостаточность митрального клапана (МК). На повторной операции были обнаружены признаки перенесенного ИЭ в виде рыхлых вегетаций на створках МК. Объем повторного хирургического вмешательства включал протезирование МК с санацией камер сердца.

Важно отметить, что в нашей когорте пациентов, перенесших повторные вмешательства по поводу септальных дефектов, не было случаев возникновения нарушений ритма и проводимости сердца как в раннем, так и в отдаленном периоде, что, в свою очередь потребовало бы имплантации постоянного водителя ритма (ЭКС). Добавим лишь, что у 4 пациентов после коррекции ДМЖП проводилась консервативная терапия в раннем послеоперационном периоде с целью коррекции преходящей А-В блокады І-ІІ степени. В дальнейшем по контрольным электрокардиограммам отмечено наличие стабильного синусового ритма с достаточной частотой сердечных сокращений соответственно возрастной норме.

Говоря об отдаленных результатах хирургического лечения изолированных септальных дефектов, следует отметить, что выживаемость пациентов к 20 году послеоперационного периода находится на уровне 93-90% [4,11]. В то же время свободны от реопераций к 10 и 20 году послеоперационного периода были 96 и 91% данной категории больных, соответственно [4]. Опыт хирургического лечения изолированных ДМПП и ДМЖП, накопленный более чем за двадцатилетний период в ГБУЗ НО СККБ, и стал основой для изучения причин повторных операций у данной категории больных. В сроки от 0,5 до 20 лет из 1723 оперированных больных повторным хирургическим вмешательствам подвергнут 31 пациент, что составило 1,8% от общего числа пациентов.

При анализе литературы выявились противоречивые данные о сроках возникновения реканализаций септальных дефектов. Например, по мнению J. Kirklin и соавт. (2003), в 84% случаев решунтирование произошло в первые 6 часов после операции, в то время как A.R. Castaneda и соавт. (1974) отмечают максимум релиза реканализаций (66%) в течение 10-60 суток после выполненной операции. В свете этих сообщений, применение интраоперационной транспищеводной ЭхоКГ, с нашей точки зрения, позволяет своевременно обнаружить значимые резидуальные шунты и коррегировать их с повторным подключением искусственного кровообращения, исключая необходимость выполнения повторной торакотомии в последующем.

К настоящему времени до сих пор считается окончательно не решенным вопрос о тактике ведения больных с реканализацией ДМЖП. Хотя, несмотря на то, что большинство авторов, как и мы, считают показанием к реоперации только гемодинамически значимые резидуальные шунты, в ряде публикаций J. Stark и соавт. (2006), J. Kirklin,

В.Ваггаtt-Boyes (2003) наличие остаточного ДМЖП рассматривают как показание к операции независимо от величины объемного кровотока через него.

Анализируя собственный материал, мы пришли к выводу, что причиной возникновения гемодинамически значимых реканализаций дефектов перегородок сердца в значительном количестве случаев явился ранний или поздний ИЭ, зарегистрированный в 27,8% случаев у пациентов, подвергшихся повторным операциям на указанных внутрисердечных структурах. Более того, у 19,4% реоперированных пациентов данной группы он привел к поражению аортального или митрального клапанов, что потребовало при повторной операции их протезирования или пластики. Однако, в преобладающем большинстве наблюдений (72,2%) причиной реканализации, вероятно, послужили хирургические погрешности. К сожалению, в доступной литературе нет экспериментальных работ, посвященных изучению механических свойств различных участков межпредсердной и межжелудочковой перегородок. По всей вероятности, это объясняется неодинаковыми свойствами указанных структур в разных возрастных группах, а также вариабельностью размеров, формы и расположения септальных дефектов. В то же время хорошо изучены деформативные и прочностные свойства биологических и синтетических материалов, шовного материала. Ретроспективный анализ хирургических протоколов операций продемонстрировал наиболее типичные ошибки, допущенные при герметизации межпредсердной перегородки - ушивание краев дефекта при сохраняющемся их натяжении, отказ от использования в указанных случаях заплат. При пластике перимембранозных ДМЖП поверхностное наложение швов, наряду с плохой экспозицией задне-нижнего края дефекта, могут создавать условия для резидуального сброса крови, либо тотального прорезывания швов в описанной зоне.

Следует отметить, что ранее в нашей практике доступ к ДМЖП через септальную створку трехстворчатого клапана (ТК) не осуществлялся. Отсечение септальной створки от фиброзного кольца или в особых случаях ее рассечение в продольном направлении является полезным техническим приемом, когда адекватная ревизия всех краев дефекта в виду плохой экспозиции невозможна. В то же время этот прием не может быть использован рутинно [4]. Несмотря на преимущества описанной выше методики, наиболее щадящим, в настоящее время, мы считаем хирургический прием с переходом непрерывного обвивного шва на непрерывный «матрацный» шов с выходом швов через кольцо ТК в зоне его септальной створки в правое предсердие при соответствующей локализации ДМЖП. Данная методика позволяет избежать деформации ТК, а также избавляет от необходимости отсекать септальную створку от фиброзного кольца. Мы считаем данный метод наиболее оптимальным в случаях субтрикуспидальной локализации ДМЖП ввиду наименьшей травматичности и обеспечения надежной гереметизации МЖП.

Объективные данные, полученные разными авторами в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, перенесших пластические вмешательства на межпредсердной и межжелудочковой перегородках, свидетельствуют о том, что от 2 до 6% больных могут иметь различные нарушения ритма и проводимости, автоматизма сердца [3,4,10,11], среди которых дисфункция синусового узла может составлять до 25-30% [4,12]. Однако, в нашем материале ни одному пациенту не потребовалась

имплантация постоянного ЭКС. Наш небольшой опыт использования эндоваскулярных устройств для закрытия ДМПП и ДМЖП, к сожалению, пока не позволяет сравнить результаты их лечения с данными «открытых» хирургических вмешательств. Кроме того, различные конструктивные особенности эндоваскулярных систем, невозможность их имплантации при некоторых особенностях анатомии дефекта или при наличии относительных гемодинамических противопоказаний создают сложности для объективного сравнения результатов.

В то же время, безупречность хирургической техники, комплексная профилактика инфекционных осложнений, своевременная диагностика лечение различных нарушений ритма и проводимости позволят свести к минимуму количество повторных оперативных вмешательств у пациентов с изолированными дефектами перегородок сердца. Опираясь на эти положения, на протяжении последних более чем 15-ти лет в ГУ СККБ не было выявлено осложнений, которые могли быть причиной повторных оперативных вмешательств в рассмотренной группе пациентов с септальными дефектами.

### Литература

- 1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А., Бухарин В.А. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Медицина, 1996. 768 с.
- 2. Подзолков В.П. Повторные операции после коррекции врожденных пороков сердца. Москва, 2013. 364 с.
- 3. Чебан В.Н. Повторные операции после коррекции врожденных пороков сердца: Дис. . . . д-ра мед.наук: 14.00.44. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. 304 с.
- 4. Aeba R. Liberal use of tricuspid valve detachment for transatrial ventricular septal defect closure // Ann. Thorac. Surg. 2003. Vol. 76. P. 1073–1077.
- 5. Giamberti A. Combined atrial septal defect surgical closure and irrigated radiofrequency ablation in adult patients // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 82. P. 1327–1331.
- 6. Hessling G. Cardiac dysrhythmias in pediatric patients before and 1 year after transcatheter closure of atrial septal defects using the amplatzer septal occluder // Pediatr Cardiol. 2003. Vol. 24. P. 259–262.
- 7. Kannan B.R. Long-term outcome of patients operated for large ventricular septal defects with increased pulmonary vascular resistance // Indian Heart J. 2003. Vol. 55. P. 161–166.
- 8. Magnin-Poull I. Mechanisms of right atrial tachycardia occurring late after surgical closure of atrial septal defects // Cardiovasc. Electrophysiol. J. 2005. Vol. 16. P. 681–687.
- 9. Mavrodius C., Backer C. Pediatric Cardiac Surgery. 3-rd Edition. USA: Mosby, 2003. 889 p.
- 10. Medeiros A. Permanent rhythm and conduction disorders in patients surgically treated for atrial septal defect // Arch. Inst. Cardiol. Mex. 2000. Vol. 70. P. 46–54.
- 11. Roos-J. W. Hesselink. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years // Eur. Heart. J. 2004. Vol. 25. P. 1057–1062.
- 12. Oliver J.M. Surgical closure of atrial septal defect before or after the age of 25 years. Comparison with the natural history of unoperated patients // Rev. Esp. Cardiol. 2002. Vol. 55. P. 953–961.

# References

- 1. Burakovskiy VI, Bokeriya LA, Bukharin VA. Serdechnososudistaya khirurgiya. Moscow: Meditsina; 1996. Russian.
  - 2. Podzolkov VP. Povtornye operatsii posle korrektsii

vrozhdennykh porokov serdtsa. Moscow; 2013. Russian.

- 3. Cheban VN. Povtornye operatsii posle korrektsii vrozhdennykh porokov serdtsa [dissertation]. Moscow (Moscow region): NTsSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN; 2003. Russian
- 4. Aeba R. Liberal use of tricuspid valve detachment for transatrial ventricular septal defect closure. Ann. Thorac. Surg. 2003;76:1073-7.
- 5. Giamberti A. Combined atrial septal defect surgical closure and irrigated radiofrequency ablation in adult patients. Ann. Thorac. Surg. 2006;82:1327-31.
- 6. Hessling G. Cardiac dysrhythmias in pediatric pa-tients before and 1 year after transcatheter closure of atrial septal defects using the amplatzer septal occlude. Pediatr Cardiol. 2003;24:259-62.
  - 7. Kannan BR. Long-term outcome of patients operated

for large ventricular septal defects with increased pulmonary vascular resistance. Indian Heart J. 2003;55:161-6.

- 8. Magnin-Poull I. Mechanisms of right atrial tachycar-dia occurring late after surgical closure of atrial septal defects. Cardiovasc. Electrophysiol. J. 2005;16:681-7.
- 9. Mavrodius C, Backer S. Pediatric Cardiac Surgery. 3-rd Edition. USA: Mosby; 2003.
- 10. Medeiros A. Permanent rhythm and conduction disorders in patients surgically treated for atrial septal defect. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 2000;70:46-54.
- 11. Roos-JW Hesselink. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. Eur. Heart. J. 2004;25:1057-62.
- 12. Oliver JM. Surgical closure of atrial septal defect before or after the age of 25 years. Comparison with the natural history of unoperated patients. Rev. Esp. Cardiol. 2002:55:953-61.

УДК: 616.8 DOI: 10.12737/5896

# КОМПЛЕКСНАЯ (НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ) ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ.

# С.А. БУКИН, Г.Н. БИСАГА, А.В. КОВАЛЕНКО, Г.Е. ИСАЕВА

Военно-медицин ская академия им. С.М.Кирова, ул. Академика Лебедева, дом 6, г. Санкт-Петербург, Россия, тел.: 552-25-88; e-mail: Bukins@mail.ru

Аннотация. Выполнено комплексное нейрофизиологическое, морфологическое обследование пациентов с рассеянным склерозом с односторонним и двухсторонним явлением ретробульбарного неврита. Исследование включало в себя два неинвазивных методов исследования – оптическую когерентную томография и вызванные зрительные потенциалы на обращенный шахматный паттерн. В результате исследования отмечается истончение слоя нервных волокон сетчатки (73,8±3,4 микрон на стороне поражения и 93,7±7,1 микрон на контралатеральной стороне при одностороннем поражении и 70,4±5,6 микрон при двухстороннем поражении) и значительное увеличение латентности потенциала P100 (124±10,8 мс) и падение амплитуды межпикового интервала N75-P100 (3,1±1,7 мкВ) при оценке вызванных зрительных потенциалов. Результаты исследований свидетельствуют об одновременном присутствии воспалительно-демиелинизирующего и дегенеративного процессов в зрительном пути, как на стороне поражения, так и на контралатеральной стороне, что свидетельствует о активном течение патологического процесса даже при отсутствии клинических проявлений заболевания в виде зрительных расстройств. Предложено использовать комплекс данных методов для ранней диагностики рассеянного склероза, выявления субклинических очагов демиелинизации и дегенерации, определения эффективности получаемой терапии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, оптическая когерентная томография, вызванные зрительные потенциалы, демиелинизация, аксональная дегенерация.

# COMPREHENSIVE ASSESSMENT (NEUROLOGICAL, MORPHOLOGICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL) OF THE VISUAL ANALYZER IN THE PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

S.A. BUKIN, G.N. BISAGA, A.V. KOVALENKO, G.E. ISAEVA

Military Medical S.M. Kirov Academy, Academician Lebedev str, 6, St. Petersburg, Russia, phone: 552-25-88, e-mail: Bukins@mail.ru

**Abstract.** Comprehensive examination (neurophysiological, morphological) of the patients with multiple sclerosis with unilateral and bilateral optic neuritis phenomenon was carried out. The study included two non-invasive research methods: the optical coherent tomography and the induced visual potentials turned on a checkerboard pattern. The study found thinning nerve fiber layer of the retina (73,8±3.4 microns on the affected side and 93,7±7,1 micron on the contralateral side unilaterally to defeat and 70.4±of 5.6 microns in bilateral defeat) and significant increase in the latency of potential P100 (124±10,8 ms) and the decrease in amplitude inter-peak interval N75-P100 (3,1±1,7 mV) when assessing induced visual potentials. The study results indicate simultaneous presence of inflammatory-demyelinating and degenerative processes in the visual pathways, as on the affected side, and on the contralateral side, which indicates the active during the pathological process, even in the absence of clinical manifestations of the disease in the form of eye disorders. It is proposed to use these methods for the early diagnosis of multiple sclerosis, detection of subclinical of the centers of demyelination and degeneration, determine the effectiveness of therapy.

Key words: multiple sclerosis, optical coherent tomography, induced visual potentials, demyelination, axonal degeneration.

**Введение**. *Рассеянный склероз* (PC) – одно из наиболее актуальных неврологических заболеваний ввиду высокой

инвалидизации лиц молодого и работоспособного возраста, сложности диагностики в начальных стадиях и высокой

стоимости лечения [1,6]. Учитывая частое и нередко субклиническое вовлечение органа зрения в демиелинизирующий и нейродегенеративный процессы при РС, оценка состояния зрительного анализатора имеет особое значение, как при диагностике, так и при оценке динамики течения демиелинизирующего и нейродегенеративного процесса [2].

Не так давно стало известно, что помимо процесса демиелинизации при РС отмечается и нейродегенеративный процесс, что в полной мере удобно наблюдать в зрительном анализаторе, поскольку зрительный нерв по своему развитию и строению отличается от других черепных нервов, представляя собой фактически «часть мозга, вынесенную на периферию» [8].

Ретробульбарный неврит (РН) зачастую является одним из первых, а иногда и единственным симптомом, как дебюта РС, так и новым симптомом у пациентов с достаточно большим стажем заболевания [3].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – новый чувствительный, неинвазивный диагностический метод, позволяющий выполнять прижизненную микроскопию исследуемой ткани, что позволяет с высоким разрешением исследовать строение и архитектонику сетчатки и оценить слой нервных волокон, как непосредственно у диска зрительного нерва, так и в центральной зоне сетчатки — макуле, которая отвечает за высокие зрительные функции, что дает возможность на начальной стадии выявить субклиническую аксональную дегенерацию [4].

Вызванные зрительные потенциалы (ВЗП) – потенциалы, которые могут быть выделены при усреднении сигналов электроэнцефалографической (электрофизиологической) активности, зарегистрированных на скальпе при стимуляции зрительного анализатора реверсивным шахматным паттерном [7].

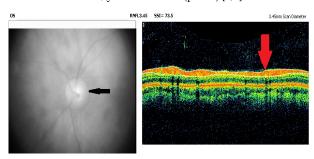
**Цель исследования** – оценить состояние зрительного анализатора у пациентов с рассеянным склерозом с односторонним и двухсторонним явлением ретробульбарного неврита.

Для достижения цели решаются следующие задачи: изучить толщину слоя нервных волокон сетчатки при помощи оптической когерентной томографии, электроней-рофизиологические характеристик проведения нервного импульса по зрительному нерву при помощи вызванных зрительных потенциалов у пациентов с РС с односторонним и двухсторонним явлением ретробульбарного неврита; провести сравнительный системный анализ полученных данных с группой контроля в виде здоровых лиц.

Материалы и методы исследования. В клинике нервных болезней ВМедА имени С.М. Кирова было обследовано 37 пациентов (74 глаза) из них 23 мужчины и 13 женщин в возрасте от 16 до 36 лет (25,5±4,9) с достоверным диагнозом рецидивирующе-ремиттирующего типа РС (PPPC) в соответствии с критериями W.I. McDonald (2005) с клиническими признаками ретробульбарного неврита. Тяжесть заболевания по шкале инвалидизации J.Kurtzke (EDSS) составляла от 1 до 3,5 баллов (среднее значение 2,7±1,13). Длительность PC от 13 месяцев до 61 месяца (14,9±12,8). Из них 24 (48 глаз) человека с односторонним поражением и 13 (26 глаз) с двухсторонним поражением. Группа контроля в виде здоровых лиц составила 25 человек (50 глаз). Все пациенты проходили обследование и лечение при кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Критериями исключения из исследования были наличие других неврологических и соматических заболеваний с симптомами, дающими клиническую картину, схожую с PH и заболеваниями органов зрения (ишемическая нейропатия, травмы зрительного нерва и сетчатки, Синдром Фостера Кеннеди, глаукома, хориоретинальная дистрофия и другие).

Пациенты были разделены на 2 группы – с односторонним поражением и с двухсторонним поражением. Пациенты с односторонним поражением были разбиты на две подгруппы с измерением показателей на стороне поражения и на контралатеральной стороне. Обследование включало полный неврологический осмотр, с оценкой тяжести неврологического дефицита больных с РС по шкале EDSS; нейроофтальмологический осмотр (визометрия, периметрия).

ОКТ выполняли на приборе «Stratus OCT 3000» («Carl Zeiss Meditec»). В основе физического действия лежит измерение времени задержки светового луча, отраженного от исследуемой ткани. Источником излучения в современных приборах ОКТ является широкополосный суперлюминесцентный светодиод. В ходе исследования световой импульс разделится надвое, при этом одна его часть отражается от исследуемого объекта, а другая (контрольная) отражается от специального зеркала. В результате чего прибор суммирует отраженные сигналы, что вызывает эффект интерференции. Полученная информация обрабатывается с помощью математического алгоритма и формируется так называемый скан исследуемой области (рис. 1) [5,9].



Puc. 1. ОКТ. Черной стрелкой указан СНВС, белой стрелкой – направление луча сканера вокрут зрительного нерва по программе «RNFL thickness (3,4 mm)

Современные приборы ОКТ позволяют получить более 25 тысяч линейных сканов за 1 секунду, при этом разрешающая способность метода в аксиальном (переднезаднем) направлении достигает 3-8 мкм, а в поперечном лежит в диапазоне от 10 до 15 мкм. Столь высокое пространственное разрешение ОКТ дает возможность фактически проводить прижизненную микроскопию исследуемой ткани. В процессе исследования использовался протокол сканирования для оценки слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) «RNFL thickness (3,4 mm)», согласно которому толщина СНВС определялась по окружности диаметром 3,4 мм, центрируемой оператором вручную относительно диска зрительного нерва (ДЗН) [10,11].

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) тестируют зрительные пути от сетчатки до зрительной коры (17-е поле по Бродману). В качестве стимуляции чаще всего используется реверсивный шахматный паттерн, который наиболее эффективно тестирует центральное, макулярное зрение. Генератор основного компонента зрительных ВП располагается в затылочной коре (шпорная борозда), однако его характеристики могут изменяться в результате поражения любого участке зрительного пути – от сетчатки до самой зрительной коры. Обычно выделяют 3 основных колебания – N75, P100 и N145 (негативное с латентностью 75 мс, позитивное 100 мс, негативное на 145 мс). Основным компонен-

том, на который обращается внимание (оценка латентности и амплитуды) является компонент Р100. Поскольку при РС поражается в основном ретробульбарная часть зрительного пути, в данном исследовании использовалась методика вызванных зрительных потенциалов при стимуляции полного поля зрения реверсивным паттерном [7].

исходят процессы дегенерации, что подтверждено при ОКТ (наличие аксональной дегенерации), так и при ВЗП (снижение амплитуды).

Полученные данные обрабатывались в программе StatPlus 2009 for Windows (AnalystSoft Inc.) при сравнение групп использовался критерий Манна-Уинти. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

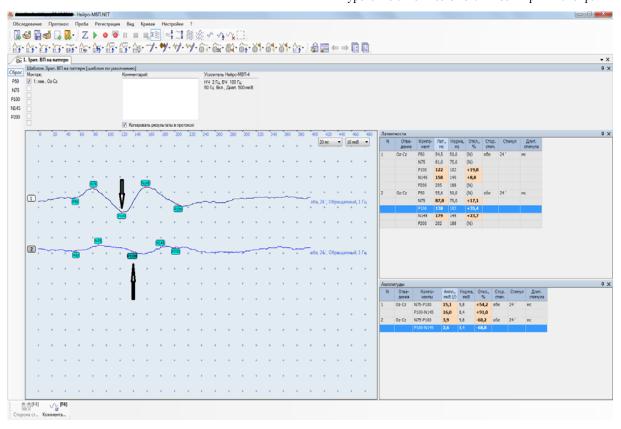


Рис. 2. ВЗП у пациента с односторонним РН. Черными стрелками обозначен компонент Р100. На рис. отмечается значительное повышение латентности и снижение амплитуды интервала с одной стороны, что свидетельствует об аксонально-демиелинизирующем процессе

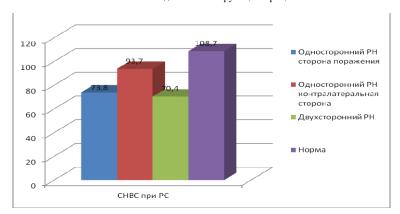


Рис. 3. СНВС у пациентов с РС при одностороннем поражении (на стороне поражения, контролатероальной староне), двухстороннем поражение и группе контроля

Нарушение проведения приводит к увеличению латентности и/или снижению амплитуды компонента Р100. Имеются данные о том, что выраженная задержка компонента в большей степени, чем снижение амплитуды, может служить косвенным признаком преимущественного демиелинизирующего характера процесса. Однако в ходе нашего исследования установлено, что помимо демиелинизирующего процесса при ретробульбарном неврите активно про-

Результаты и их обсуждение. При выполнении ОКТ было установлено, что у всех пациентов с односторонним ретробульбарным невритом СНВС составила 73,8±3,4 микрона на стороне поражения и 93,7±7,1 микрона на контралатеральной стороне. У пациентов с двухсторонним поражением СНВС составила 70,4±5,6 микрон (рис. 3).

На ЗВП у всех пациентов с РС было установлено увеличение латентности P100, на стороне поражения среднее

значение составило  $128\pm12,5$  мс и  $112\pm7,3$  мс на контралатеральной стороне, при двустороннем поражение значение амплитуды было  $143\pm10,7$  мс. Также было отмечено снижение амплитуды компонентов  $3,4\pm1,7$  мкВ на стороне поражение,  $4,5\pm1,4$  мкВ на контралатеральной стороне и  $2,3\pm1,1$  мкВ при двухстороннем поражении.

По результатам непараметрического дисперсионного анализа отмечена зависимость между показателями средней толщины СНВС, показателями амплитуды компонента Р100 и латентности интервала N75-P100 в рассматриваемых группах пациентов и в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Группа 1 – односторонний РН на стороне поражения. Группа 2 – односторонний ретробульбарный неврит на контралатеральной стороне. Группа 3 – двухсторонний РН. Группа 4 – группа контроля

Показатели	Группа 1, n=24	Группа 2, n=24	Группа 3, n=13	Группа 4, n=25	р
СНВС сред- нее, мкм	73,8 [67;85]	93,7 [83;98]	70,4 [65;83]	108,7 [100;117]	p<0,05
Латентность Р100, мс	128 [134;113]	112 [108;124]	143 [127;153]	102 [95;109]	p<0,05
Амплитуда N75-P100, мкВ	3,4 [2,8;4,2]	4,5 [3,4;5,8]	2,3 [2,1;3,2]	8,2 [7,5;13.1]	p>0,05

У пациентов с односторонним ретробульбарным невритом толщина СНВС была достоверно (p<0,05) ниже (73,8±3,4 микрона на стороне поражения и 93,7±7,1 микрона на контралатеральной стороне), чем в группе контроля. При двухстороннем поражении толщина СНВС составила 70,4±5,6 микрон, что так же достоверно меньше (p<0,05), чем в группе контроля.

При проведении ЗВП у всех пациентов с РС было увеличение латентности Р100 (124±10,8 мс), что существенно (р<0,05) выше, чем в группе контроля (102±2,7 мс). Также при РС отмечалось незначимое (3,1±1,7 мкВ) по сравнению с контролем (8,2±2,6) снижение амплитуды компонентов, что можно объяснить высоким разбросом показателей вследствие недостаточной стандартизованности, обусловленной аппаратными причинами, условий проведения исследования (различия в уровнях импеданса, освещенности в кабинете, количестве волосяного покрова на коже головы обследованного).

Комплексная нейрофизиологическая и морфологическая оценка зрительного анализатора ставила целью оценить количество и состояние аксонов в сетчатке и в зрительном нерве на ранней стадии РС. В частности, ОКТ дала возможность провести прижизненную объемную микроскопию ткани сетчатки, что невозможно осуществить никакими другими диагностическими методами, а ЗВП – оценить нейрофизиологические параметры проведения нервного импульса по зрительному пути.

В ходе исследования установлено, что при РС толщина перипапиллярных волокон СНВС, измеренных методом ОКТ, была значительно снижена (в 78% случаев) по сравнению с группой контроля и средняя толщина СНВС была достоверно ниже у пациентов с РС – 71,6 $\pm$ 4,1 микрона (в группе контроля – 108,7 $\pm$ 2,5 микрон).

У пациентов с односторонним ретробульбарным невритом толщина СНВС составила 73,8±3,4 микрона на стороне поражения и 93,7±7,1 микрона на контралатеральной стороне, что также отличалось от нормы, несмотря на отсутствие снижения остроты зрения. У пациентов с двухстороннем поражением СНВС составила 70,4±5,6 микрона,

достоверно отличаясь от показателей контрольной группы.

Схожие результаты были получены в более ранних исследованиях А.В Коваленко и соавт. (2010), в которых средняя толщина СНВС составила у здоровых – 105 мкм, у пациентов с PC – 87 мкм, а также в исследованиях Н. Merle и соавт. (2010), где в группе контроля толщина СНВС была  $106\pm12,2$  мкм, а у пациентов с PC –  $88,2\pm18,9$  мкм.

Снижение толщины СНВС, обусловленное повреждением аксонов, наблюдалось в зрительном нерве при РС значительно чаще, чем ожидалось, по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Также было установлено, что снижение СНВС имеется и на контралатеральной «функционально здоровой» стороне поражения, что свидетельствует о наличии субклинического демиелинизирующего и нейродегенеративного процесса и при отсутствии зрительных расстройств. Метод ОКТ позволяет выявить лишь структурные нарушения, а для определения функциональных изменений требуется использование нейрофизиологических методов исследования, в частности, ЗВП на обращенный шахматный паттерн.

В ходе исследования было установлено, что у всех пациентов с РС было выявлено достоверное (p<0,05) увеличение латентности P100 (124±10,8 мс), по сравнению с группой контроля (102±2,7 мс), также отмечалось снижение амплитуды компонентов (3,1±1,7 мкВ) по сравнению с группой контроля (8,2±2,6 мкВ). Схожие данные были полученными и другими авторами, однако учитывая аппаратную зависимость полученных данных (вид, контрастность и разрешение монитора, служащего для отображения шахматного паттерна, уровень освещенности кабинета), сравнивать полученные данные с данными других авторов нам представляется некорректным.

Выявленные в самых ранних стадиях РС изменения ЗВП в виде снижения амплитуды потенциалов и уменьшения толщины сетчатки свидетельствует о раннем запуске процесса нейродегенерации в зрительном нерве, и, соответственно, в мозге пациентов с РС в целом. Процесс нейродегенерации в области зрительного нерва может начинаться в дебюте и продолжаться в дальнейшем и без активного воспаления, однако из-за выраженных компенсаторных способностей зрительного анализатора может не проявляться зрительными расстройствами до определенной степени развития нейродегенеративного процесса.

Результаты проведенного исследования показали высокую клиническую эффективность совместного применения метода ОКТ и ЗВП для верификации аксональной дегенерации и демиелинизации у пациентов с РС, особенно при отсутствии зрительных расстройств или сомнениях в диагнозе. Достоинствами методов являются их неинвазивность, высокая разрешающая способность, быстрота исследования, низкая стоимость и отсутствие необходимости специальной подготовки пациента. Это позволяет использовать комплекс данных методов в скриннинговой диагностике РС, а также при мониторинге данной категории больных с целью оценки динамики течения патологического процесса и эффективности получаемой терапии.

# Выводы:

- 1. Совместное использование нейрофизиологического и морфологического методов позволяет выявить функциональные и структурные изменения зрительного анализатора (аксональную дегенерацию, демиелинизацию) у больных с РС как при наличии, так при отсутствии клинических проявлений ретробульбарного неврита.
  - 2. Оптическая когерентная томография с использова-

нием протоколов сканирования «RNFL thickness (3,4 mm)» дает возможность объективно и количественно оценить аксональную дегенерацию при РС (снижение толщины слоя нервных волокон отмечается в 78% случаев).

- 3. ЗВП позволяют количественно оценить нейрофизиологические параметры проведения нервного импульса по зрительному пути у пациентов с РС (повышение латентности и снижение амплитуды выявлено в 97% случаев).
- 4. Проведение комплексного нейрофизиологического и морфологического обследования зрительного анализатора дает возможность на самых ранних этапах развития РС выявить наличие клинически и нейровизуализационно интактных очагов демиелинизации и дегенерации в зрительной системе.

### Литература

- 1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕД пресс-информ, 2010. 272 с.
- 2. Коваленко А.В., Бойко Э.В., Одинак М.М., Бисага Г.Н. Диагностические возможности оптической когерентной томографии у больных рассеянным склерозом // Вестн. Рос. Воен. мед. акад. 2009. Т. 28. N24. С. 16–21.
- 3. Коваленко А.В. Ранняя диагностика зрительных нарушений при рассеянном склерозе // Пятиминутка. 2010. Т. 10. N 1. C. 64-68.
- 4. Малов В.М., Малов И.В., Синеок Е.В., Власов Я.В. Новые перспективы ранней диагностики оптического неврита и рассеянного склероза // Неврол. вестн. 2010. Т. 42. №1. С. 71–74.
- 5. Коваленко А.В., Бойко Э.В., Бисага Г.Н., Краснощекова Е.Е. Роль оптической когерентной томографии в диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний // Офтальм. ведомости. 2010. 3(1). С. 4-10.
- 6. Столяров И.Д., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. СПб.: ЭЛБИ, 2008. 320 с.
- 7. Гнездицкий В.В. Изменения вызванных потенциалов в диагностике рассеянного склероза под ред. Е.И. Гусева, И.А Завалишина, А.Н Бойко. М.: Миклош, 2004. С.344–356.
- 8. Давыдовская М.В. Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможные пути его коррекции // Неврол. вестн. 2010. Т. 42. № 1. С. 161–162.
- 9. Frohman E.M., Fujimoto J.G., Frohman T.C. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of mul-

tiple sclerosis // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008. V. 12.  $\mbox{N}_{\mbox{$}^{\mbox{$}}\!\mbox{0}}4.$  P. 664–675.

- 10. Garcia-Martin E., Pueyo V., Martin J. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis // Eur. J. Ophthalmol. 2010. V.20. №1. P. 167–173.
- 11. Merle H., Olindo S., Donnio A. Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis // Eur. J. Ophthalmol. 2010. V. 20.  $\,\mathrm{N}_{2}$ 1. P. 158–166.

#### References

- 1. Shmidt TE, Yakhno NN. Rasseyannyy skleroz. Moscow: MED press-inform; 2010. Russian.
- 2. Kovalenko AV, Boyko EV, Odinak MM, Bisaga GN. Diagnosticheskie vozmozhnosti opticheskoy kogerentnoy tomografii u bol'nykh rasseyannym sklerozom. Vestn. Ros. Voen. med. akad. 2009;4(28):16-21. Russian.
- 3. Kovalenko AV. Rannyaya diagnostika zritel'nykh narusheniy pri rasseyannom skleroze. Pyatiminutka. 2010;1 (10):64-8. Russian.
- 4. Malov VM, Malov IV, Sineok EV, Vlasov YaV. Novye perspektivy ranney diagnostiki opticheskogo nev-rita i rasseyannogo skleroza. Nevrol. vestn. 2010;42(1):71-4. Russian.
- 5. Kovalenko AV, Boyko EV, Bisaga GN, Krasnoshchekova EE. Rol' opticheskoy kogerentnoy tomografii v diagnostike i lechenii demieliniziruyushchikh zabolevaniy. Oftal'm. vedomosti. 2010;3(1):4-10. Russian.
- 6. Stolyarov ID, Boyko AN. Rasseyannyy skleroz: diagnostika, lechenie, spetsialisty. SPb.: ELBI; 2008. Russian.
- 7. Gnezditskiy VV. Izmeneniya vyzvannykh potentsia-lov v diagnostike rasseyannogo skleroza pod red. E.I. Guseva, I.A Zavalishina, A.N Boyko. Moscow: Miklosh; 2004. Russian.
- 8. Davydovskaya MV. Neyrodegenerativnyy protsess pri rasseyannom skleroze i vozmozhnye puti ego korrek-tsii. Nevrol. vestn. 2010;42(1):161-2. Russian.
- 9. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008;4(12):664-75.
- 10. Garcia-Martin E, Pueyo V, Martin J. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. Eur. J. Ophthalmol. 2010;20(1):167-73.
- 11. Merle H, Olindo S, Donnio A. Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. Eur. J. Ophthalmol. 2010;20(1):158-66.

УДК: 617-089.844 DOI: 10.12737/5897

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

О.А. БАУЛИНА, А.С. ИВАЧЕВ, В.А. БАУЛИН, А.А. БАУЛИН

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, ул. Стасова, 8A, г. Пенза, Россия, 440060, e-mail: <u>giuv@sura.ru</u>

Аннотация. В статье представлен опыт применения новой хирургической методики в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которая заключается в лапароскопической фиксации угла Гиса новым биологическим материалом – ксеноперикардом, выполненным в виде ленты. Подробно описаны доступ, последовательность и ход оперативного вмешательства, преимущества пластического материала – перикарда теленка. Имплантат обладает высокой механической прочностью, гладкой скользящей поверхностью, антигенной резистентностью, биорезистентностью со стороны контакта с окружающими тканями и высокой биоинтеграцией со стороны пищевода, что позволяет предупредить возможные протез-ассоциированные осложнения и получить хорошие функциональные результаты. Антирефлюксная операция выполняется с помощью оригинального универсального эндоскопического доступа, позволяющего производить, в том числе и симультанные операции. Методика отличается технической простотой, атравматичностью - отсутствует этап мобилизации желудка, а значит, исключается

повреждение ветвей блуждающего нерва, тем самым осуществляется профилактика появления послеоперационных эвакуаторных расстройств. Результатом операции по новой методике является восстановление нормального топографо-анатомического соотношения структур пищеводно-желудочного перехода и создание надежного антирефлюксного механизма. Приведенное клиническое наблюдение и обобщенные результаты лечения 36 больных свидетельствуют об эффективности предложенной методики для хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ксеноперикардиальная лента, хирургическое лечение, антирефлюксная операция.

# EXPERIENCE OF USE NEW SURGICAL METHOD OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DESEASE TREATMENT

### O.A. BAULINA, A.S. IVACHEV, V.A. BAULIN, A.A.BAULIN

Penza state postgraduate medical institute, Stasov str., 8A, Penza, Russia, 440060, e-mail: giuv@sura.ru

Abstract. The paper presents the experience of use a new surgical technique in the treatment of gastroesophageal reflux disease, which consists of laparoscopic fixing of the His angle by using new biological material - xenopericard made in the form of tape. The access, the sequence and progress of surgical intervention, the advantages of plastic material - calfspericard - are described in details. The implant has a high mechanical strength, a smooth sliding surface, antigenic resistance, bio-resistance while contact with the surrounding tissues and high bio-integration with esophagus, that allowing to prevent possible the prosthesis associated complications, and to obtain good functional results. The anti-reflux surgery is performed using endoscopic original universal access, allowing to performing simultaneous operations. Method is technically simple, non-invasive, absence of stage of mobilization of the stomach and excludes damage to the branches of the vagus nerve, thus prevent the occurrence of postoperative evacuation disorders. Result of the operation using the new method is the restoration of normal topographic anatomical relationships between structures of the esophagogastric junction and recreation of a reliable anti-reflux mechanism. The clinical observation and generalized results of treatment of 36 patients demonstrate the effectiveness of the proposed method for the surgical treatment of gastroesophageal reflux disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, xenopericardial tape, surgical treatment, anti-reflux surgery.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества. Это нашло отражение в постулате «XX век — век язвенной болезни, а XXI век — это век ГЭРБ», которое было выдвинуто на VI Объединенной гастроэнтерологической неделе в Бирмингеме (1997) [5]. 20-50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу, при этом диагноз ГЭРБ ставится не менее чем у 45-80% пациентов с изжогой и почти у 10% с ГЭРБ развивается пищевод Барретта, служащий фоном для развития рака пищевода [7]. Вместе с тем считается, что истинный уровень заболеваемости еще выше, если учесть, что значительная часть больных игнорируют проявления заболевания, не обращаются к врачу, длительно наблюдаются другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ. Статистические данные демонстрируют чрезвычайно высокую распространенность ГЭРБ и требуют разработки адекватных мер по своевременной диагностике и лечению этого заболевания.

Несмотря на внедрение в клиническую практику новейших антисекреторных средств и прокинетиков, количество больных с ГЭРБ растет с каждым годом [4]. Течение ГЭРБ, как правило, непрерывно – рецидивирующее, у большинства больных при отмене антисекреторной терапии симптомы или рефлюкс-эзофагит быстро возвращаются [1]. Прекращение медикаментозной терапии приводит к рецидиву заболевания через 1 месяц у 50%, а в течение года у 58-85% больных [10]. В этой связи закономерен рост интереса к хирургическим способам лечения. Хирургический метод – возможность устранения не только последствий, но и ключевой этиологической причины заболевания – несостоятельности барьерной функции гастроэзофагеального перехода [3].

В отечественной и зарубежной литературе описано более 50 методов хирургического лечения ГЭРБ, которые имеют свои положительные и отрицательные стороны. Большое количество видов оперативных вмешательств сви-

детельствует об отсутствии антирефлюксной операции, которая бы полностью удовлетворяла хирургов. Появление разнообразных способов так и не привело к выработке единой тактики в лечении данной патологии. Это связано с неудовлетворенностью как ближайшими, так и отдаленными результатами [9].

Ни одна из существующих методик полностью не гарантирует от рецидива рефлюкс-эзофагита, который выявляют у 11-24% пациентов [2]. Широко известны и некоторые специфические осложнения антирефлюксных операций, требующие нередко повторных вмешательств.

Основными требованиями, предъявляемыми к оперативным методам лечения ГЭРБ, являются восстановление нормальных топографо-анатомических соотношений гастроэзофагеальной зоны и пищеводного отверстия диафрагмы и создание надежного антирефлюксного механизма, предотвращающего заброс содержимого желудка в пищевод. Однако ни одна из операций, предложенных для лечения ГЭРБ, не отвечает этим требованиям в полной мере [8]. Ввиду отсутствия универсальной методики хирургической коррекции ГЭРБ по-прежнему остается актуальной разработка новых подходов к оперативному лечению данного заболевания.

**Цель исследования** – оптимизация техники хирургического лечения у больных с ГЭРБ.

Материалы и методы исследования. Нами разработана новая методика хирургического лечения ГЭРБ (заявка на изобретение № 2013125868/14 (038220)). Методика заключается в проведении лапароскопической операции по фиксации угла Гиса, включающей имплантацию с последующей фиксацией ленты из биологического материала. В качестве протеза использовали ксеноперикардиальную пластину «Кардиоплант» длиной 30,0 см, шириной 1,0 см и толщиной 0,5 мм, которая доставляется до операционного поля в специальном консервирующем растворе. Фирменный консервирующий раствор значительно сокращает время предоперационной подготовки, для этого ленту достаточно промыть в стерильном физиологическом растворе в

течение 4 минут.

Имплантат для хирургического лечения ГЭРБ обладает высокой механической прочностью, гладкой скользящей поверхностью, антигенной резистентностью, биорезистентностью со стороны контакта с окружающими тканями и высокой биоинтеграцией со стороны пищевода, что позволяет предупредить возможные протез-ассоциированные осложнения и получить хорошие функциональные результаты.

Имплантат выполнен в виде ленты (рис. 1).

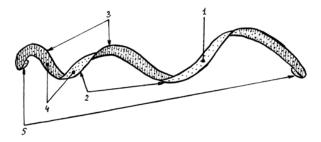


Рис. 1. Схематичное изображение ксеноперикардиальной ленты: 1 – тело протеза; 2 – серозная поверхность; 3 – фиброзная поверхность; 4 – перфорационные отверстия; 5 – концы ленты

Лента выкроена из ферментативно обработанного париетального листка перикарда теленка, прошедшего ветеринарно-санитарную экспертизу, подтвержденную ветеринарным свидетельством. Рекомендуется к применению по показаниям по параметрам нетоксичности, гемосовместимости, стерильности, апирогенности, отсутствию патогенных агентов. Лента имеет две поверхности - серозную (гладкую) скользящую поверхность, препятствующую адгезии, а с другой фиброзную (ворсистую) поверхность, способствующую сращиванию с тканями пищеводно-желудочного перехода. Уникальный метод химико-ферментативной обработки позволил полностью разрушить и удалить клеточные элементы и гликозаминогликаны межклеточного вещества, как основных носителей антигенности. Структурные белки сохранили архитектонику, а стабилизация сшивающим агентом превратила, благодаря образованию поперечных связей, биологическую ткань в биополимер.

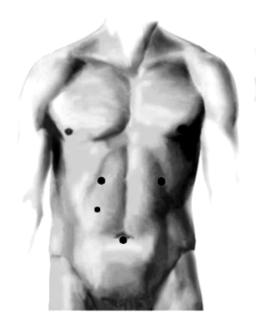
Поверхность ленты является полиперфорированной. При увеличении порозности ксеноперикарда за счет нанесения лазерных микроперфораций, динамика интеграции в ткани и васкуляризация значительно возрастает. Благодаря этому ускоряется врастание ленты и повышается прочность соединения ленты с окружающими тканями [6].

Подготовка биологического лоскута «Кардиоплант» осуществляется непосредственно перед операцией: вскрывается стерильный контейнер с ксеноперикардиальной пластиной, лента извлекается из специального консервирующего раствора и 1 раз промывается в стерильном физиологическом растворе в течение 4 минут. Операция выполняется эндоскопическим доступом в положение на спине + Фовлера под эндотрахеальным наркозом. Вход в брюшную полость осуществляется по оригинальной методике расстановки троакаров: 1 – 10-мм через пупок, 2 и 3-10-мм у реберных дуг справа и слева по среднеключичной линии, 4-5-мм в мезогастрии справа (рис. 2).

Опыт клинического применения новой хирургической методики показал возможность успешного лечения пациентов с ГЭРБ на любой стадии заболевания (рефлюксэзофагита и недостаточности кардии). Ниже приведен клинический пример.

Больной К., 61 год поступил в хирургическое отделе-

ние Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина г. Пензы с жалобами на изжогу до 5-6 раз в день, ноющую боль в эпигастрии, верхнюю дисфагию. По данным рентгеноскопии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с проведением функциональных проб в спецукладках на ортоскопе и трохоскопе: Относительная недостаточность кардии. Нефиксированная аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 1-2 степени. Гастрит. По данным ФЭГДС с инверсией кардии: рефлюкс-эзофагит 5 степени, недостаточность кардии 2-3 степени. Больному выставлен диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Учитывая выраженную клиническую картину заболевания, высокую степень рефлюкс-эзофагита, недостаточности кардии, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы пациенту было предложено оперативное вмешательство. Получено добровольное информированное согласие больного на проведение антирефлюксной операции по новой методике (разрешение локального этического комитета Пензенского института усовершенствования врачей от 06.06.2012 г.). Выполнена операция: Лапароскопическая фиксация угла Гиса ксеноперикардиальной лентой.



 $\it Puc.~2$ . Схема расстановки троакаров при выполнении лапароскопической фиксации угла Гиса

Положение больного на спине с поднятым головным концом. Вход в брюшную полость эндоскопическим доступом через 4-точки. Левая доля печени смещена краниально и вправо. Обнажен пищеводно-желудочный переход, абдоминальный отдел пищевода и желудок смещены из грудной полости в брюшную (рис. 3), справа и слева от абдоминального отдела пищевода рассечена брюшина, тупым путем проделан тоннель позади пищевода и его связочного аппарата (рис. 4). В созданный тоннель зажимом проведена ксеноперикардиальная лента (рис. 5), ее концы выведены в области стояния двух троакаров у реберных дуг (рис. 6) и фиксированы к апоневрозу с умеренным натяжением лоскута таким образом, чтобы было видно, что абдоминальный отдел пищевода и кардия заходили в брюшную полость.

Проведен контроль на гемостаз, контроль портов. Пневмоперитонеум распущен. Йод, швы на кожу, асептическая повязка (рис. 7). Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5 сутки после операции. В настоящее время больной находится под наблюдением, осложнений не выявлено. Через 1 месяц после операции (рис. 8) больной предъявлял жалобы на незначительный болевой синдром в эпигастральной области, по рентгенологической картине - косвенные признаки гастрита; по данным ФЭГДС с инверсией кардии: Состояние после лапароскопической фиксации угла Гиса, рефлюкс-гастрит, регресс воспалительных изменений в пищеводе, недостаточности кардии нет; по данным эндоскопической пристеночной рНметрии: Нормальная среда в пищеводе, отсутствие постпрандиального кармана в желудке, анацидное состояние при сохраненной ощелачивающей функции антрального отдела, нормальная среда в двенадцатиперстной кишке. Через 6 и 12 месяцев после операции больной активно жалоб не предъявляет, рентгенологическая и эндоскопическая картины без отрицательной динамики.



Puc. 3. Абдоминальный отдел пищевода и желудок смещены через пищеводное отверстие диафрагмы из грудной полости в брюшную



Рис. 4. Позади пищевода и его связочного аппарата тупым путем с помощью специального инструмента проделан тоннель



Puc. 5. Ксеноперикардиальная лента проведена в созданный тоннель позади пищевода



 $\it Puc.~6$ . Концы  $\it л$ енты выведены в области стояния двух троакаров у реберных дут



Puc. 7. Концы ксеноперикардиальной ленты фиксированы к апоневрозу, наложены швы на кожу



Рис. 8. Вид кожных рубцов через 1 месяц после операции

Результаты и их обсуждение. Результатом операции по новой методике является восстановление нормального топографо-анатомического соотношения структур пищеводно-желудочного перехода и создание надежного антирефлюксного механизма. Разработанным способом выполнено 36 операций. Длительность операций составила от 15 до 120 минут. Интраоперационных осложнений не было. Длительность пребывания в стационаре после лапароскопической фиксации угла Гиса составила 6,4±0,6 койко/дня. Послеоперационный период протекал гладко. В сроки наблюдения до 14 месяцев отмечены отличные и хорошие эндоскопические и ренттенологические результаты у 97,5% пациентов, рецидива заболевания не выявлено, больные в поддерживающей консервативной терапии не нуждаются.

#### Выводы:

- 1. Новая хирургическая методика лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отличается технической простотой, атравматичностью – отсутствует этап мобилизации желудка, а значит, исключается повреждение ветвей блуждающего нерва, тем самым осуществляется профилактика появления послеоперационных эвакуаторных расстройств.
- 2. Фиксация угла Гиса осуществляется биополимером, обладающим высокой механической прочностью, гладкой скользящей поверхностью, антигенной резистентностью, позволяющим исключить послеоперационные осложнения, связанные с реакцией тканей на искусственные материалы, за счет способности ксеноперикарда к биодеструкции и замещению собственными тканями организма.
- 3. Операция выполняется с помощью оригинального универсального эндоскопического доступа, позволяющего производить, в том числе и симультанные операции.
- 4. Первые положительные ближайшие и отдалённые результаты говорят о перспективности новой методики с применением ксеноперикарда в качестве фиксирующего материала и возможности ее внедрения в антирефлюксную хирургию.

### Литература

- 1. Белялов Ф.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Иркутск: РИО ИГИУВ, 2010.
- 2. Буриков М.А., Шульгин О.В. Модифицированный метод лапароскопической хирургической коррекции грыжи пищеводного отверстия диафрагмы // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2012. Т. 7. N 1. C. 111–112.
- 3. Василевский Д.И., Луфт А.В., Прядко А.С., Воробьев С.Л., Волков В.Г., Михальченко Г.В., Филин А.В., Кулагин В.И., Силантьев Д.С. Малоинвазивные хирургические технологии в лечении пищеводных осложнений ГЭРБ // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. N 2–3. C. 34–36.
- 4. Волчкова И.С. Функциональная оценка результатов различных видов фундопликаций [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2012. N 2; URL: <a href="www.science-education.ru/102-5416">www.science-education.ru/102-5416</a> (дата обращения: 13.01.2014).
- 5. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н., Яшина А.В. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне терапии рабепразолом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. N 4. C. 97–100.
- 6. Митрошин А.Н., Сиваконь С.В., Мозеров С.А., Абдуллаев А.К., Митрошин И.А. Исследование биоинтеграции ксеноперикарда при пластике дефектов сухожильносвязочных структур // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2010. N 3(15). C. 35–42.
- 7. Пирогов С.С., Кувшинов Ю.П., Стилиди И.С., Поддубный Б.К., Ивашкин В.Т., Малихова О.А., Трухманов А.С., Захарова Т.И., Чистякова О.В. Новый взгляд на проблему пищевода Барретта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. N 3. C. 25–39.

- 8. Furnee E.J.B., Draaisma W.A., Breeders LA., Hein G. Gooszen Surgical ReinterventionAfter Failed Antireflux Surgery: A Systematic Review of the Literature // J. Gastrointest. Surg. 2009. Vol. 13(8). P. 1539–1549.
- 9. Gutschow C.A., Hölscher A.H. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease // Langenbecks Arch. Surg. 2013. Vol. 398. P. 661–667.
- 10. Tytgat G.N., McColl K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P., Hungin A.P., Batchelor H.K. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol.Ther. 2008. Vol. 27(3). P. 249–256.

#### References

- 1. Belyalov FI. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn'. Irkutsk: RIO IGIUV; 2010. Russian.
- 2. Burikov MA, Shul'gin OV. Modifitsirovannyy metod laparoskopicheskoy khirurgicheskoy korrektsii gryzhi pishchevodnogo otverstiya diafragmy. Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo. 2012;7(1):111-2. Russian.
- 3. Vasilevskiy DI, Luft AV, Pryadko AS, Vorob'ev SL, Volkov VG, Mikhal'chenko GV, Filin AV, Kulagin VI, Silant'ev D.S. Maloinvazivnye khirurgicheskie tekh-nologii v lechenii pishchevodnykh oslozhneniy GERB. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2011;2-3:34-6. Russian.
- 4. Volchkova IS. Funktsional'naya otsenka rezul'tatov razlichnykh vidov fundoplikatsiy. Sovremennye proble-my nauki i obrazovaniya (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2012 [cited 2012 yanvar' 31];2:[about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.science-education.ru/pdf/2012/2/6.pdf.
- 5. Maev IV, Samsonov AA, Odintsova AN, Yashina AV. Dinamika pokazateley kachestva zhizni bol'nykh gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezn'yu na fone terapii rabeprazolom. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2009;4:97-100. Russian.
- 6. Mitroshin AN, Sivakon' SV, Mozerov SA, Abdullaev AK, Mitroshin IA. Issledovanie biointegratsii ksenoperikarda pri plastike defektov sukhozhil'no-svyazochnykh struktur. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki. Klinicheskaya meditsina. 2010;3(15):35-42.
- 7. Pirogov SS, Kuvshinov YuP, Stilidi IS, Poddubnyy BK, Ivashkin VT, Malikhova OA, Trukhmanov AS, Zakharova TI, Chistyakova OV. Novyy vzglyad na problemu pishchevoda Barretta. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008;3:25-39. Russian.
- 8. Furnee EJB, Draaisma WA, Breeders LA, Hein G. Gooszen Surgical ReinterventionAfter Failed Antireflux Sur-gery: A Systematic Review of the Literature. J. Gastrointest. Surg. 2009;13(8):1539-49.
- 9. Gutschow SA, Hölscher AH. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Langenbecks Arch. Surg. 2013;398:661-7.
- 10. Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, Hungin AP, Batchelor HK. New algo-rithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol.Ther. 2008;27(3):249-56.

УДК: 616.8-091.818:616.831.34:615.75

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРЕНАТАЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

#### И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, Е.П. СОКОЛИК, А.Н. ЕГОРОВ

Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, Украина, 69035, e-mail: <u>sokolikep@gmail.com</u>

**Аннотация.** Исследования показали, что употребление женщиной алкоголя во время беременности может приводить не только к полному фетальному алкогольному синдрому, но также вызывать менее выраженные дисморфические, когнитивные и поведенческие нарушения, называемые фетальным алкогольным спектром нарушений, приводить к рождению маловесных детей, смерти плода, и другим осложнениям течения беременности.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния нейропротекторов тиоцетама, цереброкурина и пирацетама на показатели тонких звеньев энергетического метаболизма и компенсаторных шунтов в головном мозге животных раннего возраста, перенесших пренатальную алкоголизацию.

В условиях алкоголизации беременных крыс было выявлено нейропротективное и ноотропное действие препаратов цереброкурин и тиоцетам при парентеральном введении новорожденным животным сроком 25 дней. Вышеуказанные препараты оказывали благоприятное влияние на основные звенья энергетического метаболизма головного мозга новорожденных.

По выраженности митопротективного и энерготропного механизмов нейропротективного действия, направленного на снижения негативного воздействия алкоголя на потомство, тиоцетам и цереброкурин значительно превосходят базовый ноотропный препарат пирацетам.

Ключевые слова: пренатальная алкоголизация, энергетический метаболизм, цереброкурин, тиоцетам, нейропротекция.

# PHARMACOLOGICAL MODULATION OF COMPENSATORY MECHANISMS ENERGY METABOLISM IN THE BRAIN OF PRENATAL ALCOHOLIC ANIMALS

#### I.F. BELENICHEV, E.P. SOKOLIK, A.N. EGOROV

Zaporozhye State Medical University, Mayakovsky Avenue, 26, c. Zaporozhyee, Ukraine, 69035, e-mail: sokolikep@gmail.com

**Abstract.** The studies have shown that drinking alcohol by woman during pregnancy can lead not only to a full fetal alcohol syndrome, but also causes less severe dysmorphic, cognitive and behavioral disordersl, i.e. fetal alcohol spectrum disorders, leads to low birth weight, fetal death, and other complications of pregnancy.

The purpose of this study was to investigate the influence of neuroprotective drugs tiocetam, cerebrocurin and piracetam on the marks of thin elements of energy metabolism and compensatory shunts in the brain of animals early age undergoing prenatal alcoholism.

In pregnant rats with alcoholism were found neuroprotective and nootropic effects of cerebrocurin and tiocetam after parenterally administered to newborn animals for a period of 25 days. The above drugs have a beneficial effect on the main elements of the energy metabolism on the neonatal brain.

On the severity of mitoprotective and energotropic mechanisms of neuroprotective action, aimed at reducing the negative impact of alcohol on the progeny, tiocetam and cerebrocurin far exceed basic nootropic drug piracetam.

**Key words:** prenatal alcoholism, energy metabolism, cerebrocurin, tiocetam, neuroprotection.

Причиняемый алкоголем вред выходит далеко за рамки физического и психологического здоровья человека, употребляющего алкоголь. Чрезмерное употребление алкоголя сказывается на благополучии и здоровье людей. В странах СНГ потребление крепких спиртных напитков преобладает над потреблением пива и вина, как по совокупному объему потребления, так и по распространенности среди населения. Потребление алкоголя матерью во время беременности и его воздействие на развивающийся плод являются серьёзной проблемой здравоохранения во всем мире [1-4].

Исследования показали, что употребление женщиной алкоголя во время беременности может приводить не только к развитию полного фетального алкогольного синдрома плода (ФАС), но также вызывает менее выраженные дисморфические, когнитивные и поведенческие нарушения, называемые фетальным алкогольным спектром нарушений (ФАСН), приводит к рождению маловесных детей, смерти плода, и другим осложнениям течения беременности [5-9].

Основным фактором риска в отношении ФАС является употребление женщиной алкоголя во время беременности. Одна из причин широкого и разнообразного терато-

генного действия этанола связана с быстрым проникновением алкоголя через плаценту и гематоэнцефалический барьер. Таким образом, плод подвергается воздействию того же уровня алкоголя, что и организм матери. В настоящее время прослеживается тенденция применения ноотропов, нейропротекторов, антигипоксантов с целью уменьшения негативного внутриутробного влияния алкоголя на плод и постнатальное развитие ребенка [10]. Наиболее перспективными, с точки зрения нормализации энергетического метаболизма ЦНС, являются цереброкурин и тиоцетам [11].

DOI: 10.12737/5898

**Цель исследования** – изучение влияния нейропротекторов тиоцетама, цереброкурина и пирацетама на показатели тонких звеньев энергетического метаболизма и компенсаторных шунтов в головном мозге животных раннего возраста, перенесших пренатальную алкоголизацию (ПА).

Материалы и методы исследования. Опыты проводили на самках белых крыс массой 150-180 г, полученных из питомника ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». Крысы с 5-го по 20-й день беременности получали этанол в дозе 6-8 г/кг/день, контрольные крысы –

Таблица 1

изокалорический раствор сахарозы. ПА животным сразу после рождения в течение 25 дней внутрибрющинно вводили тиоцетам (125 мг/кг), пирацетам(125 мг/кг) и цереброкурин (0,06 мг/кг), контроль получал физиологический раствор. В каждой группе было по 20 новорожденных. Биохимические исследования головного мозга проводили на 26 сутки эксперимента, с этой целью животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (30 мг/кг).

Ткани мозга гомогенизировались на холоде, в солевой изотонической среде (0,15 M KCl) при температуре +4°C, с помощью стеклянного гомогенизатора, в соотношении ткань:солевой раствор 1:40. После этого методом дифференциального центрифугирования на рефрежераторной центрифуге Sigma 3-30k (Германия) выделялась цитозольная фракция и митохондрии. Безбелковый экстракт получали добавлением точной навески гомогената ткани мозга в хлорную кислоту (0,6 М) с последующей нейтрализацией 5,0 М калия карбонатом [12]. Состояние энергетического обмена (гликолиз, окисление в цикле Кребса, митохондриальная активность, ГАМК-шунт) определяли по уровню наиболее значимых интермедиатов – АТФ, АДФ, АМФ, лактата, пирувата, малата, по активности митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) и малатдегидрогеназы (МДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), глутаматдекарбоксилазы, ГАМК-трансферазы, содержанию глутамата и ГАМК. Количество малата определяли по методу Хохорста по убыли НАДН при 340 нм [12]. Содержание изоцитрата определяли по методу Цоха-Ломпрехта по убыли НАДН при 340 нм [12]. Содержание пирувата определяли по методу Цоха-Ломпрехта по убыли НАДН при 340 нм [12]. Содержание лактата определяли по методу Хохорста по повышению НАДН при 340 нм [12]. Активность СДГ, МДГ, ГАМК-трансферазы и глутаматдекарбоксилазы определяли спектрофотометрически [12]. Адениловые нуклеотиды, ГАМК, глутамат определяли методом тонкослойной хроматографии [13].

Результаты представлены в виде выборочного среднего значения±стандартная ошибка среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% (р<0,05). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXX R712D833214SAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами биохимические исследования мозга новорожденных крысят от алкогользависимых самок выявили стойкие нарушения энергетического обмена. Нами впервые было установлено, что протекание беременности в условиях приема алкоголя приводит к развитию митохондриальной дисфункции в головном мозге новорожденных. Так, нами было зарегистрировано в головном мозге крысят контрольной группы утнетение АТФ-азной активности и активности митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) и малатдегидрогеназы (МДГ), что свидетельствовало о нарушении основных функций митохондрий – продукции и транспорта энергии (табл. 1).

Отмечено, что введение цереброкурина и тиоцетама в течении 25 дней повышало уровень АТФ на 20 и 15% соответсвенно, АДФ на 41 и 32%, а также снижало уровень АМФ на 32 и 26% соответственно по отношению к группе контроля. В то же время пирацетам повышал уровень АТФ и АДФ на 2 и 14%, а уровень АМФ снижал на 21% и проявил себя наименее активным препаратом.

Влияние цереброкурина, тиоцетама и пирацетама на продукцию, транспорт и утилизацию энергии в головном мозге пренатально алкоголизированных крысят после 25-дневной терапии (n=20)

Группы животных	АТФ, мкм/г	АДФ, мкм/г	АМФ, мкм/г	м-КФК, мкм/мг/мин	АТФ-азная активность, мкм/мг/мин
Интактная	3,47±0,71	0,50±0,06	0,14±0,02	1,92±0,39	24,8±5,04
Контрольная (ПА)	2,81±0,57	0,34±0,07	0,19±0,03	0,86±0,17	17,7±3,58
ПА+ Цереброкурин	3,37±0,68*#	0,48±0,09*#	0,13±0,02*#	1,71±0,35*#	23,89±4,90*#
ПА+Тиоцетам	3,23±0,66*#	0,45±0,09*#	0,14±0,02*#	1,58±0,32*	22,3±4,53*
ПА+ Пирацетам	2,87±0,58	0,35±0,08	0,18±0,03	1,00±0,23	18,2±3,68

Примечание: \* – p<0,05 относительно контрольной группы; # – p<0,05 по отношению к группе, получавшей пирацетам

Цереброкурин также повышал активность митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) на 99% и АТФазную активность на 35%; тиоцетам повышал эти показатели на 84 и 26% соответсвенно, а пирацетам на 30 и 3% соответсвенно по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, в контрольной группе было выявлено снижение уровня малата, изоцитрата и торможение активности СДГ, свидетельствовавшее о дискоординации в цикле Кребса (табл. 2).

Таблица 2

Влияние цереброкурина, тиоцетама и пирацетама на показатели углеводно-энергетического обмена в головном мозге пренатально алкоголизированных крысят после 25-дневной терапии (n=20)

Группы животных	Пируват, мкм/г	Лактат, мкм/г	Малат, мкм/г	Изоци- трат, мкм/г	СДГ, мкм/мг /мин	mMДГ, мкм/ мг/мин
Интактная	0,48±0,09	2,21±0,45	0,46±0,09	0,62±0,12	6,45±1,32	11,61±2,38
Контрольная (ПА)	0,30±0,06	4,80±0,93	0,32±0,06	0,37±0,07	2,91±0,59	6,22±1,27
ПА+ Цереброкурин	0,46±0,09	2,47±0,50*#¤	0,54±0,09*#	0,67±0,12*#¤	6,95±1,22*#	14,02±2,05*#
ПА+ Тиоцетам	0,45±0,09	3,81±0,57#	0,52±0,09*#	0,58±0,11*#	5,34±1,09*#	12,85±2,02*#
ПА+ Пирацетам	0,40±0,08	6,32±1,09*	0,36±0,07	0,38±0,07	3,98±0,81	7,36±1,51

Примечание: \* – p< 0,05 относительно контрольной группы; # – p<0,05 по отношению к группе, получавшей пирацетам;  $\kappa$  – p<0,05 по отношению к группе, получавшей тиоцетам

Введение цереброкурина подопытным животным в течении 25 дней привело к повышению уровня пирувата, малата и изоцитрата на 53, 50 и 59% соответственно, а также снизило уровень лактата на 3,6% по отношению к контролю. При этом цереброкурин увеличил активность сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в гомогенате мозга на 104 и 61% соответственно по сравнению с контролем.

Тиоцетам повышал уровень пирувата, малата и изоцитрата на 50, 44 и 57% соответственно, снижал уровень лактата на 7,9% по отношению к контролю. Также тиоцетам увеличивал активность сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в гомогенате мозга на 84 и 58% соответственно по сравнению с контролем.

Пирацетам, как наименее активный препарат, повышал уровень пирувата, малата и изоцитрата на 33, 15,5 и 2,7% соответственно, а также повышал уровень лактата на 7,3% по отношению к контролю, в отличие от тиоцетама и цереброкурина. Пирацетам увеличивал активность сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в гомогенате мозга на 37 и 18% соответственно по сравнению с контролем. То есть, пирацетам усиливал проявления лактат-ацидоза в

головном мозге животных.

В мозге у крысят контрольной группы наблюдалось активация компенсаторного шунта Робертса, о чем свидетельствовала активация ГАМК-Т и ГДК, а также снижение уровня ГАМК и глутамата. Кроме этого, наблюдалась активация гликолиза (повышение уровня лактата) (табл. 3). Однако, активация компенсаторных энергетических реакций в условиях митохондриальной дисфункции не обеспечивает достаточного уровня энергии, о чем свидетельствовал низкий уровень АТФ в головном мозге новорожденных от самок, принимающих во время беременности алкоголь.

Таблица 3

Влияние цереброкурина, тиоцетама и пирацетама на показатели ГАМК-ергической системы в головном мозге пренатально алкоголизированных крысят после 25-дневной терапии (n=20)

Группы	ГАМК,	Глутамат,	ГДК,	ΓΑΜΚ-T,
животных	мкм/г	мкм/г	мкм/г/мин	мкм/г/мин
Интактная	4,39±0,89	18,51± 3,78	12,72±2,61	14,80±2,98
Контрольная (ПА)	2,62±0,53	10,24± 2,09	18,06±3,70	25,16±5,16
ПА+ Цереброкурин	4,41±0,84*#	17,68±3,62*#	13,54±2,77*#	15,21±3,12*#
ПА+Тиоцетам	4,06±0,83*#	17,05±3,49*#	14,67±3,01*#	17,68±3,62*#
ПА+Пирацетам	3,24±0,66	13,86±2,84	17,58±3,60	20,38±4,18

Примечание: \* – p<0,05 относительно контрольной группы; # – p<0,05 по отношению к группе, получавшей пирацетам

Отмечено положительное влияние цереброкурина на содержание нейроаминокислот ГАМК и глутамат, которые увеличились в мозге животных на 57 и 73% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения. Также цереброкурин снизил активность глутаматдекарбоксилазы и ГАМК-трансферазы на 25 и 40% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения.

Тиоцетам повысил уровень ГАМК и глутамата в мозге на 55 и 66% и снизил активность ГДК и ГАМК-Т на 19 и 30% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения.

Пирацетам повысил уровень ГАМК и глутамата в мозге пренатально алкоголизированых животных на 24 и 35%, а также снизил активность ГДК и ГАМК-Т на 3 и 19% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения.

Курсовое назначение цереброкуринам животным, перенесшим ПА, приводило к нормализации и усилению продукции АТФ за счет интенсификации аэробных процессов. Цереброкурин ограничивал активность малопроизводительного анаэробного гликолиза в условиях ишемии, о чем свидетельстволо снижение уровня лактата, но при этом нормализовал окисление в цикле Кребса и повысил транспорт и утилизацию энергии (повышение м-КФК, общей АТФ-азной активности). Немаловажным моментом в механизме энерготропного действия цереброкурина было его активирующее влияние на компенсаторный малатаспартатный шунт [10]. Цереброкурин интенсифицировал активность малат-аспартатного шунта, о чем свидетельствовало повышение активности митохондриальной МДГ, увеличение содержания малата на 50% и глутамата на 73%. Цереброкурин ограничивал активность компенсаторного шунта Робертса и снижал вовлечение в энергетический обмен тормозного медиатора ГАМК. Подобное энерготропное действие цереброкурина согласуется с нашими предидущими исследованиями [10] и реализуется через повышение уровня HSP 70 в митохондриях, уменьшение открытия митохондриальной поры, компенсаторной активации энергии на дикарбоновом и трикарбоновом участках цикла Кребса с вовлечением компенсаторных митохондриально-цитозольных челночных механизмов.

Назначение новорожденным животным тиоцетама в период 25-ти дней после рождения приводило к уменьшению явлений митохондриальной дисфункции в головном мозге крысят. Так, было выявлено увеличение продукции АТФ в окислительных реакциях цикла Кребса (увеличение уровня малата и изоцитрата), повышение активности СДГ и митохондриальной МДГ и м-КФК, общей АТФ-азной активности. Немаловажным моментом в механизме энерготропного действия тиоцетама было его активирующее влияние на компенсаторный малат-аспартатный шунт [10]. Энерготропное действие тиоцетама напрямую связано с фармакологическими эффектами его компонента - тиотриазолина, который способствует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малат-аспартатном шунте митохондрий и активирует окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле [10], позитивно влияя на утилизацию восстановленых форм пиридиннуклеотидов, значительно тормозит пути образования активных форм кислорода. Тормозя основные пути образования АФК энергетическими реакциями митохондрий и обладая значительными антиоксидантаными свойствами, тиотриазолин в составе тиоцетамам защищает мембраны митохондрий от повреждающего действия свободных радикалов, тормозит шоковое открытие гиганской митохондриальной поры и тем самым восстанавливает энергопродуцирущие свойства этих клеточных органелл [10].

Назначение тиоцетама приводило к нормализации шунта Робертса, повышению уровня ГАМК и глутамата в головном мозге, что обеспечивало функциональное равновесие процессов возбуждения и торможения в головном мозге животных и ограничивало возбуждение NMDAрецепторов, снижая тем самым развитие глутаматной «эксайтотоксичности» (табл. 3) [4,10]. Кроме того, введение тиоцетама обеспечивало уменьшение явлений лактатацидоза в головном мозге крысят, являющегося негативным прогностическим фактором при подобной патологии [10]. Введение пирацема не оказывало защитного действия в отношении дисфункции митохондрий, окислительной продукции энергии. Пирацетам, как видно из табл. 2, напротив, усиливал явления лактат-ацидоза в тканях головного мозга, что требует более жесткого контроля при его использовании во время беременности. Полученные нами данные о развитии лактат-ацидоза в нервной ткани при назначении пирацетама в острый период церебральной патологии описан и другими исследователями [10-14].

Заключение. Проведенными экспериментальными исследованиями в условиях алкоголизации беременных крыс было выявлено нейропротективное и ноотропное действие препаратов цереброкурин и тиоцетам при парентеральном введении новорожденным животным сроком 25 дней. Вышеуказанные препараты оказывали благоприятное влияние на основные звенья энергетического метаболизма головного мозга новорожденных. Известно, что более трети детей, рожденных от алкогользависимых матерей отличаются высокой частотой инфекционных, сердечнососудистых, психоневрологических заболеваний [1-3,14]. Можно с уверенностью, базируясь на полученных данных, утверждать, что в симптомокомплексе этой патологии имеются признаки полисистемного нарушения клеточной энергетики. А одним из важнейших звеньев патогенеза можно считать митохондриальную дисфункцию [4]. Известны и описаны наследственные (первичные) митохондриальные дисфункции, связанные с повреждением ядерного генома [14,15]. Среди них различные формы младенческих миопатий, болезни Альперса, Лея, Барта, Менкеса, синдромы недостаточности карнитина, некоторых ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий. У новорожденных от алкогользависимых матерей, по всей видимости, обнаруживаются признаки «вторичной» митохондриальной дисфункции. Именно в этих случаях показана энерготропная терапия, позволяющая добиться существенного клинического эффекта во всех сферах проявления патологического процесса. Тиоцетам и цереброкурин являются уникальными препаратами, сочетающими в себе энерготропные и антиоксидантные свойства. Препараты оказывали благоприятное энерготропное действие в головном мозге новорожденных, направленное на интенсификацию митохондриальной продукции и транспортировку энергии, на уменьшение лактат-ацидоза, на снижение нерационального использования нейротрансмиттерных аминокислот в компенсаторных шунтах синтеза АТФ [5-9].

По выраженности митопротективного и энерготропного механизмов нейропротективного действия, направленного на снижения негативного воздействия алкоголя на потомство, тиоцетам и цереброкурин значительно превосходят базовый ноотропный препарат пирацетам. Таким образом, полученные нами результаты являются экспериментальным обоснованием клинического применения тиоцетама и цереброкурина при патологии новорожденных, обусловленной употреблением алкоголя.

#### Литература

- 1. Абрамченко В.В. Клиническая перинатология. СПб., 1996. 240 с.
- 2. Афанасьев В.В. Цитолавин в интенсивной терапии. СПб, 2006. 36 с.
- 3. Афанасьев В.В. Перинатальная неврология. М.: Триада-X, 2001. 638 с.
- 4. Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Губський Ю.І. Антиоксидантна система захисту організму // Совр. пробл. токсикол. 2003. №2. С. 32–38.
- 5. Бунин А.Т., Стрижаков А.Н., Медведев М.В. Особенности мозгового кровообращения плода в норме и при синдроме задержки его развития // Вопр. охр. мат. 1990. № 2. С. 43–47.
- 6. Бурдули Г.М. Репродуктивные потери (причины, факторы риска, пути профилактики) : автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1998. 47 с.
- 7. Качалина Т.С. Морфофункциональное обоснование целесообразности использования новых антигипоксантов в комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности // Нижегородский мед. журн. 2006. №7. С. 81–89.
- 8. Каткова Н.Ю. Новый подход к лечению фетоплацентарной недостаточности. Поволжье: Ремедиум, 2006. С 28–33
- 9. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: авторефдис. д-ра мед наук. М., 2001. 36 с.
- 10. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. Метаболитотропные препараты. Запорожье, 2007. 309 с.
- 11. Казимирова Е.И., Джумагазиев А.А., Сибирякова Н.В., Миносян Н.В. Особенности нервно-психического развития детей, рожденных асоциальными женщинами // Труды Астраханской государственной медицинской академии "Актуальные вопросы современной медицины". 2005. Т. 31 (LV). С. 36–39.
- 12. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред.

- 13. Томилов И.К. Энергетическое обеспечение головного мозга плода в условиях плацентарной недостаточности // Вестн. Иван-й мед. академ. 1998. Т.З. №4. С.18–27.
- 14. Джумагазиев А.А., Казимирова Е.И., Сибирякова Н.В., Рыбалкина В.А. Физическое развитие детей, рожденных от наркозависимых женщин // Труды Астраханской государственной медицинской академии "Актуальные проблемы педиатрии". 2006. Т. 34 (XLIX). С. 136–139.
- 15. Turley K., Vlahakes G. The fetal lamb models // The Ann. Of Surgery. 1998. P.422-446.

#### References

- 1. Abramchenko VV. Klinicheskaya perinatologiya. SPb; 1996. Russian.
- 2. Afanas'ev VV. Tsitolavin v intensivnoy terapii. SPb; 2006. Russian.
- 3. Afanas'ev VV. Perinatal'naya nevrologiya. Moscow: Triada-Kh; 2001. Russian.
- 4. Belenichev IF, Levits'kiy &L, Gubs'kiy YuI. Antioksidantna sistema zakhistu organizmu. Sovr. probl. toksikol. 2003;2:32-8. Russian.
- 5. Bunin AT, Strizhakov AN, Medvedev MV. Osobennosti mozgovogo krovoobrashcheniya ploda v norme i pri sindrome zaderzhki ego razvitiya. Vopr. okhr. mat. 1990;2:43-47. Russian.
- 6. Burduli GM. Reproduktivnye poteri (prichiny, faktory riska, puti profilaktiki) [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1998. Russian.
- 7. Kachalina TS. Morfofunktsional'noe obosnovanie tselesoobraznosti ispol'zovaniya novykh antigipoksantov v kompleksnoy terapii fetoplatsentarnoy nedostatochnosti. Nizhegorodskiy med. zhurn. 2006;7:81-9. Russian.
- 8. Katkova NYu. Novyy podkhod k lecheniyu fetoplatsentarnoy nedostatochnosti. Povolzh'e: Remedium; 2006. Russian.
- 9. Kurtser MA. Perinatal'naya smertnost' i puti ee snizheniya [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2001. Russian.
- 10. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF. Metabolitotropnye preparaty. Zaporozh'e; 2007. Russian.
- 11. Kazimirova EI, Dzhumagaziev AA, Sibiryakova NV, Minosyan NV. Osobennosti nervno-psikhicheskogo raz-vitiya detey, rozhdennykh asotsial'nymi zhenshchinami. Trudy Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny". 2005;31(LV):36-9. Russian.
- 12. Sovremennye metody biokhimicheskikh issledova-niy (lipidnyy i energeticheskiy obmen) / Pod red. M.I. Prokhorovoy. L.: Izd-vo Leningradskogo un-ta; 1982. Russian.
- 13. Tomilov IK. Energeticheskoe obespechenie golovnogo mozga ploda v usloviyakh platsentarnoy nedostatochnosti. Vestn. Ivan-y med. akadem. 1998;3(4):18-27. Russian.
- 14. Dzhumagaziev AA, Kazimirova EI, Sibiryakova NV, Rybalkina VA. Fizicheskoe razvitie detey, rozhden-nykh ot narkozavisimykh zhenshchin. Trudy Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii "Aktual'nye problemy pediatrii". 2006;34(XLIX):136-9. Russian.
- 15. Turley K, Vlahakes G. The fetal lamb models. The Ann. Of Surgery. 1998:422-46.

УДК: 616.15-092.9-074:615.3.099:546.48 DOI: 10.12737/5899

# ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИЙ ИЗОТОПНОГО ОБМЕНА В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ В ПИЩЕВОЙ РАЦИОН ХЛОРИДА КАДМИЯ

Е.В. БАРЫШЕВА\*, А.Х. КАДЕ\*, А.А. БАСОВ\*, О.М. АРЦЫБАШЕВА\*\*

\*ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Седина, 4, г. Краснодар, Россия, 350063, e-mail: son\_sunytch79@mail.ru
"ФГБОУ ВПО "Кубанский государственный университет",
ул. Ставропольская, 149, г. Краснодар, Россия, 350040, e-mail: arcybasheva@mail.ru

Аннотация. в работе представлены результаты исследования свободнорадикального окисления и состояния функциональной системы детоксикации у крыс при введении в пищевой рацион хлорида кадмия и воды с модифицированным изотопным составом. Показано, что кадмиевая интоксикации приводит к развитию окислительного стресса преимущественно в гомогенатах печени и сердца, что характеризуется повышением интенсивности хемилюминесценции и усилением цитолиза на 105-176%. Изменение изотопного состава пищевого рациона приводило к достоверному снижению дейтерия в крови и тканях у животных опытной группы, что сопровождалось уменьшением интенсивности свободнорадикальных процессов в крови на 11,2% и гомогенатах сердца и печени на 38,1 и 20,5% соответственно (p<0,05), при этом менее выраженным становилось разрушение гепатоцитов, которое снижалось на 43%. В тоже время не отмечено существенного влияния пищевого рациона с модифицированым изотопным составом на показатели углеводного обмена и состояние системы неспецифической защиты в почках. Полученные результаты указывают на развитие цитопротективного эффекта в тканях с высокими показателями метаболизма при усилении реакций изотопного обмена в условиях введения в пищевой рацион воды со сниженным содержанием дейтерия.

Ключевые слова: кадмий, изотопы, окислительный стресс, печень, хемилюминесценция

# RESEARCH OF THE EFFICIENCY OF METABOLIC CORRECTION OF FREE RADICAL OXIDATION BY MEANS OF ISOTOPIC EXCHANGE REACTIONS IN THE LABORATORY ANIMALS ORGANISM AT INTOXICATION CAUSED BY CADMIUM CHLORIDE INJECTION IN DIET

E.V. BARISHEVA\*, A.KH. KADE\*, A.A. BASOV\*, O.M. ARCYBASHEVA\*\*

\*Kuban State Medical University, Sedin str., 4, Krasnodar, Russia, 350063, e-mail: son\_sunytch79@mail.ru
\*\*Kuban State University, Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, Russia, 350040, e-mail: arcybasheva@mail.ru

Abstract. The paper presents the study results of free-radical oxidation and detoxification system of functional status in the rats after injection in diet cadmium chloride and water with a modified isotopic composition. The cadmium intoxication leads to oxidative stress, mainly in homogenates of liver and heart, what is characterized by increasing intensity of chemiluminescence and strengthening of cytolysis on 105-176%. Changing the isotopic composition of the diet resulted in a significant reduction of deuterium in the blood and tissues of the experimental group of animals, which was accompanied by a decrease in intensity of free-radical processes in blood on 11,2% and heart and liver homogenates on 38,1 and on 20,5 %, respectively (p<0,05), this became less pronounced destruction of hepatocytes, which decreased by 43%. The significant influence of a diet with the modified isotopic composition on the carbohydrate metabolism and the system state of non-specific protection kidney wasn't revealed. The results indicate the development of cytoprotective effect in tissues with high metabolic indices in strengthening reactions isotope exchange in conditions of introduction in the diet with reduced water content of deuterium.

Key words: cadmium, isotopes, oxidative stress, liver, chemiluminescence.

Значительный вклад в развитие и прогрессирование многих патологических состояний вносит повышение интенсивности свободнорадикального окисления (СРО), что может быть также связано с поступлением в организм различных экологически неблагоприятных факторов, в том числе ионов тяжелых металлов, содержание которых нередко повышено в промышленных регионах с развитой транспортной инфраструктурой. Усиленное образование свободных радикалов и реактивных молекул приводит к повреждению клеточных структур, и сопровождается повреждением нуклеиновых кислот, деформацией мембранных липопротеиновых комплексов клеточных мембран, изменением физико-химических свойств и активности мембраносвязанных ферментов, в частности ионных каналов, вызывая необратимые изменения в тканях и органах [13]. Одним из наиболее опасных токсических факторов, способным оказывать описанные выше мембрано-, ферменто-, генотоксическое воздействия, является кадмий (Cd2+), который обладает высокой кумулятивной способностью и проявляет сродство к клеточным структурам почек, печени и сердца. Ионы кадмия накапливаясь в митохондриях, лизосомах и ядре, вызывают их ультраструктурные изменения, ингибируют сульфгидрильные группы белков и ферментов, снижая скорость метаболических процессов, вызывая гипоэнергетическое состояние клетки, нарушая углеводный обмен и синтез гликогена в печени. Известно, что локальные загрязнения сточными водами горнометаллургических комбинатов, производств красителей, никель-кадмиевых аккумуляторов, минеральных удобрений и прочих возможны даже после специальной очистки, так как содержат значительные количества солей кадмия, а диффузно рассеянные антропогенные источники кадмия разной мощности вообще чрезвычайно различны, начиная от тепловых энергетических установок и моторов и заканчивая минеральными удобрениями и табачным дымом, в связи с чем попадание и накопление  $Cd^{2+}$  в организме представляет серьезную медико-экологическую проблему.

В основе патогенетических изменений в организме, связанных с нефро-, гепато- и кардиотоксическим воздействием кадмия, лежит нарушение процессов окислительного метаболизма и формирование окислительного стресса (ОС), обусловленное нарушением функционирования ферментного и низкомолекулярного звеньев антиоксидантной системы (АОС), что объясняется специфическим воздействием кадмия, снижающим каталазную активность крови и тканей печени, уменьшающим количество восстановленных SH-групп на фоне усиленной продукции активных форм кислорода и свободных радикалов [10,16-18].

Поиск и разработка новых способов коррекции дисбаланса в работе прооксидантно-антиоксидантной системы показали, что повышение потенциала антирадикальной защиты в организме можно достичь при усилении реакций изотопного обмена, например дейтерий-протий (D/H), в том числе путем введения в пищевой рацион воды с модифицированным изотопным составом со сниженным содержанием дейтерия (ВМИС ССД) по отношению к природному соотношению этих изотопов [5,6,14,15].

**Цель исследования** – изучение особенностей токсического воздействия кадмия на организм крыс и оценка эффективности метаболической коррекции развивающихся нарушений СРО с помощью реакций изотопного обмена.

Материалы и методы исследования. Все эксперименты были выполнены на 48 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 5,5±0,5 месяцев (масса тела 245±40 г, колебание по группе ±8 г). Все животные содержались при сходных условиях в отношении температуры, влажности, освещения, а также рациона питания. Моделирование эндогенной интоксикации осуществляли путем введения в пищевой рацион крыс раствора хлорида кадмия 200 мкг/100 г/сутки в течение 21 дня. Крысы были разделены на следующие группы:

- а) группа 1 животные с моделью кадмиевого эндотоксикоза (n=16), которые на протяжение всей жизни потребляли минерализованную воду (150 ppm по дейтерию);
- б) группа 2 животные с моделью кадмиевого эндотоксикоза (n=16), которые на протяжение всей жизни потребляли ВМИС ССД (40 ppm по дейтерию);
- в) группа 3 интактные животные (контроль, n=16), которые на протяжении всего эксперимента содержались в стандартных условиях и потребляли минерализованную воду (150 ppm по дейтерию).

Через три недели всех животных умерщвляли, после чего производили забор крови, а полученные органы (печень, почки, сердце) лиофилизировали в лиофильной сушилке ЛС 1000.

Воду с пониженным содержанием дейтерия получали на установке, разработанной в Кубанском государственном университете по методике в модификации с исходной концентрацией дейтерия в получаемой воде 40 ppm (по дейтерию) [1,4,11,12]. Минерализацию полученной воды, производили путем добавления минеральных солей для получения физиологически полноценного минерального состава (минерализация 314-382 мг/л: гидрокарбонаты 144-180 мг, сульфаты менее 1 мг, хлориды 60-76 мг, кальций 6 мг, магний 3 мг, натрий 50-58 мг, калий 50-58 мг), который был идентичен у воды с содержанием дейтерия 40 ppm и 150 ppm (по дейтерию).

Определение концентрации дейтерия в полученной воде и плазме крови были проведены на импульсном ЯМР спек-

трометре JEOL JNM-ECA 400MHz. по методике [2]. Для определения изотопного состава лиофилизированных органов лабораторных животных использовался масс-спектрометр DELTAplus, (Finnigan, Германия) по методике [3].

Биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Chem Well 2900 Т (USA), используя наборы реактивов Spinreact (Spain). В качестве лабораторно-биохимических показателей эндотоксикоза в плазме крови крыс определяли: общий белок, альбумин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинин, мочевина, глюкоза. Интенсивность СРО определяли с помощью хемилюминесценции (ХЛ) на хемилюминометре «Lum-5773» (Россия), с использованием лицензионного программного обеспечения РоwerGraph 3.3 [7].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при p<0,05).

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных исследований установлено, что при введении в пищевой рацион хлорида кадмия у животных 1 и 2-й групп развилось токсическое повреждение органов функциональной системы детоксикации. На основании биохимического анализа крови отмечено более существенное нарушение функции печени, что проявлялось в группе 1 повышением АЛТ на 176,7% и АСТ на 105,2% (р<0,05 в сравнении с контролем), в тоже время в группе 2 подъем в крови цитолитических ферментов был менее выраженным: АЛТ на 55,2% (р<0,05 в сравнении с группой 1) и АСТ на 67,7%, что указывает на появление мембранопротективного эффекта при введении в пищевой рацион ВМИС ССД (табл.). Кроме того, у крыс в обеих опытных группах наблюдалось нарушение углеводного обмена: повышение уровня глюкозы в плазме крови составило 36,2% в 1-й группе и 41,3% во второй группе (р<0,05 в сравнении с контролем), что связано в том числе и с нарушением образования гликогена в клетках печени при ее токсическом поражении солями кадмия. Нефротоксическое действие Cd<sup>2+</sup> сопровождалось снижением скорости клубочковой фильтрации, что подтверждалось повышением в плазме крови крыс из опытных групп уровня креатинина на 72,4% в первой группе (р<0,05) и 17,9% во второй группе (р>0,05 в сравнении с контролем). Менее выраженные изменения креатинина у животных 2-й группы можно объяснить умеренным диуретическим эффектом, наблюдающимся при использовании в пищевом рационе воды с резко сниженным содержанием дейтерия (40 ppm), который обусловлен адаптационными механизмами, направленными, по-видимому, на уменьшение градиента тяжелых изотопов водорода в крови и тканях организма в соответствии с законом постоянства изотопного состава. При этом не было выявлено статистически значимого отличия в содержании мочевины в крови крыс из обеих опытных групп, что можно объяснить нарушением образования последней из аммиака в гепатоцитах, в связи с токсическим ингибированием их ферментных систем, обеспечивающих реакции цитрулинового цикла, последнее, вероятно, приводит к развитию гипераммонемии, оказывающей в свою очередь дополнительное повреждающее воздействие на нервную и сердечно-сосудистую системы. Содержание общего белка и альбуминов в крови всех обследованных животных значимо не отличалось (р>0,05), что возможно обусловлено большей резистентностью к воздействию указанных выше суточных концентраций  $Cd^{2+}$  белоксинтезирующего аппарата гепатоцитов в сравнении с липопротеиновыми комплексами плазмалеммы, а также клинически несущественной протеинурией при умеренно выраженной нефропатии.

Таблица

# Показатели биохимического анализа крови у крыс на 21-е сутки эксперимента (М±m)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
АЛТ	124,5±11,9*	67,6±4,8*#	45,0±2,7
ACT	334,9±17,1*	273,7±10,5*	163,2±8,6
Креатинин	77,2±5,0*	52,8±6,1#	44,8±3,7
Мочевина	7,61±0,83	5,76±0,72	6,89±0,84
Глюкоза	7,9±0,4*	8,2±0,6*	5,8±0,3
Общий белок	60,85±1,37	54,40±2,05	60,86±1,93
Альбумин	31,12±1,59	28,73±1,41	32,51±1,16

Примечание: \* – p<0,05 в сравнении с контрольной группой 3, # – p<0,05 в сравнении с опытной группой 1

Исследования изотопного обмена у животных, которым в пищевой рацион дополнительно вводили ВМИС ССД, показали, что во второй группе происходит усиление D/H обмена в крови и тканях, сопровождающееся уменьшением содержания дейтерия, наиболее существенное снижение которого выявлено в плазме крови - на 35,6% (р<0,05 в сравнении с контролем), менее выраженные, но достоверные изменения отмечены в лиофилизированных тканях почки - на 15,3% (р<0,05), печени - на 8,7% (р<0,05) и сердца – на 8,5% (р<0,05). Подобные изменения изотопного состава тканей могут стимулировать метаболические процессы на клеточном уровне за счет замещения дейтерия на протий в активных и аллостерических центрах ферментов и соответственно уменьшать энергию активации субстратферментных комплексов в катализируемых ими реакциях, в том числе участвующих в реализации неспецифической защиты, а также приводить к ускорению процессов транскрипции в условиях изменения энергетического потенциала гидратной оболочки нуклеиновых кислот при замещении HDO на H2O [15], повышая адаптационные возможности организма [8,9]. Такое влияние реакций изотопного обмена обусловлено обратно пропорциональной взаимосвязью энергии межмолекулярных колебаний и массы образующих молекулу атомов, при которой энергия межмолекулярных колебаний всегда большая у соединения, образованного легкими изотопами, что обусловливает уменьшение энергии разрыва межмолекулярных связей у более легких изотопных группировок по сравнению с тяжелыми и может изменять термодинамические и термокинетические характеристики макромолекул, которые в процессе адаптации приводят к универсальной реакции неспецифического характера - количественному и структурному изменению гидратной оболочки макромолекул и субмолекулярных образований, что повышает их устойчивость к воздействию повреждающего фактора. Происходящие изменения изотопного состава в крови и тканях у крыс второй группы приводили к уменьшению интенсивности СРО в крови на 11,2% и гомогенатах сердца и печени на 38,1% и 20,5% соответственно (p<0,05 в сравнении с группой 1), что указывает на усиление функциональной активности системы неспецифической защиты при введении в пищевой рацион ВМИС ССД. В тоже время в гомогенатах почек у крыс 2-й группы показатель  $X\varLambda$  оставался более высоким в сравнении с данными в 1-й группе (рис.), такие результаты можно объяснить накоплением в крови последних в условиях сформированной нефропатии эндогенных токсических субстанций пептидной природы, способных ингибировать свечение. Следует отметить, что в тканях печени и сердца, отличающихся высокой метаболической активностью, повышение потенциала системы неспецифической защиты за счет реакций изотопного обмена позволило снизить повреждающее действие свободных радикалов на клеточные структуры.

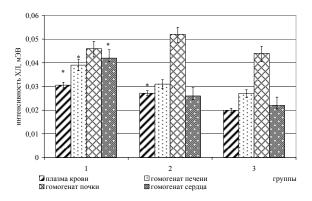


Рис. Показатели свободнорадикального окисления плазмы крови и лиофилизированных тканей у крыс на 21-е сутки эксперимента. Примечание. \*-p<0,05 в сравнении с контролем (группа 3), XЛ – хемилюминеспенция

Таким образом, на основании полученных результатов показана возможность длительного применения ВМИС ССД с целью повышения адаптационных возможностей организма лабораторных животных при кадмиевой интоксикации и в условиях ОС.

Выводы. В ходе проведенных исследований установлено токсическое воздействие хлорида кадмия на органы функциональной системы детоксикации, с преимущественным вовлечением в патологический процесс гепатоцитов, что сопровождающееся усилением СРО и формированием ОС при кадмиевой интоксикации. При введении в пищевой рацион животных ВМИС ССД выявлена способность реакций изотопного обмена потенцировать работу системы неспецифической защиты организма лабораторных животных и снижать интенсивность СРО, в большей степени в гомогентах тканей с высокой метаболической активностью (сердце, печень), что также сопровождается уменьшением на 18-43% цитолитических процессов в этих органах. В тоже время в ткани почки не отмечено ингибирующего влияния ВМИС ССД на показатели СРО, что может быть связано с накоплением при развитии нефропатии низкомолекулярных метаболитов пептидной природы, способных в том числе снижать интенсивность ХЛ в органах, удаляющих средне- и низкомолекулярные эндотоксические субстанции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 11-04-96523-р\_юг\_ц), государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации (проект № 4.1755.2011), с использованием оборудования «Центра коллективного пользования диагностики структур и свойств наноматериалов» ФГБОУ ВПО Кубанский государственный университет (г. Краснодар).

# $\Lambda$ итература

1. Барышев М.Г., Болотин С.Н., Васильев Н.С., Джимак С.С., Долгов М.А., Фролов В.Ю. Электрохимический способ получения и биологические свойства воды с пониженным содержанием дейтерия // Наука Кубани. 2010. №3. С. 18–21.

- 2. Барышев М.Г., Басов А.А., Болотин С.Н., Джимак С.С., Кашаев Д.В., Федосов С.Р., Фролов В.Ю., Малышко В.В., Власов Р.В. ЯМР и ЭПР исследование влияния воды с пониженным содержанием дейтерия на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы у лабораторных животных // Экологический Вестник научных центров ЧЭС. 2011. Вып. 3. С.16–20.
- 3. Барышев М.Г., Басов А.А., Болотин С.Н., Джимак С.С., Федосов С.Р., Фролов В.Ю., Кашаев Д.В., Лысак Д.А., Шашков Д.И., Тимаков А.А. Оценка антирадикальной активности воды с модифицированным изотопным составом с помощью ЯМР, ЭПР и масс-спектроскопии // Известия РАН. Серия Физическая. 2012. Т.76. №12. С. 1507—1510.
- 4. Барышев М.Г., Болотин С.Н., Джимак С.С., Фролов В.Ю., Долгов М.А., Шашков Д.И., Петриев И.С., Пикула А.А. Способы получения воды с пониженным содержанием дейтерия // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. 2013. №1. С. 13–17.
- 5. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимак С.С., Сепиашвили Р.И. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных // Аллергология и иммунология. 2012. Т. 13. №4. С.314-320.
- 6. Барышев М.Г., Джимак С.С., Долгов М.А., Дыдыкин А.С., Касьянов Г.И. О возможности применения воды с модифицированным изотопным составом и рН в мясной промышленности // Известия вузов Пищевая технология. 2012.  $\mathbb{N}_2$  2-3. С. 42–44.
- 7. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. 2009. Т.49. С. 341–388.
- 8. Григоренко Д.Е., Сапин М.Р., Федоренко Б.С. Влияние бездейтериевой легкой воды на состояние лимфоидной ткани селезенки у мышей в постлучевой период // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17.  $\mathbb{N}$  1. С. 9–11.
- 9. Никифорович И.И., Иванян А.Н., Литвинов А.В., Фаращук Н.Ф., Пугачева Е.С., Кокорева Е.В. Состояние гидратации плазмы крови и эритроцитов у беременных с неосложненным гестационным процессом и анемией // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 2. С. 4–7.
- 10. Слюзова О.В., Степанова Е.В., Темралеева А.Д., Киреев Р.А., Игнатов В.В. Влияние пренатальной и неонатальной кадмиевой интоксикации на интенсивность перекисного окисления липидов и активность глутатионовой системы потомства белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 146. № 7. С. 46–49.
- 11. Способ получения биологически активной питьевой воды с пониженным содержанием дейтерия: пат. РФ № 2438765; заявл. 25.05.2010; опубл. 10.01.2012.
- 12. Способ получения биологически активной питьевой воды с пониженным содержанием дейтерия: пат. РФ № 2438766; заявл. 25.05.2010; опубл. 10.01.2012.
- 13. Dean T.R., Fu S., Stocker R., Davies M.J. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation // Biochem. J. 2007. Vol.324. P. 1–18.
- 14. Olariu L., Petcu M., Cuna S., Pup M., Tulgan C., Brudiu I. The role of deuterium depleted water (DDW) administration in blood deuterium concentration in Cr (VI) intoxicated rats // Lucrări ştiinlifice medicină veterinară. 2010. Vol. XLIII

- (2). P.193-196.
- 15. Wang H., Zhu B., He Z., Fu H., Dai Z., Huang G., Li B., Qin D., Zhang X., Tian L., Fang W., Yang H. Deuterium-depleted water (DDW) inhibits the proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells in vitro // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2013. V.67. P.489–496.
- 16. Брин В.Б., Митциев А.К., Митциев К.Г. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. №2. С. 194–195.
- 17. Брин В.Б., Митциев А.К., Митциев К.Г. Способ коррекции гепатотоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. №4. С. 209–211.
- 18. Митциев А.К., Брин В.Б., Митциев В.Б., Кабисов О.Т. Коррекция мелаксеном изменений процессов свободнорадикального окисления и кардиотоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. №2. С. 400–402.

#### References

- 1. Baryshev MG, Bolotin SN, Vasil'ev NS, Dzhimak SS, Dolgov MA, Frolov VYu. Elektrokhimicheskiy sposob polucheniya i biologicheskie svoystva vody s ponizhennym soderzhaniem deyteriya. Nauka Kubani. 2010;3:18-21. Russian.
- 2. Baryshev MG, Basov AA, Bolotin SN, Dzhimak SS, Kashaev DV, Fedosov SR, Frolov VYu, Malyshko VV, Vlasov RV. YaMR i EPR issledovanie vliyaniya vody s ponizhennym soderzhaniem deyteriya na pokazateli prooksidantnoantioksidantnoy sistemy u laboratornykh zhivotnykh. Ekologicheskiy Vestnik nauchnykh tsentrov ChES. 2011;3:16-20. Russian.
- 3. Baryshev MG, Basov AA, Bolotin SN, Dzhimak SS, Fedosov SR, Frolov VYu, Kashaev DV, Lysak DA, Shashkov DI, Timakov AA. Otsenka antiradikal'noy aktivnosti vody s modifitsirovannym izotopnym sostavom s pomoshch'yu YaMR, EPR i mass-spektroskopii. Izvestiya RAN. Seriya Fizicheskaya. 2012;76(12):1507-10. Russian.
- 4. Baryshev MG, Bolotin SN, Dzhimak SS, Frolov VYu, Dolgov MA, Shashkov DI, Petriev IS, Pikula AA. Sposoby polucheniya vody s ponizhennym soderzhaniem deyteriya. Ekologicheskiy vestnik nauchnykh tsentrov Chernomorskogo ekonomicheskogo sotrudnichestva. 2013;1:13-7. Russian.
- 5. Basov AA, Baryshev MG, Bykov IM, Pavlyuchenko II, Dzhimak SS, Sepiashvili RI. Vozdeystvie vody s modifitsirovannym izotopnym sostavom na intensivnost svobodnoradikal'nykh protsessov v eksperimente na laboratornykh zhivotnykh. Allergologiya i immunologiya. 2012;13(4):314-20. Russian.
- 6. Baryshev MG, Dzhimak SS, Dolgov MA, Dydykin AS, Kas'yanov GI. O vozmozhnosti primeneniya vody s modifitsirovannym izotopnym sostavom i pH v myasnoy promyshlennosti. Izvestiya vuzov Pishchevaya tekhnologiya. 2012;2-3:42-4. Russian.
- 7. Vladimirov YuA, Proskurina EV. Svobodnye radikaly i kletochnaya khemilyuminestsentsiya. Uspekhi biologicheskoy khimii. 2009;49:341-88. Russian.
- 8. Grigorenko DE, Sapin MR, Fedorenko BS. Vliyanie bezdeyterievoy legkoy vody na sostoyanie limfoidnoy tkani selezenki u myshey v postluchevoy period [The influence of the light water on status of the lymphoid tissue of the spleen after using gamma-rays period at mice]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):9-11. Russian.
  - 9. Nikiforovich II, Ivanyan AN, Litvinov AV, Farashchuk

NF, Pugacheva ES, Kokoreva EV. Sostoyanie gidratatsii plazmy krovi i eritrotsitov u beremennykh s neoslozhnennym gestatsionnym protsessom i anemiey. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2009;2:4-7. Russian

- 10. Slyuzova OV, Stepanova EV, Temraleeva AD, Kireev RA, Ignatov VV. Vliyanie prenatal'noy i neonatal'noy kadmievoy intoksikatsii na intensivnost' perekisnogo okisleniya lipidov i aktivnost' glutationovoy sistemy potomstva belykh krys. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2008;146(7):46-9. Russian
- 11. Sposob polucheniya biologicheski aktivnoy pit'evoy vody s ponizhennym soderzhaniem deyteriya: pat. RF  $\,^{\rm N2}$  2438765; zayavl. 25.05.2010; opubl. 10.01.2012. Russian
- 12. Sposob polucheniya biologicheski aktivnoy pit'evoy vody s ponizhennym soderzhaniem deyteriya: pat. RF  $N_2$  2438766; zayavl. 25.05.2010; opubl. 10.01.2012. Russian
- 13. Dean TR, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. Biochem. 2007;324:1-18.
- 14. Olariu L, Petcu M, Cuna S, Pup M, Tulgan C, Brudiu I. The role of deuterium depleted water (DDW) administration in blood deuterium concentration in Cr (VI) intoxicated rats. Lucrări ştiinlifice medicină veterinară. 2010;XLIII(2):193-6.

15. Wang H, Zhu B, He Z, Fu H, Dai Z, Huang G, Li B, Qin D, Zhang X, Tian L, Fang W, Yang H. Deuterium-depleted water (DDW) inhibits the proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells in vitro. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2013;67:489-96.

16. Brin VB, Mittsiev AK, Mittsiev KG. Sposob korrektsii nefrotoksicheskogo deystviya kadmiya v eksperimente [Pharmacoepidemiology of the use of hypertensive remedies in rural districts]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(2):194-5. Russian.

17. Brin VB, Mittsiev AK, Mittsiev KG. Sposob korrektsii gepatotoksicheskogo deystviya kadmiya v eksperimente [The method of hepatotoxic cadmium correction in the experiment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(4):209-11. Russian.

18. Mittsiev AK, Brin VB, Mittsiev VB, Kabisov OT. Korrektsiya melaksenom izmeneniy protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya i kardiotoksicheskogo deystviya kadmiya v eksperimente [Correction change of freeradical processes by the melaxen and cardiotoxic effects of the cadmium in experiment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):400-2. Russian.

DOI: 10.12737/5900

УДК: 616-002.3:616.34-007.439:617.55-007.43-089.844-77

Е.А. РОТЬКИН, А.Х. АГАЛАРЯН, О.И. ХОХЛОВА

АСПЕКТЫ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ВЫБОРЕ МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

ФГБЛПУ «НКЦ ОЗШ», 7 м/р, кор. 9, г.Ленинск-Кузнецкий, Rotkin@inbox.ru

Аннотация. В данной работе изучалось протекание раневого процесса у 140 пациентов после аллопластике по стандартной методике «on-lay» и разработанному способу с использованием лоскутов грыжевого мешка. В ходе исследования все пациенты разделены на 2 группы: основная – пациенты оперированные по разработанной методике с использованием лоскутов грыжевого мешка и контрольная – пациенты оперированные по стандартной методике «on-lay». По данным цитологического исследования экссудата обеих групп выяснилось, что лоскуты грыжевого мешка, расположенные в подпротезном пространстве, способствуют высокому содержанию клеток обладающих макрофагальной активностью (нейтрофилов, макрофагов) в области оперативного вмешательства. В основной группе средний объем отделяемого составил 113 мл, что в 2 раза меньше объема серозного отделяемого, чем у пациентов в контрольной группе. Снижение объема экссудата, в основной группе, повлияло на сроки дренирования (в среднем до 3 суток) и нахождение пациента в стационаре (в среднем до 8 койко-дней). Отсутствие инфекционных осложнений у пациентов оперированных по методике с использованием лоскутов грыжевого мешка, объясняется эффективной работой факторов клеточного иммунитета в ране.

Ключевые слова: раневой процесс, аллопластика, профилактика.

# ASPECTS OF THE WOUND PROCESS IN THE CHOICE OF SURGICAL TREATMENT OF THE VENTRAL HERNIAS

E.A. ROTKIN, A.H. AGALARYAN, O.I. KHOKHLOVA

Federal State Budgetary Medical Prophylactic Institution "Scientific Clinical Center of the Miners' Health Protection" Kemerovo region, Leninsk-Kuznetsky, 7th district, 9, e-mail: Rotkin@inbox.ru

Abstract. The examination of the wound process in 140 patients after the alloplasty, according to the standard method «on-lay» and developed method with the use of the flaps of the hernial sac was carried out. All patients were divided into 2 groups. The main group was consisted of the patients treated by the developed method using the flaps of the hernial sac, the control group of patients – by means of the standard method «on-lay». According to the data of the cytological study of the exudates in the both groups it has been found that the flaps of the hernial sac situated in the subprosthetic space contribute to the high content of the cells having the macrophage activity (neutrophils, macrophagocytes) in the surgical intervention field. In the main group, the mean volume of the secretion was 113ml, it was in 2 times less than the volume of the serous drainage in the patients of the control group. Decrease of the exudates volume in the main group influenced to the drainage terms (3 days average) and to the hospital stay (as many as 8 bed-days average). The absence of the infectious complications in the patients treated by method with the use of the hernial sac flaps is explained by the effective activity of the cells immunity factors in the wound.

 $\textbf{Key words} : wound \ process, \ alloplasty, \ prophylaxis.$ 

Современная герниология немыслима без применения синтетических материалов при аллопластики вентральных грыж. Наиболее изученным, безопасным и распространенным материалом для лечения грыж является полипропилен [3,4]. Его применение уменьшило количество рецидивов грыж, но обнажило новую проблему, характерную для хирургии имплантатов – увеличение количества случаев развития инфекции в области хирургического вмешательства [7,10].

Грыжесечение, как любая операция, сопровождается повреждением тканей, то есть альтерацией, что патогенетически является первой стадией воспаления. Рассечение и отслойка тканей приводят к открытию лимфатического коллектора и мелких кровеносных сосудов. Это, в свою очередь, приводит к развитию серозного воспаления, являющейся следующей стадией воспалительного процесса экссудацией [5,6]. Кроме того, окружающие ткани реагируют на имплантат воспалительной реакцией с преобладанием экссудативного компонента с последующем скоплением продуктов серозного воспаления в ране. Для возникновения раневой инфекции, в условиях затянувшейся стадии экссудации, требуется меньшее количество микроорганизмов [6,7,10]. Соответственно, мы имеем дело с хирургической неизбежностью, требующей поиска способов устранения этих нежелательных последствий.

Существенными факторами, благоприятно влияющими на процессы заживления операционной раны после герниоаллопластики, является эвакуация экссудата и полноценное кровоснабжение области оперативного вмешательства. Наиболее приемлемым способом для достижения этих целей является расположение лоскутов грыжевого мешка в подпротезном пространстве. Обильная васкуляризация и наличие париетальной брюшины в стенке грыжевого мешка способствуют процессам пролиферации тканей и снижают вероятность развития стадии инфицирования и гнойного воспаления в области оперативного вмешательства [1,2,8].

**Цель исследования** – проведение сравнительного анализа течения раневого процесса у пациентов после герниоаллопластики по стандартной методике «on-lay» и разработанному способу с использованием лоскутов грыжевого мешка

Материалы и методы исследования. Для изучения протекания раннего послеоперационного периода проанализированы случаи лечения 140 пациентов, оперированных в хирургическом отделении № 1 ФГБЛПУ «НКЦ ОЗШ» в 2009-2012 гг. по поводу вентральных грыж. В исследование включены пациенты с надапоневротической фиксацией протеза. Мужчин было 49 человек, женщин - 91. Средний возраст пациентов составил 51,8±11,5 года. Длительность анамнеза основного заболевания составила в среднем 3,4±1,8 года. У 57 (41%) пациентов грыжа была первичной, у 49 (35%) послеоперационная и рецидивная у 34 (24%) пациентов. Характеризуя вентральные грыжи по величине и локализации пользовались классификацией К.Д. Тоскина и В.В. Жебровского (1990 г). Малые грыжи выявлены у 32 пациентов, средние – у 66, большие – у 42. Срединная локализация грыж была у 122 пациентов, боковая – у 18. Во время операции измерялся диаметр грыжевого дефекта. Всем пациентам выполнена герниопластика с сетчатым протезом («Эсфил», Линтекс, Россия, Санкт-Петербург) в положении on-lay (на апоневроз). Сетки фиксировались полипропиленовой нерассасывающейся мононитью. В случаях дренирования надпротезного пространства использовали вакуум-дренаж по Редону.

В ходе исследования, в зависимости от способа герниоаллопластики, все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (основная) – с расположением под протезом лоскутов грыжевого мешка (патент № 2393790), 2-я группа (контрольная) – стандартная методика с надапоневротической фиксацией протеза (on-lay). Характеристика групп представлена в таблице (табл. 1). Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, диаметру грыжевого дефекта и площади сетчатого имплантата.

Табхица 1

### Характеристика групп

Параметры	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=95)	Р
Пол (М/Ж), абс.	17/28	32/63	χ <sup>2</sup> =0,22 p=0,64
Возраст, г.	51±9,7	50±12,3	p=0,89
Диаметр грыжевого дефекта, см.	9,3±4,40	9,2±4,90	p=0,87
Площадь сетчатого протеза, см²	130±90,0	124±100,0	p=0,73

Дренирование надпротезного пространства проведено 12 пациентам из 1 группы и 39 пациентам из 2 группы. Дренирование не производили при использовании сеток с площадью менее  $100~{\rm cm}^2$ .

В послеоперационном периоде оценивали количество раневого отделяемого по дренажу, характер и состав отделяемого, длительность дренирования зоны оперативного вмешательства, ранние послеоперационные осложнения, сроки нахождения пациентов в стационаре.

Исследование характера и состава отделяемого по дренажам выполнено у 20 пациентов (по 10 пациентов из каждой группы). Эти пациенты были сопоставимы по возрасту, диаметру грыжевого дефекта, площади сетчатого имплантата. У каждого из них проводилось ежедневное цитологическое исследование раневого отделяемого до удаления дренажей. Общее количество клеток определяли на гематологическом анализаторе «Sysmex XT 2000і» (Япония). Дифференциацию клеток производили в окрашенных по Романовскому-Гимзе препаратах с использованием световой иммерсионной микроскопии (увеличение х1000). При небольшом цитозе (менее 1,0х10°/л) препараты готовили из осадка предварительно отцентрифугированной (1500 об/мин в течение 5 мин.) жидкости.

Для статистической обработки материала пользовались пакетом прикладных программ Statistica (версия 6.1) и Microsoft Office Excel 2010. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась визуальной оценкой графиков-гистограмм и с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные переменные описывались среднеарифметическим значением (М), стандартной ошибкой среднего (т), а для сравнения двух несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента. Сравнение частот исследуемых признаков в группах выполняли с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке гипотез принимался равным 0,05. При уровне p<0,05 нулевая гипотеза отвергалась [11].

Результаты и их обсуждение. Раневое отделяемое во всех группах имело изначально серозно-геморрагический характер, постепенно переходящий в серозный. В результате проведенного исследования выявлены статистически значимые различия между группами по длительности дренирования и по общему объему отделяемого. Так, у пациентов, прооперированных по стандартной методике on-lay,

длительность дренирования составила, среднем 5,3±1,72 суток, в то время как в основной группе -2,8±0,64 суток (p=0,001). Рассматривая суточный объем серозного отделяемого у пациентов обеих групп выявлено увеличение количества отделяемого по дренажам на вторые сутки с последующим снижением объема (рис.). Средний объем экссудата за 3 суток в основной группе составил 113,3±21,5 мл, в контрольной 217,7±80,9 мл (р=0,005).

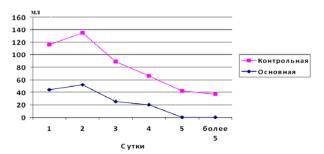


Рис. График посуточного отделяемого по дренажам

Особый интерес представляло цитологическое исследование экссудата. Общее количество клеток в отделяемом у пациентов 1 группы и 2 группы существенно не отличалось. Исследование клеточного состава экссудата показало, что у пациентов основной группы, по сравнению с пациентами контрольной группы с первых суток наблюдения отмечается более высокое содержание нейтрофилов и моноцитов (табл. 2). Причем к концу четвертых суток количественный состав нейтрофилов и моноцитов в контрольной группе статистически не отличался от основной. Часть пациентов выбывало из исследования, вследствие снижения объема экссудата до 20-30 мл, что не требовало последующего дренирования послеоперационной раны.

Клеточный состав экссудата по суткам

Показатели	1 cy	тки	2 cy	тки	3 cy	тки	4 cy	тки	5	сутки
клеточного состава экс- судата	Осн n=10	Конт n=10	Осн n=10	Конт n=10	Осн n=8	Конт n=10	Осн n=3	Конт n=10	Осн n=0	Конт n=10
Цитоз, 10 <sup>9</sup> /л	7,9+2,21	7,6+2,63	8,2+1,94	7,6+1,67	9,1+1,64	8,9+1,53	9,46+0,8	11,1+1,02		11,3+1,14
р	0,	75	0,	51	0,	84	0,	04		
Нейтрофилы, %	87,5+4,21	69,9+8,08	91,5+2,48	71,5+7,43	89,9+3,57	74,8+6,92	89,8+5,95	82,6+6,21		88,1+3,71
р	0,0	001	0,0	001	0,0	001	0,	.1		
Макрофаги, %	0,8+0,55	0,3+0,41	1,1+0,48	0,7+0,51	1,9+0,64	1,7+0,73	2,5+0,52	1,7+0,71		1,7+0,64
р	0,0	18	0,0	001	0,	04	0,	13		

Оценивая характер течения ближайшего послеоперационного периода, особое внимание уделялось количеству местных осложнений и выраженности тканевой реакции на имплантированный материал (табл. 3). В основной группе осложнения отмечены у 4 пациентов, это были гематомы в области оперативного вмешательства - у 2 пациентов и инфильтраты послеоперационной раны - у 2 пациентов. В контрольной группе преобладали пациенты с инфекционным характером осложнений. В этой группе зафиксировано 8 нагноений ран, 6 инфильтратов, 4 гематомы, у 9 пациентов длительность серозного отделяемого составила в среднем 17 суток.

Наличие осложнений в исследуемых группах влекло за собой дополнительные лечебные процедуры и оперативные вмешательства, что, в свою очередь, влияло на сроки госпитализации пациентов. Так, среднее нахождение пациентов в стационаре составило в основной группе 7,7±0,84 койко-дней и 9,7±2,13 койко-дней в контрольной (p=0,001).

Таблица 3

Характер осложнений	Основная группа ( n=45)	Контрольная группа ( n=95)	р
Гематома	2	4	p=0,6294
Инфильтрат	2	6	p=0,4954
Нагноение раны	-	8	p=0,0407
Длительное серозное	-	9	p=0,0268

отделяемое

Количество осложнений в группах

Для выполнения аллопластик вентральных грыж с расположением протеза в надапоневротическое пространство требуется мобилизация апоневроза по краям дефекта на расстояние до 5-6 см. Это неизбежно повреждает кровеносные и лимфатические сосуды, что обуславливает довольно продолжительное скопление в ране серозной и лимфатической жидкости и требует длительного активного дренирования [3,4,9]. Сравнивая полученные результаты в исследуемых группах можно предположить, что уменьшение сроков дренирования в основной группе (в среднем до 2,8+0,64 суток) напрямую связано со снижением выработки продуктов воспаления на травму ткани и реакцией организма на инородное тело (протез). Вероятней всего, лоскуты грыжевого мешка стимулируют местные регенеративные процессы за счет обильного кровоснабжения и наличия париетальной брюшины [2,8].

Неэвакуированная серозная жидкость в околопротезном пространстве часто инфицируется [7,10]. В этих условиях решающее значение приобретает скорость проникно-

Таблица 2

вения средств борьбы с инфекцией в зону хирургического вмешательства. У пациентов основной группы с первых суток наблюдения отмечается более высокое, по сравнению с контрольной группой, содержание клеток обладающих макрофагальной активностью (нейтрофилов - 87,5+4,21%, макрофагов -0,8+0,55%). По видимому, это обеспечивает защиту раны от инфицирования. В контрольной группе происходит запоздалая реакция клеток звена иммунной системы: увеличение числа нейтрофилов и макрофагов достигается к 4-5 суткам. Отсутствие инфекционных осложнений у пациентов основной группы можно объяснить эффективной работой фак-

торов клеточного иммунитета в ране [2,8].

При заживлении ран происходит активная перестройка коллагена. Макрофаги способствуют синтезу тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста фибробластов (bFGF), что активирует образование в ране фибробластов и последующее формирование рубцовой ткани [1,5,9]. Помимо защиты от инфицирования, по-видимому раннее присутствие макрофагов в ране у пациентов основной группы, ускоряет прорастание соединительной тканью пористого имплантата, что, в свою очередь приводит к уменьшению сроков заживления раны.

# Выводы:

1. Размещение лоскутов грыжевого мешка в области оперативного вмешательства снижает выработку продуктов воспаления в ране, что клинически проявляется уменьшением объема экссудата, в среднем в 2 раза, и сроков дренирования до 2 суток.

- 2. Выраженный воспалительный ответ в области оперативного вмешательства, характеризующийся повышенным содержанием нейтрофилов и макрофагов, препятствует инфицированию тканей, характерному при применении синтетических материалов, и снижает послеоперационные осложнения до 11%.
- 3. Лоскуты грыжевого мешка, расположенные под сетчатым протезом, за счет обильной васкуляризации стенок, стимулируют местные регенераторные процессы, что создает благоприятные условия для ускорения сроков заживления послеоперационной раны, снижая сроки госпитализации до 8 суток.

# Литература

- 1. Востриков О.В., Зотов В.А., Никитченко Е.В. Морфология тканевых реакций вокруг имплантатов, используемых для комбинированной пластики брюшной стенки // Арх. патологии. 2004. Т.66. № 2. С. 25–27.
- 2. Гостищев В.К., Муляев  $\Lambda$ .Ф., Короткина Р.Н. Влияние протеолитических ферментов на резорбтивную способность брюшины при экспериментальном перитоните // Клинич. хирургия. 1972. № 1. С. 44–47.
- 3. Егиев В.Н. Ненатяжная герниопластика. Медпрактика. Москва, 2002. 107 с.
- 4. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота. М.: «Медицинское информационное агентство», 2005. 384 с.
- 5. Иванов С.В., Иванов И.С., Должников А.А. [и др.] Морфология тканей при использовании протезов из полипропилена и политетрафторэтилена // Анналы хирургии. 2009. № 3. С. 59–64.
- 6. Кузин М.И. Патогенез раневого процесса и общие принципы лечения ран // Современные методы активного хирургического лечения гнойных рай и острых гнойных осложнений. Ярославль, 1990. С. 1-6.
- 7. Колокольцев М.В., Швецова Л.Р. О профилактики послеоперационных осложнений при аллопластики больших дефектов брюшной стенки // Вести, хирургии. 1974. № 12. С. 73–75.
- 8. Ротькин Е.А., Агаларян А.Х. Роль грыжевого мешка в герниопластике с применением сетчатого имплантата // Хирург. 2013. № 4. С. 4–9.
- 9. Седов В.М., Гостевской А.А. Послеоперационные вентральные грыжи. СПб.: Изд-во «Человек», 2010. 108 с.
  - 10. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков, А.Л. Осо-

бенности ведения послеоперационной раны после аллогерниопластики // Анналы хирургии. 2003. № 2. С. 77–80.

11. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

#### References

- 1. Vostrikov OV, Zotov VA, Nikitchenko EV. Morfologiya tkanevykh reaktsiy vokrug implantatov, ispol'zuemykh dlya kombinirovannoy plastiki bryushnoy stenki. Arkh. patologii. 2004;66(2):25-7. Russian.
- 2. Gostishchev VK, Mulyaev LF, Korotkina RN. Vliyanie proteoliticheskikh fermentov na rezorbtivnuyu sposobnost' bryushiny pri eksperimental'nom peritonite. Klinich. khirurgiya. 1972;1:44-7. Russian.
- 3. Egiev VN. Nenatyazhnaya gernioplastika. Medpraktika. Moskva; 2002. Russian.
- 4. Zhebrovskiy VV. Khirurgiya gryzh zhivota. Moscow: «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2005. Russian.
- 5. Ivanov SV, Ivanov IS, Dolzhnikov AA, et al. Morfologiya tkaney pri ispol'zovanii protezov iz polipropilena i politetraftoretilena. Annaly khirurgii. 2009;3:59-64. Russian.
- 6. Kuzin MI. Patogenez ranevogo protsessa i obshchie printsipy lecheniya ran. Sovremennye metody aktivnogo khirurgicheskogo lecheniya gnoynykh ray i ostrykh gnoynykh oslozhneniy. Yaroslavl'; 1990. Russian.
- 7. Kolokol'tsev MV, Shvetsova LR. O profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhneniy pri alloplastiki bol'shikh defektov bryushnoy stenki. Vesti, khirurgii. 1974;12:73-5. Russian.
- 8. Rot'kin EA, Agalaryan AKh. Rol' gryzhevogo meshka v gernioplastike s primeneniem setchatogo implantata. Khirurg. 2013;4:4-9. Russian.
- 9. Sedov VM, Gostevskoy AA. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi. SPb.: Izd-vo «Chelovek»; 2010. Russian.
- 10. Timoshin AD, Yurasov AB, Shestakov AL. Osobennosti vedeniya posleoperatsionnoy rany posle allogernioplastiki. Annaly khirurgii. 2003;2:77-80. Russian.
- 11. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616-007.56 DOI: 10.12737/5901

# НОВАЯ МЕТОДИКА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ 1 ПАЛЬЦА СТОПЫ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Г.М. КАВАЛЕРСКИЙ, А.А. ЛАРИОНОВ, Н.В. ПЕТРОВ, С.В. БРОВКИН, Н.Д. ХУРЦИЛАВА, А.Д. КАЛАШНИК, А.С. КАРЕВ

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г.Москва, Россия, 119991

Аннотация. Цель исследования: проблема лечения больных с вальгусной деформацией 1-го пальца стопы у больных пожилого и старческого возраста является на сегодняшний день весьма актуальной. До сих пор остается нерешенным вопросов о том, какая из малотравматичных операций в области 1-й плюсневой кости и основной фаланги 1-го пальца, является более эффективной. Надо заметить, что на сегодняшний день недостаточно изучено влияние операции щадящей резекции головки 1-й плюсневой кости на функцию стопы. Необходимость разработке новой операции с всесторонней оценкой её результатов у пожилых больных послужила основанием для настоящего исследования.

Материалы и методы: работа основана на анализе клиники и результатов оперативного лечения вальгусной деформации

1 пальца стопы у 72 больных обоего пола. Всем больным производилась экономная резекция головки 1 плюсневой кости.

Результаты: после экономной резекции головки 1 плюсневой кости наблюдалось уменьшение числа случаев перегрузки медиального края стопы. Произошло уменьшение поперечного и увеличение продольного размера стоп.

Выводы: таким образом, изучение результатов операций на головке 1-й плюсневой кости позволило установить, что функция стопы претерпела ряд положительных изменений. У больных исчезла деформация, выравнилась походка, стала равномерной нагрузка на обе стопы. Благодаря этому больные смогли пользоваться обычной обувью, повысилась их бытовая активность

Ключевые слова: вальгусная деформация 1 пальца стопы, хирургические методы лечения.

# A NEW TECNIQUE OF SURGICAL TREATMENT OF HALLUX VALGUS TOE IN THE PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

G.M. KAVALERSKIY, A.A. LARIONOV, N.V. PETROV, S.V. BROVKIN, N.D. KHURTSILAVA, A.D. KALASHNIK, A.S. KAREV

First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Str. Trubetskaya d. 8, p. 2, Moscow, Russia, 119991

**Abstract.** The purpose of the study is the problem of treatment of patients of elderly and senile with valgus deformity of the 1st toe. Still unresolved issues are: which of low-impact operations in the area of the 1st metatarsal bone and main phalanx 1 finger is more effective. Today the influence of operations sparing resection of the head of the 1st metatarsal on the function of the foot insufficiently studied. The need to develop a new operation with a comprehensive assessment of its results in elderly patients is the basis for this study.

Materials and Methods: the study is based on the clinic analysis and the results of surgical treatment of hallux valgus toe 1 in 72 patients of both sexes. Sparing resection of the metatarsal head 1 was performed in all patients.

Results: after sparing resection metatarsal head 1 there was a decrease in the number of cases overload medial edge of the foot, a decrease of the transversal size of the foot and an increase of longitudinal size of the foot.

Conclusion: examination of the results of operations on the head of the 1st metatarsal has allowed to establish that the function of the foot has undergone some positive changes. In patients deformation disappeared, gait became smooth, the load on both feet became uniform. Because of this, patients were able to use the normal shoes, their household activity increased.

**Key words:** valgus deformity of the 1st toe, surgical methods of treatment.

**Цель исследования** – разработка малоинвазивной хирургической методики лечения hallux valgus, пригодной для пожилых больных, состояние которых отягощено сопутствующей соматической патологией.

Поперечная плоскостопия и вальгусное отклонение первого пальца стопы является наиболее распространенным заболеванием среди статических деформаций опорнодвигательной системы человека и составляет от 0,3 до 85% [2]. Мировой ортопедической практике известно более 250 способов хирургического лечения пациентов с вальгусным отклонением 1 пальца стопы, из которых наиболее распространены 8-10 [1]. Следует отметить, что в лечении больных с вальгусной деформацией 1-го пальца одним из нерешенных вопросов остается вопрос о том, какая из экономны, малотравматичных операций в области 1-й плюсневой кости и основной фаланги 1-го пальца является более эффективной. Резекция основания основной фаланги 1-го пальца или резекция головки 1-й плюсневой кости . Объем резекции кости, соблюдение принципов сохранности имеет большое значение для исходов лечения. Резекция 1-й плюсневой кости, сделанная в большом объеме оказалась нецелесообразной у молодых людей с повышенными жизненными запросами [3].

В отношении частичной, экономной резекции головки 1-й плюсневой кости у лиц пожилого возраста имеются разные мнения. Вместе с тем, лечение hallux valgus у лиц пожилого возраста имеет свои особенности в связи с рядом анатомо-функциональных изменений стопы, к которым относится деформирующий остеоартроз плюснефаланговых и других мелких суставов, смещение нагрузки на латеральный край стопы, ригидность деформации стопы, нарушение трофики дистального отдела нижних конечностей. Hutton W., отмечал, что единственно приемлемым оперативным пособием у пожилых является экономная резекция головки 1-й плюсневой кости, не смотря на то, что операция ведет к ухудшению функции 1-го луча стопы.

Мајкоwski R., Galloway S., 1992, пришли к выводу, что у больных в возрасте 60 лет и старше экономная резекция головки 1-й плюсневой кости дает лучшие отдаленные результаты по сравнению с резекцией основной фаланги 1-го пальца [4].

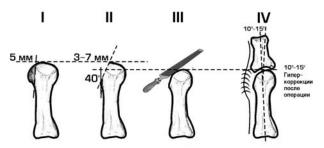
В тоже время влияние операции щадящей резекции головки 1-й плюсневой кости на функцию стопы изучено не достаточно. Необходимость разработке новой операции с всесторонней оценкой её результатов у пожилых больных послужила основанием для настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Работа основана на анализе клиники и результатов нового метода оперативного лечения вальгусной деформации 1 пальца стопы у 72 больных обоего пола (с преобладанием женщин − 87,5%) в возрасте от 55 до 82 лет, наблюдавшихся в ортопедотравматологических отделениях ГКБ им. С.П.Боткина (45 больных) и ГКБ № 13 г. Москвы (27 больных). Из них у 67 человек деформация стоп была двусторонней, что составило 93%. Таким образом hallux valgus был диагностирован на 139 стопах.

Все больные имели вальгусную деформацию с углом от 20 до 45 градусов, причем большинство больных (98%) имели тяжелую, 3 степени (более 21 градуса) деформацию.

Операция экономной резекции головки 1 плюсневой кости производилась под местной инфильтрационной анестезией, под жгутом. Производили дугообразный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки, выпуклостью кверху, начиная его на боковой поверхности 1-й плюсневой кости. Кожу отсепаровывали в виде лоскута кверху. Сухожилие длинного разгибателя 1-го пальца брали на держалки. После иссечения бурсы обнажали головку 1-й плюсневой кости и линейным разрезом по медиальной поверхности рассекали капсулу 1-го плюснефалангового сустава. Головку 1-й плюсневой кости вывихивали в рану и производили резекцию её медиальной части (рис. 1) вместе с костнохрящевым экзостозом на расстояние от 3-х до 7 мм (рис. 2).

При этом формировался скос головки в виде угла, величиной до  $40^{\circ}$ , открытого наружу (рис. 3).



Puc. 1. Схема операции экономной резекции головки 1 плюсневой кости



Рис. 2. Этап резекции головки 1 плюсневой кости



Рис. 3. Внешний вид головки после резекции

С помощью желобоватого долота и рашпиля обрабатывали нижнюю и латеральную поверхность головки. Сесамовидные косточки в случае их прирастания тупо отделялись от плюсневой кости. 1-ый палец устанавливался в положение гиперкоррекции до угла в 10-15° путем стягивания краев капсулы, которая фиксировалась к надкостнице. Рана послойно ушивалась наглухо. Накладывалась асептическая повязка и марлевая прокладка в 1-й межпальцевой промежуток для поддержки гиперкоррекции 1-го пальца.

Молоткообразная деформация 2-3 пальцев, определяемая у 29 больных, исправлялась путём резекции головок основных фаланг с формированием овальной и гладкой суставной поверхности.

В послеоперационном периоде больные осуществляли раннюю пассивную разработку в оперированном суставе, на 2-й день им разрешалось вставать с частичной нагрузкой на оперированную конечность, назначались физиотерапевтические процедуры, с 3-го дня проводилась активная гимнастика в облегченных условиях. Швы снимались на 11-

12 день после операции. Через 2 недели после вмешательства больные передвигались с полной нагрузкой в обуви с жесткой подошвой, со стелькой или манжеткой, моделирующие поперечный свод стопы, и с прокладкой для придания 1-му пальцу положения легкой гиперкоррекции.

Результаты и их обсуждение. Ходьба больных исследовалась на биомеханической установке, которая представляет собой токопроводящую дорожку скоммутированную с многокомпонентными платформами фирмы «Кистлер». На установке исследовались временные и силовые характеристики ходьбы. Основой временной характеристики является коэффициент ритмичности ходьбы, который в норме колеблется от 0,96 до 1,0.

С помощью платформ получались данные о реакции опоры, которая выражались в виде суммарной нагрузки на ногу. Нагрузка на обе ноги считается за 100%, а доля нагрузки на каждую ногу в процессе ходьбы может варьировать.

Исследование распределения нагрузки под стопой производилась на подографе фирмы «Новель». После того, как больной наступал на сенсорную платформу, регистрировалась величина реакции опоры, среднее давление, максимальное давление, продольный и поперечный размер стопы, а также локализация участков перегрузки на подошвенной поверхности стопы. Зоной перегрузки считали участок стопы, где величина давления на опору превышала 3 стандартных отклонения.

Сравнительные результаты данного исследования приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Локализация перегрузки до и после операции (в %)

Локализация перегрузки	До операции	После операции
1-й палец + 2-3 плюсневая кость	26	-
2-3 плюсневая кость	53	75
1-й палец + 1-я плюсневая кость	11	4
1-й палец	-	4
1-я плюсневая кость	10	-
5-я плюсневая	-	4
1-2-3 плюсневые кости	-	3
Итого:	100	100

Как видно из табл. 1, распределения нагрузок после операции претерпели ряд изменений. После вмешательства число больных с перегрузкой 2-3 плюсневых костей возросло с 53 до 75%. При этом наблюдалось уменьшение числа случаев перегрузки медиального края стопы. Тем самым излишняя нагрузка 1-го пальца стала концентрироваться нагрузками в области головок 2, 3 плюсневых костей и изредка смещаться в область 5-й плюсневой кости.

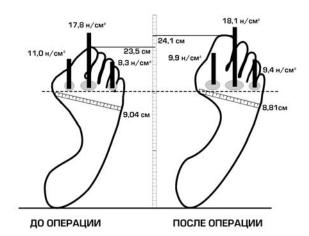
Таблица 2

# Анатомические параметры стопы до и после операции

Параметры	До о перации	После операции	P
Реакция опоры (Н)	364±9	411±15	0,02
Среднее давление (Н/ на кв.см)	2,8±0,1	3,2±0,1	0,04
Максимальное давление (H/ на кв.см)	17,8±2,1	18,1±2,2	0,1
Продольные размеры (см)	23,5±0,2	24,1±0,1	0,04
Поперечные размеры (см)	9,04±0,1	8,81±0,2	0,02

В табл. 2 приведены сравнительные данные параметров стоп, которые показывают увеличение реакции опоры нижних конечностей и рост среднего давления под стопой после операции. Это можно объяснить комбинированным воздействием, а именно увеличением веса тела и улучшением параметров ходьбы в связи с обезболивающим эф-

фектом операции. Величина максимального давления под головками плюсневых костей осталась на дооперационном уровне. Это свидетельствует о том, что степень опускания плюсневых костей в подошвенном направлении после операции осталась неизменной. Величина продольного размера стопы увеличилась, в среднем, с 23,5 до 24,1 см (р=0,04), что объясняется коррекцией вальтусной деформации 1-го пальца и молоткообразной деформации 2-го пальца. Поперечный размер стопы уменьшился, в среднем, с 9,0 см до 8,8 см (р=0,02) вследствие резекции костно-хрящевого экзостоза на головке 1-й плюсневой кости. Следовательно, после операции произошло уменьшение поперечного и увеличение продольного размера стоп (рис. 4).



Puc. 4. Сравнительные данные изменения размеров стопы и зон максимального давления до и после операции

Таблица 3

# Динамика временных и силовых характеристик ходьбы

Параметры	До операции	После операции	T
Коэффициент ритмичности ходьбы	0,92±0,03	0,95±0,03	2,1
Нагрузка на больную ногу в ходьбе (в %)	48,8±1,1	49,2±2,0	2,4
Нагрузка на больную ногу в стоянии (в %)	49,2±1,0	49,3±1,8	0,7

Стопа стала функционировать в условиях повышенной нагрузки, что, однако, не привело к опусканию 2-3плюсневых костей в подошвенном направлении.

Мы исследовали ходьбу 12 больных с двусторонним hallux valgus, у которых до операции был болевой синдром в переднем отделе стопы. После вмешательства больные отмечали отсутствие боли и, у них увеличился коэффициент ритмичности ходьбы (табл. 3).

Как видно из табл. 3, у больных после операции увеличилась нагрузка на больную ногу при ходьбе, т.е. походка больных стала более симметричной. Нагрузка на ноги в стоянии до и после хирургического вмешательства осталась без изменений. Это связано с тем, что при стоянии в большей степени нагружается задний отдел стопы, а не передний, где была произведена операция, и поэтому результат операции не отразился на статике больного.

Сравнительные отдаленные результаты оперативного лечения через 2 года после операции изучены у 54 больных. Для оценки результатов была использована балльная оценка AOFAS (табл. 4), включающая степень болевого синдро-

ма, состояние оси 1-го луча, амплитуды движений в плюснефаланговых и межфаланговых суставах, стабильность 1-го плюснефалангового сустава, а также бытовую активность и особенности в подборе обуви.

Таблица 4

-				
Бальная	оценка	до и	после	операции

Группы больных	До операции	После операции		
До 60 лет с углом 1-го пальца до 30°	79	92		
Старше 60 лет с углом 1-го пальца более 30°	43	80		

Как видно из табл. 4, в группе больных до 60 лет состояние улучшилось на 13 баллов, в группе более пожилых больных состояние улучшилось на 37 баллов. Следовательно, операция оказалась более эффективной во 2-й, более старшей по возрасту, группе пациентов. Однако окончательный результат в старшей возрастной группе оказался ниже, чем у более «молодых» пациентов – соответственно 80 и 92 балла.

У лиц в возрасте до 60 лет операция позволила увеличить объём физических нагрузок и дало возможность большинству больных пользоваться стандартной обувью. Для больных старше 60 лет до операции был характерен малоактивный образ жизни и относительно низкие социальные запросы. После операции у них произошли значительные позитивные изменения.

Выводы. Таким образом, изучение результатов операций на головке 1-й плюсневой кости позволило установить, что функция стопы претерпела ряд положительных изменений. У больных исчезла деформация, выравнилась походка, стала равномерной нагрузка на обе стопы. Благодаря этому, больные смогли пользоваться обычной обувью, повысилась их бытовая активность.

# Литература

- 1. Иванов Г.П. Лечение hallux valgus методом чрескостного остеосинтеза. Материалы первой международной конференции по хирургии стопы и голеностопного сустава. М., 2006.
- 2. Савинцев А.М. Реконструктивно-пластическая хирургия поперечного плоскостопия. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006.
  - 3. Helal B., Wilson D. The foot. 1988. V. 1-2.
- 4. Majkowski R., Galloway S. Excision arthroplasty for hallux valgus in the eldery: a comparison between the Keller and modified Mayo operations // Foot & Ankle. 1992. V. 13. N 6. P. 317–321

# References

- 1. Ivanov GP. Lechenie hallux valgus metodom chreskostnogo osteosinteza. Materialy pervoy mezhdunarodnoy konferentsii po khirurgii stopy i golenostopnogo sustava. Moscow; 2006. Russian.
- 2. Savintsev AM. Rekonstruktivno-plasticheskaya khirurgiya poperechnogo ploskostopiya. SPb: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2006. Russian.
  - 3. Helal B, Wilson D. The foot. 1988;1-2.
- 4. Majkowski R, Galloway S. Excision arthroplasty for hallux valgus in the eldery: a comparison between the Keller and modified Mayo operations. Foot & Ankle. 1992;13(6):317-21.

УДК: 616.24-002 DOI: 10.12737/5902

# МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ШТАММОВ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

# А.В. МАРТЫНОВА\*, $\Lambda$ .А, БА $\Lambda$ АБАНОВА\*\*, О.А, ЧУ $\Lambda$ АКОВА\*, А.А. ШЕПАРЕВ\*

"Тихоокеанский государственный медицинский университет, пр-т Острякова, д.2, Владивосток, Россия, 690002 "Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова, пр-т 100 лет Владивостоку, 159, Квладивосток, Россия, 690022

**Аннотация.** Внебольничные пневмонии у лиц пожилого возраста являются значимой эпидемиологической проблемой для здравоохранения практически всех стран. Особенно актуальна проблема микробиологического мониторинга и эпидемиологического надзора за штаммами S.pneumoniae, как одного из убиквитарных возбудителей, вызывающих внебольничные пневмонии и другие инфекции дыхательных путей различной степени тяжести, что определяется их различной эпидемической значимостью.

Мультилокусное сиквенстипирование является перспективным методом молекулярно-эпидемиологического мониторинга, позволяющего идентифицировать эпидемически опасные клоны такого убиквитарного возбудителя как *S. pneumoniae*. Целью исследования являлось проведение мультилокусного сиквенстипирования штаммов пневмококка, выделенных у пациентов с внебольничными пневмониями, бронхитами и у носителей пожилого возраста. Материалы и методы: в исследование были взяты 14 штаммов, выделенных у пациентов с внебольничными пневмониями (из них – 7 полирезстентных), 8 штаммов – от пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, 4 штаммов – от носителей. Мультилокусное сиквенстипирование было проведено согласно методике М.С. Enright and B. G. Spratt (1998). Результаты: все штаммы, выделенные во всех трех популяциях, представляют собой родственные изоляты вида *Streptococcus pneumoniae*, большинство из которых (18 из 26) обладают уникальным генотипом, определяющим наличие одного сиквенс-типа для каждого штамма. Из 14 штаммов, выделенных у лиц пожилого возраста с внебольничной пневмонией, 6 относились к профилю *Таiwan* 19F-14. Среди штаммов, выделенных от носителей, превалировал штамм, идентичный штамму R6. Среди штаммов, выделенных от пациентов с хронической обструктивной болезнью, превалирования какого-либо генотипа выявлено не было. Заключение: мультилокусное сиквенстипирование позволяет идентфиицировать новые генотипы и дать прогноз относительно появления эпидемически опасных штаммов с новыми свойствами.

**Ключевые слова:** мультилокусное сиквенстипирование, пневмококковые пневмонии, внебольничные пневмонии, S.pneumoniae.

# MOLECULAR-EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF STRAINS OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE ISOLATED FROM ELDERLY PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

# A.V. MARTYNOVA, L.A. BALABANOVA, O.A. CHULAKOVA, A.A. SHEPARYOV

\*Pacific state medical University, avenue Ostryakova, 2, Vladivostok, Russia, 690002 \*\*Pacific G.B. Elyakova Institute of bioorganic chemistry, Ave 100 years, Vladivostok, 159, Kvladivostok, Russia, 690022

**Abstract.** Community-acquired pneumonias in the elderly patients are the significant epidemiological problem for the public health of almost all countries. Especially urgent is the problem of microbiological and epidemiological monitoring for the *S.pneumoniae* strains as one of the ubiquitary pathogens, causing the community-acquired pneumonias and the other respiratory tract infections of various severities, what is determined by their different epidemiological significance.

Multiloci sequesterant is a promising method of molecular-epidemiological monitoring, identifying epidemically dangerous clones such ubiquitaria of the pathogen as S.pneumoniae.

The purpose of this research was to carry out the multilocus sequence typing of strains of pneumococcus isolated in the elderly patients with community-acquired pneumonias, bronchitis. Materials and methods were 14 strains of S.pneumoniae, isolated in patients with community-acquired pneumonias (7 of them – multiresistant), 8 strains were isolated from the patients with the chronic pulmonary obstructive diseases and 4 strains – from carriers of activators. Multilocus sequence typing was carried out according to method of M.C. Enright and B. G. Spratt (1998). Results: all strains, isolated in all populations were the related isolates of the species Streptococcus pneumoniae, the most of them (18 of 26) have a unique genotype, determining the presence of one sequence-type for each strain. From 14 strains, isolated from the elderly with community-acquired pneumonia, 6 were related to the profile Taiwan 19F-14. Among strains isolated from the patients with COPD, the prevalence of any genotype wasn't identified. Conclusion: multilocus sequence typing allows to identify the new genotypes and to predict the appearing of epidemiologically dangerous strains with new proprieties.

Key words: multilocus sequence typing, pneumococcal pneumonia, community-acquired pneumonia, S.pneumoniae.

Внебольничные пневмонии являются актуальнейшей проблемой современной медицины. Особенно важна эта проблема среди лиц пожилого возраста [1-3]. Распространенность внебольничных пневмоний среди лиц пожилого и старческого возраста в Москве составляет 17,4% (00, а в США – 20-40% (00. По данным американских и европейских врачей, у пожилых людей заболеваемость внебольничной пневмонией

в 2 раза выше, чем у лиц молодого возраста; частота госпитализаций при этом заболевании с возрастом увеличивается более чем в 10 раз. Летальность при пневмонии среди больных старше 60 лет в 10 раз выше, чем в других возрастных группах, и достигает 10-15% при пневмококковых пневмониях [4]. Учитывая тот факт, что S.pneumoniae является одним из основных возбудителей внебольничных пневмоний в дру-

гих возрастных группах, а носительство этого возбудителя чрезвычайно распространено, значимость эпидемиологических исследований в отношении именно пневмококковых пневмоний у лиц пожилого возраста представляется более, чем актуальной [5-7].

Основными проблемами, наиболее значимыми в практическом здравоохранении и требующими практической доработки, в отношении пневмококковых пневмоний у пожилых лиц являются организация контроля за распространением антибиотикорезистентных изолятов, а также молекулярно-эпидемиологический мониторинг выделяемых изолятов, основанный на генотипировании, так как именно он позволит получить стандратизованную информацию о распространении того или иного изолята, что позволит сравнивать полученную информацию о характере выявляемых штаммов *S.pneumoniae*, и соответственно, планировать профилактичсекие мероприятия в отношении пневмококковой инфекции.

Одним из методов, предназначенных для молекулярно-эпидемиологического мониторинга, является мультилокусное сиквенстипирование, которое будучи более дискриминирующим методом по сути (так как основано на исследовании вариабельности фрагментов (по 500 кб) 7 пар аллельных генов пневмококка), позволяет создать фактически индивидуальный аллельный профиль каждого штамма, и в том числе охарактеризовать эпидемическую значимость штаммов пневмококка, значимых в развитии внебольничной пневмонии [8].

**Цель исследоания** – оценить при помощи метода мультилокусного сиквенстипирования распространение эпидемически значимых штаммов *Streptococcus pneumoniae* у пациентов пожилого возраста с внебольничной пневмонией и определить доминирующий генотип.

Материалы и методы исследования. Учитывая тот факт, что одной из наиболее значимых эпидемических характеристик является устойчивость к антибактериальным химиопрепаратам, и, в том числе, полирезистентность, то в исследование нами были взяты полирезистентные и в равном им количестве взятые штаммы пневмококка, выделенные от пациентов пожилого возраста с внебольничными пневмониями (1 группа, n=14, из которых 7 штаммов были полирезистентными и 7 штаммов чувствительными к антибиотикам). В качестве контроля мы взяли полирезистентные штаммы, выделенные от пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (n=8, поровну чувствительных и полирезистентных) и от носителей (n=4). Под полирезистентностью понимали устойчивость штаммов пневмококка к пенициллину и эритромицину.

Мультилокусное сиквенстипирование было проведено согласно методике М.С. Enright and B. G. Spratt (1998). Праймеры, использованные в исследовании, могут быть представлены следующим образом:

ddl-up, 5′ TGCC/TCAAGTTCCTTATGTGG, и ddl-dn, 5′ CACTGGGTG/ AAAACCA/ TGGCAT;

gdh-up, 5' ATGGACAAACCAGCNAGC/ TTT, и gdh-dn, 5' GCTTGAGGTCCCATG/ACTNCC;

gki-up, 5' GGCATTGGAATGGGATCACC, и gki-dn, 5' TCTCCCGCAGCTGACAC;

recP-up, 5' GCCAACTCAGGTCATCCAGG, и recP-dn, 5' TGCAACCGTAGCATTGTAAC;

spi-up, 5' TTATTCCTCCTGATTCTGTC, и aspi-dn, 5' GTGATTGGCCAGAAGCGGAA;

xpt-up, 5' TTATTAGAAGAGCGCATCCT, и xpt-dn, 5' AGATCTGCCTCCTTAAATAC.

Результаты и их обсуждение. Для изучения возможности формирования госпитального полирезистентного штамма S.pneumoniae, имеющего происхождением единый клон, мы провели мультилокусное сиквенстипирование популяций штаммов пневмококка, выделенных в различных биотопах и обладающих различной антибактериальной резистентностью, мы сравнили популяции полирезистентных и в равном количестве взятых изолятов, выделенных при внебольничных пневмониях (всего 14 штаммов: 7 штаммов, устойчивых к пенициллину и эритромицину, а также 7 штаммов, чувствительных к антибактериальным химиопрепаратам), штаммов, выделенных у пациенов с хроническим обструктивным бронхитом (всего 8 штаммов: 4 штамма, устойчивых к пенициллину и эритромицину и 4 штамма, чувствительных к антибактериальным химиопрепаратам), штаммов, выделенных у носителей (2 штамма, чувствительных к антибактериальным химиопрепаратам и 2 штамма, нечувствительных к антибактериальным химиопрепаратам). Всего в исследование нами было взято 26 штаммов.

Таким образом, при анализе изучаемой нами популяции микроорганизмов, возбудителей пневмококковых инфекций, выделенных от больных 1-й группы (штаммы, выделенные от пациентов с внебольничными пневмониями), 2-й группы (штаммы, выделенные от пациентов с хроническим обструктивным бронхитом) и 3-й группы (штаммы, выделенные от носителей) – методом мультилокусного сиквенс-типирования было выявлено, что все штаммы, выделенные во всех трех популяциях, представляют собой родственные изоляты вида Streptococcus pneumoniae, большинство из которых (18 из 26) обладают уникальным генотипом, определяющим наличие одного сиквенс-типа для каждого штамма.

При этом, можно выделить 6 кластерных групп, которые содержат штаммы, выделенные от разных больных, обладающие различными молекулярно-эпидемиологическими характеристиками (серотип, устойчивость к антибактериальным химиопрепаратам), и, которые являлись генетически близкородственными.

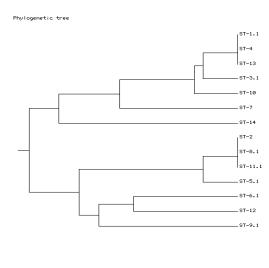
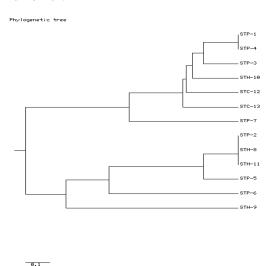


Рис. 1. Результаты мультилокусного сиквенситипрования (MLST) штаммов *S. рпеитопіае*, выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией (нумерация штаммов «.1» – полирезистентные штаммы, без расширения «.1» – чувствительные к антибиотикам штаммы), всего 14 штаммов

Исходя из результатов, представленных на рис. 1,

можно сделать вывод, что полирезистентные штаммы формируются при внебольничных пневмониях путем горизонтального переноса генетического материала: это подтверждается наличием двух клональных комплексов, в одном из которых присутствует один полирезистентный штамм (клональный комплекс, содержащий ST-1.1, ST-4, ST-13), а в другом- два (ST-2, ST-8.1, ST-11.1). Все это показывает возможность формирования полирезистентности у штаммов пневмококка, выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией.



 $Puc.\ 2.$  Результаты мультилокусного сиквенстипироания полирезистентных штаммов пневмококка, выделенных в 1, 2 и 3 группах (всего 13 штаммов)

Таблица

Молекулярно-эпидемиологическая характеристика полирезистентных к антибиотикам штаммов S.pneumoniae

C	Результаты MLST								Резистентность		
Серотип	aroE	gdh	gki	recP	spi	xpt	dd1	MLST тип	пен	эрит	
Штаммы, выделенные в 1 группе ( n=`14, внебольничная пневмония)											
19F	7	11	10	1	6	8	14	162	ч	y	
19F	1	5	4	12	5	3	8	423	ч	y	
	7	11	10	1	6	8	14	158	уу	y	
19F	4	4	2	4	4	1	1	81	Ч	y	
23F	7	5	1	1	13	31	14	440	ч	y	
14	1	5	4	5	5	1	8	9	Ч	уу	
н/т	1	5	4	5	5	1	8	9	y	уу	
14	7	5	1	8	14	11	14	124	y	уу	
18C	7	2	1	1	10	1	21	113	y	уу	
6A	2	7	4	10	10	1	27	176	y	уу	
15B	8	13	14	4	17	4	14	95	уу	уу	
15C	8	13	14	4	17	4	14	201	y	уу	
9V	7	11	10	1	6	8	14	158	уу	y	
Штаммы, выделенные в 2 группе (n=8, XOБЛ)											
9V	7	11	10	1	6	8	14	162	yy	уу	
3	7	15	2	10	6	1	22	180	уу	уу	
19F	1	8	9	1	6	4	6	311	уу	y	
6A	2	7	4	10	10	1	27	65	y	y	
19F	1	8	4	1	1	4	6	36	y	уу	
23F	1	8	9	1	6	4	6	311	yy	уу	
18C	7	2	1	1	10	1	21	113	y	y	
23F	7	13	8	1	10	6	37	272	уу	уу	
Штаммы от носителей (n=4)ч											
19F	1	8	10	4	9	1	3	341	Ч	уу	
19A	2	14	11	2	6	17	22	785	ч	уу	
6B	8	37	9	29	2	12	53	344	уу	уу	
6A	2	13	9	1	6	19	14	490	yy	уу	

Примечание: уу – умеренно-устойчивые штаммы, у – устойчивые штаммы, у – чувствительные штаммы

Анализ распространения близкородственных в генетическом отношении штаммов показывает, что из 4-х по-

лирезистентных выделенных нами изолятов пневмококка у носителей, 2 являются представителями единого клонального комплекса, что позволяет говорить о том, что и у носителей, в обычных условиях протекают процессы внутригеномной пересройки штаммов, что может привести к формированию госпитального изолята, и, что, соответственно, требует профилактических мероприятий.

Сопоставив результаты мультилокусного сиквенсипирования всех полирезистентных штаммов (рис. 2), мы пришли к выводу, что наиболее высока вероятность к осуществлению событий горизонтального переноса в полирезистентных штаммах, выделяющихся у лиц пожилого возраста с хроническим обструктивным бронхитом, а также в штаммах, выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией (табл.).

Таким образом, анализ генетического разнообразия штаммов Streptococcus pneumoniae показал, что среди изученных нами 26 чувствительных и нечувствительных (т.е. умеренно-устойчивых и устойчивых) к пенициллину и эритромицину штаммов было выделено 22 различных сиквенстипа и 4 клональных комплекса. При этом, 2 комплекса были представлены более, чем одним изолятом.

Необходимо отметить, что из 14 штаммов, выделенных у лиц пожилого возраста с внебольничной пневмонией, 6 относились к профилю Taiwan 19F-14, из них 4 обладали одинаковым профилем резистентности: были устойчивыми/промежуточными к пенициллину, эритромицину, тетрациклину и клиндамицину. Генотипические характеристики проанализированных штаммов также показали высокую степень однородности выборки: все изоляты имели детерминанты резистентности к макролидным антибиотикам - гены mefE и ermB (что согласуется с фенотипическими данными). Основной характеристикой штаммов S.pneumoniae генотипа Taiwan 19F-14 является то, что независимо от географической области выделения, эти микроорганизмы являются полирезистентными прежде всего по отношению к бета-лактамам и макролидам. Данный сиквенстип распространен в основном в Южной Корее, Вьетнаме и Гонконге.

Среди штаммов, вызвавших у лиц пожилого возраста ХОБЛ, методом мультилокусного сиквенстипирования было идентифицировано 2 различных сиквенс типа, при этом каждый из них был представлен 5 и 3 изолятами.

Несмотря на небольшую выборку, штаммы, выделенные от носителей, оказались фенотипически неоднородными: 2 штамма были умеренно-устойчивы к пенициллину и 2 штаммы чувствительны. При этом, все 4 штамма были нечувствительными к эритромицину. Оба умеренноустойчивых штамма принадлежали к сиквенстипу, идентичному штамму R6, который является авирулентным штаммом, и может рассматриваться как условнопатогенная микрофлора.

Выводы. Таким образом, MLST в настоящее время рассматривается как наиболее точный метод дифференцировки стрептококков и идентификации *S. pneumoniae* [8] и один из важнейших инструментов микробиологического мониторинга штаммов этого микроорганизма, что позволяет провести типирование и дать прогноз относительно появления штаммов с новыми свойствами, которые в перспективе могут стать госпитальными изолятами и потребовать совершенно новых мероприятий в отношении эпидемиологического надзора.

### Литература

- 1. Бачинская Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия // Антибиотики и химиотерапия. 2000. 45. С. 21–28.
- 2. Богданов М.Б., Черненькая Т.В.. Микробиологическая оценка антибактериальных препаратов, используемых для эмпирической терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. 2000. 10. С. 15–19.
- 3. Жильцов И.В., Семёнов В.М. Бета-дактамазная активность мокроты и ее влияние на эффективность антибактериальной терапии // Туберкулез и болезни легких. 2012. N24. С. 18–26.
- 4. Новиков Ю.К. Диагностика и лечение внебольничных пневмоний // РМЖ. 2001. №1. С. 11–16.
- 5. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиникодиагностических лабораториях лечебно- профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г.
- 6. Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Жильцов И.В. Микробиологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам // Туберкулез и болезни легких. 2012. N2 4. С. 18–26.
- 7. Синопальников А.И., Страчунский Л.С Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001. №1. С. 18–21.
- 8. Enright, M.C., Spratt B.G. A multilocus sequence typing scheme for Streptococcus pneumoniae identification of clones association with serious invasive disease // Microbiology. 1998. 144. P. 5049–5060.

#### References

- 1. Bachinskaya EN. Vozbuditeli vnebol'nichnykh pnevmoniy na poroge novogo tysyacheletiya. Antibiotiki i khimioterapiya.2000;45:21-8. Russian.
- 2. Bogdanov MB, Chernen'kaya TV. Mikrobiologicheskaya otsenka antibakterial'nykh preparatov, ispol'zuemykh dlya empiricheskoy terapii vnebol'nichnykh infektsiy nizhnikh dykhatel'nykh putey Antibiotiki i khimioterapiya.2000;10:15-9. Russian.
- 3. Zhil'tsov IV, Semenov VM. Beta-laktamaznaya aktivnost' mokroty i ee vliyanie na effektivnost' antibakterial'noy terapii.Tuberkulez i bolezni legkikh.2012;4:18-26. Russian.
- 4. Novikov YuK. Diagnostika i lechenie vnebol'nichnykh pnevmoniy. RMZh.2001;1:11-6.Russian.
- 5. O6 unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebnoprofilakticheskikh uchrezhdeniy. Prikaz MZ SSSR № 535 ot 22 aprelya 1985 g. Russian.
- 6. Semenov VM, Dmitrachenko TI, Zhil'tsov IV. Mikrobiologicheskie aspekty rezistentnosti k antimikrobnym preparatam. Tuberkulez i bolezni legkikh.2012;4:18-26. Russian.
- 7. Sinopal'nikov AI, Strachunskiy LS. Novye rekomendatsii po vedeniyu vzroslykh patsientov s vnebol'nichnoy pnevmoniey. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.2001;1:18-21. Russian.
- 8. Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for Streptococcus pneumoniae identification of clones association with serious invasive disease. Microbiology.1998;144:5049-60. Russian.

УДК: 617.559-053 DOI: 10.12737/5903

# СПОНДИЛОЛИЗ И СПОНДИЛОЛИЗНЫЙ СПОНДИЛОЛИСТЕЗ LV ПОЗВОНКА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

# Е.Г. СКРЯБИН

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минэдрава РФ, ул. Одесская, 54, г. Тюмень, Россия, 625023, mex.: (3452) 20-21-97; e-mail:tgma@tymsma.ru

Аннотация. Изучены характер и частота основных клинических симптомов спондилолиза и спондилолизного спондилолистеза LV позвонка у 8 детей дошкольного и младшего школьного возраста. Показано, что в этом возрасте у детей отсутствуют общеизвестные симптомы спондилолиза и спондилолистеза. Установлено, что в 83,3% случаев спондилолистез у детей формируется на фоне двустороннего спондилолиза межсуставной части дуги LV позвонка. Патология, как правило, носит первую степень тяжести. Во всех клинических наблюдениях спондилолистез у детей формировался на фоне spina bifida posterior LV и SI позвонков. Основными симптомами спондилолиза и спондилолистеза LV позвонка исследуемых детей были: болезненность позвоночника при пальпации – 100,0% случаев; разнонаправленные функциональные блоки в межпозвонковых и ребернопоперечных суставах – 100,0%; асимметрия парных мяткотканых и костных образований передней и задней поверхностей туловища – 85,7%; отстояние нижних углов лопаток от задней поверхности грудной клетки – 85,7%; постуральный дисбаланс мышц передней и задней поверхностей туловища – 71,4%; напряжение мышц разгибателей поясничного отдела позвоночника – 71,4%; ограничение функции позвоночника в направлении активного сгибания – 57,1%; рекурвации в локтевых и коленных суставах – 57,1%; плоско-вальгусные стопы – 57,1%; сглаженность поясничного лордоза – 42,8%; установочная кривошея – 42,8%; асимметричное выстояние правой половины грудной клетки при наклоне корпуса вперед - 28,6%; укорочение левой нижней конечности – 28,6% клинических наблюдений.

Ключевые слова: дети младшего возраста, спондилолиз, спондилолистез, LV позвонок.

# SPONDYLOLIS AND SPONDYLOLISIS SPONDYLOLISTESIS LV VERTEBRA IN THE CHILDREN OF PRESCHOOL AND PRIMARY SCHOOL

#### E.G. SKRYABIN

Tyumen State Medical Academy, Odessa str., 54, Tyumen, Russia, 625023, phone: (3452) 20-21-97, e-mail:tgma@tymsma.ru

**Abstract.** The nature and frequency of the main clinical symptoms of spondilosis and spondylolysis spondylolisthesis LV vertebra in 8 children of preschool and primary school were studied. It is shown that in this age children haven't symptoms of spondilosis and spondylolisthesis. It is established that in 83.3% of cases spondylolisthesis in children is on the background of bilateral spondylosis interarticular part arc LV vertebra. The pathology is the first degree of severity. In all clinical cases the spondylolisthesis in the children was formed on the basis of spina bifida posterior LV and SI vertebra. The main symptoms of spondylolisis and spondylolisthesis LV vertebra children were: pain on palpation of the spine – 100,0% of the cases; multidirectional functional blocks in the inter-vertebral and edge-transverse joints – 100,0%; asymmetry paired soft tissue and bone formation front and back surfaces of the body – 85,7% lag of the lower corners of the blades from the rear surface of the chest – 85,7%; postural muscle imbalance front and back surfaces of the trunk – 71,4%; voltage extensor muscles of the lumbar spine – 71,4%; of the restriction of the spine in the direction active flexion – 57,1%; recurvation in the elbow and knee joints – 57,1%; plano-valgus foot – 57%; smoothness lumbar lordosis-42,8%; installation torticollis – 42,8%; asymmetric location right part of the chest tilted forward hull – 28,6%; shortening of the left lower limb – 28,6 of clinical observations.

 $\textbf{Key words} : younger \ children, \ spondylolisis, \ spondylolisthesis, \ LV \ vertebra.$ 

Введение. Различные аспекты спондилолиза и спондилолистеза LV позвонка у детей и подростков продолжают оставаться мало известными широкому кругу врачей педиатрических специальностей. В этой связи особую актуальность приобретает изучение и освещение в литературе особенностей клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики этой патологии, в том числе у такой категории пациентов, как дети младшего возраста. В фундаментальной монографии И.М. Митбрейта «Спондилолистез» приводятся сведения о том, что в мировой литературе опубликовано лишь несколько десятков наблюдений спондилолистеза у детей в первом десятилетии их жизни. За более чем тридцать лет, прошедших после выхода этой настольной книги отечественных ортопедов-вертебрологов, ситуация кардинально не изменилась. Об этом свидетельствует отсутствие публикаций в литературных источниках о течении спондилолиза и спондилолистеза у детей до 10летнего возраста. Вместе с тем у более старших детей, в возрасте от 10 до 18 лет, сведения о течении спондилолиза и спондилолистеза LV позвонка и связанные с этим тактические вопросы изучены более подробно [1-3].

Материалы и методы исследования. Располагаем опытом динамического наблюдения и лечения 27 детей в возрасте от 3 до 18 лет, которым в течение календарного года впервые был выставлен диагноз спондилолиза и спондилолизного спондилолистеза LV позвонка. Из числа этих пациентов детей дошкольного (3-7 лет) и младшего школьного (7-10 лет) возраста было 8 (29,6%) человек. Эти дети составили группу наблюдения, послужившую основой для изучения особенностей диагностики спондилолиза и спондилолизного спондилолистеза LV позвонка.

Из числа обследованных было 6 (75,0%) мальчиков и 2 (25,0%) девочки. Самому младшему ребенку было 3 года 1 месяц, самому старшему – 9 лет 10 месяцев. Средний возраст исследуемых детей составил 7 лет 6 месяцев.

Для установления клинического диагноза вертеброгенной патологии у всех исследуемых использовали анализ жалоб ребенка и его родителей, сбор анамнеза, осмотр, результаты обзорной рентгенографии поясничного отдела позвоночника в передне-задней и боковой проекциях и компьютерной томографии (КТ) поясничного отдела позвоночника и верхних отделов крестца. В 4 клинических наблюдениях, для подтверждения степени тяжести патологии позвоночника, применили электронейромиографию (ЭНМГ) с мышц нижних

конечностей. В 1 случае выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) поясничного отдела позвоночника. Все дети были консультированы детским неврологом.

Степень тяжести спондилолистеза LV позвонка у пациентов устанавливали по принятой в нашей стране классификации H.W.Meyerding [6]. На основании вышеизложенных методов исследования у всех детей был установлен характер и степень тяжести вертеброгенной патологии.

Результаты и их обсуждение. Четверо (50,0%) из детей обратились к травматологу в экстренном порядке с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника после травмы. В 3 случаях основным механизмом получения травмы было падение - с велосипеда на асфальт (1 человек), с велотренажера на пол (1 человек), с высоты 2 метров на пол (1 человек). В 1 клиническом наблюдении боли в поясничном отделе позвоночника у девочки появились после первого в своей жизни занятия физкультурой в школе, направленного на укрепление мышц передней брюшной стенки. Все они были доставлены в приемное отделение городской детской больницы бригадой врачей «Скорой медицинской помощи». Остальным 4 (50,0%) детям исследуемой группы диагноз вертеброгенной патологии был выставлен в ходе планового консультативного ортопедического приема. Двое из этих детей занимались спортивной гимнастикой и один - в волейбольной секции. Стаж занятий спортом у этих детей составил период от 2 недель (волейболист) до 3 лет (гимнасты). Все они жаловались на боли в поясничном отделе позвоночника, возникающие после тренировок.

Еще один ребенок, консультированный ортопедам в плановом порядке по направлению невролога, страдал детским церебральным параличом (ДЦП), проявляющимся спастическим тетрапарезом с тяжелой органической патологией головного мозга. Установить у этого мальчика наличие болевого синдрома в позвоночнике не представлялось возможным.

Кроме выяснения наличия болей в позвоночнике в ходе проводимого исследования детей большое значение для постановки диагноза придавали клиническому осмотру. Общеизвестных клинических симптомов (признаков) спондилолистеза зарегистрировано не было.

Основными симптомами спондилолиза и спондилолистеза LV позвонка у 7 исследуемых детей (при анализе клинической картины исключили мальчика страдающего ДЦП) были: болезненность позвоночника при пальпации –

7 (100,0%) детей; разнонаправленные функциональные блоки в межпозвонковых и реберно-поперечных суставах -7 (100,0%); асимметрия парных мягкотканых и костных образований передней и задней поверхностей туловища -6 (85,7%); отстояние нижних углов лопаток от задней поверхности грудной клетки - 6 (85,7%); постуральный дисбаланс мышц передней и задней поверхностей туловища -5 (71,4%); напряжение мышц разгибателей поясничного отдела позвоночника – 5 (71,4%); ограничение функции позвоночника в направлении активного сгибания -4 (57,1%); рекурвации в локтевых и коленных суставах -4 (57,1%); плоско-вальгусные стопы – 4 (57,1%); сглаженность поясничного лордоза - 3 (42,8%); установочная кривошея -3 (42,8%); асимметричное выстояние правой половины грудной клетки при наклоне корпуса вперед (сколиоз с торсией грудных позвонков) - 2 (28,6%); укорочение левой нижней конечности - 2 (28,6%) ребенка.

Кроме этих клинических симптомов ортопедической патологии, у 3 (42,8%) исследуемых детей были зарегистрированы периодически возникающие боли в сегментах нижних конечностей и неврологическая симптоматика в виде энуреза (1 (14,3%) ребенок) и энкопреза (1 (14,3%) человек).

Жалобы и клинические симптомы у исследуемых детей подтверждали лучевыми методами исследования поясничного отдела позвоночника – обзорной рентгенографией (8 человек), КТ (8 детей), МРТ (1 ребенок).

Результатами проведенных клинического и лучевых методов исследований явилось установление характера и степени тяжести вертеброгенной патологии у пациентов.

Заболевания у детей были представлены изолированным односторонним спондилолизом LV позвонка (2 человека) и спондилолизным антелистезом LV позвонка (6 человек), т.е. во всех случаях страдал нижний поясничный позвонок.

Так, у 2 детей с изолированным спондилолизом эта хрящевая (фиброзная) прослойка, или псевдоартроз, локализовалась, в одном случае, в левой межсуставной части дуги LV позвонка, во втором – в правой. Смещения нижнего поясничного позвонка в сагиттальной плоскости ни при рентгенографии, ни при КТ у этих детей зарегистрировано не было.

У 6 пациентов со спондилолистезом LV позвонка во всех случаях патология регистрировалась на фоне спондилолиза. В 5 (83,3%) клинических наблюдениях спондилолиз был двухсторонний, в 1 (16,7%) случае – односторонний, патология локализовалась в левой половине дуги. Такое же процентное соотношение было отмечено при распределении спондилолистеза по степени тяжести, в соответствие с классификацией H.W. Meyerding [6]: в 5 (83,3%) случаях патология соответствовала I степени, в 1 (16,7%) клиническом наблюдении - II степени тяжести.

В 7 (87,5%) из 8 случаев линия спондилолиза в дуге LV позвонка была не менее 2-3 мм и определялась на обзорной рентгенограмме позвоночника в боковой проекции. В последующем эти находки подтверждались при КТ-исследовании. В 1 (12,5%) клиническом наблюдении на обзорных рентгенограммах линии спондилолиза не прослеживались, регистрировался лишь антелистез тела LV позвонка в пределах I степени. Выполненная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника выявила изменения со стороны правой половины дуги LV позвонка, описанная врачом-рентгенологом как линия перелома. Несоответствие жалоб и общего состояния ребенка, анализ механизма травмы и клинической симптоматики не соответствовали

ренттенологическому диагнозу, что побудило провести КТ на уровне дуги LV позвонка. Именно при этом исследовании отчетливо определились линии спондилолиза в левой и в правой половинах дуги, и подтвердился антелистез LV позвонка I степени.

У 6 (75,0%) из 8 исследуемых детей проведенное комплексное лучевое исследование позволило зарегистрировать врожденные аномалии развития поясничного отдела позвоночника и крестца. Четыре ребенка имели по два неполноценных позвонка, двое - по одному. Во всех случаях патология была представлена незаращением задней части дуг нижнего поясничного и первого крестцового позвонков - в 4 случаях патология локализовалась в LV позвонке, в 5 – в SI и еще в 1 клиническом наблюдении - в SII позвонке. Во всех случаях spina bifida posterior носила не физиологический (возрастной) характер - левая и правая дуги не были направлены одна к одной, чаще всего левая находилась выше правой. Костный дефект верхних крестцовых позвонков были размером от 5 до 8 мм. В одном клиническом наблюдении на коже, в проекции spina bifida, была зарегистрирована стигма дисэмбриогенеза – телеангиэктазия диаметром 8 мм.

Выполненная 4 детям ЭНМГ с мышц нижних конечностей в 2 (50,0%) случаях позволила установить признаки аксонального поражения правых малоберцовых нервов в виде дисперсии М-ответа.

Не вызывает сомнения тот факт, что спондилолиз и спондилолистез LV позвонка у детей, в том числе младшего возраста, встречаются значительно чаще, чем принято считать. До настоящего времени окончательно не решен вопрос – является ли спондилолиз врожденным заболеванием или эта патология формируется вследствие избыточных внешних нагрузок на межсуставную часть дуг нижнего поясничного позвонка [4,5]. По-видимому, право на существование имеют обе точки зрения. Применительно к подросткам и взрослым пациентам велика вероятность того, что в определенной части случаев, но далеко не у всех больных, причиной спондилолиза и формирующегося на его фоне спондилолистеза, является лоозоровская зона в дуге LV позвонка. Применительно к детям младшего возраста не следует исключать теорию, согласно которой эта патология является врожденной и способной утяжеляться по мере продолжения роста и взросления ребенка. Чем младше возраст пациента, которому выставлен диагноз спондилолиза и формирующегося на его фоне спондилолистеза, тем вероятность того, что спондилолиз сформирован внутриутробно представляется более очевидной, особенно в тех случаях, когда один из родителей страдает этой же патологией.

До настоящего времени не утратило свою актуальность утверждение С.А. Рейнберга о том, что у пациентов со спондилолистезом имеющаяся патология диагностируется очень поздно. Относится это, в первую очередь, к такой категории больных, как дети и подростки. Скудность клинической и рентгенологической симптоматики, что практически всегда отмечается у детей младшего возраста, является той причиной, по которой диагноз спондилолистеза LV позвонка устанавливается несвоевременно и запоздало.

Основным клиническим симптомом спондилолиза и спондилолистеза LV позвонка у детей дошкольного и младшего школьного возраста являются боли в поясничном отделе позвоночника. Наличие болевого синдрома и механизма травмы в анамнезе, в совокупности с другими клиническими симптомами вертеброгенной патологии поясничной локализации, должны побуждать врача к проведению обзорной рентгенографии этого отдела позвоночника.

Смещение LV позвонка кпереди относительно крестца в боковой проекции предполагает установление факторов, приводящих к формированию спондилолистеза. Компьютерная томография в полной мере помогает установить такие факторы, так как основной причиной формирования патологии в этом возрасте является спондилолиз. Этот метод лучевой диагностики является достоверным и безбоязненно переносимым детьми исследованием, хотя в 2 (25,0%) из 8 клинических наблюдений, у самых маленьких детей, пришлось прибегнуть с помощью анестезиологов к поверхностному медикаментозному сну, для получения возможности провести томографию.

Безусловно, невозможно всем детям даже с болью в пояснице рентгенологически, а тем более томографически, исследовать состояние позвоночника. Но группы детей, угрожаемых по развитию патологии и необходимости проведения более тщательного и прицельного исследования, выделять целесообразно. На наш взгляд, одним из информативных, совершенно безвредных для ребенка любого возраста, скрининговых методов, позволяющих с большой долей вероятности заподозрить наличие у него латентно протекающего спондилолиза и спондилолизного спондилолистеза LV позвонка, является такой метод исследования как дерматоглифика - получение кожных отпечатков ладонных поверхностей кистей и подошвенных поверхностей стоп. Изучение полученных отпечатков кистей и стоп у пациентов, страдающих достоверно установленным спондилолизным спондилолистезом LV позвонка различной степени тяжести, позволит установить особенности их кожных узоров. Некоторые из этих характерных особенностей отпечатков у больных со спондилолистезом, отличающиеся от таковых у здоровых детей и их сверстников, страдающих, например, сколиотической болезнью позвоночника III-IV степени тяжести, уже установлены. Сопоставление их с клиническими симптомами вертеброгенной патологии у детей, может послужить убедительным основанием для проведения рентгенографии поясничного отдела позвоночника. Такой порядок исследования можно применить, например, в группах детей дошкольного и младшего школьного возраста, занимающихся гимнастикой или акробатикой, т.е. в тех случаях, когда вероятность перегрузок задней опорной колонны позвоночника очень велика, а следовательно существует опасность формирования у них спондилолиза и спондилолизного спондилолистеза LV позвонка.

Дальнейшие исследования в этом направлении представляются нам перспективными и отвечающими требованиям акад. С.П. Миронова разрабатывать и внедрять в клиническую практику новые, в том числе не лучевые, методы диагностики патологии костно-мышечной системы.

#### Выводы:

- 1. Среди пациентов до 18-летнего возраста, с установленным диагнозом спондилолиза и спондилолизного спондилолистеза LV позвонка, более четверти клинических наблюдений 29,6% относятся к детям дошкольного и младшего школьного возраста.
- 2. Боли в поясничном отделе позвоночника, вызванные различными причинами, являются основным клиническим симптомом, позволяющим в последующем, на основании лучевых методов исследования, диагностировать у детей дошкольного и младшего школьного возраста спондилолиз и сплондилолистез LV позвонка.
- 3. У исследуемых детей патология, в виде спондилолиза и спондилолизного спондилолистеза, во всех случаях локализуется в LV позвонке.

- 4. У детей дошкольного и младшего школьного возраста спондилолиз и спондилолизный спондилолистез LV позвонка во всех клинических наблюдениях диагностируется на фоне патологической spina bifida posterior или этого позвонка или первого крестцового.
- 5. У исследуемых детей спондилолистез LV позвонка в большинстве клинических наблюдений 83,3% случаев соответствует I степени тяжести.
- 6. В большей части случаев 83,3% клинических наблюдений – спондилолистез LV позвонка у детей дошкольного и младшего школьного возраста формируется на фоне двухстороннего спондилолиза межсуставной части дуг этого позвонка.
- 7. У детей дошкольного и младшего школьного возраста отсутствуют патогномоничные клинические симптомы спондилолизного спондилолистеза LV позвонка (признак телескопа, признак поперечной складки, признак уступа, признак горделивого лобка, наклоненный вперед таз, углубление sulcus dorsalis). Связано это с тем, что спондилолистез в группе пациентов до 10 лет, как правило, не превышает первую степень тяжести.
- 8. Объективно диагноз спондилолизного спондилолистеза LV позвонка у исследуемых детей может быть подтвержден обзорной рентгенографией поясничного отдела позвоночника в боковой проекции. Компьютерная томография поясничного отдела позвоночника позволяет подтвердить наличие спондилолистеза и установить линии спондилолиза в межсуставной части дуги LV позвонка.

#### Литература

- 1. Виссарионов С.В., Мурашко В.В., Дроздецкий В.П. Современный подход к хирургическому лечению спондилолистеза у детей // Хирургия позвоночника. 2009. №3. С. 56–63.
- 2. Коростылева И.С., Хреновская Л.И., Водилов В.В. Медицинская реабилитация детей и подростков со спондилолизом и спондилолистезом 4 и 5 поясничных позвонков. Сборник тезисов IX съезда травматологовортопедов. Саратов, 2010. 912 с.
- 3. Селиверстов П.В.. Кувин С.С. Некоторые аспекты диагностики и лечения спондилолистеза при диспластически-дистрофическом синдроме у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №1. С. 42–44.
- 4. Helenius I., Remes V., Poussa M. Uninstrumented in situ fusion for high-grade childhood and adolescent isthmic spondylolisthesis: long-term outcome // J. Bone Joint Surg. 2008.Vol. 90. P. 145–152.
- 5. Jalanko T., Helenius I., Remes V. Operative treatment of istmic spondylilisthesis in children: a long-term retrospective comparative study with matched cohorts // Eur. Spine J. 2011. Vol. 20 (5). P. 766–775.
- 6. Meyerding H.W. Spondylolisthesis surgical fusion of lumbosacral potion of spinal column and articular facets. Use of autogenous bone grafts for relief disabeing backache // J. Intern. Coll. Surg. 1956. Vol. 26 (3). P. 566–591.

#### References

- 1. Vissarionov SV, Murashko VV, Drozdetskiy VP. Sovremennyy podkhod k khirurgicheskomu lecheniyu spondilolisteza u detey. Khirurgiya pozvonochnika. 2009;3:56-63. Russian.
- 2. Korostyleva IS, Khrenovskaya LI, Vodilov VV. Meditsinskaya reabilitatsiya detey i podrostkov so

spondilolizom i spondilolistezom 4 i 5 poyasnichnykh pozvonkov. Sbornik tezisov IX s"ezda travmatologovortopedov. Saratov; 2010. Russian.

- 3. Seliverstov PV, Kuvin SS. Nekotorye aspekty diagnostiki i lecheniya spondilolisteza pri displasticheskidistroficheskom sindrome u detey. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2009;1:42-4. Russian.
- 4. Helenius I, Remes V, Poussa M. Uninstrumented in situ fusion for high-grade childhood and adolescent isthmic spondylolisthesis: long-term outcome. J. Bone Joint Surg.

2008;90:145-52.

- 5. Jalanko T, Helenius I, Remes V. Operative treatment of istmic spondylilisthesis in children: a long-term retrospective comparative study with matched cohorts. Eur. Spine J. 2011;20(5):766-75.
- 6. Meyerding HW. Spondylolisthesis surgical fusion of lumbosacral potion of spinal column and articular facets. Use of autogenous bone grafts for relief disabeing backache. J. Intern. Coll. Surg. 1956;26(3):566-91.

УДК: 616.831-009.11 DOI: 10.12737/5904

### МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА, В УСЛОВИЯХ БАЛЬНЕОГРЯЗЕВОГО КУРОРТА

В.Н. КРИВОБОКОВ, Л.М. БАБИНА, А.Т. ТЕРЕШИН

Пятигорский научно-исследовательский институт курортологии, пр-т Кирова, 30, г.Пятигорск, Ставропольский край, Россия

Аннотация. Проблема детских церебральных параличей является одной из актуальных проблем детской невропатологии и ортопедии. При этом у 60% детей-инвалидов имеются сочетанные нарушения способностей передвигаться, производить точные движения, говорить, контролировать собственные действия. Двигательные нарушения приводят к появлению патологических мышечных синергий, вследствие чего сравнительно быстро формируются фиксированные контрактуры, которые препятствуют движению. В результате возникает необходимость в оперативной коррекции и длительном восстановительном лечении в послеоперационном периоде. При этом большую значимость приобретают природные лечебные факторы, которые в адекватных дозировках повышают резервные возможности функциональных систем детского организма и способствуют улучшению приспособительных реакций. Наиболее физиологичным и адекватным методом в системе реабилитации детей с детским церебральным параличем является санаторно-курортное лечение. Авторы поставили перед собой цель: разработать и научно обосновать систему восстановительного лечения детей, оперированных по поводу детского церебрального паралича, в условиях бальнеогрязевого курорта. В детском психоневрологическом отделении Пятигорской клиники наблюдались 5 рандомизированных групп детей, перенесших оперативное лечение по поводу детскогоц еребрального паралича. Всем больным проведено подробное клиническое психоневрологическое обследование, электромиография, электроэнцефалография, реоэнцефалография, реовазография. Проведенные исследования в непосредственном и отдаленном периоде позволяют признать используемые медицинские технологии адекватными для их использования в комплексной терапии детей, оперированных по поводу детского церебрального паралича. Продолжающееся улучшение у небольшого числа детей с детского цереьрального паралича является критерием необходимости повторного курортного лечения.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, санаторно-курортное лечение, корригирующие операции.

# MEDICAL TECHNOLOGIES FOR RECOVERY TREATMENT OF CHILDREN OPERATED ON CEREBRAL PALSY, IN THE CONDITIONS OF THE BALNEOLOGIC RESORT

KRIVOBOKOV V.N., BABINA L.M., A.T. TERESHIN

Pyatigorsk scientific-research Institute of balneology, Prospect Kirova, 30, Pyatigorsk, Stavropol, Russia

Abstract. The problem of infantile cerebral palsy one of the urgent problems of child neuropathology and orthopedics. 60% of children with disabilities have associated disturbances of abilities to move, to make precise movements, i.e., to control their own actions. Movement disorders cause abnormal muscle synergies, resulting in relatively quickly formed fixed contractures, which prevent the movement. As a result, these children need for surgical correction and long-term rehabilitative treatment in the postoperative period. However, natural curative factors become more important. These factors in adequate dosages increase functional reserve capacities of the child's body systems and contribute to the improvement of adaptive responses. Most physiological and adequate method in the rehabilitation of children with cerebral palsy is a spa-treatment. The authors' purpose of this study is to develop and scientifically justify a system of restorative treatment of children operated on cerebral palsy, in the conditions of the balneologic resort. In the children's psycho-neurological department of the Pyatigorsk clinic five randomized groups of children after surgical treatment for cerebral palsy were observed. Detailed clinical psycho-neurological examination, electromyography, electroencephalography, rheoencephalography, rheovasography were performed in all patients. The studies in the immediate and long-term follow allow to recommending the medical technologies for complex therapy of children after surgery for cerebral palsy. Continued improvement in a small number of children with cerebral palsy is the criterion of having to re-resort treatment.

**Key words**: cerebral palsy, spa-treatment, corrective surgery.

Успехи в перинатологии, достигнутые за последние десятилетия, позволили решить целый ряд проблем и

определить наиболее приоритетные направления, как научных исследований, так и практического использования их

результатов. В то же время на фоне снижения показателей перинатальной смертности проблема детских церебральных параличей (ДЦП) остается одной из актуальных в детской неврологии и ортопедии. Важность этой проблемы определяется увеличивающейся распространенностью и социальной значимостью заболевания, влекущего за собой тяжелую инвалидизацию. При этом у 60% детей-инвалидов имеются сочетанныенарушения способностей передвигаться, производить точные движения, говорить, контролировать собственные действия [2]. Двигательные нарушения представляют собой своеобразную аномалию моторного развития, которая без соответствующей коррекции оказывает неблагоприятное влияние на всестороннее развитие ребенка, ограничивая предметно-практическую деятельность, затрудняя развитие самостоятельного передвижения и навыков самообслуживания [3]. Двигательные нарушения приводят к появлению патологических мышечных синергий, вследствие чего сравнительно быстро формируются фиксированные контрактуры, которые препятствуют движению. В результате возникает необходимость в оперативной коррекции и длительном восстановительном лечении в послеоперационном периоде [4].

Восстановительное лечение данной категории пациентов должно проводиться как можно раньше. К сожалению, эффект проводимых реабилитационных мероприятий не всегда достигает желаемого результата и дело не только в конкретном лечебном факторе, а в несостоятельности адаптационно-компенсаторных возможностях конкретного больного [4]. Восстановительные лечебные мероприятия должны проводиться с учетом особенностей патогенеза и включать не только стимуляцию функциональных систем мозга в онтогенетической последовательности, но и управляемое воздействие на его разные отделы и уровни в направлении функциональной активации с учетом их функционального состояния [4]. При этом большую значимость приобретают природные лечебные факторы, которые в адекватных дозировках повышают резервные возможности функциональных систем детского организма и способствуют улучшению приспособительных реакций. Наиболее физиологичным и адекватным методом в системе реабилитации детей с ДЦП является санаторно-курортное лечение [1].

**Цель исследования** – разработать и научно обосновать систему восстановительного лечения детей, оперированных по поводу ДЦП, в условиях бальнеогрязевого курорта.

Материалы и методы исследования. В детском психоневрологическом отделении Пятигорской клиники ФГБУ ПГНИИК ФМБА России наблюдались дети, перенесшие оперативное лечение по поводу ДЦП. В зависимости от нейроортопедического статуса больным были сделаны различные корригирующие операции на нижних конечностях. Операции, улучшающие функцию тазобедренных суставов, проведены у 17,5% больных. Операции, способствующие улучшению функции коленного сустава, выполнены у 27% больных. Хирургические вмешательства на голеностопном суставе проведены у 24% больных. Чаще поступали дети (76 детей) после множественных операций на сгибателях бедра, голени, приводящих мышцах и стабилизации голеностопных суставов. Эта группа больных, а также больные, которым были произведены операции на мышцах и костях тазобедренных суставов, составили наиболее тяжелую группу больных.

Всем больным проведено подробное клиническое психоневрологическое обследование, результаты которого с

целью объективизации фиксировались в формализованной тематической карте балльной оценки патологических клинических признаков поражения опорно-двигательного аппарата, нервной системы и психоречевой сферы с учетом степени их выраженности.

Функциональные показатели оценивались по данным электромиографии (ЭМГ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), реоэнцефалографии (РЭГ), реовазографии (РВГ).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программных пакетов «SADKO» и «Statistica 6.0». Нормальность распределения дифференцированно определялась с помощью критерия Джири. Уровень значимости различий между связанными выборками определялся с помощью критерия Стьюдента и теста согласованных пар Уилкоксона. Достоверность различий двух независимых групп оценивалась непараметрическим тестом Вальда-Вольфовитца. Оценка динамики качественных показателей осуществлялась в баллах от 0 до 4, путем ранжирования. Качественные показатели анализировались критерием углового преобразования Фишера.

Наблюдаемые пациенты находились на санаторном, щадяще-тренирующем режиме, регулярно получали 4-х разовое диетическое питание, с ними проводились занятия лечебной гимнастикой, назначался ручной массаж. Детям с нарушениями речи проводили логопедическую коррекцию. На протяжении всего времени пребывания в клинике нуждающимся больным проводили ортопедокоррекционные мероприятия (тутора, лонгеты, подбиралась при необходимости ортопедическая обувь).

Контрольная группа больных (50 детей) получала базовую терапию - углекислосероводородные ванны (35-36°C, 10 минут, на курс 7-8 процедур) в чередовании с грязевыми аппликациями вдоль позвоночника и на область паретичных конечностей (38-39°C, 10 минут, на курс 7-8 процедур). Первая группа больных (50 детей) получала дополнительно к базовому комплексу подводный душ-массаж. Вторая группа (50 детей) дополнительно получала акупунктуру. Для верхних конечностей использовались точки Gi4, Gi11, F3, для нижних - E36, F3, VB34. При гемиплегии пунктировались точки на пораженной стороне. Для коррекции речевых нарушений использовались точки C4, C5, MC6, VG14. Процедуры проводились в положении лежа, 2 раза в неделю, до 15 мин. на сеанс, курс состоял из 8-10 сеансов. Детям третьей группы (50 чел.) дополнительно назначали магнитостимуляцию на паретичные конечности бегущим реверсивным магнитным полем от аппарата «Атос» (г. Саратов, №гос. регистрации 93/199-169), частота 1,5 Гц, режим переменный, магнитная индукция 33 мТл, время воздействия 5-6 минут, на курс 8-10 процедур. Четвертая группа больных (50 детей) получала тренинг биологической обратной связи (БОС-тренинг), который проводился на наиболее часто поражаемых или оперированных мышцах голени. Основной метод проведения - выполнение больными тренирующего и корригирующего задания на удержание заданного уровня напряжения мышц - гипотонических антагонистов (групп тыльных разгибателей голеностопного сустава: m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus) и тренировка стоя на расслабление в ноге спастичных сгибателей голеностопного сустава - m. soleus, m. gastrocnemius. Занятия проводились в виде различных игровых ситуаций, возникающих на экране компьютера, что повышало заинтересованность детей, приносило эмоциональное удовлетворение. Процедурные дни строились таким образом, чтобы происходило чередование тонизирующих и релаксирующих факторов.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находилось 250 детей, перенесших операции по поводу ДЦП: среди них в возрасте до 7 лет было 42 ребенка, от 7 до 10 лет – 64, от 10 до 14 лет 144 ребенка. Мальчиков было 144, девочек – 106. Доминирующей клинической формой была спастическая диплетия – 51,6%. Со спастическим тетрапарезом было 10,8% детей, с нижним парапарезом – 3,2%, с правосторонним гемипарезом – 10,8%, с левосторонним гемипарезом – 7,2%, больных со смешанной формой заболевания было 11,6% детей.

Обследования оперированных больных показали, что полный объем движений в тазобедренных суставах (сгибание) отмечаются только у 9% детей; в пределах 60-50° - у 18%; 40-45° – у 32% и 20-10° – у 40% больных. Мышечный тонус у детей, перенесших операции, был ниже, чем у детей с такими же формами детского церебрального паралича до операции. Тем не менее, в вертикальной позе, при сохранившихся тонических примитивных рефлексах, мышечный тонус по-прежнему повышался. В значительной степени страдала после операции мышечная сила в нижних конечностях. Возможность удерживания ног на весу, варьировала от "0" до 65 секунд, средние показатели -32,5±8,2 секунды. Опорная функция была грубо нарушена. Подскоки на одной ноге не могли выполнить 21,6% пациентов. Клонусы разной степени выраженности проявлялись у 148 пациентов, гиперрефлексия проявлялась почти у 90%.

Более чем у половины детей отмечено снижение кровенаполнения сосудов головного мозга, что подтверждают низкие показатели реографического индекса (РИ), характеризующего величину и скорость систолического притока крови в исследуемую область и в норме составляет в этом возрастном периоде 0,15-0,25 Ом. Отмечено значительное колебание этого показателя (от 0,066 до 0,208), при этом средние значения составили в FM-отведении справа 0,144±0,004 Ом, слева 0,148±0,004 (Ом), в ОМ-отведении справа 0,117±0,003 Ом, слева 0,120±0,004 (Ом). Индекс венозного оттока (ИВО) колебался от 18 до 54, в среднем составляя в FM-отведении справа 29,3±0,671, слева 28,074±0,004, в ОМотведении справа 30,026±0,669, слева 30,139±0,653. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в среднем составила 98,295±1,373 уд. в мин. Показатели периферического сопротивления сосудов (ППСС) в разных случаях колебались от 50 до 110%, в пределах нормы этот показатель зарегистрирован у 20% пациентов. Эластические свойства сосудов, оценивались по показателю ВРПВ (время распространения ранней пульсовой волны), состоящему из двух компонентов - периода напряжения и истинного времени распространения пульсовой волны по сосудам. Снижение эластических свойств сосудов головного мозга отмечено у 48 детей. Более чем у половины детей отмечены положительные функциональные пробы с поворотом головы, свидетельствующие о вертеброгенной зависимости. Кровенаполнение по данным реовазографии было сниженным, особенно в области нижних конечностей. Реографический индекс (РИ) голеней колебался от 0,07 до 0,15 Ом, средние показатели составили справа 0,143±0,005 Ом, слева 0,124±0,003. Анализ реограмм голеней позволил констатировать дистоническое состояние сосудов с тенденцией к гипотонии. Венозный застой был выявлен у 129 пациентов.

Проведенные электромиографические исследования выявили снижение биоэлектрической активности оперированных мышц. Изменение биоэлектрогенеза мышц находилось в прямой зависимости от степени тяжести двигательных поражений. При более тяжелых формах спастиче-

ской диплегии и двойной гемиплегии со значительным ограничением двигательных функций наблюдалось значительное снижение амплитуды осцилляций. Диффузность изменения функции нейро-моторного аппарата при нижнем спастическом парезе на электромиограмме выражалась сходными изменениями электрогенеза мышц рук, клинически интактными. На ЭМГ преимущественно регистрировался І тип, реже ІІа. Амплитуда осцилляции была ниже возрастной нормы, выявлялись значения в пределах 21-31 мкВ. Средние цифры амплитуды разгибателей стопы составили в среднем справа 166,366±3,287, слева 159,650±3,764 (мкВ), частота справа 110,250±5,446, слева 104,313±5,396 (Гц), сгибателей кисти составили в среднем справа 174,35±4,902, слева 195,403±5,486 (мкВ), частота справа 105,959±5,186, слева 118,246±14,525 (Гц).

При стимуляционном электронейрографическом (ЭНГ) исследовании по F-волне было выявлено снижение скорости распространения возбуждения по моторным волокнам (СРВм) по периферическим нервам нижних конечностей до 37,9 м/с, по нервам верхних конечностей минимальное значение составило 50,8 м/с; в среднем по большеберцовому нерву СРВм справа составила 45,670±0,158, слева – 45,952±0,17, по срединному справа – 62,364±0,311, слева – 62,653±0,245 (м/с) (табл. 1). Латентность F-ответа отведении с m.abd. pollicis brevis справа в среднем была равна 23,321±0,116, слева 23,471±0,115, при отведении с m.abd. hallucis справа - 38,043±0,277, слева 38,102±0,290 (мс). Амплитуда суммарного мышечного ответа на раздражение (M-ответ) при отведении с m.abd. pollicis справа в среднем была равна 9,653±0,245, слева 9,075±0,278, при отведении с m.abd. hallicis справа - 6,970±0,321, слева 8,525±0,370, в некоторых случаях она была не выше 0,5 (мкВ). Латентность М-ответа в отведении с m.abd. pollicis br. справа в среднем была равна 2,506±0,032, слева 2,816±0,051, при отведении с m.abd.hallucis справа – 3,252±0,039, слева 3,111±0,046 (мс) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика электронейрографических показателей у детей, оперированных по поводу ДЦП

По	Показатели				
	medianus	слева	62,653±0,245		
CDP (2.4/a)	medianus	справа	62,364±0,311		
СРВм (м/с)	tibialis	слева	45,952±0,17		
	tibialis	справа	45,67±0,158		
	medianus	слева	9,075±0,278		
Амплитуда М-ответа (мкВ)	medianus	справа	9,653±0,245		
	tibialis	слева	8,525±0,370		
	tibialis	справа	6,97±0,321		
	medianus	слева	2,816±0,05		
$\Lambda$ атентность	medianus	справа	2,506±0,032		
М-ответа (мс)	tibialis	слева	3,111±0,046		
	tibialis	справа	3,252±0,039		
	medianus	слева	23,471±0,115		
$\Lambda$ атентность	medianus	справа	23,321±0,116		
F-ответа (мc)	tibialis	слева	38,102±0,290		
	tibialis	справа	38,043±0,277		

Учитывая патологические механизмы детского церебрального паралича, проведено изучение биоэлектрической активности головного мозга, которое выявило нарушения регионарного распределения биоритмов, частотно-амплитудных сдвигов, асимметрии, снижение реактивности коры головного мозга на функциональные раздражители. У половины больных регистрировался тета-ритм в сочетании с  $\alpha$ -волнами, у 15 детей –  $\beta$ -и дизритмия – у 45. Хорошо выраженный альфа-ритм констатировался только у 40 детей.

Таблица 2

Динамика клинической симптоматики у детей, оперированных по поводу ДЦП, в зависимости от лечебного комплекса

		1 гр	уппа	2 гр	уппа	3 гр	уппа	4 гру	уппа	KOI	нтроль
Пока	азатели	До	После	До лечения	После	До	После	До	После	До	После
		лечения	лечения	до лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения
	самостоятельное	27 (54%)	37 (34%)	32 (64%)	41 (82%)*	28 (56%)	38 (76%)*	30 (60%)	42 (84%)**	38 (76%)	39 (78%)
Сидение	с поддержкой	19 (38%)	11 (22%)*	10 (20%)	7 (14%)	15 (30%)	10 (20%)	13 (26%)	6 (12%)*	6 (12%)	6 (12%)
	не сидит	4 (8,0%)	2 (4%)	8 (16%)	2 (4%)*	7 (14%)	2 (4%)	7 (14%)	2 (4%)	6 (12%)	5 (10%)
	самостоятельное	26 (52%)	36 (68%)*	26 (52%)	37 (74%)**	26 (52%)	38 (76%)**	24 (48%)	36 (72%)**	20 (40%)	24 (48%)
Стояние	с опорой	22 (44%)	13 (26%)*	19 (38%)	11 (22%)*	21 (42%)	10 (20%)**	22 (44,0%)	12 (24%)*	25 (50%)	23 (46%)
	не стоит	2 (4%)	1 (2%)	4 (8%)	2 (4%)	3 (6%)	2 (4%)	4 (8%)	2 (4%)	5 (10%)	3 (6%)
	самостоятельная	26 (52%)	36 (72%)*	26 (52%)	34 (68%)*	22 (44%)	34 (68%)**	23 (46%)	33 (66%)*	16 (32%)	19 (38%)
Ходьба	с поддержкой	17 (34%)	9 (18%)*	17 (34%)	12 (12%)	24 (48%)	14 (28%)*	19 (38%)	11 (22%)*	28 (56%)	26 (52%)
	не ходит	7 (14%)	5 (10%)	7 (14%)	4 (8%)	4 (8%)	2 (4%)	8 (16%)	6 (12%)	6 (12%)	5 (10%)
M	не нарушен	11 (22%)	15 (30%)	12 (24%)	12 (24%)	12 (24%)	12 (24%)	12 (24%)	19 (38%)	-	6 (12%)*
Мышечный	повышен	17 (34%)	25 (50%)	18 (36%)	28 (56%)*	22 (44%)	28 (56%)	19 (38%)	22 (44%)	8 (16%)	22 (44%)**
тонус	высокий	22 (44%)	10 (20%)**	20 (40%)	10 (20%)*	16 (32%)	10 (20%)	19 (38%)	9 (18%)*	42 (84%)	22 (44%)**
	средней живости	5 (10%)	8 (16%)	2 (4%)	5 (10%)	2 (4%)	5 (10%)	2 (4%)	4 (8%)	4 (8%)	5 (10%)
Сухожильные	оживлены	6 (12%)	17 (34%)**	8 (16%)	14 (28%)	4 (8%)	18 (36%)**	20 (40%)	32 (64%)**	3 (6%)	8 (16%)*
рефлексы	высокие	39 (78%)	25 (50%)**	40 (80%)	31 (62%)*	44 (88%)	27 (54%)**	28 (56%)	14 (28%)**	43 (86%)	37 (74%)
I/	клоноид	12 (24%)	15 (30%)	15 (30%)	19 (38%)	15 (30%)	18 (36%)	10 (20%)	12 (24%)	16 (32%)	10 (20%)
Клонус стоп	клонус	18 (36%)	14 (28%)	16 (32%)	12 (24%)	15 (30%)	12 (24%)	8 (16%)	6 (12%)	20 (40%)	15 (30%)
D	снижено	30 (60%)	31 (62%)	28 (56%)	30 (60%)	31 (62%)	32 (64%)	30 (60%)	37 (74%)	35 (70%)	36 (72%)
Внимание	отсутствует	15 (30%)	14 (28%)	14 (28%)	12 (24%)	14 (28%)	13 (26%)	14 (28%)	7 (14%)*	10 (20%)	9 (18%)
	алалия	5 (10%)	3 (6%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)
Речь	дизартрия	25 (50%)	20 (40%)	27 (54%)	29 (58%)	28 (56%)	24 (48%)	27 (54%)	22 (44%)	24 (48%)	24 (48%)
	дислалия	19 (38%)	20 (40%)	20 (40%)	22 (44%)	20 (40%)	20 (40%)	22 (44%)	22 (44%)	22 (44%)	24 (48%)

Примчеание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01

Регионарная волновая асимметрия обнаружена на 18 ЭЭГ. Амплитуда  $\alpha$ -ритма в среднем составляла 78±2,535 мкВ, индекс – 61,377±1,293%, частота – 8.727±0,008 Гц. У 25% осцилляции носили высокоамплитудный характер, у 43 амплитуда была в пределах 20-30 мкВ, в единичных совсем плоской. Амплитудная правосторонняя асимметрия составила в среднем 56,987±2,41%, левосторонняя - 66,169±2,38%. Амплитуда β-1-ритма в среднем составляла 61±3,090 мкВ, индекс - 49,088±1,210%, частота - 18,300±0,324 Гц, амплитудная правосторонняя асимметрия составила в среднем 66,416±2,54%, левосторонняя - 62,709± 2,13%. Амплитуда бета-2-ритма в среднем составляла 85,215±5,2 мкВ, индекс -40,400±3,67%, частота – 1,252±0,105 Гц, амплитудная правосторонняя асимметрия составила в среднем 66,571±3,229%, левосторонняя - 69,392±2,95%. Амплитуда дельта-1-ритма в среднем составляла 76,353±18,2 мкВ, индекс – 48,333±1,260%, частота - 18,300±0,324 Гц, амплитудная правосторонняя асимметрия составила в среднем 70,800±3,644%, левосторонняя -75,600±3,52%. Амплитуда дельта-2-ритма в среднем составляла 73,554±3,12 мкВ, индекс – 39,594±1,91%, частота – 3,327±0,386 Гц, амплитудная правосторонняя асимметрия составила в среднем 64,166±4,88%, левосторонняя - 75,037±3,730%. Амплитуда Ө-ритма в среднем составляла 83,100±0,955мкВ, индекс - 45,037±0,98%, амплитудная правосторонняя асимметрия составила в среднем 64,731±2,760%, левосторонняя -70,750±2,47%. Патологические элементы на ЭЭГ отмечены в виде острых волн, пароксизмальной активности, эпилептических комплексов у 83 пациентов. Ответная реакция на функциональные нагрузки выявлена у 40% детей, в основном, в виде депрессии фоновой ритмики. После гипервентиляции чаще обнаруживалась эпиактивность. На основании полученных данных констатировали грубые общемозговые нарушения у 115 больных, что свидетельствует о стойких морфофункциональных нарушениях в структурах мозга. Таким образом, анализируя данные ЭЭГ больных в покое и при функциональных пробах с применением светового афферентного раздражителя, имеется преобладание механизмов диффузной активации с увеличением спектра мощности медленных волн в лобных областях и уменьшение βактивности в передних отделах, что характерно для гипо-

функции активирующих восходящих систем мозга.

В целом, изучая состояние оперированных больных, мы отметили у них ряд клинических особенностей: прежде всего у них менялся двигательный стереотип – исчезали грубые контрактуры в суставах конечностей, исчезал рефлекс тройного или двойного сгибания, изменялась биомеханика ходьбы (появилась возможность нагружать всю стопу), снижался исходно высокий тонус мышц, уменьшалась активность тонических примитивных рефлексов.

После проведенного комплексного лечения в первой группе на 20% возросло число детей, которые могли самостоятельно сидеть, стоять, ходить; во второй и третьей группе - на 30%; в четвертой группе после лечения самостоятельно ходить стали на 36,4% детей больше, стоять - на 42%; в контрольной группе походка улучшилась у 18,7% детей. Выраженность сухожильных рефлексов (СХР) уменьшилась у 9 пациентов первой группы, 8 – второй, 4 – третьей, 9 детей четвертой, 6 - контрольной группы. Мышечный тонус уменьшился на 9 баллов у детей в первой группе, на 12 - во второй, на 23 - в третьей, на 22 - в четвертой, на 5 - в контрольной (табл. 2). По данным реоэнцефалографии в 1 группе отмечено улучшение кровенаполнения по FM и ОМ отведениям справа и слева. Сосудистый тонус практически не изменился. Индекс венозного оттока улучшался недостоверно. Во 2 группе в отведении ФМ реографический индекс увеличился на 11% и в отведении ОМ – на 17%. Сосудистый тонус значительно снизился в отведении ОМ с 76,9 до 71,6%. Венозный отток улучшился незначительно. В 3 группе кровенаполнение во фронто-мастоидальном отведении справа увеличилось на 12%, слева - на 41%. В отведении ОМ реографический индекс также достоверно увеличился. Сосудистый тонус снизился с 72,4 до 67,8%, венозный отток улучшился в обоих отведениях с 37,9 до 31,8%. В 4 группе величина пульсовой волны увеличилась в отведениях FM и ОМ, реографический индекс справа увеличился на 20%, слева на 50%. Сосудистый тонус достоверно нормализовался с 74,1 до 63,7%. Скорость распространения пульсовой волны удлинялась, в среднем на 10 мл/с. Венозный отток не изменялся. В контрольной группе кровенаполнения уменьшилось на 30%, вместе с тем снизился спазм сосудов в затылочно-мастоидальном отведении с 74,5 до 68%, венозный отток улучшился с 29,9 до 36,5%.

Динамика электромиографических показателей в зависимости от применяемого лечебного комплекса

По	казател	И		1 ΛK	2 /JK	3 AK	4 ΛK	контроль
			ДО	310±30,108	318,66±50,586	305±30,586	305,00±33,586	301,0±34,517
		dex	после	390±32,304*	394±49,240	394±29,240*	394,00±30,240	342,66±32,049
	Ампл.		ДО	318±37,303	333,5±30,222	376,45±30,222	306,45±30,222	324,33±29,638
Сгибатели		sin	после	361,33±44,823	357±44,297	374±44,297	374,00±34,297*	343,0±27,758
кисти		,	до	167,93±10,152	171,128±10,780	171,213±10,78	171,213±10,780	178,109±10,157
	Част.	dex	после	183,97±9,858	182,667±10,476	181,277±10,47	181,277±10,476	179,468±10,014
	част.		до	161,45±7,848	168,08±7,9	164,988±7,90	164,978±7,900	168,174±8,032
		sin	после	172,71±8,774	178,15±9,496	173,227±9,496	173,277±9,496	172,543±7,969
			до	319,21±18,974	327,57±19,053	317,94±19,053	317,94±19,053	318,5±17,492
	Ампл.	dex	после	356±32,109	380±22,807*	339,0±33,807	339,00±33,807	320,0±20,957
	Ампл.		до	324±21,154	343,67±22,075	341,5±22,075	341,50±12,015	353,0±19,156
Разгибатели		sin	после	369±26,917	380±28,032	379,67±28,032	379,67±18,012*	369,0±20,821
кисти	Част.	dex	до	261,41±10,51	278,33±11,134	260,5±11,134	260,50±11,134	264,27±9,947
			после	293±11,926*	286±12,883	278±12,883	278,00±12,883	299,0±11,536*
		sin	до	275,84±12,393	285±12,862	276,06±12,862	276,06±12,862	280,02±11,693
			после	280,93±12,078	298,26±13,738	272,11±13,738	272,11±13,738	283,11±12,131
	Ампл.	dex sin	до	197,04±16,736	209,93±16,694	191,75±16,694	191,75±16,694	192,02±15,568
			после	205,81±15,380	222,75±15,878	240,06±15,878*	240,06±15,878*	210,02±15,921
			до	185,1±18,128	184,51±16,0	173,22±16,0	173,22±16,000	176,87±15,738
Сгибатели			после	215,89±20,689	213,87±18,541	264,88±18,541*	264,88±18,541*	204,1±16,848
стопы	Част.	dex	до	121,24±15,801	130,24±14,809	110,14±14,809	110,14±14,809	120,36±15,315
		uex	после	132,25±15,410	146,05±14,497	125,67±14,497	125,67±14,497*	132,19±15,106
		sin	до	108,77±14,008	114,74±13,626	100,45±13,626	100,45±8,626	108,14±13,418
			после	131,35±14,909	146,23±15,305	129,43±15,305	129,43±9,305	139,9±15,168
		dex	до	161,26±11,672	156,84±11,245	157,89±11,245	157,89±11,245	160,55±11,118
	Ампл.	uex	после	172,92±10,04	171,31±9,177	167,98±9,177	167,98±9,177*	167,22±8,98
Разгибатели стопы			до	167,61±10,286	163,98±10,286	165,31±10,286	165,31±9,186	167,51±9,745
		sin	после	193,71±11,544	193,51±11,722*	190,04±11,722	190,04±9,722*	193,85±11,211*
		dex	до	110,62±16,094	105,67±14,758	104,93±14,758	104,93±8,050	101,28±14,431
	Част.	uex	после	136,23±15,827	136,25±15,201	126,97±15,201	126,97±9,201*	126,39±14,259
	Tacr.		до	109,34±12,627	107,17±19,743	119,74±19,743	119,74±9,430	108,34±16,391
		sin	после	147,05±12,911*	149,41±18,264	149,27±18,264	149,27±9,740*	147,42±15,831*

Примчеание: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01

Динамика состояния периферического кровообращения по показателям реовазографии в 1 группе была неоднозначной: в области предплечий кровенаполнение достоверно увеличивалось с 0,110 до 122,0, в области голеней достоверного увеличения РИ не произошло. Сосудистый тонус, изменялся незначительно в области предплечий, в области голеней оставался без изменений. Во 2 группе выявлено улучшение кровенаполнения в области предплечий обеих рук: справа в 1,1 раза, слева – в 1,2. На руках улучшился венозный отток с 26,5 до 23,5%. В области голеней существенных изменений не произошло. В 3 группе кровенаполнение существенно увеличилось на руках и на ногах. Так, РИ на левом предплечье увеличился в 1,6 раза, на правом – в 2,2 раза. В области голеней: слева РИ увеличился в 1,5 раза, справа в 1,8 раза. Сосудистый тонус снизился в области левого предплечья с 73,3 до 71,4%, в области голени слева с 60,9 до 56,2%. Венозный отток не изменился. В 4-й группе в области предплечий увеличилось кровенаполнение в 1,2 раза. Повышенный сосудистый тонус на руках сохранялся, на ногах был и остался в пределах нормы. Венозный отток улучшился в области предплечий и в области голеней, в среднем, с 29,9 до 23,8%. В контрольной группе кровенаполнение снизилось в большей степени на голенях в 2,5 раза. Сосудистый тонус снизился в области предплечий с 81,1 до 76,9% и голеней с 64,2 до 54,9%. Венозный отток не изменился

По данным электромиографических исследований в 1-й группе амплитуда осцилляций сгибателей кисти достоверно увеличилась: справа на 80 мкв, слева – на 43 мкв. Ам-

плитуда осцилляций разгибателей кисти также увеличилась, но в меньшей степени: справа только на 37,0 мкв, слева

Таблица 3

на 45,0 мкв. Величина осцилляций с мышцсгибателей стоп увеличивалась незначительно, справа – на 8,0 мкв, слева – на 30,0 мкв. Амплитуда осцилляций мышц-разгибателей стоп увеличивалась, в среднем, на 24,5 мкв. На электромиограммах регистрировался І тип ЭМГ до и после лечения. Динамика биогенеза мышц верхних и нижних конечностей выявила заметный сдвиг в процессе лечения только в мышцах рук. Во 2-й группе амплитуда осцилляций ЭМГ сгибателей кисти увеличилась на 76 мкв; разгибателей на 53 мкв. Амплитуда осцилляций ЭМГ с мышц голени также повысилась, но в меньшей степени: сгибателей стоп на 13 мкв; разгибатели на 15 мкв. Частота ЭМГ увеличивалась, в среднем, на 32,0 Гц. В 3 группе амплитуда осцилляций ЭМГ со сгибателей кисти увеличилась справа на 68 мкв; слева на 89 мкв. Амплитуда осцилляций с мышц разгибателей кисти существенно не изменилась. На ногах амплитуда осцилляций достоверно увеличилась с мышц-сгибателей: справа на 91 мкв, слева - на 49 мкв. В разгибателях голеней увеличилась амплитуда только справа на 25 мкв. В 4 группе амплитуда осцилляций стибателей кисти увеличилась на 109 мкв; разгибателей на 53 мкв. Заметно увеличилась амплитуда сгибателей стоп на 57 мкв и разгибателей на 34 мкв. В контрольной группе биоэлектрическая активность мышц претерпела мало изменений (табл. 3).

В 1 группе при стимуляционном электронейрографическом исследовании по Fволне было выявлено увеличение скорости

распространения возбуждения по моторным волокнам. Амплитуда М-ответа при отведении с m.abd. hallicis справа и слева увеличилась в 1,3 раза. Во 2 группе скорость распространения импульсной волны по n.medianus и n.tibialis увеличилась, соответственно, с 61,8 до 62,3 и 45,9 до 46,6 м/с. Амплитуда М-ответа увеличилась с обеих исследуемых мышц, в среднем, на 3 мкв. Величина латентности F-ответа существенно не изменилась. В 3, 4 и контрольной группах показатели скорости распространения импульсной волны с n.medianus, n.tibialis и латентность М- и F-ответа не менялись.

Анализ основных параметров биоэлектрической активности мозга в 1 группе выявил увеличение регулярного альфа-ритма с 12 до 17%. Низкоамплитудный тета-ритм снизился с 25 до 10%. Отмечалось увеличение частоты аритма, значительное увеличение амплитуды и частоты βритма. Исчезла пароксизмальная активность у 5 детей; эпилептическая активность не регистрировалась у 4 из 6. Появилась реакция ответа на функциональные пробы у 52 вместо 32% до лечения. Во 2-й группе уменьшилось число энцефалограмм с дизритмией с 20 до 8 и достоверно увеличилось с тета- и бета-волнами: с 10 до 22. Также значимо уменьшилось число ЭЭГ с пароксизмальной активностью с 18 до 10. В 3 группе биоэлектрическая активность головного мозга практически не изменялась, так  $\alpha$ -ритм регистрировался до лечения у 8 детей, после лечения у 9, и попрежнему он был низкоамплитудный. β-ритм сохранился у 6,  $\theta$ -ритм дополнительно появился у одного больного, у 3 (всего 15) регистрировался  $\theta$ -ритм в сочетании с  $\beta$ -волнами. Уменьшилось число электроэнцефалограмм с дизритмией с 14 до 9, значимо уменьшилось число энцефалограмм с пароксизмальной активностью с 13 до 4. На 2-х из 6 электроэнцефалограмм исчезла эпилептическая активность. Реакция ответа на функциональные пробы практически не изменилась. В 4 группе после лечения достоверно уменьшилось число энцефалограмм с дизритмичной записью (с 44 до 18%), соответственно увеличилось число энцефалограмм с θ-ритмом и в сочетании с бета-волнами. Пароксизмальная активность исчезла у 8 из 11 больных, признаки эпилептической активности не регистрировались у 1 из 6 детей. Реакция ответа на функциональные пробы появилась у 16 больных. В контрольной группе существенных сдвигов биоэлектрогенеза головного мозга не произошло. Уменьшилось число энцефалограмм с дизритмией с 15 до 9 и увеличилось на 4 - смешанного ритма, т.е. сочетание тетаи бета-волн. Пароксизмальная активность исчезла у одного ребенка из 6, эпилептическая активность - у 2 из 6. Появилась реакция ответа у 4 из 35 детей (табл. 4).

чения. Показатели реовазографии на оперированных конечностях практически не отличались от первоначальных у детей всех групп. В то же время установлено улучшение биоэлектрогенеза мышц у всех поступивших на повторное лечение, а в трех группах амплитуда осцилляций ЭМГ была достоверно повышена, они получали в комплексе подводный душ-массаж, магнитотерапию и БОС-тренинг. Отмечены положительные сдвиги электроэнцефалографических показателей у детей всех групп, но более существенны они были у детей, занимающихся БОС-тренингом.

трольной группе сохранялись полученные первоначально

результаты. Анализ электрофизиологических показателей

выявил неоднозначность их изменений. В первой, третьей и

четвертой группах кровенаполнение сосудов головного

мозга по данным РЭГ оказалось сниженным, и только во

второй и контрольной группах индекс кровенаполнения

был таким же, как и при выписке после первого курса ле-

**Выводы.** Проведенные исследования позволяют признать все используемые медицинские технологии адекватными для их применения в комплексной терапии

Таблица 4

Динамика электроэнцефалографических показателей в зависимости от лечебного комплекса

		1 группа		2 группа		3 группа		4 группа		контроль	
Показ	атель	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
		лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения
A d.a	регулярный	1	1 (2%)	3 (6%)	4 (8%)	3 (6%)	3 (6%)	1	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)
Альфа-ритм	нерегулярный	3 (6%)	3 (6%)	5 (10%)	5 (10%)	5 (10%)	6 (12%)	3 (6%)	5 (10%)	3 (6%)	4 (8%)
Бета-ритм		5 (10%)	6 (12%)	5 (10%)	7 (14%)	6 (12%)	6 (12%)	3 (6%)	6 (12%)	5 (10%)	6 (12%)
Тета-ритм		5 (10%)	6 (12%)	6 (12%)	7 (14%)	10 (20%)	11 (22%)	6 (12%)	10 (20%)	5 (10%)	5 (10%)
Тета-ритм + бета-ритм		12 (24%)	19 (38%)	10 (20%)	22 (44%)**	12 (24%)	15 (30%)	16 (32%)	19 (36%)	20 (40%)	24 (48%)
Дизритмия		25 (50%)	15 (30%)*	20 (40%)	8 (16%)	14 (28%)	9 (18%)	22 (44%)	9 (18%)**	15 (30%)	9 (18%)
Пароксизмальная активность		17 (34%)	12 (24%)	18 (36%)	10 (20%)*	13 (26%)	4 (8%)**	11 (22%)	3 (6%)**	6 (12%)	5 (10%)
Эпилептическая активность		6 (12%)	2 (4%)	6 (12%)	4 (8%)	6 (12%)	4 (8%)	6 (12%)	1 (2%)*	6 (12%)	4 (8%)
	низкая	16 (32%)	26 (52%)*	22 (44%)	29 (58%)	20 (40%)	23 (46%)	9 (18%)	25 (50%)**	13 (26%)	17 (34%)
Реакция ответа	высокая	2 (4%)	2 (4%)	-	-	3 (6%)	3 (6%)	3 (6%)	4 (8%)	2 (4)	2 (4%)
. ,	ареактивность	32 (64%)	22 (44%)*	28 (56%)	21 (42%)	27 (54%)	24 (48%)	38 (76%)	21 (42%)**	35 (70%)	31 (62%)

Примчеание: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01

После проведенного лечения в первой группе со значительным улучшением и улучшением выписано 44 ребенка; во второй, третьей и четвертой группах по 45, в контрольной группе 37 детей; с незначительным улучшением окончили лечение 5 детей первой и четвертой групп, 4 – второй и третьей и 10 детей контрольной группы; без улучшения выписан 1 ребенок в первой, второй и третьей группах, и 3 детей контрольной группы. В четвертой группе детей, окончивших лечение без улучшения, не было.

Отдаленные результаты лечения изучены у 107 детей, поступивших в отделение повторно через 6-8 месяцев. Оценивая состояние детей в отдаленные сроки, становится очевидным, что ухудшений клинической симптоматики у них не было. У большинства больных состояние оставалось стабильным, и лишь у некоторых оно продолжало улучшаться. Анализ динамики клинических проявлений заболевания показал, что она была примерно одинаковой в трех группах, за исключением четвертой, в которой назначался БОС-тренинг. У детей этой группы чаще отмечалось продолжающееся улучшение двигательных навыков и что особенно важно, достоверно улучшались внимание (с 48 до 88%) и речевая функция (уменьшалась дизартрия с 60 до 28%). Миографический БОС-тренинг, видимо, способствовал позитивным сдвигам не только в двигательной сфере, но и улучшению психофизиологических функций. В кондетей, оперированных по поводу детского церебрального паралича. Продолжающееся улучшение в отдаленном периоде является критерием необходимости повторного курортного лечения.

#### Литература

1. Бабина Л.М., Борисенко А.М. Магнитотерапия в комплексе курортного лечения детей с церебральными параличами // Врачаспирант. 2013. Т. 56. № 1.1. С. 198–203.

2. Григорьев Ю.И., Ер-

шов А.В. Некоторые аспекты изучения первичной инвалидности детей, проживающих на территории Калужской области // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. №1. С. 225–227.

- 3. Гурова Н.Ю., Бабина Л.М. Динамика клинических и нейрофизиологических показателей у детей со спастическими формами детского церебрального паралича по влиянием комплексного лечения с применением реверсивного бегущего импульсного магнитного поля. Актуальные проблемы неотложной хирургии. Пятигорск, 2005. С.337.
- 4. Пономарева С.О., Бабина Л.М. Пелоидотерапия в комплексном курортном лечении детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения головного мозга // Вопросы курортол. физитерап. и лечеб. физкультуры. 2003. № 6. С. 21–23.

### References

- 1. Babina LM, Borisenko AM. Magnitoterapiya v komplekse kurortnogo lecheniya detey s tserebral'nymi paralichami. Vrach-aspirant. 2013;56(1.1):198-203. Russain.
- 2. Grigor'ev YuI, Ershov AV. Nekotorye aspekty izucheniya pervichnoy invalidnosti detey, prozhivayushchikh na territorii Kaluzhskoy oblasti [Some aspects of primary disability of children living in the kaluga region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):225-7. Russain.
  - 3. Gurova NYu, Babina LM. Dinamika klinicheskikh i ney-

rofiziologicheskikh pokazateley u detey so spasticheskimi formami detskogo tserebral'nogo paralicha po vliyaniem kompleksnogo lecheniya s primeneniem reversivnogo begushchego impul'snogo magnitnogo polya. Aktual'nye problemy neotlozhnoy khirurgii. Pyatigorsk; 2005. Russain.

4. Ponomareva SO, Babina LM. Peloidoterapiya v kompleksnom kurortnom lechenii detey rannego vozrasta s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya golovnogo mozga. Voprosy kurortol. fiziterap. i lecheb. fizkul'tury. 2003;6:21-3.

DOI: 10.12737/5905

УДК: 616.31-006.6-071:616.316-008.8

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАКТОФЕРРИНА СЛЮНЫ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САНАЦИИ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

О.В. ИВАНОВА\*, В.М. ИВАНОВ\*\*, М.В. ШЕЙКИН\*\*

\*МУЗ Городская клиническая больница №4 г. Астрахани, пл. Заводская, 88, г. Астрахань, Россия, 414015 \*\*Государственное бюджетное учреждение Астраханской области онкологический диспансер, ул. Бориса Алексеева, 57, г. Астрахань, Россия, 414041

**Аннотация.** Цель исследования: разработать и внедрить методы прогнозирования осложнений стоматологической санации при лечении местно-распространённого рака слизистой полости рта. Санация полости рта у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта сопряжена с развитием различных осложнений, в числе которых ведущее место занимают инфекционные и геморрагические. Все это делает весьма актуальной проблему разработки методов прогнозирования этих осложнений.

Материалы и методы исследования. На основании сравнительного анализа лечения 340 больных с этой патологией нами прослежена зависимость развития осложнений в полости рта после химиолучевой терапии от показателей уровня лактоферрина слюны. Этот простой, неинвазивный метод может служить маркером патологических состояний в полости рта. Из комплекса исследуемых параметров выделены факторы риска возникновения осложнений после применения цитостатиков и лучевой терапии с последующим выведением индекса прогнозирования развития осложнений, на основании которого определялась тактика ведения каждого пациента.

Результаты. В зависимости от показателей уровня лактоферрина слюны при проведении химиолучевой терапии разработан комплекс профилактических и лечебных мероприятий, что позволило снизить количество воспалительных процессов в зоне стоматологических манипуляций с 14,1 до 2,8%, и количество кровотечений с 8,0 до 5,0%. Выводы. Уровень лактоферрина слюны может быть достоверным прогностическим признаком развития деструктивных осложнений при санации полости рта у больных, которым проводится химиолучевая терапия. Оценку вероятности развития указанных осложнений с коррекцией профилактических и лечебных мероприятий необходимо осуществлять в зависимости от величины прогностического индекса. Проведение профилактических мероприятий развития осложнений при санации полости рта у онкологических больных после комбинированного и комплексного лечения позволяет снизить количество геморрагических осложнений до 5,0%, а локальных воспалительных процессов – до 2,8%.

**Ключевые слова** :лактоферрин, санация, химио-лучевая терапия, местно-распространенный рак слизистой оболочки полости рта.

# CLINICAL SIGNIFICANCE OF SALIVARY LACTOFERRIN FOR INDIVIDUAL PROGNOSIS COMPLICATIONS AT SANATION OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH LOCALLY COMMON CANCER OF ORAL MUCOSA

O.V. IVANOVA\*, V.M. IVANOV\*\*, M.B. SHEIKIN\*\*

Astrakhan Clinical Hospital N 4, pl. Factory 88, Astrakhan, Russia, 414015 Oncologic Dispensary of Astrakhan region, Str. Boris Alexeev, 57, Astrakhan, Russia, 414041

**Abstract.** Purpose of the investigation is to develop and introduce the methods of prognosis complications of oral sanitation at the treatment of the patients with locally common cancer of oral mucosa. Sanitation of oral cavity in patients with locally common cancer of oral mucus membrane is connected with development of various complications among which infections and hemorrhages play a leading part. It determines problem of development of methods of forecasting of these complications as relevant.

Material and methods: Based on a comparative analysis of 340 patients with above pathology the authors have traced dependence between the development of complications in oral cavity after chemical and radial therapy and levels of lactoferrin (LF) in saliva. This simple and non-invasive method can be as a marker of pathological states in oral cavity. Among the complex of the parameters the authors have studied risk factors of complications after the use of the cytostatics and radial therapy with resulting index of prognosis (IP) for development of complications. Based on the index of prognosis individual tactics of treatment was determined.

Results: Depending on the saliva levels of lactoferrin in patients receiving chemo- and radial therapy a complex of prophylactic and curable measures was developed, which allowed to decreasing the number of inflammatory processes in a zone of dental procedures from 14,1 to 2,8% and the number of bleedings from 8,0 to 5,0%.

Conclusions. Level of LF in saliva can be considered as valid prognostic marker of the development of destructive complications while oral sanitation in patients received chemo- and radial therapy. Assessment of the probability of these complications with correc-

tion of preventive and therapeutic measures should be implemented depending on the prognostic value of the index. Prevention activities for development of complications in sanitation of oral cavity in cancer patients after combined and complex treatment can reduce the number of hemorrhagic complications to 5.0%, and the local inflammatory processes to 2.8%.

Key words: lactoferrin, sanitation, chemo- and radial therapy, locally common cancer of mucosa of oral cavity.

Лечение местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта даже в ранних стадиях заболевания является сложной проблемой клинической онкологии [1,2,4,7]. Воздействие ионизирующего облучения и химиотерапии на ткани ротовой полости нередко приводит к развитию мукозита с вовлечением в этот процесс самой слизистой, малых и больших слюнных желез, костных структур с обязательными изменениями в зубах [3,5,6,8-10]. Санации полости рта у этого контингента больных сопряжена с возникновением различных осложнений, что связано как с основным заболеванием, так и последствиями комбинированного и комплексного лечения.

**Цель исследования** – разработать и внедрить в клиническую практику методы прогнозирования осложнений стоматологической санации при лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта с целью проведения адекватных профилактический и лечебных мероприятий у этого контингента больных.

Материалы и методы исследования. За период 1997-2011 г. нами проведен сравнительный анализ лечения 340 больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта в возрасте от 32 до 75 лет. Из них 90% мужчин. Преимущественное поражение передних отделов при раке слизистой оболочки дна полости рта имело место у 19,7% больных, боковых - у 11,3%, задне-боковых - у 7% и сочетанное поражение передне-боковых отделов у 62% пациентов. Опухоль преимущественно вовлекала в процесс 2 или 3 функционально-структурных отдела полости рта. Так, распространение опухоли на соседние органы при раке языка отмечено у 39,4% больных, дна полости рта - у 67,6%. У 12 из 14 больных раком альвеолярного отростка нижней челюсти имела место костная деструкция. Последняя отмечалась у 8 больных раком ретромолярной области. У всех больных диагноз подтвержден морфологически. Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у этого контингента больных проводили поиск достоверных факторов риска. Конкретную значимость каждого из выделенных прогностических критериев определяли методом интегральной оценки количественных и качественных показателей с последующей бальной оценкой их. Антигенный состав смешанной слюны иммунохимически идентичен многим сывороточным белка и взаимосвязан с ними посредством нейро-эндокринной регуляции гомеостаза как при физиологических, так и патологических состояниях в различных органах и в полости рта - в первую очередь. В связи с этим, представляется перспективным определения лактоферрина (ЛФ) слюны как маркера деструктивновоспалительных процессов. Мы обследовали образцы слюны (ротовой жидкости), взятые утром натощак. Слюну собирали в чистые стеклянные флакончики через 10 минут после полоскания кипяченой водой полости рта без применения зубной щетки, чтобы не травмировать десны и подвергали ее электрофорезу в 1% агаровом геле и иммунохимическому исследованию.

**Результаты и их обсуждение.** Сравнительный анализ лечения 340 больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта позволил выявить у 98 (28,8%) различные осложнения, в числе которых наибольшую группу составили инфекционные и геморрагические.  $\Lambda\Phi$  в смешанной слюне

контрольной группы больных (100 пациентов с другой онкологической патологией) методом иммунодиффузии в агаре обнаружено в 36% случаев в количестве до 6,0 мкг/мл. Среди больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта у всех в слюне обнаружены высокие концентрации ЛФ (от 30 до 300 мкг/мл). Причем, среди тех, у кого отмечались деструктивные процессы, как в слизистой, так и в зубах эти показатели составили от 60 до 3000 мкг/мл.

Выделение больных, получивших только цитостатики, позволило нам отметить, что все больные имели те или иные изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР) и костных структур. Клинически у всех больных был гиперпластический гингивит. У тех больных, которые получали уже раньше несколько курсов химиотерапии, отмечалась атрофия слизистой оболочки, нередко с геморрагией. Эрозивно-язвенные изменения чаще всего встретились у больных, страдающих сахарным диабетом (26,1%). Основными факторами развития инфекционных и геморрагических осложнений у онкологических больных следует считать геморрагический синдром в анамнезе, который способствовал возникновению этих осложнений в 9,8% случаев, анемия - в 8,2% случаев, нейтропения - в 10,8% случаев, сахарный диабет - в 14,9% случаев, химиотерапия с применением 5-фторурацила, метатрексата, блеомицина - в 27,8% случаев. Установлена взаимосвязь между деструктивными поражениями СОПР и количеством лейкоцитов в периферической крови больных. В значительном большинстве случаев эти осложнения проявлялись у больных, число лейкоцитов у которых не превышало 3,0×10<sup>9</sup>/л. Почти у всех больных они сопровождались болевым синдромом. У пациентов, которым была проведена лучевая терапия, наблюдалась большая выраженность основных симптомов и множественную их локализацию. Высокий и очень высокий уровень кариеса значительно превалировал в этой группе больных. А у лиц старше 60 лет, получивших лучевую терапию, он отмечен у 90% больных. У 92% больных из общего числа обратившихся за медицинской помощью, кариесом осложненной формы были поражены от 5 до 28 зубов. Лечение данной категории больных сопряжено с возможностью возникновения ряда осложнений за счет гипоксии и нарушения трофики тканей, замедленных процессов регенерации на фоне различных проявлений мукозита, снижения резистентности к инфекции и склонность к геморрагическим осложнениям. В связи с этим все больные после консультации онколога осматривались стоматологом с детальной оценкой состояния не только СОПР и зубов, но и общего статуса пациента. Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у этого контингента больных проводили поиск достоверных факторов риска. Балльная оценка факторов риска возникновения осложнений приведена в табл. 1.

Концентрация  $\Lambda\Phi$  в слюне от 2 до 60 мкг/мл нами оценена в 2 балла, от 60 до 120 мкг/мл – в 3 балла, от 120 до 180 мкг/мл – 4 балла, от 180 до 240 мкг/мл – 5 баллов, от 240 мкг/мл и выше – 6 баллов.

Анализ зависимости развития деструктивных (в т.ч. воспалительных) осложнений позволил выявить достоверную зависимость их от уровня  $\Lambda\Phi$  слюны. Так среди тех больных, у кого  $\Lambda\Phi$  бы на уровне от 240 до 3000 мкг/мл этих осложнений было в 3 раза больше, чем в группе пациентов,

у которых этот показатель варьировал на цифрах от 60 до 1200 мкг/мл. Наиболее часто осложнения развивались у пациентов старше 60 лет, что во многом обусловлено сопутствующей патологией. Среди больных с гингивитом, пародонтом осложнения возникали, чуть ли не в 2 раза чаще. Выявлена определенная зависимость развития осложнений от количества проводимых курсов химиотерапии. И чем больше было их проведено, тем большая вероятность развития осложнений. Геморрагический синдром полости рта в анамнезе приводил в 10,6% случаев к длительным кровотечениям и развитию гематом подвисочной ямки или крыловидно-нижнечелюстного пространства после проводимой анестезии.

Таблица 1

Балльная оценка факторов риска возникновения осложнений

Факторы	Баллы
1.Возраст > 60 <i>л</i> ет	1
2.Наличие стоматологической патологии:	
а)Гингивит	2
б)Пародонтит	2 1
в)Ќариес	1
3.Неблагоприятный аллергический анамнез	1
4. Кровоточивость и изъязвления	1
слизистой полости рта в анамнезе	1
5.Анемия	2
6.Нейтропения	2
7.Сахарный диабет	5
8. Низкие показатели иммунограммы	2
9. Химиотерапия с применением одного из препаратов (5 фторурацил, метатрексат, блеомицин)	1
10. Показатели лактоферрина слюны	
от 2 до 60мкг/мил	2
от 60 до 120мкг/мл	3
от 120 до 180мкг/мл	4 5
от 180 до 240мкг/мл	5
от 240 мкг/мл и выше	6
Bcero	41

В особую группу были выделены больные, которым планировалось проводить химиотерапию с включением в схему таких препаратов, как 5 фторурацил, метатрексат, блеомицин. Эта группа больных оценена в 1 балл. Сумма баллов для каждого больного являлась критерием для проведения того или иного вида профилактических и лечебных мероприятий. После выполнения полного комплекса диагностических мероприятий выводился индекс прогнозирования (ИП) возможного развития осложнений после санации полсти рта, и в зависимости от его величины намечали план профилактических и лечебных мероприятий. При ИП>4 санацию полости рта проводили после специальной подготовки больного с целью коррекции сопутствующей патологии и использования, помимо общеизвестных препаратов и методов общего и стоматологического лечения, 0,03% гипохлорит натрия, Биопарокс, Алфит. Гипохлорит натрия применялся местно в виде полоскания, а при ИП>10, вводился однократно внутривенно непосредственно до санации полости рта. Одновременно парентерально вводился один из антибиотиков с длительным сроком действия. Местное применение иммуностимулятора Алфит и аэрозольного антибиотика Биопарокс также способствовало как количества осложнений, так и более благоприятному их течению. Выраженное противовоспалительное эпителизирующее действие пантотеновой кислоты использовалось в виде препаратов Пантенол-спрей и мазь бепантен, которые снижали и болевые ощущения. Важным в лечении являлось назначение препаратов с местным иммуномоделирующим и антибактериальным действием: деринат, интерферон, иммудон, гексализ. При показателях гемоглобина <100 г\л в течение недели вводили эритропоэтин по 1 мл, через день в течение недели. А у больных с нейтропенией, до санации полости рта проводилось лечение граноцидом и иммуномодуляторами. У 10 больных нами применялся индуктор синтеза интерферона – циклоферон один раз в сутки в дозе 300 мг (2 таблетки) за 2-3 дня до санации полости рта с последующим использованием линимента циклоферона 5% местно в виде ватных турунд и смазывания слизистую оболочку десневого края 2-3 раза в день с помощью ватного тампона самими больными.

У больных с ИП>12 санацию полости рта проводили в условиях стационара, проводя совместно с онкологом коррекцию нарушенных функций. При необходимости обезболивания нескольких зон у этого контингента больных, предпочтение отдавали общей анестезии с целью профилактики развития гематом подвисочной ямки и крыловиднонижнечелюстного пространства. При ИП>5 проводили преимущественно хирургическую санацию полости рта, так как более чем у 80% больных кариозная болезнь осложнялась патологическими изменениями пародонта. Удаление зубов сопровождалось тщательным кюретажем лунок и наложением швов для профилактики кровотечения. Антибиотики вводились внутримышечно однократно за 1-2 часа до санации и в последующем продолжалось их введение в течение 2-3 дней. Зубосохраняющие операции у онкологических больных выполняли только при ИП<3, после обязательного осмотра онкологом и комплексного обследования больных.

В данном исследовании мы попытались выявить факторы риска возникновения осложнений при стоматологической санации у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и разработать на основании сочетания некоторых клинических и лабораторных данных критерии прогнозирования этих осложнений. Все это будет способствовать не только профилактике этих осложнений, но и их адекватного лечения. Была установлена зависимость инфекционных и геморрагических осложнений от показателей лактоферрина слюны. Наш анализ подтвердил зависимость биохимических изменений слюны в зависимости от процессов, происходящих в различных компонентах полости рта. Особенно это актуально для больных с нейтропенией. Этот легко выполнимый тест, конечно же, смог бы помочь в принятии решений относительно тактики при развитии осложнений в более короткие сроки. Но это возможно только при оценке совокупности клинических и лабораторных данных. Несмотря на это, полученные результаты свидетельствуют о перспективности иммунохимического исследования лактоферрина и других острофазовых белков и ферментов в смешанной слюне не только при оценке состояния здоровья населения и скрининге, а также в контроле лечения заболеваний других органов и систем.

Анализ результатов санации полости рта после проведения комплекса мероприятий по прогнозированию осложнений с последующим проведением профилактических и лечебных мероприятий при стоматологической санации у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта позволил нам отметить снижение количества кровотечений с 8,0 до 5,0%, локальных воспалительных процессов в зоне стоматологической манипуляции сроком от 1 до 3 суток после лечения с 14,1 до 2,8% (р<0,05). Учитывая вышеизложенное не исключено, что в стандарты обследования онкологических больных будет включено определение лактоферрина слюны, как не инвазивного и достаточно чувствительного теста воспалительных процессов у онкологических больных.

#### Выводы:

1. Уровень ЛФ слюны может быть достоверным про-

гностическим признаком развития деструктивных осложнений при санации полости рта у больных, которым проводится химиолучевая терапия.

- 2. Всем больным с местно-распространенным раком слизистой полости рта целесообразно определение прогностического индекса развития осложнений при любых стоматологических манипуляциях.
- 3. Оценку вероятности развития указанных осложнений с коррекцией профилактических и лечебных мероприятий необходимо осуществлять в зависимости от величины прогностического индекса.
- 4. Проведение профилактических мероприятий развития осложнений при санации полости рта у онкологических больных после комбинированного и комплексного лечения позволяет снизить количество геморрагических осложнений до 5,0%, а локальных воспалительных процессов до 2,8%.

#### Литература

- 1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002. М.: ММА, 2004. 254 с.
- 2.Химиолучевое лечение больных с местнораспространенным раком органов полости рта и ротоглотки / Карасева В.В. [и др.] // «Российская онкология». 2000. №4. С. 21–23.
- 3. Эпидемиология рака слизистой оболочки полости рта и состояние онкологической помощи населению с данной патологией в Российской Федерации / Подвязников С.О. [и др.] // Материалы научн. конф. «Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта», Самара М., 2011. С. 42.
- 4. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) / Buentzel J. [et al] // Radiotherapy and oncology. 2004. Vol. 73(1). P. 716.
- 5. Effects of lapatinibmonotherapy: result of a randomized phase II study in therapy- naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / Del Campo J.M. [et al] // Br. J. Cancer. 2011. Vol.105(5). P.618–627.
- 6. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher rates / Fan E.I. [et al] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 77(4). P.1024–1029.
- 7. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy a multicenter randomized trial. Update at 5 years / Falli C. [et al] // Radiotherapy and oncology. 2004. Vol.73(1). P. 676.
- 8. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in

- young adults / Kies M.S. [et al] // Head Neck. 2012. Vol. 34(9). P. 1255–1262.
- 9. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and future possibility of this treatment strategy / Kirita T. [et al]// Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012. Vol. 41(4). P. 241–248.
- 10. Ord R.A. Surgical management of the N0 neck in early stage Tl-2 oral cancer; a personal perspective of early and impalpable disease // Oral Maxillofac. Surg. 2012. Vol.16(2). P. 181–188.

#### References

- 1. Davydov MI, Aksel' EM. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii i stranakh SNG v 2002. Moscow: MMA; 2004. Russian.
- 2. Karaseva VV, et al. Khimioluchevoe lechenie bol'nykh s mestno-rasprostranennym rakom organov polosti rta i rotoglotki. «Rossiyskaya onkologiya». 2000;4:21-3. Russian.
- 3. Podvyaznikov SO, et al. Epidemiologiya raka slizistoy obolochki polosti rta i sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu s dannoy patologiey v Rossiyskoy Federatsii. Materialy nauchn. konf. «Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya raka slizistoy obolochki polosti rta»; Samara Moscow; 2011. Russian.
- 4. Buentzel J, et al. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC). Radiotherapy and oncology. 2004;73(1):716.
- 5. Del Campo JM, et al Effects of lapatinibmonotherapy: result of a randomized phase II study in therapy- naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Br. J. Cancer. 2011;105(5):618-27.
- 6. Fan EI, et al. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher rates. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;77(4):1024-9.
- 7. Falli C, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy a multicenter randomized trial. Update at 5 years. Radiotherapy and oncology. 2004;73(1):676.
- 8. Kies MS, et al. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. Head Neck. 2012;34(9):1255-62.
- 9. Kirita T, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and future possibility of this treatment strategy. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012;41(4):241-8.
- 10. Ord RA. Surgical management of the N0 neck in early stage Tl-2 oral cancer; a personal perspective of early and impalpable disease. Oral Maxillofac. Surg. 2012;16(2):181-8.

УДК: 615.214.31:616.89 DOI: 10.12737/5906

### НИТРОЗИРУЮЩИЙ СТРЕСС И АПОПТОЗ НЕЙРОНОВ СА1-ЗОНЫ ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ: НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИОЦЕТАМА

И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, Т.В. КУЧЕР, Л.И. КУЧЕРЕНКО, С.А. МОРГУНЦОВА

Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского, 26, Запорожь, Украина, 69035, e-mail: <u>Ifb1914@mail.ru</u>

**Аннотация.** В результате проведенных исследований установлено, что моделирование хронической алкогольной интоксикации ежедневным внутрижелудочным введением беспородным белым крысам-самцам этанола по схеме (первые 10 дней 15% раствор этанола в дозе 4 г/кг, затем 10 дней – 15% раствор этанола в дозе 6 г/кг, затем 10 дней – 25% раствор этанола в дозе 4 г/кг) приводит к активации реакций нитрозирующего стресса и инициированию нейроапоптоза. Так, в мозге

животных после хронического введения этанола выявлено значительное повышение по сравнению с группой здоровых животных маркера нитрозирующего стресса- нитротирозина в цитозольной и митохондриальной фракциях гомогената мозга на фоне выявления молекулярных маркеров апоптоза в нейронах СА1-зоны гиппокампа (фрагментация ядер нейронов СА-1 зоны гиппокампа, повышение плотности и процента апоптически и деструктивно измененных клеток), а также депривации антиапоптических механизмов (уменьшение плотности bcl-2-позитивных нейронов в CA-1зоне гиппокампа, и снижение концентрации bcl-2 белка в гиппокампе). Курсовое назначение животным в течение 14 суток после хронической алкоголизации комбинированного нейрометаболического церебропротектора «Тиоцетам» в дозе 100 мг/кг внутрижелудочно оказывало достоверное защитное действие в отношении нейронов СА1-зоны гиппокампа. Так, назначение тиоцетама приводило к снижению уровня нитротирозина как в митохондриях, так и цитозоле мозга животных с хронической алкоголизацией по сравнению с группой нелеченных животных и с группой, которой вводили пирацетам. Введение тиоцетама экспериментальным животным приводило к достоверному снижению плотности апоптических и деструктивно измененных нейронов СА-1 зоны гиппокампа и процента апоптически измененных клеток по сравнению с группой контроля и группой животных, получавших курсом пирацетам. Курсовое назначени тиоцетама достоверно повышало плотность Bcl-2-позитивных нейронов в CA-1 зоне гиппокампа и достоверно повышало концентрацию Bcl-2 в тканях мозга экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей по такой же схеме пирацетам. Повышение экспрессии белка Bcl-2 в группе животных, получавших тиоцетам, свидетельствует об активации антиапоптотической защиты поврежденных нейронов под действием этого препарата. Мы предполагаем, что один из молекулярных механизмов нейропротективного действия тиоцетама в условиях хронической интоксикации является прерывание NO-зависимых механизмов нейроапоптоза.

Ключевые слова: тиоцетам, пирацетам, хронический алкоголизм, нейроапоптоз, гиппокапм, нитрозирующий стресс.

# NITROSORBIDI STRESS AND APOPTOSIS OF NEURONS IN THE CA1 ZONE OF THE HIPPOCAMPUS IN THE CONDITIONS OF MODELING CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION: NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF TIETEMA

#### I.F.BELENICHEV, T.V.KUCHER, L.I.KUCHERENKO, S.A.MORGUNTSOVA

Zaporozhye State Medical University, Mayakovsky av., 35, Zaporozhye, Ukraine, 69035, e-mail: Ifb1914@mail.ru

Abstract. Fulfilled researches showed that modeling of chronic alcohol intoxication by daily intragastric ethanol administration to non-pedigreed male white rats (first 10 days - 15% ethanol solution in dose 4 g/kg, next 10 days - 15% ethanol solution in dose 6 g/kg, then 10 days – 25% ethanol solution in dose 4 g/kg) leads to activation of nitrosorbidi stress reactions and initiation of neuro-apoptosis. Thus, as compared with healthy animals group, in rats' brain after chronic ethanol administration it was revealed significant increase of nitro-tyrosine (nitrosorbidi stress marker) in cytosolic and mitochondrial fractions of brain homogenate against the background of revealing of apoptosis molecular markers in hippocampal CA1 zone neurons (fragmentation of neuron's nuclei of hippocampal CA1 zone, increase of density and ratio of apoptotic- and destructive-changed cells) as well as deprivation of anti-apoptotic mechanisms (decrease of density of Bcl-2-positive neurons in hippocampal CA1 zone and decrease of Bcl-2 protein concentration in hippocampus). Subsequent 14-day intragastric administration of complex neuro-metabolic cerebro-protector Thiocetam in dose 100 mg/kg to the animals after chronic alcoholization showed significant protective effect on hippocampal CA1 zone neurons. Thus, Thiocetam administration resulted in decrease of nitrotyrosine levels in mitochondrion and in cytosol of brain of animals with chronic alcoholization as compared with untreated animals and with animals receiving Piracetam. Thiocetam administration to experimental animals led to significant decrease of density of apoptotic- and destructive-changed neurons of hippocampal CA1 zone and ratio of apoptotic-changed cells as compared with control group and animals receiving Piracetam. Course of treatment with Thiocetam increases significantly the density of Bcl-2positive neurons in CA1 zone of hippocampus and significantly increases concentration of Bcl-2 in brain tissue of experimental animals as compared with control group and animals which received Piracetam according the same schedule. The increase of Bcl-2 protein expression in animals received Thiocetam testifies to the activation of anti-apoptotic defense of damaged neurons under the influence of this preparation. We suppose that one of the molecular mechanisms of neuro-protective effect of Thiocetam in chronic intoxication is the breaking of NO-depended mechanisms of neuro-apoptosis.

 $\textbf{Key words:} \ Thiocetam, Piracetam, chronic alcoholism, neuro-apoptosis, hippocampus, nitrosorbidi stress.$ 

Алкоголизм - одна из актуальнейших социальных и медицинских проблем, стоящих перед современным обществом. В последние десятилетия в большинстве стран мира наблюдается неуклонный рост производства и потребления спиртных напитков, что вызывает глубокую озабоченность и тревогу у многих известных ученых и государственных деятелей. Возросшая доступность алкогольных напитков и снисходительное или пассивное отношение многих государств к проблеме алкоголизма привели к распространению этой болезни среди населения, особенно среди молодых людей и женщин [2,5,14]. Систематическое употребление алкоголя, даже в малых дозах, является предпосылкой возникновения и прогрессирования заболеваний всех внутренних органов, особенно чувствительна к алкоголю нервная система. Установлено, что под действием алкоголя в тканях головного мозга отмечается выраженная гиперемия,

расширение мельчайших капилляров, дистрофические изменения глиозных клеток в коре, аммониевом роге, подкорковых образованиях, гибель клеток мозжечка. Данные обстоятельства определяют особую актуальность дальнейшего исследования биохимических, молекулярных аспектов патогенеза алкоголизма, а также поиск новых высокоэффективных церебропротекторных енение в качестве нейрометаболического церебропротектора комбинированный препарат Тиоцетам [1,2,5,8,9]. Тиоцетам улучшаетлекарственных препаратов для комплексного лечения алкоголизма [1,2,8,12].С 2003 г. в Украине , а позже и в России, нашел прим энергетический метаболизм, тормозит реакции оксидативного стресса, улучшает когнитивно-мнестические функции головного мозга после мозговых инсультов, ЧМТ, гипоксической энцефалопатии [1,2,3,14]. Вышеизложенное явилось теоретическим обоснованием для экспериментальной оценки нейропротективного действия тиоцетама в условиях хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы исследования. В опытах использовали 40 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 180-220 г. и возрастом 4,5 месяцев, которые содержались в виварии при свободном доступе к пище (стандартный гранулированный корм) и воды, при естественной смене дня и ночи; животные получены из питомника ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». Все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с «Положением об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [4].

Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) вызывали ежедневным внутрижелудочным введением первые 10 дней 15% раствора этанола в дозе 4 г/кг, следующие 10 дней – 15% раствора этанола в дозе 6 г/кг, и последующие 10 дней крысам вводили 25% раствор этанола в дозе 4 г/кг. С 30 суток прекращали алкоголизацию и проводили экспериментальную терапию изучаемыми препаратами, продолжали наблюдение в течение 14 дней. Все крысы разделены на 4 группы по 10 животных в каждой:

1 группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки – Тиоцетам внутрижелудочно с помощью металлического зонда в дозе100 мг/кг;

2 группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки – пирацетам; внутрижелудочно с помощью металлического зонда в дозе 250 мг/кг 3 группа получала в течение 30 дней этанол (контроль);

4 группа – интакт (вместо этанола получала физиологический раствор).

Биохимические исследования головного мозга проводили на 45 сутки эксперимента, с этой целью животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Выделение митохондриальной и цитоплазматической фракции мозга проводили методом диференциального центрифугирования методом Мак-Ильвейна и Роднайта.

Для иммуноферментных исследований ткань головного мозга гомогенизировалась на холоде в солевой изотонической среде (0,15M KCl) при температуре +4°C с помощью стеклянного гомогенизатора в соотношении ткань – солевой раствор 1:20 [4]. Затем при температуре +4°С методом дифференциального центрифугирования на рефрижераторной центрифуге Sigma 3-30k (Германия) выделяли цитозольную и митохондриальную фракции. В митохондриальной и цитозольной фракциях головного мозга определяли содержание нитротирозина с помощью ELISA-набора NITROTYROSINE фирмы HBT, который представляет собой твердофазный энзим-связывающий иммуносорбентный набор, работающий по принципу «сендвича». Для морфологических и гистоиммунохимических исследований ткань головного мозга экспериментальных животных помещали на сутки в фиксатор Буэна и после стандартной гистологической проводки ткань заключали в парапласт X-TRA, после чего на ротационном микротоме изготовляли срезы изучаемых отделов головного мозга толщиной 5 микрон (для морфометрических исследований) и 15 микрон (для гистоиммунохимических исследований) [4,7].

Для изучения морфологии нейронов и глиоцитов срезы окрашивали для определения нуклеиновых кислот галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону.

Определяли следующие показатели:

- плотность апоптотических и деструктивно измененных нейронов как количество клеток на 1мм² площади среза;
  - клеточный состав СА-1 зоны гиппокампа в процен-

тах [10].

Для гистоиммунохимического исследования использовали метод непрямой иммунофлюоресценции. Для определения интенсивности экспрессии антиапоптического белка bcl-2 гистологические срезы выделяли из парапласта и регидрировали, трижды по 5 минут отмывали фосфатным буфером (рН=7,4) и в течение 30 минут инкубировали с 2н соляной кислотой (T=37°C). Затем в течение 24 часов инкубировали во влажной камере (T=4-6°C) с первичными поликлональными антителами кроликов IgC (1:500) bcl-2 производства Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA). После инкубации срезы четырежды по 5 минут отмывали фосфатным буфером (pH=7,4), затем в течение 1 часа (T=37°C) инкубировали с вторичными антителами козы к фрагменту IgG мыши, конъюгированными с флюоресцентным красителем (FITC) фирмы Sigma-Aldrich (кат.№ F2266). После заключительной четырехкратной отмывки фосфатным буфером (рН=7,4) срезы заключали в смесь глицеринфосфатный буфер (9:1).На флюоресцентном микроскопе Axioskop (Ziess, Germany) определяли интенсивность экспресссии bcl-2 по плотности bcl-2-позитивных клеток в срезах с помощью видеокамеры COHU - 4922 (USA) и вводили в систему цифрового анализа изображения VIDAS -386 (Kontron Elektronic, Germany).

Кроме этого, определяли количественное содержание bcl-2 белков методом иммуноблотинга. С этой целью проводилось выделение нейронов коры мозга в два этапа [4]. На первом этапе мозговая ткань дезинтегрировалась с целью получения клеточной суспензии, на втором - осуществлялось дифференциальное ультрацентрифугирование. Для приготовления белковых проб клетки собирали, отделяя их от субстрата смесью растворов трипсина и версена (1:1), трижды промывали в 10 мл холодного PBS, центрифугируя при 200 g в течение 5 мин. К клеточному осадку добавляли 100 мкл лизирующего буфера, состоящего из 20 мМ Трис-HCl, рН 7.5, 150 мМ NaCl, 0.5 % Тритона X-100, 2 мМ EDTA и 1 мМ PMSF (производство Sigma, США). Экстракты центрифугировали при 8000 g в течение 10 мин, отбирали супернатант и измеряли в нем концентрацию общего белка по методу Бредфорд (Bradford, 1976). Электрофоретическое разделение белков проводили по методу Лаэммли (Laemmli, 1970). После перенесения белков с геля на нитроцеллюлозную мембрану ее инкубировали в течение 1 ч с моноклональными антителами к bcl-2, и с вторичными антителами против иммуноглобулина (IgG) мыши, меченными пероксидазой хрена (Sigma, США).

Результаты представлены в виде выборочного среднего значения±стандартная ошибка среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% (р<0,05). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXX R712D833214SAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований было установлено, что ХАИ приводит к инициированию нитрозирующего стресса в мозге экспериментальных животных, о чем свидетельствовало повышение нитротирозина в цитозоле и митохондриях на 332% и 361% соответственно в группе контроля по сравнению с группой здоровых животных (интакт) (табл. 1).

Известно, что при повреждении нейронов головного

мозга на фоне хронической алкогольной интоксикации важную роль играет система оксида азота. Цитотоксические дериваты NO (пероксинит и ион нитрозония) модифицируют (нитрозируют или гидроксилируют) антиапоптические белки, в частности bcl-2, снижая их функции, и усиливают синтез проапоптических белков FAS и APO-1 [6,12]. Повышенная концентрация NO, а также пероксинит усиливает экспрессию каспаз, которые относятся к семейству IL-1 $\beta$ -конвертирующих протеаз, причастных к разветвлению цепи апоптоза [1,15,18].

Влияние тиоцетама на содержание маркера нитрозирующего

Интактная         27,1±0,35         7,2±0,6           Контрольная (ХАИ)         117,2±4,8         33,2±1,7           ХАИ+тиоцетам         50,1±3,2*#         12,8±1,4*#	Экспериментальные группы	Нитротирозин в цитозольной фракции головного мозга, нмоль/г белка	Нитротирозин в митохондриальной фракции головного мозга, нмоль/г белка
ХАИ+тиоцетам 50,1±3,2*# 12,8±1,4*#	Интактная	27,1±0,35	7,2±0,6
	Контрольная (ХАИ)	117,2±4,8	33,2±1,7
	ХАИ+тиоцетам	50,1±3,2*#	12,8±1,4*#
ХАИ+пирацетам 105,0±10,5 30,4±3,1	ХАИ+пирацетам	105,0±10,5	30,4±3,1

Примечание: \* – р≤0,05 по отношению к контролю; # – р≤0,05 по отношению к группе, которая получала пирацетам

Таблица 2

Влияние Тиоцетама на плотность Bcl-2-позитивных нейронов CA-1 зоны гиппокампа животных с ХАИ

Группы животных	Плотность Bcl-2-позитивных нейронов в 1 мм <sup>2</sup>
Интактная	287,8±14,0
Контрольная (ХАИ)	92,2±10,1
ХАИ+тиоцетам	167,1±14,1*#
ХАИ+пирацетам	95,1±11,5

Примечание: \*– р≤0,05 по отношению к контролю; # – р≤0,05 по отношению к группе, которая получала пирацетам

Проводимая экспериментальная терапия в течение 14 суток животных после ХАИ приводила к снижению уровня нитротирозина как в митохондриях, так и цитозоле мозга животных. Как видно из табл. 1, наибольшая депрессия этого маркера нитрозирующего стресса регистрировалась в группах, получавших тиоцетам в дозе 100 мг/кг (57% – цитозольная и 61,5% – митохондриальная фракции) по сравнению с группой нелеченных животных и с группой, которой вводили пирацетам. Полученные данные согласуются с нашими предыдущими работами, в которых показана высокая антиоксидантная активность тиоцетама [1,5,6]. Подобный эффект Тиоцетама является одним из ключевых механизмов его нейропротективного действия, так как от соотношения внутриклеточных концентраций NO и АФК зависит характер действия этих соединений на процессы, связанные с регуляцией апоптоза в нейрональной клетке. По всей видимости, тиоцетам не благоприятствует условиям накопления пероксинитрита (ONOO) в цитозоле и, особенно, в митохондриях нейронов, и тем самым тормозит NO-зависимые механизмы апоптоза, связанные с активацией киназы JNK, факторов р53 и Вах, высвобождением цитохрома С из митохондрий [1,10,13]. Так, гистоиммунохимические исследования показали, что у животных, перенесших ХАИ, плотность bcl-2-позитивных нейронов в СА-1 зоне гиппокампа была достоверно ниже, чем у крыс интактной группы (табл. 2).

В цитозольной фракции гомогената головного мозга животных после ХАИ методом иммуноблотинга был выявлен дефицит антиапоптотического белка Вс1-2. Известно, что Всl-2 защищают нейроны от гибели, вызванной активацией п NOS, повышением NO-ассоциированной нейроток-

сичности (появление избытка токсических дериватов NO) [6,10,11]. Многие клетки защищены сверхэкспрессией Bcl-2 от апоптоза, вызванного активацией iNOS [11,18,19]. Сверхэкспрессия Bcl-2 ведет к защите клеток от большинства апоптоз-индуцирующих агентов. Взаимодействие нитрозирующего стресса с членами суперсемейства Bcl-2 выражается также в том, что при действии избытка NO на клетку сильно понижается уровень внутриклеточного Bcl-2 белка, возможно, через каспаз-индуцированное расщепление или р53-зависимое подавление его экспрессии [10,13,16,17]. Проапоптотический эффект оксида азота выражается также в индуцируемом им повышении экспрессии проапоптического белка Вах [15,18,19]. Морфометрические исследования выявили в СА-1 зоне гиппокампа животных, перенесших ПА, появление апоптически и деструктивно измененных нейронов. Курсовое введение тиоцетама в течение 14 суток животным после ХАИ приводило к достоверному снижению плотности апоптических и деструктивно измененных нейронов СА-1 зоны гиппокампа на 33% и процента апоптически измененных клеток на 42% по сравнению с группой контроля и группой животных, получавших курсом пирацетам (табл. 3).

Ταδλυμα 3

Влияние Тиоцетама на плотность апоптически/деструктивно измененных нейронов СА-1 зоны гиппокампа животных с ХАИ

Экспериментальные группы	Плотность клеток на 1 мм²	Процент апоптически измененных клеток
Интактная	27,3±14,3	3,07±0,08
Контрольная (ХАИ)	181,6±38,1	27,6±0,45
ХАИ+тиоцетам	121,7±27,1*#	16,1±2,42*#
ХАИ+пирацетам	179,7±42,3	26,8±4,51

Примечание: \* – р≤0,05 по отношению к контролю; # – р≤0,05 по отношению к группе, которая получала пирацетам

Таблица 4

Влияние Тиоцетама на экспрессию белка Bcl-2 в цитозольной фракции гомогената головного мозга животных с XAИ

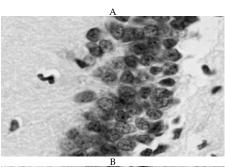
Группа животных	Общий белок, грамм	Площадь, мм²	Оптическая концентрация, усл.ед.	Оптическое содержание, усл.ед.
Интактная	4,7±0,02	58,37±1,3	0,17±0,001	7,61±0,32
Контрольная (ХАИ)	4,9±0,01	57,22±1,1	0,03±0,01	0,91±0,07
ХАИ +тиоцетам	4,9±0,01	58,77±1,2	0,12±0,002*#	4,12±0,11*#
ХАИ + пирацетам	4,8±0,01	57,32±1,3	0,03±0,01	0,92±0,08

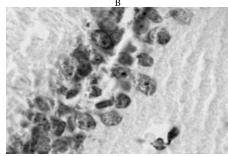
Примечание: \* – р≤0,05 по отношению к контролю; # – р≤0,05 по отношению к группе, которая получала пирацетам

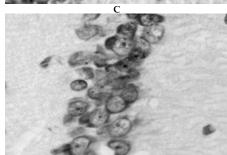
Курсовое назначение тиоцетама в течение 14-суток животным после ХАИ, достоверно повышало плотность Bcl-2-позитивных нейронов в CA-1 зоне гиппокампа на 81,5% по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей по такой же схеме пирацетам. Также нами было установлено, что курсовое введение тиоцетама достоверно повышает концентрацию Bcl-2 в тканях мозга экспериментальных животных. Повышение экспрессии белка Bcl-2 в группе животных, получавших тиоцетам, свидетельствует об активации антиапоптотической защиты поврежденных нейронов под действием этого препарата (табл. 4).

Повышение концентрации белка Bc1-2 в нейронах на фоне введения тиоцетама приводила к торможению NO-зависимых механизмов нейроапоптоза под действием хронически вводимого в организм этанола. Так, назначение тиоцетама снижало основные молекулярные маркеры нейроапотоза (фрагментация ядер нейронов CA-1 зоны гиппокампа, уменьшение плотности и процента апоптически

измененных клеток), параллельно увеличивая концентрацию антиапоптического белка Bc1-2 на фоне снижения уровня нитротирозина. По выраженности влияния на эти показатели тиоцетам достоверно превосходил пирацетам.







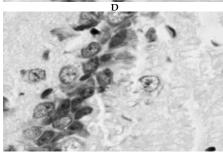
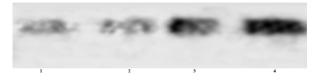


Рис. 1. Картина нейродегенерации после 30-дневной алкогольной интоксикации и последующего 14-дневного лечения (применялась окраска галоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону, увеличение х40). А – СА-1 зона гиппокампа у животных группы интакта; В – СА-1 зона гиппокампа у животных контрольной группы;

С – СА-1 зона гиппокампа у животных группы тиоцетама; D – СА-1 зона гиппокампа у животных группы пирацетама



 $\it Puc.$  2. Экспрессия белка Bcl-2 в головном мозге крыс (электрофореграмма). 1 – контроль; 2 – пирацетам; 3 – тиоцетам; 4 – интакт

Антиапоптический механизм нейропротективного

действия тиоцетама обусловлен способностью его составкомпонента (морфолиния аяюшего 3-метил-1.2.4триазолил-5-тиоацетата) тормозить реакции нитрозирующего стресса. Так, морфолиниий 3-метил-1,2,4-триазолил-5тиоацетат (тиотриазолин) нормализует сдвиги red-oxiрегуляции в условиях нитрозирующего стресса и предупреждает развитие нарушения равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК и NO, обеспечивая такие функции, как передачу клеточного сигнала через рецепторно-ионноформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и антиапоптических белков. [1,5,9,14]. Кроме того, тормозя окислительную инактивацию фактора транскрипции NF-карра В при избытке NO, тиоцетам усиливает активацию экспрессии редокс-чувствительных генов, которые необходимы для защиты клеток от токсических эффектов нитрозирующего стресса. Среди этих генов есть гены, ответственные за синтез супероксиддисмутазы и bcl-2 [1].

Таким образом, в результате проведенных исследований нами установлено, что классик ноотропной терапии – пирацетам не подавляет нитрозирующий стресс и связанный с ним нейроапоптоз вследствие ХАИ. Назначение нейрометаболического церебропротектора тиоцетама в дозе 100 мг/кг в течение 14 суток животным после ХАИ приводит к торможению нейроапоптоза в СА1-зоне гиппокампа, возможно, за счет «утилизации» цитотоксических дериватов оксида азота и подавления нитрозирующего стресса. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием для клинического применения тиоцетама в комплексной нейропротекции при алкогольной болезни.

### Литература

- 1. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. Рациональная нейропротекция. Донецк: Изд-ль Заславский А.Ю. 2009. 248 с.
- 2. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Соколик Е.П., Бухтиярова Н.В. Новые возможности лечения алкогольной болезни. Перспективы применения цереброкурина. Международный неврологический журнал. 2009. №1(29). С. 116–128.
- 3. Беленичев И.Ф., Фильянский Е.О., Павлов С.В., Бухтиярова Н.В., Кучеренко Л.И., Егоров А.Н. Влияние тиоцетама на показатели энергетического метаболизма и сопряженного с ним ГАМК-шунта в головном мозге потомства, рожденного от алкогользависимых матерей. Запорожский медицинский журнал. 2010. Том 12. №5. С. 127–130.
- 4. Беленичев И.Ф., Чекман И.С., Губский Ю.И. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов. Методические рекомендации Государственного Фармакологического Центра МЗ Украины. Киев, 2010. 81 с.
- 5. Беленичев И.Ф., Бухтиярова Н.В., Волков В.П. Фармакология: коллективная научная монография. Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. 194 с.
- 6. Беленичев И.Ф., Чекман И.С., Бухтиярова Н.В., Горбачева С.В. Тиол-дисульфидное равновесие определяющий определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга. Журнал НАМН України. 2013. Т. 19. № 1. С. 3–11.
- 7. Герштейн Л.М., Корнева И.М., Рахманова В.И. Морфохимические осбенности нейронов гиппокампа у крыс, различающихся по поведению. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 144. №12. С. 696–698.
- 8. Егоров А.Н., Беленичев И.Ф., Соколик Е.П. Состояние глутатионовой системы головного мозга пренатально

- алкоголизированных крыс на фоне курсового назначения цереброкурина и тиоцетама // Фармакология и врачебная токсикология. 2012. №. 2(27). С. 36–39.
- 9. Мазур И.А., Волошин Н.А., Беленичев И.Ф. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистых патологий. Запорожье: Печатный Мир, 2012. 300 с.
- 10. Al-Moundhri M., Nirmala V., Al-Mawaly K. Al-Moundhri M. Significance of p53, Bcl-2, and HER-2/neu protein expression in Omani Arab females with breast cancer // Pathol Oncol Res. 2011. Vol. 9. No. 4. P. 226–231.
- 11. Bassik M.C. Exercise-induced Bcl-2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis // Nature. 2012 . Vol.18.  $N_2.481(7382)$ . P. 511–535.
- 12. Belenichev I.F., Sokolik E.P. Nitrozine stress and neurological discorders in experimental alcohol intoxication and their pharmacological correction by neuropeptides // Inventi Rapid Molekular Pharmacology. 2011. №4. P. 11–18.
- 14. Belenichev I.F., Egorov A., Sokolik A. The impact of neurotrophic cerebroprotection on the expression of hsp70 in the brain of rats with prenatal chronic alcoholism // Conference: XXVIth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & XIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET Shanghai, China, May 20. 23. 2013. P.591
- 15. Ben-Neriah S. Concurrent expression of MYC and bcl-2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone // J. Clin. Oncol. 2012. Vol 1. №30(28). P. 34–52
- 16. Boghaert E.R. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets // Nat Med. 2013. Vol.19. No2. P. 220–228.
- 17. Chertin B., Rolle U., Farkas H. The role of nitric oxide in reflux nephropathy // Pediatr Surg Int. 2009. Vol. 18. P. 630-634.
- 18. Chen R.M., Tai Y.T., Chen T.G., Lin T.H., Chang H.C., Chen T.L., Wu G.J. Chen R.M. Propofol protects against nitrosative stress-induced apoptotic insults to cerebrovascular endothelial cells via an intrinsic mitochondrial mechanism // Surgery. 2013. Vol.6. №1(154). P. 58–68.
- 19. Neelam A. Role of oxidative/nitrosative stress-mediated Bcl-2 regulation in apoptosis and malignant transformation // Annals of the New York Academy of Sciences. 2010. Vol.8. N1203. P. 1–6.

#### References

- 1. Belenichev IF, Cherniy VI, Kolesnik YuM. Ratsional'naya neyroprotektsiya. Donetsk: Izd-l' Zaslavskiy A.Yu.; 2009. Russian.
- 2. Belenichev IF, Pavlov SV, Sokolik EP, Bukhtiyarova NV. Novye vozmozhnosti lecheniya alkogol'noy bolezni. Perspektivy primeneniya tserebrokurina. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal. 2009;1(29):116-28.
- 3. Belenichev IF, Fil'yanskiy EO, Pavlov SV, Bukhtiyarova NV, Kucherenko LI, Egorov AN. Vliyanie tiotsetama na pokazateli energeticheskogo metabolizma i sopryazhennogo s nim GAMK-shunta v golovnom mozge potomstva, rozhdennogo ot alkogol'zavisimykh materey. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2010;12(5):127-30. Russain.
  - 4. Belenichev IF, Chekman IS, Gubskiy YuI. Doklini-

- cheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsial'nykh neyroprotektivnykh preparatov. Metodicheskie rekomendatsii Gosudarstvennogo Farmakologicheskogo Tsentra MZ Ukrainy. Kiev; 2010. Russain.
- 5. Belenichev IF, Bukhtiyarova NV, Volkov VP. Farmakologiya: kollektivnaya nauchnaya monografiya. Novosibirsk: Izd. «SibAK»; 2013. Russain.
- 6. Belenichev IF, Chekman IS, Bukhtiyarova NV, Gorbacheva SV. Tiol-disul'fidnoe ravnovesie opredelyayushchiy opredelyayushchiy faktor rezistentnosti neyronov k nitroziruyushchemu stressu v usloviyakh ishemii mozga. Zhurnal NAMN Ukraïni. 2013;19(1):3-11. Russain.
- 7. Gershteyn LM, Korneva IM, Rakhmanova VI. Morfokhimicheskie osbennosti neyronov gippokampa u krys, razlichayushchikhsya po povedeniyu. Byul. eksperim. biologii i meditsiny. 2007;144(12):696-8.
- 8. Egorov AN, Belenichev IF, Sokolik EP. Sostoyanie glutationovoy sistemy golovnogo mozga prenatal'no alkogolizirovannykh krys na fone kursovogo naznacheniya tserebrokurina i tiotsetama. Farmakologiya i vrachebnaya toksikologiya. 2012;2(27):36-9.
- 9. Mazur IA, Voloshin NA, Belenichev IF. Tiotriazolin, tiodaron v lechenii serdechno-sosudistykh patologiy. Zaporozh'e: Pechatnyy Mir; 2012. Russain.
- 10. Al-Moundhri M, Nirmala V, Al-Mawaly K. Al-Moundhri M. Significance of p53, Bcl-2, and HER-2/neu protein expression in Omani Arab females with breast cancer. Pathol Oncol Res. 2011;9(4):226-31.
- 11. Bassik MC. Exercise-induced Bcl-2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. Nature. 2012.18;481(7382):511-35.
- 12. Belenichev IF, Sokolik EP. Nitrozine stress and neurological discorders in experimental alcohol intoxication and their pharmacological correction by neuropeptides. Inventi Rapid Molekular Pharmacology. 2011;4:11-8.
- 13. Belenichev IF, Sokolik EP, Abramov AV. Pharmacological modulation of apoptosis signaling in neurons of CA1-zone of hippocampus of rats with chronic alcohol intoxication. Innovative Journal of Medical and Health Science. 2011;1(1):12-6.
- 14. Belenichev IF, Egorov A, Sokolik A. The impact of neurotrophic cerebroprotection on the expression of hsp70 in the brain of rats with prenatal chronic alcoholism. Conference: XXVIth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & XIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET Shanghai, China, May 20. 23. 2013. R.591
- 15. Ben-Neriah S. Concurrent expression of MYC and bcl-2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J. Clin. Oncol. 2012;1(28):34-52.
- 16. Boghaert ER. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med. 2013;19(2):220-8.
- 17. Chertin B, Rolle U, Farkas H. The role of nitric oxide in reflux nephropathy. Pediatr Surg Int. 2009;18:630-4.
- 18. Chen RM, Tai YT, Chen TG, Lin TH, Chang HC, Chen TL, Wu GJ, Chen RM. Propofol protects against nitrosative stress-induced apoptotic insults to cerebrovascular endothelial cells via an intrinsic mitochondrial mechanism. Surgery. 2013;6 (154):58-68.
- 19. Neelam A. Role of oxidative/nitrosative stress-mediated Bcl-2 regulation in apoptosis and malignant transformation. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;8(1203):1-6.

УДК: 618.3/.5-06-056.52 DOI: 10.12737/5907

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИРУДОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

#### А.К. АБАКАРОВА, H.C.-M. OMAPOB

ГУ Дагестанский научный центр РАМН, пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия, 367000

**Аннотация.** Цель. Изучить влияния гирудотерапии, проводимой в прегравидарном периоде у женщин с ожирением и высоким риском развития гестоза, на состояние системы гемостаза и липидный обмен.

Материалы и методы. Основная группа (n=127) формировалась из женщин с алиментарно-конституциональным ожирением и высоким риском развития преэклампсии, получала курсы гирудотерапевтических мероприятий; группа сравнения (n=120) с алиментарно-конституциональным ожирением и контрольная группа (n=50) соматически здоровых женщин. Гирудотерапию проводили в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ. Изучение основных биохимических показателей и липидного спектра сыворотки крови проводилось стандартными методами до и в процессе лечения, кроме того, исследовались основные звенья системы гемостаза – тромбоцитарное, прокоагулянтное и звено ингибиторов свертывания крови.

Результаты. Эффективность прегравидарной подготовки пациенток выражалась в улучшении общего состояния женщин (субъективного, объективного), способствовало нормализации основных биохимических показателей и гемостазиограммы. Антикоагулянтный эффект процедур, выражался, к примеру, в нормализации показателей активированного частичного тромбопластинового времени и их стабильности в течение 9 и более месяцев после основного курса гирудотерапии. Гиперагрегация тромбоцитов с коллагеном до лечения имела место у 69,3%, после проведения гирудотерапевтических мероприятий снижалась во всех случаях до нормативных значений. К моменту наступления беременности пациенток с тяжелыми формами ожирения осталось в 2,2 раза меньше. Улучшились показатели липидограммы относительно группы сравнения: на 10,4% снизился общий холестерин, на 34,5% – липопротеидов низкой плотности, уровень триглицеридов – на 20,8%, коэффициент атерогенности снизился в 1,2 раза.

Выводы. Гирудотерапия может быть рекомендована для коррекции имеющихся у пациенток с ожирением нарушений реологических свойств крови и липидного обмена.

Ключевые слова: ожирение, гирудотерапия, прегравидарная подготовка, гиперкоагуляция, липидный обмен.

# EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF HIRUDOTHERAPY IN PREPARING FOR PREGNANCY OF THE WOMEN WITH ALIMENTARY-CONSTITUTIONAL OBESITY

### A.K. ABAKAROVA, N.S.-M. OMAROV

Dagestan Centre of science of the Russian Academy of Medical Sciences, Lenin Square, d. 1, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia, 367000

Abstract. The purpose is to study the effect of hirudotherapy in period of preparing for pregnancy the women with obesity and high risk of developing preeclampsia, on the state of hemostasis and lipid metabolism. Materials and methods. The main group (n=127) was the women with alimentary-constitutional obesity and high risk of developing preeclampsia, received courses of hirudotherapy; the comparison group (n=120) was the women with alimentary-constitutional obesity and the control group (n=50) was somatically healthy women. Hirudotherapy is carried out in accordance with the recommendations of the RF Ministry of health. The study of the basic biochemical parameters and serum lipid spectrum of blood was carried out by standard methods before and during the treatment process, there has also been the main links of hemostasis – platelet, procoagulant and link inhibitors of blood clotting. Results. The efficiency of the preparing for pregnancy in the patients resulted in improvement of general state of women (subjective and objective), contributed to the normalization in the basic biochemical parameters and blood-clotting sequences. The anticoagulant effect of procedures, for example, is manifested in normalization of the parameters of activated partial thromboplastin time and their stability for more than 9 months after the main course of hirudotherapy. Hyperaggregation of platelets with collagen to treatment occurred in 69,3%, after hirudotherapy it declined in all cases to standard values. By the time of pregnancy patients with severe obesity remained in 2,2 times less. Lipid profiles improved relative to a comparison group: total cholesterol decreased by 10.4%, low density lipoproteins – by 34.5%, triglycerides – by 20.8%, atherogenesis coefficient lowering by 1.2 times. Conclusion. Hirudotherapy can be recommended to correct the rheological properties of blood and lipid metabolism, which found out in patients with obesity.

Key words: obesity, hirudotherapy, preparing foe pregnancy, hypercoagulability, lipid metabolism.

У пациенток с ожирением наблюдаются изменения реологических свойств крови с тенденцией к гиперкоагуляции [1,5,11]. Считается, что гиперагрегация связана с нарушением транспорта липидов крови и обусловлена как увеличением атерогенных классов липопротеидов (ЛП), так и (в значительно большей степени) снижением антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [10,12]. Традиционная терапия тромболитиками дает не самые лучшие результаты, так как во-первых, традиционные протеолитики необратимо разрушают фибрин и на восстановле-

ние физиологического коагуляционного потенциала крови необходимо определенное время. Во-вторых, в 30% случаев такого лечения тромбы начинают формироваться вторично на пораженных участках эндотелия [6]. Альтернативным методом может быть гирудотерапия. Лечебный эффект оказывает слюна пиявки, содержащая более 150 полезных биологически активных веществ [3]. Наиболее изученными являются гирудин, эглин С, дестабиллаза, которые оказывают антикоагулирующее, тромболитическое, противоишемическое, противовоспалительное и иммуностимули-

рующее действие. Благодаря особому ферменту слюны пиявки – липазе, оказывающей липолитическое действие (расщепление жировых отложений), гирудотерапия является эффективным методом лечения ожирения [2]. На основании изложенного выше представляется весьма актуальным разработка новых системных методик профилактики нарушений в системе гемостаза, а также липидного обмена у пациенток с ожирением алиментарноконституционального характера, планирующих беременность и относящихся к группе высокого риска развития гестоза [7-9].

**Цель исследования** – изучить влияние гирудотерапии, проводимой в прегравидарном периоде у женщин с ожирением и высоким риском развития преэклампсии, на состояние системы гемостаза и липидный обмен.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное клинико-статистическое исследование 297 женщин репродуктивного возраста. Из них 127 женщин с алиментарно-конституциональным ожирением и высоким риском развития гестоза, получивших прегравидарную подготовку, включающую в себя сеансы гирудотерапии (ГТ) по разработанным нами индивидуальным схемам, - основная группа; 120 женщин с ожирением, высоким риском развития преэклампсии, но без прегравидарной подготовки - группа сравнения и 50 здоровых женщин - контрольная группа. При формировании групп соблюдался принцип рандомизации, однако также мы обращали внимание на наличие факторов риска развития гестоза [7-9]. Критериями включения в основную группу и группу сравнения: на основании установления у беременных женщин диагноза алиментарно-конституционального ожирения (носит семейный характер, развивается, как правило, при систематическом переедании, нарушении режима питания, недостаточной физической активности), в соответствии с принятыми критериями ВОЗ 1997 г. (ИМТ более 30,0 кг/м²), отсутствие беременности; наличие подписанного пациенткой информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения. Критерии исключения: симптоматическое ожирение, выявленное при более тщательном обследовании специалистами. С целью изучения особенностей липидного обмена исследовалось содержание общего холестерина (ОХ), ЛПВП, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП соответственно) и триглицеридов (ТГ), определялся тип гиперлипопротеинемия (ГЛП) по классификации D. Fredrickson (ВОЗ, 1970). Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле А.Н. Климова. Для оценки состояния системы гемостаза применяли методы и тесты, характеризующие ее основные звенья - тромбоцитарное, прокоагулянтное и звено ингибиторов свертывания крови. Сеансы ГТ проводили только дипломированные врачи, прошедшие специальное обучение и имеющие сертификат по ГТ [3,4]. Подбор эффективной и безопасной схемы лечения проводился строго индивидуально. Использовались методики на основе рекомендаций по применению ГТ №2002/78 (утв. Минздравом РФ 15.07.2002) и общих принципов рефлексотерапии [2-4]. Постановку пиявок осуществляли по краю правой реберной дуги, в области пупка, внутривлагалищно, на рефлекторные точки VB-12, C-7, F-2, VC-4, RP-3, TR-20, TR-3, R-2, TR-4, VB-20, G1-4, VG-20, R-1 (патент № RU (11) 2192267 (13) С1, автор Панков В.Е., от 10.11.2002г.). Полученные данные подвергались статистической обработке с применением стандартных пакетов программ прикладной статистической обработки (Microsoft Excel, Statistica 7). Использовали

следующие статистические параметры: средняя арифметическая (М); ошибка средней арифметической (m); попарный корреляционный анализ; пошаговый дискриминантный анализ на основе F-критерия Фишера. Проверку гипотез о равенстве двух средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента и критерия согласия Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 [13].

Результаты и их обсуждение. Однородность выбранных нами групп наблюдения определялась сходными критериями выбора пациенток для проведения исследования; у женщин наблюдались сходные жалобы и аналогичные изменения клинических и биохимических показателей: у пациенток основной группы и группы сравнения демонстрировались однотипные нарушения в гемостазиограммах и показателях липидного обмена. Это позволяло оценить статус пациенток до лечения и контролировать эффективность ГТ мероприятий в качестве прегравидарной подготовки женщин с алиментарно-конституциональным ожирением и высоким риском развития преэклампсии. До момента наступления беременности пациентки с ожирением основной группы наблюдались нами от 8 месяцев до 3 лет. За период наблюдения, который в среднем составил 1,8±0,03 года, нами отмечено, что использование ГТ привело к снижению веса на 10-15% (не менее чем на 8 кг), способствовало улучшению показателей липидного обмена (табл. 1). Эффективность прегравидарной подготовки пациенток к беременности выражалась в улучшении общего состояния женщин (субъективного, объективного), нормализации клинико-лабораторных, включая гемостазиологические показатели, а также показателей инструментальных методов исследования. Изначально в наших исследованиях в основной группе было 34 (26,8%) женщины с ожирением I степени, 57 (44,9%) – с ожирением II степени и 36 (28,3%) с ожирением III степени. К моменту наступления беременности пациенток с тяжелыми формами ожирения осталось в 2,2 раза меньше – 16 (12,6%). Из 34 женщин с ожирением I степени у 11-ти (треть из них) удалось снизить вес так, что ИМТ у них составил 25,7-29,4, и их можно было отнести к категории больных с избыточной массой тела, а 4 пациентки похудели настолько, что их ИМТ был ниже 24,99, т.е. фактически проблем с лишним весом они не имели. Четверти женщин с ожирением ІІ степени (24,6% из 57) удалось снизить вес до I степени ожирения. Таким образом, к началу беременности в основной группе 3,12% женщин было с нормальным весом, 8,7% – с избыточной массой тела, с ожирением I степени было 25,98%, с II степенью - 49,6%, с III степенью - 12,6%.

Пациентки предъявляли ряд неспецифических жалоб на фоне курса ГТ такие, как местная гиперемия, кожный зуд в местах приставления пиявок, которые легко купировались местными препаратами («Детский крем», бальзам «Спасатель», гель «Гирудо» и т.п.) – эти жалобы расценивались, как нормальная «пристановочная реакция». Также, 18,9% пациенток отмечали сонливость на фоне первых 1-5 процедур, 22,05% пациенток – чувство эйфории, что можно связать с улучшением микроциркуляции (в том числе и в сосудах головного мозга) и с эндорфиноподобным действием ряда веществ, содержащихся в секрете слюнных желез пиявки.

У 6,3% пациенток имело место однократное повышение температуры тела до субфебрильных цифр (37,0-37,3°С) после первых 1-3 процедур не более 1 дня, не нарушающее общее самочувствие и работоспособность, у 12,6% пациен-

ток – появление лёгкого головокружения сразу после первых 1-5 процедур. Появление головокружения можно объяснить ортостатической реакцией (поскольку в составе слюны пиявок содержатся вещества, обладающие спазмолитическим действием), гипогликемическим эффектом биологически активных веществ слюны пиявок (повышающих эндогенный биосинтез инсулина), эмоциональной реакцией на вид крови. Аллергических реакций на постановку пиявок в нашем исследовании не встречалось. Важно ещё отметить снижение частоты и тяжести заболеваемости острых респираторных заболеваний, обострений хронических инфекций.

То, что на фоне курса ГТ имела место физиологическая кровопотеря, доказывала хорошая переносимость процедур, отсутствие снижения гемоглобина и эритроцитов периферической крови (вероятно связанная с активацией гемопоэза), стабильность артериального давления, т.е. эффективность ГТ адекватно и сопоставимо контролировалась.

Выявленное в основной группе при биохимическом анализе крови до курса ГТ относительное повышение печёночных проб (относительно здоровых небеременных женщин группы контроля), после курса ГТ имели тенденцию к улучшению в 91,3±2,85% после 5-6 процедур. У пациенток с І-ІІ степенью ожирения, получивших 10-12 процедур они нормализовались в 100% случаев.

 Таблица 1

 Показатели состояния липидного обмена у пациенток

 обследованных групп на фоне проведения прегравидарной

 подготовки

Π	Іоказатель	ОХ, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ΤΓ, ммоль/л	KA
группа	ожирение I ст.	5,0±0,1	0,45±0,05	2,6±0,2**	1,44±0,03	1,28±0,01*/**	2,4±0,15**
	ожирение II ст.	5,3±0,3*	0,51±0,02*/**	2,9±0,1*/**	1,37±0,02*	1,45±0,14*/**	2,7±0,09*/**
Основная	ожирение III ст.	5,8±0,2*	0,59±0,13*	3,6±0,2'*	1,29±0,05'	1,81±0,03'*	3,4±0,11'
Ŏ	общ.	5,3±0,3**	0,50±0,02*/**	2,9±0,1*/**	1,38±0,08	1,49±0,12*/**	2,7±0,13*/**
КИ	ожирение I ст.	5,3±0,2	0,49±0,05	3,3±0,2	1,36±0,11	1,52±0,21	2,89±0,15
сравнения	ожирение II ст.	5,7±0,1	0,58±0,24	3,7±0,2	1,30±0,10	1,79±0,15	3,3±0,24
Гр. сра	ожирение III ст.	6,0±0,2	0,61±0,04	4,1±0,1	1,22±0,18	2,2±0,23	3,8±0,31
	общ.	5,8±0,1	0,59±0,02	3,9±0,3	1,30±0,24	1,8±0,09	3,3±0,10
1	Контроль	4 8+0 2	0.42+0.05	2.5+0.2	1 41+0 22	1 11+0 07	2.3+0.09

Примечание: \* –  $P_{1:3}$ <0,05 – разница достоверна в сравнении с контрольной группой; \*\* –  $P_{1:2}$ <0,05 – разница достоверна относительно группы сравнения

Изучение соотношений липидных компонентов выявило (табл. 1), что на фоне проводимой ГТ показатели липидограммы были в пределах нормы у 48,8% основной группы. Значимые изменения, демонстрирующие серьезные нарушения липидного обмена наблюдались в основном только у женщин с ожирением ІІІ степени. Относительно группы сравнения улучшились следующие показатели: на 10,4% снизился общий холестерин, на 34,5% – ЛПНП, уровень триглицеридов – на 20,8% (Р1-2<0,05). В сравнении с пациентками, не получавшими прегравидарной подготовки по разработанной нами схеме, уровень антиатерогенных фракций выше, коэффициент атерогенности снизился в 1,2 раза (Р1-2<0,05). В основной группе он равнялся 2,7±0,13, а в группе сравнения – 3,3±0,10.

Побочных эффектов процедур ГТ в виде тромбозов, тромбоэмболии, геморрагии не встречалось. Эти факты подтверждали постепенное, щадящее тромболитическое действие

секрета слюны пиявок. При этом важно отметить, что указанная динамика улучшения показателей состояния здоровья женщин с алиментарно-конституциональным ожирением проявлялась тем быстрее, чем чаще проводились процедуры ГТ. В случае более редкой периодичности процедур (1 раз в 7-10 дней), темпы снижения веса были ниже, стабилизация показателей коагулограммы и липидного обмена достигалась гораздо позднее.

Таблица 2

Состояние системы гемостаза у женщин в обследованных
группах

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контроль	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>
	Mı±mı	M2±m2	M3±m3		
Тромбоциты, ×109/л	319,1±0,14	291,7±0,23	297,3±0,3	>0,05	>0,05
Фибриноген, г/л	2,82±0,03	3,5±0,01	3,06±0,08	<0,05	>0,05
Агрег. акт-ть с коллагеном, %	36,5±0,32	42,2±0,7	35,7±1,8	<0,05	>0,05
Адгезивность тромбоцитов, %	46,5±0,24	51,5±0,28	44,2±0,25	<0,05	>0,05
Время свертывания крови, мин.	8,2±0,11	8,4±0,3	8,1±0,08	>0,05	>0,05
Тромбиновое время, с	15,8±0,08	14,3±0,04	16,2±0,03	<0,05	>0,05
Ретракция кровяного сгустка, %	56,0±0,62	55,8±0,1	56,5±0,8	>0,05	>0,05
ABP, c	67,8±0,7	72,1±0,8	64,1±0,7	<0,05	>0,05
АЧТВ, с	34,9±0,09	29,1±0,4	37,4±0,8	<0,05	>0,05
ПТИ,%	95,8±0,5	100,2±0,9	90,8±0,7	>0,05	>0,05
Активность АТ-III, %	91,7±0,44	81,5±0,1	99,6±0,02	<0,05	<0,05
Фибринолит. акт-ть с каол.	8,4±0,6'	10,4±0,71'	7,7±0,3'	<0,05	>0,05

В процессе подготовки женщин к беременности в каждом индивидуальном случае нами проверялся антикоагулянтный эффект процедур (и курса ГТ в целом). Первоначально показатели АЧТВ в основной группе в 33,9% случаев ускорялись сразу после курса ГТ (это были незначительные колебания АЧТВ в пределах нормативных значений до и после курса ГТ). Впоследствии практически в 100% случаев можно отметить нормализацию показателей АЧТВ (в пределах от 26 до 40 сек) в основной группе после курса ГТ и их стабильность в течение 9 и более месяцев после основного курса ГТ. Ускорение хронометрических показателей сразу после процедур ГТ нормализовалось через 1-2 суток, что следует учитывать при проведении контрольных анализов.

В большинстве случаев после курса ГТ отмечалась стабилизация агрегации тромбоцитов в пределах нормативных значений. В течение года наблюдения агрегация тромбоцитов при наличии поддерживающих процедур ГТ находились в пределах нормативных величин. В конечном итоге гиперагрегация тромбоцитов с коллагеном до лечения имела место в 69,3% (у 88 пациенток), после ГТ – снижалась во всех случаях до нормативных значений. Гипоагрегация тромбоцитов с коллагеном до лечения составляла 8,7% (11 случаев), после лечения – в 2,4% (3 случая). В течение года наблюдения агрегация тромбоцитов при наличии поддерживающих процедур ГТ находились в пределах нормативных величин.

В числе обследованных пациенток выраженной тромбоцитопении мы не выявили. Наоборот, количество тромбоцитов в периферической крови на фоне и после проведения курса ГТ достоверно увеличивалось. Это косвенно подтверждает наличие умеренного потребления тромбоцитов до курса ГТ. Снижения уровня эритроцитов и гемоглобина, после курса ГТ мы не обнаружили. У 53,5% женщин с ожирением основной группы на фоне ГТ отмечалось повышение абсолютного числа эритроцитов периферической крови, у 73,2% – увеличение уровня гемоглобина. В среднем по группе количество эритроцитов составило 4,3±0,05×10¹²/л, гемоглобина – 118,4±0,57 г/л (Р₁₂<0,05, Р₁₃>0,05 соответственно). Достоверных выраженных признаков аллергизации в процессе ГТ (повышение уровня эозинофилов, СОЭ) не наблюдалось. В ходе курса ГТ воспалительных изменений картины периферической крови у обследованных пациенток основной группы не отмечалось.

Выводы. Результаты исследования подтверждают положительную связь между гирудотерапией, снижением массы тела и улучшением липидного спектра у пациенток основной группы. Гирудотерапия, проводимая в прегравидарный период у женщин с алиментарноконституциональным ожирением и высоким риском развития гестоза, является эффективным методом, позволяющим существенно улучшить гемостазиологические показатели, создать благоприятные условия для зачатия и гестационной адаптации.

### Литература

- 1. Акушерство: национальное руководство / Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. [и др.] / под ред. Айламазяна Э.К. М.: ГЭОТАР-Меди, 2009. 445 с.
- 2. Геращенко Л. Все о пиявке. Гирудотерапия для разных типов людей: монография. СПб.: Питер, 2007. 256 с.
- 3. Живогляд Р.Н. Системный компартментнокластерный анализ и управление гомеостазом человека путем гирудотерапевтических воздействий: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Тула: Тульский гос. ун-т, 2005. 36 с.
- 4. Использование метода гирудотерапии в практическом здравоохранении. Методические рекомендации №2002/78: методические рекомендации / Жернов В.А., Зубаркина М.М., Карпеев А.А. [и др.] / Утверждено Минздравом РФ 15.07.2002. [Электронный ресурс]. URL: http://www.admoblkaluga.ru/upload/minzdrav/mu\_girudoter.htm (дата обращения: 10.12.2012).
- 5. Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга.– М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
- 6. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография. Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. 138 с.
- 7. Павлов О.Г. Системное влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медикосоциальных факторов на течение беременности и исход родов: дис. ... докт. мед. наук. Тула: Тульский гос. ун-т, 2006. 295 с.
- 8. Павлов О.Г. Системное исследование медикосоциальной детерминации гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16. №2. С. 135-137.
- 9. Скворцова М.Ю. Прогностические критерии развития гестоза у повторнородящих с ожирением / М.Ю. Скворцова, Т.В. Перова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2007. С. 237.
- 10. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / под ред. Макацария А.Д. М.: МИА, 2011. 1056 с.
- 11. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / Шилов А.А., Авшалумов А.С., Синицина А.С. [и др.] // Русский медицинский журнал. 2008. Т.16. №4. С. 35–39.
  - 12. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombot-

ic risk factors: basic pathophysiology // Crit. Care Med. 2010. Vol. 38(2 Suppl). P. S3–9.

13. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

#### References

- 1. Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskiy VE, et al. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. pod red. Aylamazyana E.K. Moscow: GEOTAR-Medi; 2009. Russian.
- 2. Gerashchenko L. Vse o piyavke. Girudoterapiya dlya raznykh tipov lyudey: monografiya. SPb.: Piter; 2007. Russian.
- 3. Zhivoglyad RN. Sistemnyy kompartmentno-klasternyy analiz i upravlenie gomeostazom cheloveka putem girudoterapevticheskikh vozdeystviy [dissertation]. Tula (Tula region): Tul'skiy gos. un-t; 2005. Russian.
- 4. Zhernov VA, Zubarkina MM, Karpeev AA, et al. Ispol'zovanie metoda girudoterapii v prakticheskom zdravookhranenii. Metodicheskie rekomendatsii №2002/78: metodicheskie rekomendatsi. Utverzhdeno Minzdravom RF 15.07.2002. [Elektronnyy resurs]. URL: http://www.admoblkaluga.ru/upload/minzdrav/mu\_girudoter. htm (data obrashcheniya: 10.12.2012). Russian.
- 5. Metabolicheskiy sindrom / pod red. chl.-korr. RAMN G.E. Roytberga. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Russian.
- 6. Momot AP. Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti: monografiya. Barnaul: Izd-vo Altayskogo gosudarstvennogo universiteta; 2011. Russian
- 7. Pavlov OG. Sistemnoe vliyanie nasledstvennoy predraspolozhennosti k somatopatologii i mediko-sotsial'nykh faktorov na techenie beremennosti i iskhod rodov [dissertatio]. Tula (Tula region): Tul'skiy gos. un-t; 2006. Russian.
- 8. Pavlov OG. Sistemnoe issledovanie mediko-sotsial'noy determinatsii gestoza [The system analysis of medico-social determination of gestosis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(2):135-7. Russian.
- 9. Skvortsova MYu, Perova TV. Prognosticheskie kriterii razvitiya gestoza u povtornorodyashchikh s ozhireniem. Materialy IX Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya». Moscow; 2007. Russian.
- 10. Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akusherskoginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey / pod red. Makatsariya A.D. Moscow: MIA; 2011. Russian.
- 11. Shilov AA, Avshalumov AS, Sinitsina AS, rt al. Izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2008;16(4):35-9.
- 12. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. Crit. Care Med. 2010;38(2 Suppl):S3-9.
- 13. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616.31 DOI: 10.12737/5908

#### АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОДОНТОПРЕПАРИРОВАНИЯ

А.В. ИВАЩЕНКО\* Д.В. КОНДРАШИН\*\*, А.И. БАЙРИКОВ\*, О.В. ЛАЙВА\*

"ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099 ""ФГБОУВПО «СГАУ им. академика С.П. Королёва» (национальный исследовательский университет), Московское шоссе, 34, г. Самара, Россия, 443086

Аннотация. В статье описан анатомический эксперимент с целью выявить, какой процент времени врач уделяет отдельным сегментам зубов во время операции одонтопрепарирования. В эксперименте группа врачей проводила последовательно операцию одонтопрепарирования 44 и 46 зубов, и с помощью устройства видеорегистрации производилась съёмка поля операции. Момент касания стоматологического инструмента к отдельным сегментам фиксировался звукозаписывающим устройством. После, по полученной видеозаписи и звуковой дорожке оценивалась время обработки секторов препарируемого зуба, и находилось соотношение времени обработки секторов. Данному анализу подверглись 44 и 46 зубы. В результате были получены распределения, показывающие каким частям боковой поверхности врач уделяет большее внимание во время одонтопрепарирования. В окончании статьи сделаны выводы о том, что во время одонтопрепарирования врач уделяет больше внимания наиболее доступным для глаз секторам зуба, и меньшее внимание скрытым от глаз труднодоступным участкам. Врач обрабатывает те участки боковой поверхности зуба, которые ему хорошо видны и легкодоступны, скрытые же от глаз врача боковые поверхности зуба остаются без внимания – подвергаясь меньшей обработке.

Ключевые слава: одонтопрепарирование, степень внимания.

#### ASPECTS OF MODERN METHODS OF ODONTOCERIDAE

A.V. IVASHENKO\*, D.V. KONDRASHIN\*\*, A.I. BA'RIKOV\*, O.V. LA'VA\*

\*Samara State Medical University, ul. Chapaevskaya 89, Samara, Russia, 443099 \*National S.P. Korolev Research University, Moscow highway 34, Samara, Russia, 443086

Abstract. This article describes the anatomical experiment to identify, what percentage of time the doctor pays attention particular segments of the teeth during the operation odontoceridae. In the experiment, the group of doctors conducted consistently operation odontoceridae 44 and 46 of the teeth, and by means of device for video recording was done shooting field operations. Moment of contact a dental tool to separate segments was fixed by recording device. The time of treatment sectors of dissecting tooth was estimated on the received video or sound track and the ratio of time processing sectors was found. This analysis of 44 and 46 teeth was made. As a result of the distributions were obtained, showing which parts of the lateral surface the doctor pays more attention during odontoceridae operation. The authors conclude that during odontoceridae operation the doctor pays more attention to the most accessible for the eyes sectors of the tooth, and less attention is hidden from the eyes of the inaccessible areas. The doctor treats the areas of the lateral surface of the tooth, which are visible and easily accessible. Hidden from the doctor's eyes the side surfaces of the teeth remain without attention and incur less processing.

Key words: odontoceridae, degree of attention.

Введение. Причиной досрочной потери несъемных ортопедических конструкций часто служит плохо подготовленная культя, на которую эти протезы устанавливают [2]. Современный способ подготовки зубов под протезирования заключается в механической обработке ручным инструментом зуба – одонтопрепарирование, и приведение его формы к виду, напоминающему цилиндр [1]. Задача врача во время этой операции заключается в том, что бы форма культи получилась как можно более приближенной к цилиндрической [3,4]. Так, как вся операция по одонтопрепарированию проводится вручную, то на результаты сказывается человеческий фактор – ошибки вызванные особенностью восприятия и внимания человека.

**Цель исследования** – изучить операцию одонтопрепарирования и выявить особенности её проведения, связанные с человеческим восприятием, как косвенным фактором, влияющим на результат.

Материалы и методы исследования. Для проведения эксперимента по одонтопрепарированию был выбран фантом головы человека, на которой отсутствовала имитация мягких тканей лица. На верхней и нижней челюсти

фантомного черепа были закреплены гарнитуры зубов фирмы Frasaco. С модели нижней челюсти были удалены 43, 45, 47 зубы.

Фотография фантомной головы с установленными на ней моделями верхней и нижней челюсти показаны на рис. 1.



Рис. 1. Фантом головы человека: а, б – 44,46 фантомные зубы, участвующие в эксперименте; в – фантом черепа человека

Фантомный череп был жестко закреплен к подголовнику стоматологической установки. Положение кресла

стоматологической установки высота и угол наклона спинки и подголовника были настроены в соответствии с привычным для врача положением. Череп был расположен под привычным углом для врача. Челюсти фантома были закреплены между собой и были способны раскрываться. При раскрытом положении челюстей фантомного черепа между двумя точками, расположенными на режущих краях передних резцов, было разобщение в 4,5 см.

Эксперимент снимался на видеокамеру, момент касания бора фиксировался звукоснимающим устройством и из полученной видеозаписи и звуковой дорожке делалась оценка, сколько времени врач проводил обработку каждого сектора боковой поверхности зуба. Для наглядного представления полученных в эксперименте результатов 44,46 зубы условно разделены на восемь долей.



Puc. 2. Трёхмерная модель нижней челюсти до одонтопрепарирования

Результатѕ и их обсуждение. В эксперименте участвовало три врача. В процессе эксперимента врачи уделяли различное количество времени на обработку различных секторов боковых поверхностей зубов. Среднее распределение внимания трех врачей на 44 и 46 зубы во время операции одонтопрепарирования показаны на рис. 3 и 4.

Из представленных гистограмм следует, что большую долю времени врачи уделяли обработке видимых секторов. Средняя степень внимания для восьми секторов боковой поверхности зуба составили 12,5%. Она выделена на гистограммах красной горизонтальной линией. Не доходящие до этой линии столбцы гистограммы показывают, что в соответствующих секторах внимание врачей к этому сектору зуба было меньше среднего значения. Если столбец гистограммы пересекал линию, это означало, что степень внимания к этому сектору была выше среднего.

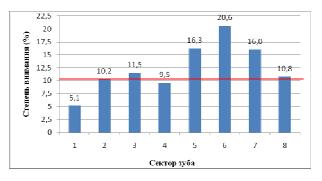


Рис. 3. Распределение времени препарирования врачом 44 зуба

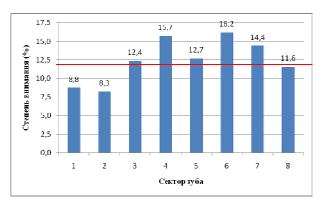


Рис. 4. Распределения времени препарирования врачом 46 зуба

Для 44 зуба гистограмма имеет ярко выраженную неравномерность, максимум внимания врачи уделяли секторам 5, 6, 7. Меньшая степень внимания для 44 зуба соответствует сектору 1 и равна 5,1%, большая степень внимания соответствует сектору 6 и равна 20,6%, таким образом, девиация степени внимания на 44 зубе равняется 15,5%.

Для 46 зуба гистограмма более равномерная, чем гистограмма 44 зуба. На гистограмме 46 зуба максимум внимания достигается на 7, 6, 5, 4 секторах. Меньшая степень внимания для 46 зуба соответствует сектору 2 и равна 8,3%, большая степень внимания соответствует сектору 6 и равна 16,2%. Девиация внимания на 46 зуб составляет 7,9%.

Можно было бы предположить, что больше времени обработки потребуют именно невидимые участки боковой поверхности зуба, в силу их труднодоступности этих областей врач потратит на них больше времени и внимания. На деле же получилась обратная картина – видимые и легкодоступные области боковой стенки зуба заняли большее время на обработку, чем труднодоступные области.

#### Выводы:

- 1. Из представленных гистограмм можно сделать вывод о том, что во время одонтопрепарирования врач уделяет больше внимания наиболее доступным для его глаз секторам зуба, и меньшее внимание скрытым от глаз труднодоступным участкам. Этот фактор носит чисто субъективный характер, врач обрабатывает те участки боковой поверхности зуба, которые ему хорошо видны и легкодоступны, а значит и видны и легкодоступны твёрдые ткани подлежащие снятию. Напротив, скрытые от глаз врача боковые поверхности зуба остаются без внимания подвергаясь меньшей обработке.
- 2. Проблемы протезирования, связанные с трудностями посадки протезов и опрокидыванию протезов в процессе эксплуатации могут быть вызваны некачественной обработкой тех участков поверхности культи, которые скрыты или труднодоступны для инструмента врача, и эти труднодоступные участки остаются без должной обработки.

### Литература

- 1. Арутюнов С.Д. Лебеденко И.Ю. Одонтопрепарирование под ортопедические конструкции зубных протезов. М.: Практическая медицина, 2007. 80 с.
- 2. Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 248 с.
- 3. Копейкин В.Н., Миргазизов М.З., Малых А.Ю. Ошибки в ортопедической стоматологии. М.: Медицина, 2002 240 с
  - 4. Иващенко А.В., Кондрашин Д.В., Лайва О.В., Ро-

тин Н.Е. Сравнительный анализ апроксимальных поверхностей зубов, получаемых после одонтопрепарирования по методике д-ра Петера Мешке (г. Вупперталь Германия) и использования устройства контроля и коррекции угловых отклонений стоматологического инструмента // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 20. №2. С.94–97.

#### References

- 1. Arutyunov SD, Lebedenko IYu. Odontopreparirovanie pod ortopedicheskie konstruktsii zubnykh protezov. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2007. Russian.
- 2. Iordanishvili AK. Klinicheskaya ortopedicheskaya stomatologiya. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Russian.

- 3. Kopeykin VN, Mirgazizov MZ, Malykh AYu. Oshibki v ortopedicheskoy stomatologii. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.
- 4. Ivashchenko AV, Kondrashin DV, Layva OV, Rotin NE. Sravnitel'nyy analiz aproksimal'nykh poverkhnostey zubov, poluchaemykh posle odontopreparirovaniya po metodike d-ra Petera Meshke (g. Vuppertal' Germaniya) i ispol'zovaniya ustroystva kontrolya i korrektsii uglovykh otkloneniy stomatologicheskogo instrumenta [Odontoceridae by the method of dr. Karl-Peter Meschke (Wuppertal, Germany) and the use of device of control and correction of angular deviations of dental instrument]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):94-7. Russian.

DOI: 10.12737/5909

УДК: [616\_006.328\_092:616.853]:612.815.1

# ИОНОТРОПНЫЕАМРАРЕЦЕПТОРЫ ГЛУТАМАТА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ГЛИОМАХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. СКОРОМЕЦ\*, В.Н. ОЧКОЛЯС\*, А.В. КОСТЮКЕВИЧ\*, А.Ф. ГУРЧИН\*\*

\*ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022 \*\*ФГБУН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, ул. Академика Павлова, 9, Санкт-Петербург, Россия, 197376

Аннотация. Цель исследования. Изучение роли АМРА рецепторов глутамата в механизмах эпилептогенеза у больных с глиомами полушарий головного мозга. Материалы и методы исслеования. Обследовано 92 больных с глиомами полушарий большого мозга. Использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата. Результаты и их обсуждение. Изучены частота и клинические особенности симптоматической эпилепсии. Изучена реакция АМРА рецепторов глутамата в зависимости от локализации, степени злокачественности опухоли и особенностей клинического течения заболевания. Заключение Проведенные в последние годы высокотехнологичные патоморфологические исследования опухолей головного мозга показали, что глиальные опухоли, по мере увеличения их степени анаплазии, начинают самостоятельно вырабатывать глутамат, обуславливая эффект эксайтотоксичности в анатомических пределах перитуморозной зоны. Подобные особенности бластоматозного роста формируют специфику клинической картины заболевания, в том числе и наличие эпилептического синдрома у данной категории больных. В представленном исследовании показано преимущественное повышение уровня аутоантител к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата у больных с глиомами, текущими с эпилептическим синдромом. При воздействии опухоли на лобную и височную доли регистрируется максимальный уровень аутоантител к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата.

Ключевые слова: глиома, эпилептический синдром, АМРА рецепторы глутамата.

# AMPA IONOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS PATHOGENESIS SYMPTOMATIC EPILEPSY IN GLIOMAS OF THE CEREBRAL HEMISPHERES

A.A. SKOROMETS\*, V.N. OCHKOLYAS\*, A.V. KOSTJUKEVICH\*, A.F. GURCHIN\*\*

\* The First State Pavlov Medical University of St. Petersburg, Str. Leo Tolstoy, d. 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022 \*\*N.P.Bechterev Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Str. Pavlov, 9, St. Petersburg, Russia, 197376

Abstract. The purpose of the research is to study the role of AMPA receptors of glutamate in the mechanisms of the development of epilepsy in the patients with gliomas of the big hemispheres of a brain. Materials and methods: 92 patients with gliomas of the big hemispheres of a brain have been examined. Immune enzyme method of semi-quantitative determination of the level of auto-antibodies to NR2A subunit of NMDA and GluR1 subunit of AMPA receptors of glutamate was used. Results: The frequency and clinical features of symptomatic epilepsy have been studied. The reaction of NMDA and of AMPA receptors of glutamate depending on localization and degree of malignance and features of clinical course of the disease, have been examined. Conclusion: A high-technology of patho-morphological research of brain tumors made in recent years has revealed that glial tumors start releasing glutamate by themselves, as their anaplasia level increases, which causes exitotoxical effect in anatomical lines of peritumoral area. Such blastomastoma growth features form specificity of clinical aspect of disease, including epileptic syndrome. It is shown dominative increase the level of auto-antibodies to GluR1 subunit of AMPA receptors of glutamate in the patients with gliomas, current with epileptic syndrome. Under the effect of the tumor on the frontal and temporal share the maximum level of autoantibodies, mainly to GluR1 subunit of AMPA receptors of glutamate is registered.

Key words: glioma, epileptic syndrome, AMPA glutamate receptors.

Частота эпилептического синдрома при опухолях головного мозга составляет от 29 до 34%. Эпилептический синдром, имевший место до оперативного лечения, сохраняется в послеоперационном периоде практически у половины всех оперированных больных, являясь одной из основных причин утраты трудоспособности [6,9].

Несмотря на значительные успехи в изучении эпилептогенеза за последнее десятилетие, теоретический и практический интерес к изучению клеточно-молекулярных механизмов развития симптоматической эпилепсии не ослабевает, а сама проблема не теряет своей актуальности. Большую роль в клеточно-молекулярных механизмах эпилептогенеза играют ионотропные АМРА (α-амино-3гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) рецепторы глутамата. Через рецепторы и сопряженные с ними ионные каналы натрия и кальция реализуется ионотропный эффект глутамата, являющегося наиболее распространенным возбуждающим нейротрансмиттером нервной системы [1,2,11]. При нарушениях физиологических механизмов выброса в синаптическую щель, транспорта и биохимической трансформации глутамата происходит активация и, при определенных патологических состояниях, последующая альтерация ионотропныхглутаматных рецепторов, которая формирует электрофизиологическую базу для возникновение пароксизмального деполяризационного сдвига мембранного потенциала, являющегося нейрофизиологической основой эпилепсии, а также приводит к запуску механизмов некроза и апоптоза нейрона [8,10].

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных с симптоматической эпилепсией опухолевой этиологии на основании изучения особенностей альтерации АМРА рецепторов глутамата в патогенезе заболевания.

Материалы и методы исследования. Обследовано 92 больных с глиомами полушарий большого мозга, проходивших обследование и лечение в клинике Института мозга человека РАН. Мужчин было 53 (57,6%), женщин 39 (42,4 %). Соотношение мужчин и женщин составило 1,35:1. Возраст больных варьировал от 19 до 84 лет. Исследуемую группу составили 58 (63%) больных, в клинической картине заболевания которых регистрировались эпилептические припадки, контрольную – 34 (37%) больных, у которых эпилептических припадков не наблюдалось. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1. Распределение больных по локализации опухолей в контрольной и исследуемой группах представлено в табл. 2.

Распределение больных с глиомами полушарий большого мозга в контрольной и исследуемой группах по полу и возрасту

Таблица 1

Возрастная группа			ольная a (n=34)		Исследуемая группа (n=58)				Всего	
(лет)	Мужч	чины	Женп	цины	Мужч	нины	Жени	цины		
(201)	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
19-30	1	4,8	1	7,7	15	46,9	9	34,7	26	28,2
31-40	4	19			8	25	5	19,2	17	18,5
41-50	4	19	1	7,7	5	15,7	4	15,4	14	15,2
51-60	6	28,6	5	38,5	2	6,2	5	19,2	18	19,6
Старше 60	6	28,6	6	46,1	2	6,2	3	11,5	17	18,5
Итого	21	100	13	100	32	100	26	100	92	100

В общей серии наблюдений у 4 (4,3%) больных была выявлена пилоцитарная астроцитома, у 22 (23,9%) – фибриллярно-протоплазматическая, у 24 (26,1%) – анапластическая, у 30 (32,6%) – глиобластома, у 3 (3,3%) – олигоденд-

роглиома, у 1 (1,1%) – анапластическая олигодендроглиома, у 7 (7,6%) – олигоастроцитома, у 1 (1,1%) – анапластическая олигоастроцитома Распределение больных по степени злокачественности опухоли в контрольной и исследуемой группах представлено в табл. 3.

Таблица 2

Распределение больных с глиомами полушарий большого мозга в контрольной и исследуемой группах по локализации опухоли

Локализация опухоли	Контро груг (n=	ппа	Исслед груг (n=	ппа	Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лобная доля	12	35,3	28	48,3	40	43,5
Височная доля	7	20,9	12	20,7	19	20,6
Теменная доля	2	5,8	6	10,3	8	8,6
Затылочная доля	1	2,9			1	1,1
Лобная и височная доли	2	5,8	4	6,9	6	6,5
Лобная и теменная доли	2	5,8			2	2,2
Височная и теменная доли	4	11,9	3	5,2	7	7,6
Височная и затылочная доли			2	3,4	2	2,2
Теменная и затылочная доли	2	5,8			2	2,2
Лобная, височная и теменная доли	2	5,8			2	2,2
Мозолистое тело с бифронтальным ростом			3	5,2	3	3,3
Итого	34	100	58	100	92	100

Таблица 3

Распределение больных с глиомами полушарий большого мозга в контрольной и исследуемой группах по гистологическому типу и степени злокачественности опухоли

Гистологический тип [7]	Степень анаплазии	Контрольная группа (n=34)		Исследуемая группа (n=58)		Bcero	
	[7]	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пилоцитарная астроцитома	I			4	6,9	4	4,3
Фибриллярно- протоплазматическая астроцитома	II	5	14,7	17	29,3	22	23,9
Анапластическая астроцитома	III	4	11,8	20	34,4	24	26,1
Глиобластома	IV	23	67,7	7	12,1	30	32,6
Олигодендроглиома	II			3	5,2	3	3,3
Анапластическая олигодендроглиома	III	1	2,9			1	1,1
Олигоастроцитома	II			7	12,1	7	7,6
Анапластическая олигоастроцитома	III	1	2,9			1	1,1
Итого		34	100	58	100	92	100

В контрольной группе преобладали больные с глиомами III и IV степеней анаплазии – 29 (85,3%) (p<0,05). В исследуемой группе соотношение больных с глиомами I-II и III-IV степеней анаплазии достоверно не разнилось – соответственно 31 (53,4%) и 27 (46,6%) больных.

В фазе клинической компенсации находилось 30 (32,6%) больных, в фазе клинической субкомпенсации – 38 (41,3%) больных, в фазе умеренной клинической декомпенсации – 22 (23,9%) больных, в фазе грубой клинической декомпенсации – 2 (2,2%) больных [3]. Достоверных различий по уровню компенсации заболевания в сравниваемых группах не выявлено.

Больные обследованы в рамках диагностического комплекса, включающего оценку соматического и неврологического статуса (n=92), КТ (n=50), МРТ с МР ангиографией (n=42), ЭЭГ (n=92), ПЭТ с 18-FDG (фтордезоксиглюкозой) и 11-С-метионином (n=32).

Для оценки степени альтерации АМРА рецепторов

глутамата использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител в периферической крови (AAT) к GluR1 субъединице AMPA рецепторов (GluR1) - "ПА-тест" [4]. Сорбция синтетического фрагмента GluR1 на поверхности полистиролового планшета позволяет избирательно извлекать аутоантитела из сыворотки крови. В качестве антигена для определения уровня ААТ в сыворотке крови использовали синтетические пептиды, соответствующие N концевой последовательности аминокислот субъединицы GluR1 AMPA (15 аминокислотных остатков), полученые методом твердофазного синтеза на NPS-400 полуавтоматическом синтезаторе (Neosystem Laboratory, Франция). Образованный комплекс антиген-антитело выявлялся с помощью вторых антител, меченных пероксидазой хрена. Уровень аутоантител к GluR1 оценивается по изменению окраски субстратной смеси, регистрируемой с помощью спектрофотометра вертикального сканирования при длине волны 492 нм. Уровень аутоантител выражали в процентах отношения оптической плотности исследуемого образца по отношению к оптической плотности образца контрольной группы. Верхний уровень ААТ определен в 110% [4]. Статистическая обработка полученных данных произведена на платформе прикладной лицензионной программы Statistica 6.0. Проведена проверка полученных данных на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Вычисляли выборочное среднее (М) среднеквадратичное отклонение (о), стандартную ошибку среднего (т). Для установления достоверности различий использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистичиски значимыми при р<0,05.

Результаты и их обсуждение. При анализе уровней ААТ к (GluR1) выявлено повышение среднего уровня этого показателя на 38-58,6% в зависимости от локализации опухоли. При этом отмечалась устойчивая тенденция к увеличению у больных уровня ААТ к (GluR1) при локализации опухоли в лобной доле как при сравнительном анализе в группах по признаку локализации опухоли в пределах 1 доли, так и в группах по признаку локализации в пределах 2 долей (р<0,05). Сравнительная оценка уровней ААТ к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата у больных исследуемой группы в зависимости от локализации опухоли представлена в табл. 4.

Средний уровень ААТ к (GluR1) в исследуемой группе больных (n=58) был выше верхней границы нормы на 51,4%. У больных с супратенториальными глиомами ІІ степени анаплазии контрольной группы (n=5) средний уровень ААТ к (GluR1) не выходил за пределы диапазона нормальных значений. У больных с супратенториальными глиомами ІІІ-ІV степени анаплазии контрольной группы (n=29) средний уровень ААТ к (GluR1) превышал верхнюю границу нормы на 48,5%. Сравнительная оценка уровней ААТ к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата у больных с супратенториальными глиомами І-ІІ и ІІІ-ІV степеней анаплазии контрольной и исследуемой групп представлена в табл. 5.

Заключение. Проведенные в последние годы высокотехнологичные патоморфологические исследования опухолей головного мозга показали, что глиальные опухоли, по мере увеличения их степени анаплазии, начинают самостоятельно вырабатывать глутамат, обуславливая эффект эксайтотоксичности в анатомических пределах перитуморозной зоны [12,13]. Подобные особенности бластоматозного роста формируют специфику клинической картины заболевания, в том числе и наличие эпилептического синдрома у данной категории больных. Реализация эффекта эксайтотоксичности в процессе бластоматозного роста через активацию и последующую альтерацию ионортропных рецепторов глутамата носит стадийный характер и зависит от степени анаплазии опухоли и ее локализации.

Таблица 4

Сравнительная оценка уровней ААТ к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата у больных исследуемой группы в зависимости от локализации опухоли (n=58)

Локализация опухоли	Уровень ААТ к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата (%)					
	M	σ	M			
Лобная доля (n=28)1	170,54	12,11	2,29			
Височная доля (n=12) <sup>2</sup>	161,75*	16,45	4,75			
Теменная доля (n=6) <sup>3</sup>	151,83* **	8,13	3,32			
Мозолистое тело с бифронтальным ростом (n=3)4	173,33	15,18	8,76			
Лобная и височная доли (n=4) <sup>5</sup>	174,50	19,47	9,73			
Височная и теменная доли (n=3)6	161,33***	7,57	4,37			
Височная и затылочная доли (n=2) <sup>7</sup>	164,50***	6,36	4,50			

Примечание: 1,2,3 – условные обозначения групп сравнения при локализации опухоли в пределах 1 доли; 4,5,6,7 – условные обозначения групп сравнения при локализации опухоли в пределах 2 долей; \* – разница достоверна по сравнению с  $^1$  (p<0,05); \*\* – разница достоверна по сравнению с  $^2$  (p<0,05), \*\*\* – разница достоверна по сравнению с  $^5$  (p<0,05)

Таблица 5

Сравнительная оценка уровней AAT к GluR1 субъединице AMPA рецепторов глутамата у больных с супратенториальными глиомами II и III-IV степеней анаплазии контрольной и исследуемой групп (n=92)

Группа сравнения	Уровень ААТ к GluR1 субъединице AMPA рецепторов глутамата (%)				
	M	σ	m		
Больные с супратенториальными глиомами исследуемой группы (n=58)1	166,52	14,21	1,87		
Больные с супратенториальными глиомами II степени анаплазии контрольной группы (n=5) <sup>2</sup>	100,60**	6,65	2,98		
Больные с супратенториальными глиомами III и IV степени анаплазии контрольной группы (n=29) <sup>3</sup>	163,38	10,84	2,012		

Примечание: 1,2,3 – условные обозначения групп сравнения;

- \* достоверно по сравнению с <sup>1,2</sup> (p<0,05);
- \*\* достоверно по сравнению с  $^{1,3}$  (p<0,05)

В условиях отсутствия достоверных различий в степени злокачественности опухоли и степени клинической компенсации заболевания, при воздействии опухоли на лобную и височную доли регистрируется максимальный уровень ААТ к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата, что может отражать неравномерное распределение глутаматных рецепторов этого типа с увеличением плотности их распределения в данных отделах головного мозга.

При глиомах I-II степени анаплазии альтерация АМРА рецепторов глутамата развивается с латентным периодом, при этом нарастание уровня ААТ к (GluR1), как критерия повреждения АМРА рецепторов, коррелирует с наличием в клинической картине заболевания эпилептических припадков. По мере увеличения степени анаплазии отмечается нарастание уровня ААТ к (GluR1). У больных с супратенториальными глиомами III и IV степени анаплазии контрольной группы (n=29) уровень ААТ к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата составил

163,38+2,01%. При высоком уровне ААТ к (GluR1) эпилептических припадков у больных этой группы зарегистрировано не было. Значительное повышение уровня ААТ к GluR1 субъединице АМРА рецепторов глутамата у больных со злокачественными глиомами отражает запуск механизмов некроза клеточных структур перифокальной зоны, реализуемых через глутамат-кальциевый каскад [5,10], который по темпу развития опережает потенциальную ирритацию мозговых структур с клиническими проявлениями в виде эпилептических припадков.

#### Литература

- 1. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А. Роль глутаматных рецепторов в механизмах формирования эпилепсии // Нейрохимия. 2001. Т. 18. № 1. С. 19–29.
- 2. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата.  $\Lambda$ .: Наука, 1989. 279 с.
- 3. Лихтерман  $\Lambda$ .Б. Клиническая диагностика опухолей больших полушарий головного мозга. М.: Медицина, 1976. 187 с.
- 4. Дамбинова С.А. Пат. 2112243 Российская Федерация, МПК6G01N33/53, C12Q1/04, A61K39/00. Набор "ПА-тест" для диагностики неврологических заболеваний. № 95120299/13; заявл. 29.11.1995; опубл. 27.05.1998, Бюл. № 6.
- 5. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Eds. by Siegel G.J. et al.  $5^{th}$  ed. N. Y.: Raven press, 1994. P. 867–884.
- 6. Carson B., Brem H. Neurological Surgery // JAMA. 1990. Vol. 263. N 19. P. 2658–3659.
- 7. WHO Classiffication of Tumors of the Central Nervous System (2007) // Louis D.N., Ohgaki H., Wistler O.D. [et al.]. Geneva: WHO Press, 2007.
- 8. National survey of patterns of care for brain-tumor patients / Mahaley M.S. Mettlin C., Natarajan N. [et al.] // Journal of Neurosurgery. 1989. Vol. 71 (6). P. 826–836.
- 9. Matsumoto H., Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations // Experimental Neurology. 1964. № 9. P. 286–304.
- 10. Olney J.W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // Journal Neural Transmission. Supplementa— Springer. 1994. Vol. 43. P. 47–51.
- 11. Said S.I. Glutamate receptors and asthmatic airway disease // Trends in Pharmacological Science. 1999. Vol. 20. N 4. P 132–135
- 12. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy // Oncotarget. 2011. No 2. P. 823–824.

13. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas / Takano T., Lin J.H., Arcuino G. [et al.] // Nature Medicine. 2001. N 7(9). P.1010–1015.

#### References

- 1. Granstrem OK, Dambinova SA. Rol' glutamatnykh retseptorov v mekhanizmakh formirovaniya epilepsii. Neyrokhimiya. 2001;18(1):19-29. Russian.
- 2. Dambinova SA. Neyroretseptory glutamata. L.: Nauka; 1989. Russian.
- 3. Likhterman LB. Klinicheskaya diagnostika opukholey bol'shikh polushariy golovnogo mozga. Moscow: Meditsina; 1976. Russian.
- 4. Dambinova SA, inventors; Nabor "PA-test" dlya diagnostiki nevrologicheskikh zabolevaniy. Russian Federation patent RU 2112243. 1998. Russian.
- 5. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Eds. by Siegel G.J. et al. 5th ed. N. Y.: Raven press; 1994
- 6. Carson B, Brem H. Neurological Surgery. JAMA. 1990;263(19):2658-3659.
- 7. Louis DN, Ohgaki H, Wistler OD, et al. WHO Classiffication of Tumors of the Central Nervous System (2007). Geneva: WHO Press; 2007.
- 8. Mahaley MS, Mettlin C, Natarajan N, et al. National survey of patterns of care for brain-tumor patients. Journal of Neurosurgery. 1989;71(6):826-36.
- 9. Matsumoto H, Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. Experimental Neurology. 1964;9:286-304.
- 10. Olney JW. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity. Journal Neural Transmission. Supplementa—Springer. 1994;43:47-51.
- 11. Said SI. Glutamate receptors and asthmatic airway disease. Trends in Pharmacological Science. 1999;20(4):132-5.
- 12. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy. Oncotarget. 2011;2:823-4.
- 13. Takano T, Lin JH, Arcuino G, et al. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. Nature Medicine. 2001;7(9):1010-5.

УДК: 616.891-06:778.5 DOI: 10.12737/5910

# ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МИННО-ВЗРЫВНОГО РАНЕНИЯ, КАК ФАКТОР ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

С.М. КАРПОВ, Э.М. БАХАДОВА, А.Э. АПАГУНИ, А.Д. КАЛОЕВ

Ставропольский государственный медицинский университет, ул. Мира, 310, г. Ставрополь, Россия, 355017

Аннотация. Проведено клиническое и нейрофизиологическое обследование 78 пострадавших после перенесенной минно-взрывного ранения (МВР), среди которых было 75 мужчин и 3 женщины. 1-ю группу составили больные с МВР в сочетании с черепно-мозговой травмой легкой степени и сопутствующими осложнениями – 51 (65,4%) пациент. 2-ю группу больные с МВР с периферическим поражением (ампутацией конечности) – 27 (34,6%) пациентов. Основное число больных приходится на возраст 30-40 лет (69,2%). Исследование выявило неврологические изменения, которые характеризовались проявлением общемозгового синдрома, церебральной симптоматики, эписиндрома, синдрома вегетативной дистонии и их сочетанием. Среднее количество сопутствующих симптомов вегетативной дисфункции у больных 1-й и 2-й групп было

достоверно (p<0,05) выше относительно контрольной группы. Важно отметить, что при изучении состояния вегетативной нервной системы выявленные нами надсегментарные расстройства отличались полисистемностью и высокой степенью выраженности вегетативной дисфункции, с достоверным (p<0,05) отличием от показателей контрольной группы.

Были выявлены нарушения в психоневрологической сфере и срыв механизмов адаптации в виде повышения уровня астении и тревоги. Наиболее выраженными, данные изменения были отмечены у больных с минно-взрывным ранением и черепно-мозговой травмой. Выявленная дисфункция вегетативной нервной системы в большинстве случаев приводила к повышению риска дезадаптации, что дополнительно усиливало проявления психопатологических нарушений.

Ключевые слова: минно-взрывное ранение, тревожность, депрессия, астения.

#### LONG-TERM CONSEQUENCES OF MINE EXPLOSIVE WOUNDS AS A FACTOR FOR NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

#### S.M.KARPOV, E.M. BAHADOVA, A.E. APAGUNI, A.D. KALOEV

Stavropol State Medical University, Department of Neurology, Mira str., 310, Stavropol, Russia, 355017

Abstract. The clinical and neuropsychological examination of 78 victims after suffering mine explosive wounds (MEW), which included 75 men and 3 women, was carried out. The 1st group consisted of the patients with MEW in combination with traumatic brain injury mild and accompanying complications – 51 (65,4%) patients; the 2nd group was the patients with MEW with peripheral lesion (limb amputation) – 27 (34,6%) patients. The basic number of patients were age 30-40 years (69,2%). The study identified the neurological changes that showed by the manifestation of brain syndrome, cerebral symptomatic, epilepsy syndromes, vegetative dystonia syndrome and its combinations. Average number of associated symptoms of vegetative dysfunction in the patients of the 1st and 2nd groups were significantly (p<0,05) higher relative to the control group. The authors note that the study of the vegetative nervous system identified supra-segmental disorders differed by poly-consistency and a high degree of expressiveness of vegetative dysfunction, with a significant (p<0,05) difference from the parameters of the control group. Disorders in the mental sphere and the failure of adaptation mechanisms in the form of increase of the level of fear and anxiety were identified. The most pronounced changes were observed in patients with MEW and brain injury. Identified dysfunction of the autonomic nervous system in most cases led to an increased risk of desadaptation, which further intensified manifestations of psychopathological disorders.

Key words: mine-explosive wound, anxiety, depression, asthenia.

Введение. За последнее десятилетие рядом авторов [2,3,5,7,8] было справедливо отмечено значительное увеличение психоневрологических нарушений у больных, перенесших минно-взрывное ранение (МВР). В этой связи у больных с МВР в отдаленном периоде часто отмечаются трудности социальной и трудовой адаптации [6,9,10], проявляющиеся нарушением гармоничности межличностных отношений и социального статуса. Данные обстоятельства нередко приводят больных к депрессивным состояниям, астенизации, лабильности настроения [1,4,11]. В этой связи существует потребность к проблеме ранней диагностики психоневрологических нарушений, которые возникают у больных в отдаленном периоде после перенесенного минновзрывного ранения.

**Цель исследования** – изучить психоневрологическое состояние в отдаленном периоде у больных, перенесших минно-взрывное ранение.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач нами проведено клиническое и нейрофизиологическое обследование 78 пострадавших после перенесенного МВР, среди которых было 75 мужчин и 3 женщины в возрасте от 30 до 48 лет (средний возраст больных 37,4±3,2 лет). Всем больным проводилось клиниконеврологическое обследование по стандартной методике, которое включало использование шкалы «Системы оценок степени нарушений движения, тонуса, чувствительности и навыков»), и шкалы, для двигательно-рефлекторной и чувствительной сфер. Возраст пострадавших и характер МВР представлен в табл. 1.

Больные были распределены на две группы, где 1 группу составили 51 (65,4%) пациент с MBP в сочетании с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) легкой степени и сопутствующими осложнениями. 2 группу составили больные с MBP с периферическим поражением (ампутацией конечности) – 27 (34,6%) пациентов. Основное число больных

приходится на возраст 30-40 лет (69,2%). В контрольную группу, сходную по возрасту, вошли 25 здоровых испытуемых.

Таблица 1

Возраст пострадавших и характер перенесенного МВР

	Число		Возраст					
Характер МВТ	пострадавших	30-35	36-40	41-45	Старше			
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		лет	лет	лет	45			
МВТ с черепно-мозговой	51	18	20	10	3			
травмой. 1-я группа	(65,4%)	(23,1%)	(25,6%)	(12,8%)	(3,8%)			
МВТ с периферическим	27	4	12	11	0			
поражением (с ампута- цией). 2-я группа	(34,6%)	(5,1%)	(15,3%)	(14,1%)	(0%)			
циеи). 2-я группа	78	22	32	21	3			
Bcero	(100,0%)	(28,2%)	(41,1%)	(26,9%)	(3,8%)			

Были изучены возможные скрытые уровни тревоги, депрессии, астении у больных, перенесшие МВР. В этой связи нами использовалась шкала Гамильтона и Бека. Использование шкалы (МГІ-20) давало возможность выявить у больных субъективную оценку астении. Подсчет баллов велся по 5 шкалам: общая астения, физическая астения, пониженная активность, снижение мотивации, психическая астения. Для определения реактивной и личностной тревожности, использовалась шкала Спилбергера, адаптированная на русский язык Ханиным Ю.Л. (1976 г).

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, с использованием достоверности по Стьюденту [12], критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным не менее р<0,05. Использовалась программа «SPSS 21».

**Результаты и их обсуждение.** Объективное клиниконеврологическое обследование позволило выявить органическую неврологическую симптоматику у больных обеих групп в виде общемозгового синдрома, церебральной микросимптоматики, эписиндрома, вегетативной дистонии и их сочетание.

Общемозговой синдром в 1 группе был установлен в 27 (52,9%) случаях, во 2 группе у 11 (40,7%) пострадавших. Данный синдром преимущественно характеризовался жалобами на головную боль, чувством утренней тошноты, на высоте головной боли – периодическая рвота, общей слабостью, быстрой эмоциональной и физической истощаемостью, снижение памяти и внимания, а так же снижение круга интересов.

Синдром рассеянной церебральной микросимптоматики в 1 группе был диагностирован в 47 (92,2%) случаях, во 2 группе у 6 (22,2%) пострадавших. В структуре данного синдрома наблюдались глазодвитательнные нарушения, недостаточность инервации VII и XII пар черепных нервов, а также вестибулярные и статоатактические расстройства. Учитывая давность МВР, данные симптомы нами были расценены, как стойкие клинические проявления.

Эписиндром в 1 группе был установлен в 5 (9,8%) случаях, во 2 группе у 2 (7,4%) больных. Было отмечено, что проявления данного синдрома возникли спустя не более 3 месяцев, после перенесенного МВР и характеризовались генерализованными эпиприступами от 1 до 3 минут. Все больные находились на диспансерном учете у эпилептолога и получали противосудорожную терапию.

Синдром вегетативной дисфункции преимущественно проявлялся в виде дистальной акрогипотермии, акроцианозом, дистальным гипергидрозом, ощущением сердцебиения, общего жара, парастезий в конечностях, которые проявлялись у больных 1 группы в 44 (86,3%) случаях, во 2 группе в 24 (88,8%) случаях. При этом количество признаков вегетативной дисфункции на одного больного составило в среднем 3,7±1,4. Среднее количество сопутствующих симптомов вегетативной дисфункции у больных 1 и 2 групп было достоверно (р<0,05) выше относительно контрольной группы. Важно отметить, что при изучении состояния вегетативной нервной системы выявленные нами надсегментарные расстройства отличались полисистемностью и высокой степенью выраженности вегетативной дисфункции, с достоверным (р<0,05) отличием от показателей контрольной группы. Следует отметить, что в большинстве случаев у больных обеих групп нами были выявлены диссомнические нарушения, которые носили различный характер по степени и качеству сна.

Другим аспектом МВР в отдаленном периоде для больных явилось проявление тревоги/тревожности. Так субъективное проявление депрессии было выявлено у 29 (50,9%) больных 1 группы, и в 22 (81,5%) случаях 2 группы. В 76,9% больные обеих групп испытывали чувство беспокойства, тревожности, а в ряде случаев чувство страха, угнетения и другой психоневротической симптоматики.

В ходе исследование нами были выявлены ряд закономерностей с проявлением функциональной астении непсихотического характера. Среди обследованных больных были выявлены основные клинические проявления в виде рассеянности, снижения настроения, плохой концентрации внимания, быстрой истощаемости при выполнении ряда заданий, связанные с умственной нагрузкой, вялость и общая слабость. Следует отметить, что данные проявления были отмечены преимущественно у больных 1 группы.

Нами была проведена оценка уровня и степени депрессии у больных с последствием MBP с

использованием шкалы Бека. Результаты исследования дали возможность оценить степень возможных депрессивных проявлений. Полученные данные указывали на повышение уровня состояния депрессии у больных обеих групп относительно контрольной группы. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели депрессии у больных в отдаленном периоде МВР и лиц контрольной группы (шкала Бека)

Уровень	(	Группа контроля				
депрессии	1 группа (n=48)	%%	2 группа (n=25)	%%	(n=25)	%%
Норма	4	8,3	3	12	21	84
Мягкая	19	39,6	11	44	3	12
Умеренная	15	31,3	7	28	1	4
Сильная	10	20,8	4	16	,	-
Максимальная	1	1	1	-	-	-

Результаты исследования указывают, что степень депрессии по Шкале Бека носила сильный характер в 20,8% случае в 1 группе, и в 16% во 2 группе. В 70% случаях в обеих группах депрессивные изменения носили умеренный и мягкий характер без четкого проявления в какой либо из групп относительно контрольной группы.

Использование шкалы Спилбергера позволило выявить повышение уровня личностной и реактивной тревоги. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели уровня личностной тревожности у больных с MBP в отдаленном периоде и контрольной группы

Уровень	Обследованные пациенты				Группа контроля	
личностной тревоги	1 группа (n=48)	%%	2 группа (n=25)	%%	(n=25)	%%
норма	5	10,3	3	12	20	80
низкая	9	18,8	11	44	4	16
умеренная	5	52,1	7	28	1	4
высокая	9	18,8	4	16	0	0

Из представленной таблицы видно, что наиболее значимые изменения уровня личностной тревоги были выявлены у больных с МВР 1 группы относительной второй и контрольной групп. Так умеренный уровень тревоги в 1 группе был выявлен в 52,1% случаев, во 2 группе этот показатель равнялся 28% (контрольная группа 16%). Необходимо отметить, что у 18% больных 1 группы был выявлен высокий уровень тревожности, во 2 группе он составил 16% (контроль 4%).

Другим критерием психического и физического состояния больных с последствием МВР может считаться наличие астении. Нами было проведено исследование по шкале субъективной оценки астении (МГІ-20), где учитывалась общая астения (ОА); пониженная активность (ПА); снижение мотивации (СМ); физическая астения (ФА); психическая астения (ПА). Результаты исследования позволили выявить разную степень астении у больных. Показатели представлены в табл. 4.

По шкале ОА общий счет у больных 1 группы варьировал от 29 до 59 баллов (средний 45,9±2,89). Во 2 группе средний балл у составил 36,4±2,71. Результаты по другим шкалам позволили отметить следующую закономерность, где нами отмечен высокий процент больных с последствиями МВР 1 группы с разной степенью астенизации по всем шкалам. Следует отметить, что во 2 группе было выяв-

лено большое количество больных с признаками психической астении (84%), что может быть объяснено невостребованностью больных в социальной среде и малой занятостью в трудовой деятельности.

Таблица 4

Показатели субъективной оценки астении по шкале (MFI-20) у больных разных групп с отдаленными последствиями МВР и контрольной группы

Исследуемые	(		ванные енты		Группа контроля	
показатели	1 группа (n=48)	%%	2 группа (n=25)	%%	(n=25)	%%
общая астения	43	89,6	19	76	5	20
пониженная активность	41	85,4	13	52	3	12
снижение мотивации	45	93,6	17	68	1	4
физическая астения	37	77,1	11	44	2	8
психическая астения	46	95,8	21	84	6	24

Заключение. Таким образом, проведенное исследование выявило неврологические изменения, которые характеризовались проявлением общемозгового синдрома, церебральной микросимптоматики, эписиндрома, синдрома вегетативной дистонии и их сочетанием. Результаты исследования выявили нарушения в психоневрологической сферы и срыв механизмов адаптации в виде повышения уровня астении и тревоги у больных в отдаленном периоде после МВР. Наиболее выраженными данные изменения были отмечены у больных с сочетанным минно-взрывным ранением с ЧМТ. Выявленная дисфункция вегетативной нервной системы в большинстве случаев приводила к повышению риска дезадаптации, что дополнительно может усиливать проявления психопатологических нарушений.

#### Литература

- 1.Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Рук-во для врачей. -4е изд. Перераб. Доп. М. ГЭОТАР Медиа, 2007. 720 с.
- 2.Бахадова Э.М., Карпов С.М., Апагуни А.Э., Апагуни В.В., Хатуаева А.А., Карпов С.М. Особенности черепномозговой травмы при минно-взрывном травматизме (обзорная статья) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №11. С. 72–75.
- 3. Белякин С.А., Егоров В.И., Лукьяненко А.В.Общие принципы лечения минновзрывных ранений  $\Lambda$ OP-органов // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332. № 11. С. 20–23.
- 4. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 208 с.
- 5. Войновский Е.А., Ковалев А.С., Войновский А.Е., Пильников С.А., Ильин В.А., Мензул В.А., Баркалев М.А. Предварительная ампутация конечностей при минновзрывной травме // Медицина катастроф. 2012. № 1. С. 38–41.
- 6. Назарова Е.О., Карпов С.М., Апагуни А.Э. Психоневрологический статус у пациентов с сочетанной травмой (обзорная статья) // Международный журнал экспериментального образования. 2014. N 1. С. 83–85.
- 7.Ославский А.И., Маслакова Н.Д., Киселевский Г.В., Мащенко А.И., Борушко Ю.Б., Новицкий А.А., Флеров А.О., Чугай А.А. Минно-взрывное ранение челюстно-лицевой области // Медицинский журнал. 2010. № 3 (33). С. 154–156.
  - 8. Сенчукова Т.Н., Гнездицкий В.В. Использование

- компьютерной электроэнцефалографии при обследовании пострадавших от минно-взрывных ранений // Военно-медицинский журнал. 2007. Т. 328. № 8. С. 49–54.
- 9.Христофорандо Д.Ю., Карпов С.М., Шарипов Е.М. Новые подходы для оценки мозговой дисфункции при черепно-лицевой травме // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. N2 4. С. 127–129.
- 10. Христофорандо Д.Ю., Шарипов Е.М., Карпов С.М. Оценка мозговой дисфункции при черепно-лицевой травме // Фундаментальные исследования. 2011. № 11-1. С. 158–160.
- 11. Чутко  $\Lambda$ .С. Тревожные расстройства в общеврачебной практике. Рук-во дла врачей. СПб.: Э $\Lambda$ БИ СПб, 2010. 192 с.
- 12. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

#### References

- 1.Aleksandrovskiy YuA. Pogranichnye psikhicheskie rasstroystva. Ruk-vo dlya vrachey. 4e izd. Pererab. Dop. Moscow: GEOTAR Media; 2007. Russian.
- 2. Bakhadova EM, Karpov SM, Apaguni AE, Apaguni VV, Khatuaeva AA, Karpov SM. Osobennosti cherepno-mozgovoy travmy pri minno-vzryvnom travmatizme (obzornaya stat'ya). Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2013;11:72-5. Russian.
- 3. Belyakin SA, Egorov VI, Luk'yanenko AV.Obshchie printsipy lecheniya minnovzryvnykh raneniy LOR-organov. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2011;332(11):20-3. Russian.
- 4. Veyn AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. Depressiya v nevrologicheskoy praktike. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2007. Russian.
- 5. Voynovskiy EA, Kovalev AS, Voynovskiy AE, Pil'nikov SA, Il'in VA, Menzul VA, Barkalev MA. Predvaritel'naya amputatsiya konechnostey pri minno-vzryvnoy travme. Meditsina katastrof. 2012;1:38-41. Russian.
- 6. Nazarova EO, Karpov SM, Apaguni AE. Psikhonevrologicheskiy status u patsientov s sochetannoy travmoy (obzornaya stat'ya). Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2014;1:83-5. Russian.
- 7.Oslavskiy AI, Maslakova ND, Kiselevskiy GV, Mashchenko AI, Borushko YuB, Novitskiy AA, Flerov AO, Chugay AA. Minno-vzryvnoe ranenie chelyustno-litsevoy oblasti. Meditsinskiy zhurnal. 2010;3(33):154-6. Russian.
- 8. Senchukova TN, Gnezditskiy VV. Ispol'zovanie komp'yuternoy elektroentsefalografii pri obsledovanii postradavshikh ot minno-vzryvnykh raneniy. Voennomeditsinskiy zhurnal. 2007;328(8):49-54. Russian.
- 9. Khristoforando DYu, Karpov SM, Sharipov EM. Novye podkhody dlya otsenki mozgovoy disfunktsii pri cherepnolitsevoy travme. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(4):127-9. Russian.
- 10. Khristoforando DYu, Sharipov EM, Karpov SM. Otsenka mozgovoy disfunktsii pri cherepno-litsevoy travme. Fundamental'nye issledovaniya. 2011;11-1:158-60. Russian.
- 11.Chutko LS. Trevozhnye rasstroystva v obshchevrachebnoy praktike. Ruk-vo dla vrachey. SPb.: ELBI SPb; 2010. Russian.
- 12. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM,

Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v

meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616.832-004.2 DOI: 10.12737/5911

# КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА

#### Ж.И. МОЛЧАНОВА

ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», ул. Мира, д. 40, г. Ханты-Мансийск, Россия, 628012, e-mail: <a href="https://linearity.nc/mgmi2006@mail.ru">https://linearity.nc/mgmi2006@mail.ru</a>

Аннотация. Рассеянный склероз является самым распространенным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы. В последнее время наблюдается увеличение частоты его случаев во многих странах, в том числе и в России. Среди основных причин этого – не только улучшение диагностики и повышение качества эпидемиологических исследований, но и реальный рост заболеваемости. Ранняя инвалидизация больных, быстрое прогрессирование обусловливают медикосоциальную значимость этой проблемы. Нейропсихологические нарушения, часто встречающиеся при рассеянном склерозе, являются одной из важных составляющих в формировании клинической картины заболевания. Комплексное неврологическое, нейропсихологическое и исследование качества жизни проведены 43 пациентам с достоверным диагнозом рассеянного склероза, проживающим в северном регионе. Целью работы являлась попытка оценить клиническое значение нейропсихологических нарушений при этом заболевании, влияние эмоционально-когнитивной и мотивационной сфер, особенностей отношения к болезни на качество жизни пациентов с рассеянным склерозом. В данном исследовании для определения уровня качества жизни был использован опросник SF-36. При исследовании выявляются значимые различия физических, ролевых и социальных компонентов качества жизни в зависимости от наличия когнитивных нарушений у пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, качество жизни, когнитивные нарушения.

# THE QUALITY OF LIFE IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS LIVING IN THE NORTH REGION, DEPENDING ON COGNITIVE STATUS

### ZH.I. MOLCHANOVA

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Str. Mira. 40, Khanty-Mansiysk, Russia, 628012, e-mail: hmgmi2006@mail.ru

Abstract. Multiple sclerosis is the most frequent disease of the central nervous system. An increase in multiple sclerosis frequency was registered in several countries including Russia. This may be associated with better multiple sclerosis diagnosis and treatment, better data collection and real increase in multiple sclerosis incidence. Early disability and its rapid progression emphasize the medicosocial importance of multiple sclerosis. Neuropsychological disturbances are often observed in multiple sclerosis, being one of the important components in the formation of clinical disease. 43 patients living in the North region with definite multiple sclerosis and mild or moderate disability were tested with expended neuropsychological, neurological and study of quality of life. The purpose of the study was to analyze the role of cognitive, emotional and personal peculiarities at multiple sclerosis on quality of life. To assess quality of life the authors used SF-36. The results of this study of quality of life revealed significant differences in the physical, role and social components depending on the cognitive peculiarities.

Key words: multiple sclerosis, quality of life, cognitive peculiarities.

Введение. ВОЗ определяет качество жизни (КЖ) как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами» [2]. В 2004 г. Президент России впервые определил КЖ как целевой критерий социально-экономического развития России [6]. Ханты-Мансийский автономный округ – Югра один из немногих субъектов Российской Федерации, где законодательно закреплены механизм и направления государственной политики качества жизни населения, посредством принятия Закона «О качестве жизни населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры [3]. Для больных с хроническими заболеваниями, не поддающимися излечению, качество жизни – основной показатель благополучия.

На трудоспособность и КЖ больных рассеянным склерозом (РС), помимо двигательных, чувствительных, мозжечковых и других очаговых неврологических нарушений, существенно влияют изменения высших психических функций, на которые обращал внимание в своих лекциях еще Шарко (1875), и которые в некоторых случаях могут быть первым и/или доминирующим симптомом заболевания [1].

Таким образом, представляет несомненный интерес изучение клинических особенностей РС, в том числе высших психических функций, оценка качества жизни пациентов, страдающих РС и разработка на этой основе системы мероприятий, направленных на оптимальную личностносредовую адаптацию больного.

**Целью настоящей работы** было изучение параметров КЖ у пациентов, страдающих РС, проживающих в северном регионе. Выявление особенностей КЖ у больных РС в сравнении со здоровыми респондентами, а также в отдельных группах пациентов в зависимости от наличия когнитивных нарушений.

Объекты и методы исследования. Исследование проводилось в 2010-2013 гг. в Ханты-Мансийском окружном

центре РС. Обследовалось 43 пациента с разными формами РС, наблюдавшихся амбулаторно или в неврологическом стационаре указанного центра. У всех больных в соответствии с критериями Мак Дональда в модификации 2010 г. был диагностирован достоверный РС. Средний их возраст на момент осмотра составлял 40,7±9,5 лет, средняя длительность заболевания на момент обследования составила 9,8±6,7 лет. Среди обследованных больных было 32 женщины и 11 мужчин. Соотношение женщин и мужчин равнялось 3:1. По характеру течения РС больные распределились следующим образом: у 83,7% – ремиттирующий, у 16,3% – прогредиентный тип течения. Пациенты были обследованы в разные стадии заболевания: 67,4% – в стадии клинической ремиссии, 32,6% – в период обострения.

Были получены показатели КЖ при помощи неспецифического опросника SF-36 [9], который позволяет характеризовать физический (4 шкалы: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); интенсивность боли (BP); общее состояние здоровья (GH), и психологический компоненты здоровья респондентов (4 шкалы: жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE); психическое (ментальное) здоровье (МН). Показатели шкал могут варьироваться от 0 (минимальное функционирование) до 100 (наибольшее благополучие).

С целью определения средних показателей КЖ населения Ханты-Мансийска и сравнения с больными РС была обследована группа сравнения (практически здоровые люди – 86 человек), сопоставимая по полу, возрасту и социальным характеристикам с основной группой.

Средний возраст здоровых респондентов составил 41,30±12,2 год. Соотношение женщин и мужчин равнялось 3:1.

Всем больным РС проведено краткое исследование психического статуса – MMSE. Результат теста получается путем суммирования результатов по каждому из пунктов [8]. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям.

Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. По данным разных исследователей, результаты теста могут иметь следующее значение:

- 28-30 баллов нет нарушений когнитивных функций;
- 24-27 баллов преддементные когнитивные нарушения:
- 20-23 балла деменция легкой степени выраженности;
- 11-19 баллов деменция умеренной степени выраженности;
  - 0-10 баллов тяжелая деменция.

Нормативные показатели по результату теста MMSE установлены у 20 больных (46,5%). Когнитивные нарушения установлены у 23 больных (53,5%), при этом выявленные баллы по шкале MMSE варьировали в нашем исследовании от 22 баллов, что соответствует деменции легкой степени до 27 баллов, что соответствует преддеменции. Деменция умеренной и тяжелой степени в группе исследуемых пациентов нами не выявлена. Для исключения взаимного негативного влияния в данную группу не включались больные РС с депрессивными проявлениями.

Тип исследования – одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Результаты всех исследований заносили в индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем подвергали статистической обработке с использованием пакета программ «Excel» и «Statistica for Windows ver. 6.0». Использованы следующие методы статистического анализа: для количественных признаков - проверка на нормальность распределения показателей проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью медианы и квартилей Ме (Q1-Q3). Количественные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались как среднее значение и стандартное отклонение (М±о). Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уитни - Манна с целью нивелирования погрешностей при отсутствии нормального распределения изучаемых параметров. Различия считали достоверными при значениях р≤0,05. Для анализа связи между различными численными признаками использовали корреляционный анализ [10].

Результаты и их обсуждение. При анализе анкетирования больных РС и здоровых респондентов были установлены существенные отличия профилей КЖ: рассеянный склероз значительно снижает его по многим показателям, и в первую очередь это касается физических и эмоциональных проблем и их роли в ограничении жизнедеятельности и социальной активности пациентов.

Не выявлено существенных различий по показателям интенсивности боли (ВР), социальному функционированию (SF), ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием (RE), психическому здоровью (МН) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели качества жизни по результату опросника SF-36 в группе сравнения и больных рассеянным склерозом

Показатели	Группа сравн	иения (n=86)	Больные І	PC (n=43)
Показатели	M	σ	M	σ
PF	82,56*	19,8	56,28*	33,63
RP	71,8*	35,9	43,69 *	40,12
BP	72,66	25,39	80,49	26,07
GH	64,95*	19,6	48,74*	19,29
VT	63,37*	17,05	52,09*	19,29
SF	44,18	12,55	43,77	12,58
RE	70,56	33,21	60,63	41,87
MH	68,89	17,58	60,84	23,66

Примечание: ФС – физическое состояние; ЭС – эмоциональное состояние; \*– различия достоверны – р<0,05

Самые низкие показатели КЖ у больных РС определялись по шкалам: физическое функционирование (PF) – 56,28, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) – 40,12, общее состояние здоровья (GH) – 48,74, жизненная активность (VT) – 52,09, социальное функционирование (SF) – 43,77. Достоверные различия между пациентами с РС и здоровыми респондентами выявлены по указанным шкалам, за исключением показателей по шкале SF.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследований, проведенных в Норветии (194 больных РС) [7], в Санкт-Петербурге (29 больных РС) [5], в Новосибирске (120 больных РС) [4]. Вышеназванные исследования также были проведены с использованием опросника SF-36. Данные полученного исследования показали, что РС значительно ухудшает все показатели КЖ больных. В первую очередь и в большей степени страдает физический компонент здоровья, особенно РГ и RP. В меньшей степени вовлекается психологический компонент – VT и SF. КЖ при РС снижается уже в дебюте заболевания и при легкой степени инвалидизации, а

затем по мере увеличения продолжительности заболевания, нарастания неврологического децифита и степени инвалидизации соответствующие показатели продолжают снижаться. Эти показатели выше в периоды ремиссии и стабилизации, ниже при обострении и прогрессировании патологического процесса; выше при ремитирующем течении болезни, ниже при ее прогрессировании.

На КЖ больных РС, кроме самой болезни, оказывает влияние и нейропсихологическое состояние пациента.

Мы попытались оценить влияние выявленных когнитивных нарушений (КН) на КЖ исследуемой группы больных РС. Общая тяжесть КН оценивалась по показателям скринингового нейропсихологического теста – краткой шкалы оценки психического статуса (ММSE) (табл. 2).

Согласно полученным данным, наибольшее различие между больными PC с KH и без KH выявлено по шкале PF (р=0,001). Эта шкала характеризует, в какой степени, по мнению респондента, состояние здоровья ограничивает физическую активность и возможность выполнения значительных физических нагрузок [2]. Значимые отличия между больными РС с КН и без КН были выявлены также по шкале RP (p=0,032). Эта шкала показывает, насколько состояние физического здоровья ограничивает респондента в повседневной деятельности. Так показано, что больные РС с КН в значимо большей степени были ограничены в повседневной деятельности состоянием физического здоровья. Шкала ВР показывает уровень болевых ощущений за последние 4 недели и то, в какой степени боль ограничивала жизнедеятельность респондента в домашних условиях и вне дома. По этой шкале также выявлены значимые отличия: установлено, что в группе больных РС с КН боль существенно ограничивает жизнедеятельность респондентов.

Показатели качества жизни по результату опросника SF-36 в группе больных PC с KH и больных PC без KH

Шкалы (баллы)	Больные РС без КН (n= 20)	Больные PC с KH (n=23)	p
PF	87,5 (62,2-92,5) *	30,0 (15,0-17,0)*	0,001
RP	50,0 (12,5-100,0) *	0,0 (0,0-75,0) *	0,032
BP	100,0 (87,0-100,0) *	74,0 (41,0-100,0)*	0,015
GH	47,0 (37,5-67,0)	45,0 (30,0-55,0)	0,328
VT	67,5 (50,0-77,5) *	50,0 (30,0-55,0) *	0,039
SF	50,0 (38,0-50,0)	50,0 (38,0-50,0)	0,891
RE	100,0 (34,0-100,0)	34,0 (0,0-100,0)	0,181
MH	74,0 (44,0-82,0)	60,0 (40,0-76,0)	0,231

Примечания: в таблице указаны Me (Q1-Q3); \* – статистически значимые различия независимых выборок при p<0,05

Значение шкалы GH характеризует состояние здоровья респондента на момент обследования. По этой шкале у больных РС уровень общего состояния здоровья значительно снижен: более чем на 50%, однако между выделенными подгруппами значимо не различается. Шкала VT характеризует, насколько респондент ощущает себя полным сил и энергии. У больных с наличием КН жизненная активность была значимо снижена (на 50%), по сравнению с больными РС без КН, у которых этот показатель КЖ снижен на 32,5% (p=0,039). По шкале SF, которая показывает, насколько респондент удовлетворен уровнем своей социальной активности, общением с друзьями, родными, в коллективе и др. пациенты не различались. В целом, снижение значений этой шкалы на 50% у больных РС говорит о существенном ограничении социальных контактов и низком уровне общения в связи с физическим и/или эмоциональным состоянием респондента.

Влияние эмоционального состояния на качество и количество выполненной работы и повседневную деятельность оценивает шкала RE. Результаты исследования показывают, что повседневная жизнедеятельность обследованных ограничена эмоциональным состоянием более чем на 2/3 у пациентов с KH, однако значимой разницы в обследуемых группах больных PC не установлено (p=0,181).

Уровень значений шкалы МН у всех обследованных больных РС снижен, хотя пациенты без КН показали снижение результатов на 26%, а пациенты с наличием КН – на 40%, однако достоверных различий по этому показателю выявлено не было (p=0,231). Данная шкала позволяет оценить, насколько респондент чувствовал себя спокойным и умиротворенным в течение последнего месяца.

Необходимо отметить, что у пациентов с КН минимальные показатели выявлены по шкалам RP, PF и RE, показывающих насколько состояние физического здоровья и эмоционального состояния ограничивает респондента в повседневной деятельности.

При анализе корреляционных взаимосвязей между шкалами, характеризующими физические и психологические компоненты здоровья (табл. 3), становится очевидным, что у больных РС с КН степень ограничения повседневной деятельности человека обусловленное физическим состоянием (шкала RP) коррелирует с объёмом повседневной физической нагрузки (шкала PF) (0,42), показателем жизненной активности (шкала VT) (0,45) и уровнем эмоционального состояния (шкала RE) (0,47).

Коэффициенты корреляции между шкалами опросника SF-36 у больных PC с KH

Шкала	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
PF	-	0,42	<b>A</b>	0,45		<b>A</b>	0,47	
RP	0,42	,	<b>A</b>		0,45	<b>A</b>	0,59	
BP	<b>A</b>	<b>A</b>	-	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>
GH	0,45		<b>A</b>	-	0,63	<b>A</b>	0,49	0,52
VT		0,45	<b>A</b>	0,63	-	<b>A</b>	0,71	0,90
SF	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	-	<b>A</b>	•
RE	0,47	0,59	<b>A</b>	0,49	0,71	<b>A</b>	,	0,71
MH			<b>A</b>	0,52	0,90	<b>A</b>	0,71	-

Показатели шкалы VT коррелируют с показателями шкалы GH (0,63). Обнаруживается особенно сильная связь шкал VT и RE (0,71), а также VT и MH (0,90). Обращает на себя внимание полное отсутствие корреляционных связей шкал BP и SF.

У больных РС без КН картина взаимосвязей между шкалами выглядит совсем иначе (табл. 4).

Таблица 4

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между шкалами опросника SF-36 у больных PC без KH

Шкала	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
PF	-	0,67	0,63	0,63	0,57	0,50	0,57	
RP	0,67	-		0,45	0,58	0,52	0,50	0,45
BP	0,63		-		0,45		0,47	
GH	0,63	0,45		-	0,70	0,47		0,68
VT	0,57	0,58	0,45	0,70	-	0,55	0,52	0,84
SF	0,50	0,52		0,47	0,55	-		0,69
RE	0,57	0,51	0,47		0,52		-	
MH		0,45		0,68	0,84	0,69		-

Прежде всего, число парных корреляций больше (20 против 11). При анализе корреляционных взаимосвязей между шкалами, характеризующими физические и психологические компоненты здоровья (табл. 4) установлено, что

у больных РС без КН шкала RP коррелирует со всеми шкалами опросника, кроме шкалы BP. Данный показатель в большей степени взаимосвязан со шкалой PF (0,67).

Показатели шкалы VT коррелируют со всеми шкалами опросника, особенно сильные корреляции выявлены с показателями шкалы GH (0,70) и MH (0,84). Появились корреляционные связи шкал BP и SF. Шкала SF у группы больных PC без KH в наибольшей степени коррелирует с показателями шкалы MH (0,69).

Возможно, большее число парных корреляций выявляется из-за того, что пациенты без КН более критичны к собственному состоянию здоровья и отражает большую степень дезадаптации этой группы больных РС.

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы:

- 1. При сопоставлении полученных данных больных PC и здоровых респондентов были установлены достоверно более низкие показатели у пациентов с PC по показателям шкал: PF, RP, GH, VT. Показатели по шкале SF снижены в группе больных PC и группе здоровых респондентов и достоверных различий не имеют.
- 2. У пациентов с РС, имеющих когнитивный дефицит, показатели КЖ достоверно более низкие по шкалам: PF, RP, VT и ВР. Снижение значений по шкале SF до 50% свидетельствует о существенном ограничении социальных контактов и низком уровне общения в связи с физическим и/или эмоциональным состоянием пациентов с РС, вне зависимости от наличия или отсутствия КН. Показано, что больные РС с КН в значимо большей степени были ограничены в повседневной деятельности состоянием физического здоровья.
- 3. Обращает на себя внимание полное отсутствие корреляционных связей шкал ВР) и SF в группе больных РС с КН. У больных РС без КН наблюдается увеличение синергизма между физическими и психологическими компонентами здоровья, что проявляется увеличением числа внутригрупповых корреляционных связей.
- 4. Для проведения мероприятий по повышению КЖ у больных РС необходимо воздействовать на весь комплекс физических и психологических факторов, уделяя особое внимание коррекции психологических факторов.

#### Литература

- 1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр ней-ропсихологических изменений при рассеянном склерозе // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 11. С. 15–20.
- 2. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ» // Научнопрактическая ревматология. 2008. №1. С. 36–48.
- 3. Закон Ханты-Мансийского АО Югры от 28 февраля 2006 г. N 35-оз «О качестве жизни населения Ханты-Мансийского автономного округа Югры».
- 4. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск: Изд-во НГМУ, 2006. 198 с.
  - 5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследова-

- нию качества жизни в медицине. СПб: «Нева», М.: Олма-Пресс, 2002. 314 с.
- 6. Официальный сайт Президента РФ [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.kremlin.ru/text/appears/2005/09/93296.shtml. (дата обращения 09.01.2013).
- 7. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly / Nortvedt M.W., Riise T. [et al.] // Neurol. 1999. 22(53). P. 1098–1103.
- 8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. of Psychiatric Research. 1975. 12. P. 189–198.
- 9. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI:QualityMetric Incorporated, 2000. 150 p.
- 10. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

#### References

- 1. Alekseeva TG, Boyko AN, Gusev EI. Spektr neyropsikhologicheskikh izmeneniy pri rasseyannom skleroze. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2000;11:15-20. Russian.
- 2. Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. Populyatsionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya kachestva zhizni «MIRAZh». Nauchnoprakticheskaya revmatologiya. 2008;1:36-48. Russian.
- 3. Zakon Khanty-Mansiyskogo AO Yugry ot 28 fevralya 2006 g. N 35-oz «O kachestve zhizni naseleniya Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga Yugry». Russian.
- 4. Malkova NA, Ierusalimskiy AP. Rasseyannyy skleroz. Novosibirsk: Izd-vo NGMU; 2006. Russian.
- 5. Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledova-niyu kachestva zhizni v meditsine. SPb: «Neva» Moscow: Olma-Press; 2002. Russian.
- 6. Ofitsial'nyy sayt Prezidenta RF [Elektronnyy resurs]. Rezhim dostupa: http://www.kremlin.ru/text/appears/2005/09/93296.shtml. (data obrashcheniya 09.01.2013). Russian.
- 7. Nortvedt MW, Riise T, et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. Neurol. 1999;22(53):1098-103.
- 8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. of Psychiatric Research. 1975;12:189-98.
- 9. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI:QualityMetric Incorporated; 2000.
- 11. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 611. 711 - 002 - 189 DOI: 10.12737/5912

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА ПОЗВОНОЧНИКА

И.П. АРДАШЕВ\*, В.Р. ГАТИН\*\*, Е.И. АРДАШЕВА\*, Т.Н. СТАРИКОВ\*\*, В.П. НОСКОВ\*\*, И.Ю. ВЕРЕТЕЛЬНИКОВА\*, О.И. ПЕТРОВА\*\*\*, М.А. КАТКОВА\*\*

"Кемеровская государственная медицинская академия, ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, Россия, 650000 "МБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского», ул. Островского, 22, г. Кемерово, Россия, 650000 ""БУЗ «Кемеровский Клинический Диагностический Центр», пр. Октябрьский, 53-2, г. Кемерово, Россия, 650000

**Аннотация.** Целью исследования являлся анализ отдаленных результатов консервативного лечения больных с остеомиелитом позвоночника. Под наблюдением авторов находились 135 пациентов с остеомиелитом позвоночника. Консервативное лечение проведено у 67 (50%) пациентов, остальным пациентам было проведено оперативное лечение. Показания включали: раннюю диагностику заболевания, отсутствие значительных очагов деструкции тел позвонков, неврологических осложнений; наличие сопутствующей патологии и органной недостаточности. Комплексное консервативное лечение включало: антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, ортопедическую иммобилизацию, иммунокорригирующие и общеукрепляющие средства.

В предоперационном и отдаленном периоде (в сроки от 1 года до 15 лет после операции) проводились клинические, параклинические, лучевые методы обследования; для оценки неврологических нарушений использовалась классификация Frankel H.L.et al (1969). Отдаленные результаты включали оценку выраженности болевого синдрома по ВАШ и качества жизни по опроснику Освестри и SF-36. Для статистического анализа материала использовался пакет прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11).

В отдаленные сроки клинические, лабораторные и лучевые методы не показали рецидива заболевания. У 16 больных, имевших неврологические осложнения, после лечения наступил регресс неврологической симптоматики. Некоторые больные отмечали боли в позвоночнике, связанные с явлениями остеохондроза без неврологического дефицита. У большинства больных отмечено наличие спонтанного фиброзного или костного блока на уровне бывшего воспалительного процесса с явлениями остеохондроза в нижележащих отделах. Все больные возвратились к прежней работе в сроки от 6 до 12 месяцев после лечения.

Таким образом, в показанных случаях для отдельной категории больных с остеомиелитом позвоночника консервативное лечение является оправданным, безопасным и эффективным методом.

Ключевые слова: позвоночник, остеомиелит, консервативное лечение.

#### LONG-TERM RESULTS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF OSTEOMYELITIS SPINE

I.P. ARDASHEV\*, V.R. GATIN\*\*, E.I. ARDASHEVA\*, T.N. STARIKOV\*\*, N.P. NOSKOV\*\*, I.YU. VERETEL'NIKOVA\*, O.I. PETROVA\*\*\*, M.A. KATKOVA\*\*

\*Kemerovo State Medical Academy, Voroshilov str., 22a, Kemerovo, Russia, 650000

\*\*State M.A. Podgorbunsky Clinical Hospital №3, Ostrovsky str., 22, , Kemerovo, Russia, 650000

\*\*\*Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Octyabr'sky av., 53-2, Kemerovo, Russia, 650000

**Abstract.** The purpose of this study was to analyze long-term results of conservative treatment of patients with osteomyelitis of the spine. The authors examined 135 patients with osteomyelitis of the spine. Conservative treatment was made in 67 (50%) patients, other patients was carried out surgical treatment. Indications for treatment included: early diagnosis of the disease, the absence of significant lesions destruction of vertebral bodies, neurological complications, the presence of comorbidity and organ failure. The complex conservative treatment consisted of: antibacterial and detoxification therapies, orthopedic immobilization, immune-corrective and tonic medicines.

In the preoperative and long-term period (time from 1 year to 15 years after surgery) the clinical, paraclinical, radiation methods and classification developed by Frankel H.L.et al (1969) were used for evaluation of neurological disorders. Long-term results included assessment of pain on VAS and quality of life questionnaire developed by Oswestry and SF-36. For statistical analysis of the material was used the software package Statistica 6.1 (license agreement BXXR006B092218FAN11).

Long-term clinical, laboratory and x-ray methods didn't shown recurrence of the disease. In 16 patients with neurological complications after treatment, regression of neurological symptoms was revealed. Pains in the spine, associated with symptoms of degenerative disc disease without neurological deficit, were established in some patients. At most patients the presence of spontaneous fibrous or bone block is marked at the level of former inflammatory process with symptoms of degenerative disc disease in the lower divisions. All patients returned to their previous jobs in terms from 6 to 12 months after the treatment.

Thus, the authors concluded that conservative treatment of the patients with osteomyelitis of the spine is defensible, harmless and effective method in particular indicated cases.

**Key words:** spine, osteomyelitis, conservative treatment.

В вертебральной практике проблема лечения *остео*миелита позвоночника (ОП) до настоящего времени сохраняет свою актуальность. Об этом свидетельствует увеличение числа больных и возрастание количества публикаций по вопросам диагностики и лечения ОП [2,8,17]. В последнее десятилетие значительно улучшились диагностические возможности для раннего выявления ОП (КТ, МРТ, сцинтиграфия скелета). Однако диагностические ошибки составляют 50-80%, а средние сроки поступления пациентов в клинику составляют 3-4 месяца [9].

Лечение ОП представляет сложную и далеко не решенную проблему. В литературе высказывается единодушное мнение о необходимости применения комплексной терапии, сочетающей в себе консервативные и хирургические методы. Слепое несвоевременное консервативное лечение антибиотиками неэффективно, поэтому перед началом лечения целесообразны неоднократные посевы крови, биопсия, подтвержденная гистологическими и морфологическими исследованиями [10,14,15].

Консервативное лечение показано при отсутствии на рентгенограммах очагов деструкции и неврологических осложнений [8,10]. На ранних этапах ОП легко поддается антибиотикотерапии [11,13]. Однако, при развитии сепсиса, поздно начатого лечения, прогрессирование заболевания, несмотря на адекватную антибиотикотерапию, неврологических нарушений, нестабильности, выраженной деформации, эпидуральном абсцессе неизбежно хирургическое лечение [16].

Малая эффективность консервативного лечения при типичных путях введения объясняется недостаточным поступлением антибактериального препарата к воспалительному очагу через мощную рубцовую капсулу и некротизированные участки костной ткани [6]. В отдельных сообщениях при консервативном лечении ОП [1,7] предлагается внутриаортальное введение антибиотиков.

Отсутствие единой общепринятой схемы консервативного лечения пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями позвоночника обусловливает актуальность данного анализа собственного опыта консервативного лечения ОП.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 135 пациентов с остеомиелитом позвоночника. Консервативное лечение проведено у 67 (50%) пациентов. Среди этих больных преобладали пациенты мужского пола – 62 (93%). Возраст пациентов варьировал от 14 до 63 лет, в среднем 38.5 лет. Состав больных по локализации: шейный отдел – у 5 (8%), грудной – у 11 (16%), поясничный – у 51 (76%) больных.

Изолированное поражение одного позвонка отмечено у 35 (52%) пациентов, двух смежных позвонков – у 31 (46%).

Для постановки диагноза нами использовалась следующая схема обследования.

1. Анамнез заболевания: начало заболевания, возможные причины (травма, перенесенные заболевания, наличие воспалительного очага), болевой синдром (локализация, время появления, снятие болей теми или иными лечебными средствами), проведённое лечение.

Причиной ОП у 61 (91%) пациентов являлись гнойные очаги инфекции в организме, аутоиммунные заболевания и у 6 (9%) пациентов в анамнезе имели место операции на органах брюшной полости. Все больные до операции страдали от постоянных болей, нуждались в приеме аналыетиков.

2. Клинические проявления: нарушение функции позвоночника, ограничение ротационных, флексионных движений, наличие или отсутствие хромоты; атрофия, контрактура мышц, кифотическая или сколиотическая деформация позвоночника; изменение кожных покровов (локальная температурная реакция, отечность; неврологические расстройства (парезы, параличи, нарушение функции тазовых органов).

Клиническая картина остеомиелита позвоночника была обусловлена характером, локализацией и степенью поражения одного или нескольких позвонков с переходом на окружающие ткани и органы, связью со спинным мозгом и его элементами. Наиболее часто встречающимся симптомом была боль, различная по характеру и интенсивности, болезненность при перкуссии. Наряду с болевым синдромом имелись: высокая температура тела, изменение

физиологических изгибов позвоночника (кифотическая деформация или выпрямление лордоза), выстояние остистого отростка, напряжение мышц спины, ограничение подвижности позвоночника, корешковые симптомы.

Для оценки неврологических нарушений использовалась классификация Frankel H.L. et al [13]. По нашим данным, неврологические осложнения встретились у 16 (24%) больных (табл. 1).

Таблица 1

Неврологические нарушения у пациентов до и в отдаленном периоде после консервативного лечения по классификации Frankel H.L. et al.

Критерий по классификации Frankel H.L. et al.	A	В	С	D	Е	Bcero
Количество пациентов до консервативного лечения	0	1	0	15	0	16
Количество пациентов в отдаленном периоде после лечения	0	0	1	0	15	16

- 3. Рентгенологические методы исследования включали стандартную спондилографию в 2 проекциях, а также КТ и/или МРТ. Исходная кифотическая деформация имела место у 39 (58%) пациентов и составляла 32±4.1 градуса (p=0.001).
- 4. Лабораторная диагностика. Клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови проведены у всех больных. У большинства больных имело место увеличение скорости оседания эритроцитов и высокий лейкоцитоз (до 15×10<sup>9</sup>/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, анемия легкой степени. При биохимическом исследовании крови обычно выявляется С-реактивный белок.
- 5. Патоморфологическая диагностика. Для уточнения диагноза пункционная биопсия была проведена у 6 (9%) больных

Лечебная тактика строилась по индивидуальному плану и показаниям в зависимости от активности и протяжённости процесса, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний и особенно от динамики (положительной или отрицательной) течения заболевания.

В основу положена антибактериальная, дезинтоксикационная терапии, ортопедическая иммобилизация (воротник Шанца, ортезы, торакокраниальная гипсовая повязка, иммобилизация в гипсовой кроватке или лёжа на спине с согнутыми ногами в коленных и тазобедренных суставах), иммунокорригирующие и общеукрепляющие средства.

Комплексное лечение ОП было направлено на этиологический фактор и различные звенья сложного патогенеза заболевания с целью прервать патологический процесс в любой фазе болезни. Всё разнообразие мероприятий, составляющих комплексное лечение, сводилось к трем известным компонентам: воздействия на микроорганизм, общее воздействие на макроорганизм, лечение местных проявлений болезни. Перед началом лечения проводились неоднократные посевы крови для определения возбудителя [3].

Иммунотерапия включала пассивную иммунизацию введением антистафилококковой плазмы, антистафилококкового гаммаглобулина. Лечение местного очага поражения зависит от стадии болезни, локализации патологического процесса, морфологических особенностей очага поражения.

Консервативное лечение ОП было показано при:

- 1. Ранней диагностике, отсутствии значительных очагов деструкции тел позвонков, неврологических осложнений;
  - 2. Тяжёлой сопутствующей патологии и органной не-

лостаточности.

Комплексное консервативное лечение с использованием антибиотиков широкого спектра действия, сульфаниламидных препаратов, дезинтоксикационной и иммунотерапии, проведено 5 больных с гематогенным ОП в шейном отделе позвоночника.

Лечение проводилось в течение 3-4 недель с иммобилизацией на скелетном вытяжении за теменные бугры (2 больных) и воротником Шанца (3 больных). Достигнута положительная динамика. Выписка осуществлялась в торакокраниальной гипсовой повязке на 2-2,5 месяца на амбулаторное лечение.

Консервативное лечение ОП грудного и поясничного отделов осуществлено у 62 больных. Лечение проводилось в комплексе с антибиотиками широкого спектра действия в течение 3-4 недель. Улучшение общего состояния, купирование болевого синдрома, нормализация температуры тела и показателей гемограммы были отмечены у 36 (58%) больных. В последующие сроки эти больные были выписаны на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с иммобилизацией в гипсовом или съемном ортопедическом корсетах.

У 26 человек (42%), несмотря на проводимую терапию в течение 3-4 недель, улучшения в состоянии здоровья за указанный период не наступило.

Из литературы известно, что малая эффективность консервативного лечения при обычных методах введения антибактериальных препаратов (внутримышечный и внутривенный) в основном объясняется недостаточным поступлением препарата к воспалительному очагу через мощную рубцовую капсулу [6].

По-видимому, более целесообразна доставка препаратов непосредственно из более крупных магистральных сосудов (аорта) к очагу поражения. Эффективность при введении препаратов в аортальное русло объясняется возможностью создавать в патологическом очаге более высокую концентрацию лекарственных препаратов ещё до того, как они прошли через органы, которые выполняют барьерную функцию – печень, лёгкие, лимфатические узлы. Введение препарата в аорту по данным литературы использовалось при перитонитах [4], остеомиелитах таза [5] и ОП [7].

По этим соображениям, лечение во второй группе больных продолжено внутриаортальным введением антибактериальных препаратов путем катетеризации бедренной артерии и проведения катетера выше уровня поражения. Инфузия лекарственного раствора осуществляется медленными каплями из расчёта 1000 мл инфузата в сутки. Базисным раствором для приготовления инфузата является физиологический раствор, в который добавляется папаверин, гепарин, новокаин и тот или иной антибиотик, разрешённый для внутривенного введения. При необходимости возможны и другие комбинации состава инфузата (гормоны, ферменты). Длительность инфузии варьирует от 2 до 4 недель.

В последние годы для проведения длительной внутриаортальной антибактериальной терапии использовались цефалоспорины, рифампицин, котримаксазол и другие антибиотики.

На второй неделе после лечения улучшалось общее состояние пациентов, нормализовалась температура, гемограмма. Пациенты были выписаны на амбулаторное лечение в съемном ортопедическом корсете.

Отдаленные результаты прослежены у 67 пациентов в сроки от 1 года до 15 лет после лечения. Результаты лечения

оценивались следующим образом:

- стабильность позвоночника на уровне оперативного вмешательства;
- кифотическая деформация позвоночника по методу
   Lewis et McKibblin (по ренттенограммам в боковой проекции);
- оценка неврологических нарушений в отдаленном периоде проводилась по классификации Frankel H.L. et al. [13];
- оценка выраженности болевого синдрома по ВАШ и качества жизни по опроснику Освестри и SF-36.

Для статистического анализа материала использовался пакет прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11) – М±STD, критерий Спирмена.

Настоящее исследование соответствует этическим стандартам биоэтического комитета Кемеровской Государственной Медицинской Академии, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинский исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. Критерием клинического выздоровления при ОП служит длительный (не менее 2 лет) период затихания воспалительного процесса, отсутствие общих и местных симптомов с наличием скрытых очагов инфекции (периодическое повышении температуры, воспалительные изменения в анализах крови, наличие болевого синдрома в позвоночнике), отсутствие деструктивных процессов в позвоночнике, неврологических симптомов, формирование костного блока и стабилизация позвоночника [12].

Отдалённые результаты консервативного лечения ОП были изучены у всех пациентов в сроки от 1 до 15 лет. Клинические, рентгенологические, неврологические исследования и МРТ не показали рецидива заболевания.

В отдаленные сроки у всех больных, имевших неврологические осложнения, после лечения наступил регресс неврологической симптоматики. Больные отмечали боли в позвоночнике, связанные с явлениями остеохондроза без неврологического дефицита.

У 30 больных отмечено наличие спонтанного фиброзного или костного блока на уровне бывшего воспалительного процесса с явлениями остеохондроза в нижележащих отделах. Нами было отмечено усиление кифотической деформации на 8-10% за счет деструкции передних отделов

Выраженный болевой синдром по ВАШ, который имел место до начала лечения (8.7 $\pm$ 0.2), был практически полностью устранен в течение 3-4 недель (1.1 $\pm$ 0.05, p=0.001).

Результаты анкетирования пациентов по опроснику Освестри составили 22.6±7% (от 9 до 24 – минимальные и умеренные нарушения). Результаты анкетирования пациентов по SF-36 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты анкетирования пациентов по опроснику SF-36

Критерий по опросни- ку SF-36	PF	RF	BP	GH	VT	SF	RE	МН
Баллы	92.6±3.1	82.8±4.3	89.7±4.3	71.5±4.2	52.2±3.3	66.3±4.9	49.9±3.8	61.3±4.3

Все больные возвратились к прежней работе в сроки

от 6 до 12 месяцев.

У 2 больных с ОП в среднегрудном отделе с поражением трёх позвонков проводилась консервативная терапия, хотя были абсолютные показания к оперативному лечению. На спондилограммах отмечалось расплавление позвонка с формированием грубой кифотической деформации. Оперативное вмешательство было связано с риском для жизни из-за наличия сопутствующей и неврологической патологии. Комплексное консервативное лечение привело к стабилизации процесса и улучшению неврологической симптоматики, формированию спонтанного костного блока на уровне поражения.

Клиническое наблюдение. Больная Б., 51 год. Поступила в клинику ортопедии 06.12.1995 с жалобами на боли в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся при движениях, с иррадиацией в боковые отделы грудной клетки, слабостью в обеих нижних конечностях.

Больной себя считает с 08.1995 г., когда появились боли в грудном отделе позвоночника с иррадиацией в правую половину грудной клетки, с повышения температуры до 39°С. Сначала лечилась у невропатолога амбулаторно с диагнозом межреберная невралгия, затем была госпитализирована в отделение терапии, где проводилось лечение с диагнозом пневмония. На фоне консервативного лечения, в том числе парентеральной антибактериальной терапии, у больной длительное время сохранялась температура до 39°C, развилась клиника сепсиса, токсического гепатита и анемии. Ортопедический статус: больная передвигается с трудом. В грудном отделе позвоночника отмечается грубая кифотическая деформация с выстоянием остистого отростка седьмого грудного позвонка. Болезненность при пальпации и перкуссии в грудном отделе. Нагрузка по оси позвоночника резко болезненна. На спондилограммах грудного отдела позвоночника сделанных через 3,5 месяца от начала заболевания выявлены деструктивные изменения ThV-ThVI позвонков и больная была переведена в ортопедическое отделение (рис. 1).

Неврологический статус: нижний парапарез. В анализах крови: СОЭ — 65 мм/ч, лейкоциты — 16-109/л, билирубин общий — 50,6мкмоль/л, связанный — 42,2 мкмоль/л, свободный — 8,4 мкмоль/л, щелочная фосфотаза — 9,2 ед. КТ (25.11.95 г.): на серии компьютерных томограмм определяется деструкция тел ThV-ThVI позвонков с паравертебральным натёчником и мелкими костными секвестрами. Аорта смещена влево и кпереди. Заключение: деструкция тел ThV-ThVI позвонков грудного позвонка, абсцесс и паравертебральный натёчник. МРТ (29.11.95 г.): тела ThV-ThVI позвонков деструктивно разрушены. Определяется кифотическая деформация позвоночника, блок субарахноидального пространства на уровне ThV-ThVII позвонков. Компрессия спинного мозга на уровне деформации.

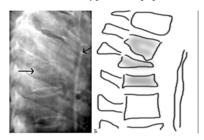


Рис. 1. Фотоспондилограмма (А) и рисунок-схема фотоспондилограммы (Б) больной Б., демонстрирующая локализацию катетера выше очага поражения. Деструкция ThV и TVI позвонков. Кифотическая деформация



Рис. 2. Фото МРТ больной Б. после лечения. Спонтанный блок ThV-ThVII позвонков. Кифотическая деформация позвоночника, спинной мозг деформирован на уровне кифоза

Диагноз: Острый гематогенный остеомиелит ThV-ThVII грудных позвонков. Сепсис. Токсический гепатит. Нижний парапарез.

Больной было показано проведение оперативного лечения, направленного на хирургическую санацию остеомиелитического очага, декомпрессию передних отделов спинного мозга и стабилизацию позвоночника, но оно было связано с риском для жизни из-за сопутствующей патологии — токсического гепатита. В связи с этим проведено комплексное консервативное лечение, осуществлена катетеризация аорты через левую бедренную артерию. Катетер введен выше очага поражения до уровня 4-5 грудных позвонков. Состав инфузата: физиологический раствор — 400,0, гепарин — 2500 ед. новокаин 1% — 10,0, кефзол — 1,0. Комплексное лечение включало также иммунокоррекцию, дезинтоксикационное лечение, УФО крови, витаминотерапию.

В течение 2 недель состояние больной продолжало оставаться тяжелым из-за септического состояния, токсического гепатита. Отмечалась гипертермия. Неоднократные посевы крови на выявление возбудителя дали отрицательные результаты.

После проведенного курса лечения в течение 4 недель состояние больной улучшилось, нормализовались показатели крови, температура тела, значительно уменьшился болевой синдром и отметился регресс неврологической симптоматики. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана на амбулаторное лечение в съемном ортопедическом корсете.

Обследована через три года. Отмечает умеренные боли в грудном отделе позвоночника при движениях. Имеется кифотическая деформация позвоночника в среднегрудном отделе. КТ: на уровне ThV-ThVII позвонков отмечается их слияние в единый блок с формированием кифотической деформации. Паравертебрально определяется натёчник с участками газа (возможно гной) до 3 см. Тело шестого позвонка полностью разрушено. Заключение: спонтанный блок ThV-ThVII позвонков после перенесенного остеомиелита. МРТ: кифотическая деформация позвоночника на уровне ThV-ThVII позвонков. Тела позвонков слиты в единый блок. Диски между ними не прослеживаются, ткань неоднородна по структуре. Спинной мозг деформирован на уровне кифоза. Заключение: спонтанный блок ThV-

ThVII позвонков после перенесенного остеомиелита с расплавлением шестого грудного позвонка (рис. 2). Анализы крови в пределах нормы. Больная находится на второй группе инвалидности.

**Выводы.** В показанных случаях для отдельной категории больных с ОП консервативное лечение является оправданным, безопасным и эффективным методом.

#### Литература

- 1. Остеомиелит позвоночника / И.П. Ардашев [и др.]. Кемерово, 2001. 159 с.
- 2. Ардашев И.П., Носков В.П., Ардашева Е.И. Вертебральная инфекция // Медицина в Кузбассе. 2005. № 1. С. 17–21.
- 3. Ардашев И.П., Ардашева Е.И. Вертебральная инфекция // Хирургия позвоночника. 2009. № 2. С. 68–78.
- 4. Ерохин И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия // Вестн. хирургии им. И. П. Грекова. 1998. № 2. С. 87–94.
- 5. Каплан А.В., Махсон Н.Е., Мельникова Б.М. Гнойная травматология костей и суставов. М. : Медицина, 1985. 384 с.
- 6. Коваленко Д.Г., Савченко А.В., Милованова Е.М. Хирургические вмешательства в комплексном лечении остеомиелита позвоночного столба // Вестн. хирургии. 1978. № 3. С. 89–93.
- 7. Гнойно-воспалительные заболевания позвонков и межпозвонковых дисков / Корнилов Б.М. [и др.] // Лечение больных с гнойно-септическими осложнениями травм. Прокопьевск, 1987. С. 78–84.
- 8. Диагностика неспецифических воспалительных заболеваний позвоночника / Морозов А.К. [и др.] // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова. 2006. N2. С. 32–37.
- 9. Тиходеев С.А., Вишневский А.А. Отдаленные результаты хирургического лечения неспецифического остеомиелита // Хирургия позвоночника. 2007. № 1. С. 52–59.
- 10. Bateman J. L., Pevzner M. M. Spinal osteomyelitis: a review of 10 years' experience // Orthopedics. 1995. Vol. 18. No 6. P. 561–565.
- 11. Carrage E. J. Pyogenic vertebral osteomyelitis // J. Bone Jt Surg Am. 1997. Vol. 79. № 6. P. 874–880.
- 12. Collert S. Osteomyelitis of the spine // Act Orthop Scaud. 1997. Vol. 48.  $\[mathbb{N}\]$  3. P. 283–290.
- 13. McHenry M. C., Easley K. A., Locker G. A. Vertebrae osteomyelitis: Long-term outcome for 253 partienrs from 7 Cevelang-area hospitals // Clin. Infect Dis. 2002. Vol. 34,  $\,\mathrm{N}\!_{\,0}$  10. P. 1342–1350.
- 14. Minimally invasive surgical techniques to treat spine infections / Parker A.K. [et al.] // Orthop Clin North Am. 1996. Vol. 27. N2 1. P. 183–199.
- 15. Sapico F.L. Microbiology and antimicrobial therapy of spinal infections // Orthop Clin North Am. 1996. Vol. 27.  $N_0$  1. P. 9–13.
- 16. Stoltze D., Harms J. Die operative Behaudlung der Bakteriae spondyliris bzw. Spondylodiscitis // Osteosynthese

International. 1997. P. 257-268.

17.Tay B., Deckey K. J. Spine Infections // J. of the American Academy of orthopaed Surg. 2002. Vol. 10.  $N_2$  3. P. 188–197.

#### References

- 1. Ardashev IP, et al. Osteomielit pozvonochnika. Kemerovo; 2001. Russian.
- 2. Ardashev IP, Noskov VP, Ardasheva EI. Vertebral'naya infektsiya. Meditsina v Kuzbasse. 2005;1:17-21. Russian.
- 3. Ardashev IP, Ardasheva EI. Vertebral'naya infektsiya. Khirurgiya pozvonochnika. 2009;2:68-78. Russian.
- 4. Erokhin IA. Infektsiya v khirurgii. Staraya problema nakanune novogo tysyacheletiya. Vestn. khirurgii im. I.P. Grekova. 1998;2:87-94. Russian.
- 5. Kaplan AV, Makhson NE, Mel'nikova BM. Gnoynaya travmatologiya kostey i sustavov. Moscow: Meditsina; 1985. Russian.
- 6. Kovalenko DG, Savchenko AV, Milovanova EM. Khirurgicheskie vmeshatel'stva v kompleksnom lechenii osteomielita pozvonochnogo stolba. Vestn. khirurgii. 1978;3:89-93. Russian.
- 7. Kornilov BM, et al. Gnoyno-vospalitel'nye zabolevaniya pozvonkov i mezhpozvonkovykh diskov. bol'nykh s gnoyno-septicheskimi oslozhneniyami travm. Prokop'evsk; 1987. Russian.
- 8. Morozov AK, et al. Diagnostika nespetsificheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy pozvonochnika. Vestn. travmatologii i ortopedii im. N. N. Pirogova. 2006;2:32-7. Russian.
- 9. Tikhodeev SA, Vishnevskiy AA. Otdalennye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya nespetsificheskogo osteomielita. Khirurgiya pozvonochnika. 2007;1:52-9. Russian.
- 10. Bateman JL, Pevzner MM. Spinal osteomyelitis: a review of 10 years' experience. Orthopedics. 1995;18(6):561-5.
- 11. Carrage EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. J. Bone Jt Surg Am. 1997;79(6):874-80.
- 12. Collert S. Osteomyelitis of the spine. Act Orthop Scaud. 1997;48(3):283-90.
- 13. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebrae osteomyelitis: Long-term outcome for 253 partienrs from 7 Cevelang-area hospitals. Clin. Infect Dis. 2002;34(10):1342-50.
- 14. Parker AK, et al. Minimally invasive surgical techniques to treat spine infections. Orthop Clin North Am. 1996;27(1):183-99.
- 15. Sapico FL. Microbiology and antimicrobial therapy of spinal infections. Orthop Clin North Am. 1996;27(1):9-13.
- 16. Stoltze D, Harms J. Die operative Behaudlung der Bakteriae spondyliris bzw. Spondylodiscitis. Osteosynthese International, 1997.
- 17. Tay B, Deckey K J. Spine Infections. J. of the American Academy of orthopaed Surg. 2002;10(3):188-97.

УДК: 616.756.26-018 DOI: 10.12737/5913

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ХИРУРГИЧЕСКУЮ АНАТОМИЮ ПАХОВОГО КАНАЛА ПРИ ПАХОВЫХ ГРЫЖАХ

А.В. ЧЕРНЫХ, Е.Н. ЛЮБЫХ, Е.И. ЗАКУРДАЕВ

ГБОУ ВПО «ВГМА ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО» МИНЗДРАВА РОССИИ, ул. Студенческая, 10, Воронеж, Россия, 394000

**Аннотация.** Цель. Изучить хирургическую анатомию у лиц с паховыми грыжами различного вида. Материал. Работа выполнена на 41 трупах с паховыми грыжами. Проводилось топографо-анатомическое препарирование пахового канала с из-

мерением линейных параметров анатомических образований, гистологическое исследование образцов внутренней косой мышцы живота, поперечной фасции живота.

Результаты. Изучено строение задней стенки пахового канала у лиц с косыми, прямыми, надпузырными и паховомошоночными грыжами. У лиц с прямыми и надпузырными паховыми грыжами наблюдается деформация преимущественно медиальной и надпузырной паховых ямок, визуально проявляющейся большой величиной пахового промежутка, слабо выраженным серповидным апоневрозом, истончением поперечной фасции живота. Между тем у лиц с косыми паховыми грыжами отмечается расширение глубокого пахового кольца. При паховых грыжах всегда имеет место дистрофия мышц живота, причем она выраженнее у лиц с пахово-мошоночными грыжами.

Выводы. При хирургическом лечении пациентов с прямыми паховыми грыжами целесообразно проводить коррекцию задней стенки пахового канала, между тем у больных с косыми паховыми грыжами обязательно должна быть восстановлена передняя стенка пахового канала. При применении у пациентов с большими паховыми грыжами сетчатых материалов результаты лечения обречены на неудачу, поскольку эндопротез лишь закрывает грыжевые ворота, которые при недостаточности функции мышц явно будут увеличиваться.

Ключевые слова:паховый канал, паховая грыжа, хирургическая анатомия.

#### MODERN VIEWS ON SURGICAL ANATOMY OF THE INGUINAL CANAL AT THE INGUINAL HERNIAS

#### A.V. CHERNYH, E.N. LYUBYH, E.I. ZAKURDAEV

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Str. Student, 10, Voronezh, Russia, 394000

Abstract. The purpose of this work is to study surgical anatomy in the patients with inguinal hernias of various kinds.

Material. This work is performed on 41 corpses with inguinal hernias. Topographic and anatomical dissection of the inguinal canal with measurement of the linear parameters of anatomical structures, histological examination of specimens of the internal oblique abdominal muscles, the transverse fascia of the abdomen were carried out.

Results. The authors have studied the structure of the posterior wall of the inguinal canal in the patients with oblique, direct, supravesical and inguinal-scrotal hernias. At persons with direct and supravesical inguinal hernias, a deformation is observed, mainly, in the medial inguinal fossa and supravesical fossa, showing great value inguinal gap, bland crescent aponeurosis, thinning of the transverse fascia of the abdomen. Increase of deep inguinal rings is observed in persons with oblique inguinal hernias. Dystrophy of abdominal muscles has always with inguinal hernias, and it is pronounced in the patients with inguinal-scrotal hernias.

Conclusions. At surgical treatment of patients with direct inguinal hernias it is necessary to carry out correction of a posterior wall of the inguinal canal, in the patients with oblique inguinal hernias the anterior wall of the inguinal canal has to be surely restored. In the application of mesh materials in patients with large inguinal hernias, the results of treatment are doomed to fail, because the endoprosthesis only closes hernial wall that when failure of muscle function will clearly increase.

Key words: inguinal canal, inguinal hernia, surgical anatomy.

В настоящее время клиницисты при оперативном лечении пациентов с паховыми грыжами редко обращают внимание на хирургическую анатомию пахового канала, а именно-на размеры грыжевого дефекта, выраженность апоневротических тканей, состояние мышц живота [2-4,6]. Отсюда возникают опибки при выборе способа пластики пахового канала, последствиями которых могут быть послеоперационные осложнения и рецидивы заболевания [1,5,7,7].

**Цель исследования** – изучить хирургическую анатомию пахового канала у лиц с паховыми грыжами различного вида.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 41 трупах с паховыми грыжами, умерших скоропостижно в возрасте 61 (56; 67) лет. Набор материала проводился на базе БУЗ ВО «Воронежское областное бюро СМЭ», согласно действующему российскому законодательству.

В общей выборке преобладали лица с прямыми паховыми грыжами – 28/68,3%. Косые паховые грыжи встречались в три раза реже – 8/19,5% случаев. Надпузырные паховые грыжи отмечены в 2/4,9%, а паховомошоночные – в 3/7,3% наблюдений. При этом одно наблюдение было с гигантской скользящей паховомошоночной грыжей мочевого пузыря (рис. 1).

Проводилось топографо-анатомическое препарирование пахового канала с измерением высоты и длины пахового промежутка пахового промежутка, глубокого пахового кольца, ширины серповидного апоневроза, толщины поперечной фасции живота на участке между наружным краем серповидным апоневрозом и внутренним краем глубокого пахового кольца.

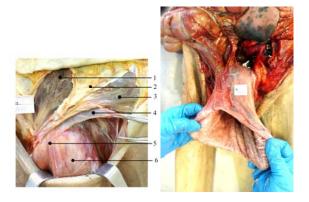


Рис. 1. Протокол № 1685, мужской пол, предсмертный возраст 59 лет. Скользящая левосторонняя пахово-мошоночная грыжа. Распрепарированная левая подвздошно-паховая область (слева); вскрытий мочевой пузырь (справа). Обозначения: 1 – прямая мышца живота (m. rectusabdominis); 2 – апоневроз наружной косой мышцы живота (aponeurosism. obliqueexterniabdominis); 3 – внутренняя косая мышца живота (m. obliquusinternusabdominis); 4 – поперечная фасция живота (fasciatransversalis); 5 – срединная пупочная складка (plicaumbilicalismedia); 6 – мочевой пузырь (vesicaeurinaria)

Проведено гистологическое исследование образцов нижних краев внутренней косой и поперечной мышц живота, поперечной фасции живота. Биоптаты фиксировались в 10% нейтральном растворе формалина в течение 1-2 суток, а затем заливались парафином. Окрашивание срезов производилось гематоксилином и

эозином и по Ван-Гизону, согласно общепринятой методике.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев. Различия считались значимыми при доверительной вероятности 95% (р≤0,05). В подписях к таблицам уровни достоверности различий приведены по формуле р[\*]:[^\_^], где р[\*] – уровень достоверности различий по изучаемому признаку, [^\_^] – сравниваемые показатели по изучаемому признаку. Полученные данные, согласно общепринятым рекомендациям по проведению непараметрического анализа, представлены медианой и межквартильным диапазоном – Ме (Р25; Р75).

Результаты и их обсуждение. В наблюдениях с прямыми и надпузырными паховыми грыжами практически наблюдалась треугольная форма промежутка, отличающаяся большой величиной и слабо выраженным серповидным апоневрозом (табл. 1). При прямых паховых грыжах грыжевой мешок всегда выпячивался через медиальную паховую ямку (fossainguinalismedialis), ограниченной медиальной и латеральной пупочными складками. При надпузырных паховых грыжах (рис. 2) грыжевой мешок выпячивается через широкую надпузырную паховую ямку (fossasupravesicalis), ограниченной срединной и медиальной паховыми складками, при этом медиальная складка лежала кнаружи от латерального края прямой мышцы живота. Шейка грыжевого мешка всегда располагалась вблизи наружного края прямой мышцы живота, что может служить отличительным признаком надпузырных от прямых паховых грыж. Из-за наличия завороченной связки (ligamentumreflexum) грыжевой мешок при надпузырной паховой грыже направлен латерально и кверху.



Рис. 2. Протокол № 1807, мужской пол, предсмертный возраст 72 года. Треугольная форма пахового промежутка при надпузырной паховой грыже. Обозначения: 1 – семенной канатик (funiculus spermaticus); 2 – нижний край внутренней косой мышцы живота (m. obliquusinternusabdominis); 3 – апоневроз наружной косой мышцы живота (aponeurosism. obliqueexterniabdominis); 4 – завороченная связка (ligamentum reflexum); 5 – паховая связка (ligamentum inguinale)

При прямых и надпузырных паховых грыжах наблюдалось истончение поперечной фасции живота. Толщина ее составила 0,19 (0,18; 0,25) мм. При гистологическом исследовании отмечались очаги разрыхления и разволокнения фиброзной ткани, стаз в микроциркуляторном русле, сужение и тромбоз артерий, перифокальный отек.

У лиц с косыми паховыми грыжами грыжевой мешок повторяет ход пахового канала, то есть, направлен косо, сверху вниз, снаружи кнутри и сзади наперед, при этом располагается под оболочками семенного канатика. Повидимому, в патогенезе косых паховых грыж важна не форма и величина пахового промежутка, а размеры глубокого пахового кольца, а так же степень его прикрытия

внутренней косой мышцы живота. Так, глубокое паховое кольцо было резко увеличено в обоих размерах: длина составила 2,5 (2,3; 2,6) см и варьировала от 1,6 до 3,0 см, высота же в среднем составила 1,7 (1,5; 1,8) см и колебалась в узком диапазоне. Во всех случаях медиальная часть глубокого пахового кольца не была прикрыта внутренней косой мышцей живота, поэтому клапанный механизм кольца всегда был несостоятельным.

При пахово-мошоночных грыжах наблюдалась в значительной степени выраженности деформация стенок пахового канала. Разграничить медиальную и латеральную паховые ямки было невозможно. Высота пахового промежутка варьировала от 3,3 до 4,4 см, серповидный апоневроз был очень узким (0,7-1,3 см) и вплетался во влагалище прямой мышцы живота очень высоко. Длина глубокого пахового кольца достигала 3,5 см, в высота – 2,4 см. Взятые образцы поперечной фасции живота были толщиной 0,09-0,11 мм. В их структуре наблюдалось выраженное разрыхление соединительной ткани с множественными очагами липоматоза, утолщение стенок и тромбоз артериол (рис. 3).

Tаблица 1  $\Lambda$ инейные размеры ПП в зависимости от вида паховой грыжи, Me (25%; 75%)

	Вид паховой грыжи						
Параметры, см	Косая [1]	Прямая [2]	Надпузырная [3]	Пахово- мошоночная [4]			
Высота пахового промежутка p[1]	1,9 (1,8; 2,3)	3,2 (2,5; 3,4)	2,7 (2,6; 2,8)	4,1 (3,8; 4,4)			
Длина пахового промежутка p[2]	6,7 (5,6; 7,2)	5,8 (5,4; 6,4)	6,1 (5,3; 6,8)	7,3 (5,2; 7,4)			
Ширина серповидного апоневроза p[3]	1,9 (1,7; 2,0)	1,4 (1,3; 1,6)	0,8 (0,7; 0,9)	1,3 (1,2; 1,4)			

Примечание: выполнен ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; p[1]:[1-4]=0,002; p[3]:[1-2]=0,03; p[3]:[1-3]=0,01; p[3]:[1-4]=0,04

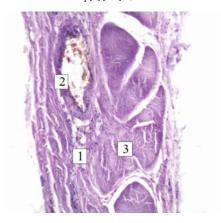


Рис. 3. Протокол № 684, мужской пол, предсмертный возраст 63 года. Поперечная фасция живота при пахово-мошоночной грыже (окраска гематоксилин-эозин, ×100). Обозначения: 1 – очаги липоматоза; 2 – артериола с утолщенной стенкой и наличием в просвете тромботических масс; 3 –плотная оформленная соединительная ткань

У лиц с паховыми грыжами всегда наблюдалась дистрофия мышц, которую в некоторых случаях можно было отличить даже визуально по грязно-серому оттенку мышечных пучков. Толщина нижнего края внутренней косой с поперечной мышцей живота в среднем составила 0,7 (0,6; 0,7) см, а толщина прямой мышцы живота – 1,0 (0,9; 1,3) см.

При проведении гистологического исследования образцов внутренней косой мышцы живота, взятых у лиц с разными видами паховых грыж, обнаружены патологические изменения мышечных волокон и внеклеточного матрикса. Наблюдалась атрофия мышечных волокон с их замещением соединительной и жировой тканями, дезорганизация коллагеновых волокон, нарушение микроциркуляторного русла, проявляющееся венозным стазом, сладж-феноменом, гиперплазией стенок артерий, перифокальным отеком и гистиоцитарной инфильтрацией. Причем эти изменения были выраженнее у лиц с пахово-мошоночными грыжами (рис. 4).

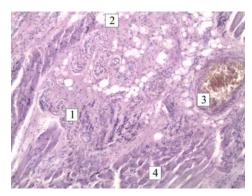


Рис. 4. Протокол № 3374, мужской пол, предсмертный возраст 53 года. ВКМЖ при пахово-мошоночной грыже (окраска гематоксилин-эозин, ×100). Обозначения: 1 – соединительная ткань с гистиолимфоцитарной инфильтрацией; 2 – жировая ткань; 3 – артериола с утолщенной стенкой и наличием в просвете тромботических масс; 4 – фрагментированные мышечные волокна

#### Выводы:

- 1. У лиц с прямыми и надпузырными паховыми грыжами наблюдается деформация преимущественно медиальной и надпузырной паховых ямок, визуально проявляющейся большой величиной пахового промежутка, слабо выраженным серповидным апоневрозом, истончением поперечной фасции живота. Между тем у лиц с косыми паховыми грыжами отмечается расширение глубокого пахового кольца. Таким образом, при хирургическом лечении пациентов с прямыми паховыми грыжами целесообразно проводить коррекцию задней стенки пахового канала, между тем у больных с косыми паховыми грыжами обязательно должна быть восстановлена передняя стенка пахового канала.
- 2. При паховых грыжах всегда имеет место дистрофия мышц живота, причем она выраженнее у лиц с паховомошоночными грыжами. При применении у пациентов с

большими паховыми грыжами сетчатых материалов результаты лечения обречены на неудачу, поскольку эндопротез лишь закрывает грыжевые ворота, которые при недостаточности функции мышц явно будут увеличиваться.

#### Литература

- 1. Лаврова Т.Ф. Клиническая анатомия и грыжи передней брюшной стенки. М.: Медицина, 1979. 104 с.
- 2. Михайлова Г.Н. Новый способ хирургического лечения паховых грыж: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.27. Воронеж, 2004. 91 с.
- 3. Нестеренко Ю.А., Газиев Р.М. Паховые грыжи. Реконструкция задней стенки пахового канала. М.: БИНОМ.  $\Lambda$ аборатория знаний, 2005. 144 с.
- 4. Cavazzola L.T., Rosen M. J. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair // Surg Clin North Am. 2013. Vol. 93. N 5. P. 1269–1279.
- 5. Fine A. Laparoscopic repair of inguinal hernia with biomimetic matrix // JSLS. 2012. Vol. 16. N 4. P. 564–568.
- 6. Jenkins J.T., O'Dwyer J.T. Inguinal hernias // BMJ. 2008. Vol. 336. N $7638.\ P.\ 269–272.$
- 7. Kulacoglu H. Current options in inguinal hernia repair in adult patients // Hippokratia. 2011. Vol. 15. N 3. P. 223–231.
- $8.\ Read\ R.\ C.\ Herniology:$  past, present, and future // Hernia. 2009. Vol. 13. N  $6.\ P.\ 577-580.$

#### References

- 1. Lavrova TF. Klinicheskaya anatomiya i gryzhi peredney bryushnoy stenki. Moscow: Meditsina; 1979. Russian.
- 2. Mikhaylova GN. Novyy sposob khirurgicheskogo lecheniya pakhovykh gryzh [dissertation]. Voronezh (Voronezh region); 2004. Russian.
- 3. Nesterenko YuA, Gaziev RM. Pakhovye gryzhi. Rekonstruktsiya zadney stenki pakhovogo kanala. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2005. Russian.
- 4. Cavazzola LT, Rosen MJ. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair. Surg Clin North Am. 2013;93(5):1269-79.
- 5. Fine A. Laparoscopic repair of inguinal hernia with biomimetic matrix. JSLS. 2012;16(4):564-8.
- 6. Jenkins JT, O'Dwyer JT. Inguinal hernias. BMJ. 2008;336(7638):269-72.
- 7. Kulacoglu H. Current options in inguinal hernia repair in adult patients. Hippokratia. 2011;15(3):223-31.
- $8.\ Read\ RC.$  Herniology: past, present, and future. Hernia. 2009;13(6):577-80.

УДК: 616.681-006.6 DOI: 10.12737/5914

# КИСЛОРОДЗАВИСИМАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Т.В. АБАКУМОВА\*, И.И. АНТОНЕЕВА\*, Т.П. ГЕНИНГ\*, Е.Ю. НАСЫРОВА\*, С.С. ПИРМАМЕДОВА\*, С.О. ГЕНИНГ\*, Д.Ф. МЯСНИКОВА\*\*

"Ульяновский государственный университет, ул.Льва Толстого, 42, г.Ульяновск, Россия, 432017 "ГУЗ ОКОД, ул.12 Сентября, 90, г.Ульяновск, Россия, 432017

Аннотация. С целью оценки влияния химиотерапии по схеме САР на кислородзависимую цитотоксичность в нейтрофилах периферической крови 43 первичных больных раком яичников на III-IV клинических стадиях по FIGO определяли уровень миелопероксидазы и активность в спонтанном НСТ-тесте. Клетки выделяли из венозной крови на двойном градиенте фиколл-урографин ( $\varrho$ =1,117 и 1,077 г/мл). Сравнение количественных переменных, соответствующих нормальному

распределению, проводили с использованием критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде среднего цитохимического коэффициента. Пациенты, проходившие обследование и лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере, получали курс полихимиотерапии, по схеме САР. Показатели кислородзависимой цитотоксичности, абсолютное и относительное количество нейтрофилов периферической крови определяли до и после 3 суток после введения химиопрепаратов. В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов на IV клинической стадии по FIGO снижается повышенное до полихимиотерапии абсолютное и относительное количество нейтрофилов и практически не изменяются показатели, характеризующие кислородзависимую цитотоксичность. У пациентов на III стадии рака яичников по FIGO имеет место повышение абсолютного и относительного количества нейтрофилов при одновременном снижении показателей миелопероксидазы и НСТ-теста. Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального мониторинга реактивности нейтрофилов у больных раком яичников на III-ей стадии заболевания после первого курса полихимиотерапии по схеме САР.

Ключевые слова: рак яичников, нейтрофилы, полихимиотерапия.

## OXIBIOTIC CYTOTOXICITY OF NEUTROPHILS OF PERIPHERAL BLOOD AFTER THE POLYCHEMOTHERAPY AT THE CANCER OVARIAN

T.V. ABAKUMOVA\*, I.I. ANTONEEVA\*, T.P. GENING\*, E.YU. NASYROVA\*, S.S. PIRMAMEDOVA\*, S.O.GENING\*, D.F. MYASNIKOVA\*\*

\*Ulyanovsk State University, Leo Tolstoy str., 42, Ulyanovsk, Russia, 432017 \*Regional Clinical Oncologic Clinic, 12 September str., 90, Ulyanovsk, Russia, 432017

Abstract. For the purpose of an assessment of influence of chemotherapy by CAP scheme on aerobiotic cytotoxicity in neutrophils of peripheral blood of 43 primary patients with cancer ovarian at the III-IV clinical stages on FIGO the level myeloperoxidase and activity in the spontaneous NST-test was determined. Cages were allocated from a blue blood on a double gradient fikoll-urografin ( $\varrho$  = 1,117 and 1,077 g/ml). Comparison of the quantitative variables corresponding to normal distribution was carried out by means of Student's test. Results are presented in the form of average cytochemical coefficient. The patients passable inspection and treatment in Ulyanovsk in regional clinical oncological clinic, received a polychemotherapy course, according to CAP scheme. Indicators of aerobiotic cytotoxicity, absolute and relative quantity of neutrophils of peripheral blood were defined till 3 days after introduction of chemotherapeutic agent. As a result of the conducted researches it is established that in the patients at the IV clinical stage on FIGO the increased to polychemotherapy absolute and relative quantity of neutrophils decreases and practically the indicators characterizing aerobiotic cytotoxicity don't change. In the patients at the III stage of a cancer ovarian on FIGO increase of absolute and relative quantity of neutrophils at simultaneous decrease in indicators <u>myeloperoxidase</u> and NST-test takes place. The obtained data testify to need of individual monitoring of reactivity of neutrophils at suffering from cancer ovaries at the III-rd stage of a disease after the first course of polychemotherapy according to CAP scheme.

 $\textbf{Key words:} \ cancer \ ovarian, \ neutrophils, \ polychemotherapy.$ 

Установлено, что у онкологических больных как опухолевый процесс, так и проводимая химиотерапия влияют на редокс-зависимые процессы в нейтрофилах периферической крови (Нф) [1,4]. Показано, что в динамике прогрессировании рака яичников (РЯ) изменяется количество и функциональное состояние Нф - на фоне увеличения их общего количества значимо снижается кислородзависимая цитотоксичность [8,9]. В опытах in vitro показано, что противоопухолевые препараты могут как подавлять, так и стимулировать образование активных форм кислорода (АФК) Нф доноров [3]. При этом воздействию подвергается весь каскад метаболизма кислорода в Нф [6]. В лечении РЯ химиотерапия играет ключевую роль. При этом полихимиотерапия (ПХТ) на основе препаратов платины и таксанов позволяет получить до 75% положительного ответа [5]. Существенный интерес представляют также данные об активации иммунной системы при ПХТ за счет возрастания иммуногенности опухолевых клеток [7,10,11].

**Цель исследования** – изучение кислородзависимой цитотоксичности Нф после ПХТ при РЯ.

Материалы и методы исследования. Обследуемая группа состояла из 43 первичных больных РЯ на III-IV стадии по FIGO, подвергавшихся обследованию в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили практически здоровые женщины. Подбор пациенток проводили по строго определенным критериям: воз-

раст 30-45 лет, отсутствие в анализе хирургических вмешательств давностью менее года. Нф выделяли из венозной крови путем центрифугирования на двойном градиенте фиколл-урографин (q=1,117 и 1,077г/мл). Определяли абсолютное и относительное количество Нф. Цитохимически в Нф определяли активность миелопероксидазы (МПО) и долю активных Нф в спонтанном НСТ-тесте. Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Оценки всех этих показателей проводили до, и через 3 дня после ПХТ по системе САР. Для сравнения количественных переменных (М±m), соответствующих нормальному распределению, использовали критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами исследования периферической крови первичных больных РЯ, находящихся на III-IV клинических стадиях по FIGO, позволили установить, что общее количество лейкоцитов и Нф значимо повышено по сравнению с контролем (табл. 1). После курса ПХТ по схеме САР у больных с III стадией РЯ общее количество лейкоцитов и Нф снижается (не достигая, однако, уровня контроля). У больных с IV стадией РЯ общее количество лейкоцитов и Нф понижается до контрольных величин. При этом относительное количество Нф, увеличенное у больных РЯ на III-IV стадии по сравнению с контролем, продолжает нарастать на 3 день после первого курса ПХТ (табл. 1).

Таблица

Показатели абсолютного и относительного количества нейтрофилов больных раком яичников после первого курса полихимиотерапии по схеме CAP

		Рак яичников					
Показатели	Контроль,	До	ПХТ	Посл	е ПХТ		
Показатели	n=12	III стадия, n=23	IV стадия, n=23	III стадия, n=23	IV стадия, n=23		
Абсолютное коли- чество Le ×109/л	6,4±0,3	11,1±0,7*	9,7±1,0*	9,8±1,4*	6,0±0,7′		
Абсолютное коли- чество Нф ×10 <sup>9</sup> /л	3,6±0,6	7,5±0,9*	6,2±0,4*	7,3±0,9*	3,7±0,8′		
Количество Нф, %	55,9±4,4	68,0±2,3*	64,3±0,20*	74,5±2,0*	72,4±1,2*′		

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контролем ′ – различие достоверно по сравнению с показателем до полихимиотерапии

При оценке метаболизма Нф при опухолевом росте установлено, что у больных злокачественными новообразованиями, но без признаков инфекции, имеет место изменение окислительного метаболизма Нф, в частности, увеличение клеток в спонтанной НСТ-реакции [2]. Нами установлено, что значимое увеличение Нф в спонтанной НСТ-реакции у больных РЯ на III-IV стадии РЯ по сравнению с контролем сохраняется через 3 суток после первого курса ПХТ по схеме САР (рис. 1).

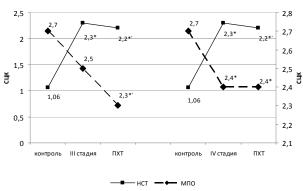


Рис. Показатели кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов больных раком яичников после первого курса полихимиотерапии по схеме САР (СЦК – средний цитохимический коэффициент) Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контролем / – различие достоверно по сравнению с показателем до полихимиотерапии

При оценке Нф у больных раком молочной железы методом хемилюминиесценции регистрировалось снижение уровня МПО и НАДФН-зависимой генерации АФК нестимулированными клетками до начала ПХТ по сравнению с контролем. После введения противоопухолевых препаратов через 3 суток имело место дальнейшее снижение в Нф активности МПО и НАДФН-зависимого образования АФК [4].

Нами установлено значимое снижение уровня МПО у больных РЯ на III-IV стадиях по FIGO (рис.1), сохраняющееся на 3-е сутки после ПХТ у больных на IV стадии и усиливающееся после ПХТ у больных на III-ей клинической сталии РЯ

Выводы. Суммируя результаты проведенных исследований следует отметить, что при проведении ПХТ по схеме САР при РЯ через 72 часа после первого курса у пациентов на IV клинической стадии по FIGO снижается повышенное до ПХТ абсолютное и относительное количество Нф и практически не изменяются показатели, характеризующие кислородзависимую цитотоксичность. У пациентов на III стадии РЯ по FIGO имеет место повышение абсолютного и

относительного количества Нф при одновременном снижении показателей аэробной цитотоксичности. Последнее диктует необходимость индивидуального мониторинга реактивности Нф у больных РЯ на III-ей стадии заболевания после первого курса ПХТ по схеме САР.

Работа поддержана гос. заданием МИНОБРНАУКИ России.

#### Литература

- 1. Антонеева И.И. Кислородзависимая антимикробная система нейтрофилов в динамике развития рака яичников // Казанский медицинский журнал. 2008. Т.89. №4. С. 476–478.
- 2. Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Воронова О.С., Долгова Д.Р., Генинг С.О. Иммунофенотип синдрома вторичного иммунодефицита при раке яичников // Медицинский альманах. 2013. №5(29). С. 77–82.
- 3. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: Уро РАН, 2001. 278 с.
- 4. Никифорова З.Н., Варлан Г.В., Шевченко В.Е., Дмитриева Н.В. Влияние химиотерапии на кислородзависимую антимикробную активность нейтрофилов у больных раком молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2007. Т.18. №3. С. 61–66.
- 5. Пенсон Р.Т., Чебнер Б.Э., Линч Т.Д., Лонго Д.Л. Рак яичников. Руководство по онкологии / Пер. с англ.; Под ред. В.А. Хайленко. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 517–531.
- 6. Cao D.X., Qiao B., Ge Z.Q., Yuan Y.J.Comparison of burst of reactive oxygen species and activation of caspase-3 in apoptosis of K562 and HL-60 cells induced by docetaxel. // Cancer Lett. 2004. Vol.214. №1. P.103–113.
- 7. Fridman W.H., Galon J., Pagès F., Tartour E., Sautès-Fridman C., Kroemer G.Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates // Cancer Res. 2011. Vol.71. №17. P. 5601–5605.
- 8. Hara N., Ichinose Y., Motohiro A., Kuda T., Aso H., Ohta M. Influence of chemotherapeutic agents on superoxide anion production by human polymorphonuclear leukocytes. // Cancer. 1990. Vol. 66. Nº4. P. 684–688.
- 9. Kuritzkes D.R. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor // Clin Infect Dis. 2000. Vol. 30. №2. P. 256–260.
- 10. Козырева С.М., Козырев К.М. Результаты комплексного лечения больных раком яичников с применением аутогемохимиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. №1. С. 68–71.
- 11. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.

#### References

- 1. Antoneeva II. Kislorodzavisimaya antimikrobnaya sistema neytrofilov v dinamike razvitiya raka yaichnikov. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2008;89(4):476-8. Russian.
- 2. Antoneeva II, Abakumova TV, Gening TP, Voronova OS, Dolgova DR, Gening SO. Immunofenotip sindroma vtorichnogo immunodefitsita pri rake yaichnikov. Meditsinskiy al'manakh. 2013;5(29):77-82. Russian.
- 3. Dolgushin II, Bukharin OV. Neytrofily i gomeostaz. Ekaterinburg: Uro RAN; 2001. Russian.
- 4. Nikiforova ZN, Varlan GV, Shevchenko VE, Dmitrieva NV. Vliyanie khimioterapii na kislorodzavisimuyu antimi-krobnuyu aktivnost' neytrofilov u bol'nykh rakom molochnoy

zhelezy. Vestnik RONTs im. N.N.Blokhina RAMN. 2007;18(3):61-6. Russian.

- 5. Penson RT, Chebner BE, Linch TD, Longo DL. Rak yaichnikov. Rukovodstvo po onkologii / Per. s angl.; Pod red. V.A. Khaylenko. Moscow: MEDpress-inform; 2011. Russian.
- 6. Cao DX, Qiao B, Ge ZQ, Yuan YJ.Comparison of burst of reactive oxygen species and activation of caspase-3 in apoptosis of K562 and HL-60 cells induced by docetaxel. Cancer Lett. 2004;214(1):103-13.
- 7. Fridman WH, Galon J, Pagès F, Tartour E, Sautès-Fridman C, Kroemer G. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. Cancer Res. 2011;71(17):5601-5.
- 8. Hara N, Ichinose Y, Motohiro A, Kuda T, Aso H, Ohta M. Influence of chemotherapeutic agents on superoxide anion pro-

duction by human polymorphonuclear leukocytes. Cancer. 1990;66(4):684-8.

- 9. Kuritzkes DR. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Infect Dis. 2000;30(2):256-60.
- 10. Kozyreva SM, Kozyrev KM. Rezul'taty kompleksnogo lecheniya bol'nykh rakom yaichnikov s primeneniem autogemokhimioterapii [The results of complex treating patients with ovary cancer by means of autohemochemotherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):68-71. Russian.
- 11. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monogra-fiya / Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

УДК: 612.821:612.766.1 DOI: 10.12737/5915

#### СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УТОМЛЕНИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ ЦИКЛИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ

Н.А. ФУДИН\*, Ю.Е. ВАГИН\*\*, С.Н. ПИГАРЕВА\*

\*ФГБУ НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАН, ул. Моховая, д. 11, стр. 4, Москва, Россия, 125009, e-mail: org.otd.niinf@yandex.ru

"ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991

Аннотация. Механизмы утомления при физических нагрузках циклической направленности различного объема и интенсивности были проанализированы с позиции теории функциональных систем. Были рассмотрены особенности утомления при анаэробном метаболизме в скоростных видах спорта, при аэробно-анаэробном метаболизме в спортивных дисциплинах связанных со скоростной выносливостью и при аэробном метаболизме в беге на длинные и сверхдлинные дистанции. В спринте преобладают анаэробные процессы в работающей скелетной мускулатуре и центральные механизмы утомления. Центральное утомление опережает периферическое утомление нервно-мышечной системы. Анаэробные и аэробные процессы окисления происходят при беге спортсмена на средние дистанции. Начинают появляться эффекты гипоксии, гипокапнии и накопления продуктов окисления в работающих мышцах. Появляются нарушения в дыхательной и сердечнососудистой системе. На длинных дистанциях возникают глубокие метаболические аэробные изменения, накапливаются токсические продукты обмена, нарушается водно-солевой баланс, изменяются клеточные и молекулярные процессы возбуждения в центральной и периферической нервной системе. Комбинация различных нарушений функций организма приводит к уменьшению работоспособности нервно-мышечной системы спортсмена. Системный подход даёт возможность выявлять тонкую грань между достижением организмом нового качественного уровня адаптации к физическим нагрузкам и срывам компенсаторных механизмов, связанных с перенапряжением функциональных систем, обеспечивающих данную работу.

Ключевые слова: утомление, анаэробный и аэробный метаболизм, адаптация, теория функциональных систем.

### SYSTEM FATIGUE MECHANISMS AT EXERCISES OF CIRCULAR ORIENTATION

N.A. FUDIN\*, YU.YE. VAGUINE\*\*, S.N. PIGAREVA\*

\*P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, RAMS, Str. Moss, d. 11, p. 4, Moscow, 125009, Russia, e-mail: org.otd.niinf@yandex.ru
\*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street, d. 8, p. 2, Moscow, Russia, 119991

Abstract. Mechanisms of fatigue during exercise of circular orientation of various volume and intensity are analyzed from the position of functional systems theory. Peculiarities of fatigue anaerobic metabolism in high-speed sports, aerobic-anaerobic metabolism in sports disciplines connected with high speed endurance and aerobic metabolism in running the long and very long distances are considered. Sprint is dominated by anaerobic processes in working skeletal muscles and central mechanisms of fatigue. Central fatigue is ahead of peripheral fatigue of neuromuscular system. Anaerobic and aerobic oxidation processes occur when running athlete on medium distances. The effects of hypoxia, hypocapnia and accumulation of oxidation products from the working muscles begin to emerge. Disorders in respiratory and cardiovascular system appear. At long distances deep metabolic aerobic changes come, toxic products of metabolism accumulate, water-salt balance impairs, the cellular and molecular processes of excitation in the central and peripheral nervous system change. A combination of different disabilities leads to decrease the athlete neuromuscular system efficiency. System approach enables to reveal the fine line between achieving the body of a new quality level of adaptation to physical loads and breakdowns of compensatory mechanisms associated with the stress of functional systems for ensuring the work.

Key words: fatigue, anaerobic and aerobic metabolism, adaptation, functional systems theory.

Введение. Изучение физиологических механизмов развития утомления, идентификация начальной и крайней степени его проявления является одной из ведущих проблем при построении тренировочного процесса в спорте высших достижений. Данный вопрос напрямую связан с повышением эффективности тренировочного процесса и возможностью достижения высоких спортивных результатов в процессе соревновательной деятельности.

Знание физиологических механизмов утомления позволяет планировать и контролировать тренировочную и соревновательную деятельность спортсменов при физических нагрузках большого объёма и интенсивности. Постоянный мониторинг последовательности физиологических реакций организма под воздействием физических нагрузок позволяет выявить динамику физиологических сдвигов в организме на фоне утомления, что является важным фактором в управлении тренировочным процессом высококвалифицированных спортсменов. Данный подход даёт возможность выявлять тонкую грань между достижением организмом нового качественного уровня адаптации к физическим нагрузкам и срывам компенсаторных механизмов, связанных с перенапряжением функциональных систем организма, обеспечивающих данную работу.

Анализ физиологических механизмов утомления в спорте высших достижений нами рассматривается в двух направлениях. Во-первых, степень и глубина утомления как фактор, инициирующий процессы адаптации к более высоким физическим нагрузкам, то есть закрепление тренировочного эффекта за счет стимуляции резервных возможностей организма. Во-вторых, высокая степень утомления и развивающееся при этом охранительное торможение со стороны центральной и вегетативной нервной системы на фоне крайнего истощения функциональных и метаболических резервов организма.

Современные спортивные нагрузки в спорте высших достижений предъявляют высокие требования к физиологическим системам организма человека. В связи с этим, помимо вышеуказанных проблем, связанных с утомлением, достаточную актуальность приобретает вопрос о том, как отсрочить стадию устойчивого утомления или предотвратить его развитие в целях повышения эффективности тренировочного процесса и достижения высокого спортивного результата.

Особенности механизмов утомления при различной спортивной деятельности. Спортивная наука содержит большое количество формулировок понятия утомления, что указывает на сложность проблемы и на разность подходов в изучении данного вопроса. Ряд авторов считают, что утомление – это функциональное состояние организма, вызванное умственной или физической работой, при котором могут наблюдаться временное снижение работоспособности, изменение функций организма и появление субъективного ощущения усталости [1,2].

Профессор Данько Ю.И. [3] считает, что утомление при мышечной работе отображает особое физиологическое состояние человека, проявляющееся в дискоординации физиологических функций работающего организма и во временном снижении его работоспособности, которое наступает в результате активной деятельности локомоторного аппарата.

В спортивной физиологии утомление представляется как биологически целесообразная охранительная реакция, направленная против истощения функционального потенциала организма [4,5].

В настоящее время критериями изучения процесса

утомления считаются его физиологическая локализация и механизм развития [4,6,7]. Физиологические механизмы утомления определены исходным функциональным состоянием различных органов и систем организма, их координационными взаимоотношениями, которые связаны с характером выполняемой работы и другими факторами.

Физиологические механизмы развития утомления обусловлены мощностью нагрузки, ее длительностью, характером упражнений, сложностью их выполнения, а также адаптивными реакциями организма при выполнении физической работы большого объёма и интенсивности. Вместе с тем рост спортивных результатов в спорте высших достижений на фоне всё возрастающих физических нагрузок тренировочной и соревновательной деятельности требует расширения и углубления медико-биологических знаний о физиологических механизмах и компенсаторных реакциях организма, вовлечённых в обеспечение выполняемой физической работы. При этом утомление, наступающее при аэробной и анаэробной мощности выполняемой циклической работы, имеет различный уровень метаболического обеспечения, так как напрямую зависит от объёма и интенсивности физических нагрузок и морфофункционального состояния мышечного аппарата спортсмена.

Напии собственные исследования биопсии мыппц показали разное процентное содержание различного типа мыппечных волокон в скелетных мыппрах спортсменов, что отражает их индивидуальные физические особенности и определяет потенциальные возможности в преимущественном развитии тех или иных физических качеств, то есть в совершенствовании определённой спортивной дисциплины [8]. На основе гистохимического и электронно-микроскопического анализа состава различного типа мышечных волокон авторам удалось получить целый рад интересных данных, меняющих существующие представления о физиологических основах проблем адаптации, утомления, восстановления и повышения спортивной работоспособности.

Утомление при максимальной интенсивности выполняемой циклической работы в короткий промежуток времени (спринтерские дистанции) формируется на фоне функциональной лабильности нервных центров в результате указанной работы, которая сопровождается их торможением. На фоне сильнейшего возбуждения двигательных центров и анаэробной мощности выполняемой работы в скоростно-силовом режиме нарастает концентрация недоокисленных продуктов, что в конечном итоге снижает активность нервных центров, влияющих на гликолитические двигательные единицы мышечных структур. При этом анаэробный гликолиз развивается медленно и концентрация лактата в работающих мышцах незначительна. Выхода продуктов обмена в кровь за это короткое время почти не происходит и влияние вегетативных сдвигов в картине утомления практически отсутствует [6].

Физиологическая картина утомления имеет другие характеристики, когда при выполнении беговой работы в режиме субмаксимальной интенсивности требуется скоростная выносливость. Утомление при такой работе связано как с изменениями в центральной нервной системе, так и в вегетативном обеспечении организма. Нарастание кислородного долга на фоне гипоксии сопровождается накоплением продуктов мышечного метаболизма – молочной и фосфорной кислот. Известно, что при субмаксимальных и длительно выполняемых физических нагрузках сократительная способность смешанных двигательных единиц существенно снижается. При этом зону сокращения мышц, когда уменьшается

её сократительная способность, считают не только зоной активной недостаточности, но предвестником мышечного утомления [9,15]. Следовательно, физиологический механизм формирования утомления при физической работе субмаксимальной интенсивности формируется на фоне многих причин и напрямую зависит от взаимодействия центральной нервной системы с вегетативными показателями, обеспечивающими анаэробную и аэробную работу спортсмена.

Мышечная деятельность спортсменов при выполнении беговой работы на длинных и сверхдлинных дистанциях осуществляется при предельно усиленной функции внешнего дыхания, газообмена и кровообращения. Повышенная вегетативная активность организма связана с необ-

ходимостью доставки и потреблекислорода работающими мышцами. На фоне сильнейшего возбуждения двигательных центров и анаэробной мощности выполняемой работы в скоростно-силовом режиме нарастает концентрация недоокисленных продуктов, что в конечном итоге снижает активность нервных центров, влияющих на гликолитические двигательные единицы мышечных структур. Длительная циклическая деятельность (беговая работа) снижает функциональные возможности центральной нервной системы, так как при этом наблюдаются значительные изменения внутренней среды организма (гипогликемия, гипоксемия, гипертермия, снижение гормональной стимуляции), что приводит к развитию утомления. В данном случае

ведущим механизмом в развитии утомления является запредельное торможение в нервных клетках под влиянием многократного и однообразного раздражения – афферентной импульсации от работающих мышц [3].

Анализируя состояние утомления при кратковременной работе максимальной интенсивности (короткие дистанции), субмаксимальной интенсивности (средние дистанции), а также умеренной интенсивности (длинные и сверхдлинные дистанции) обращает на себя внимание тот факт, что в понимание физиологических механизмов утомления встраиваются постоянно действующие межсистемные отношения нейрофизиологических параметров и морфофункциональных особенностей быстрых и медленных волокон мышечного аппарата, поэтому небезынтересно рассмотреть данную проблему с позиций теории функциональных систем П.К. Анохина [10].

Утомление как компонент системной организации спортивной деятельности. Теория функциональных систем организма [10,11] дает возможность с системных позиций исследовать спортивную деятельность человека. Показано, что спортивная деятельность включает сложные механизмы взаимодействия психофизиологических и вететативных процессов способствующих достижению высокого спортивного результата [12].

В соответствии с теорией функциональных систем системообразующим фактором целенаправленного поведения спортсмена является планируемый им спортивный результат, который является конечной целью, к которой стремится спортсмен. Он мобилизует деятельность спортсмена, ориентированную на его будущий спортивный ре-

зультат, и образует функциональные системы тренировочной и соревновательной деятельности. При этом происходят изменения физиологических процессов во всех функциональных систем организма [13,14].

Целенаправленное поведение спортсмена начинается с установки тренера, а также с формирования исходного психофизиологического состояния спортсмена, возникающего в мозге при взаимодействии мотивации, памяти, эмоциональных переживаний и обстановочной информации. Афферентный синтез через обратную афферентацию поступающей в центральную нервную систему информации определяет функциональные возможности спортсмена по достижению спортивного результата (рис.).

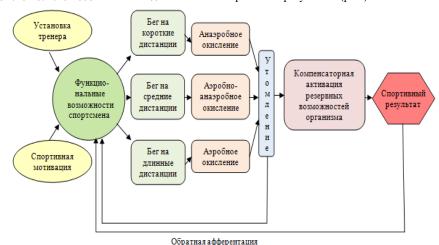


Рис. Системная организация достижения спортивного результата с помощью активации резервных возможностей организма при утомлении в процессе бега на короткие, средние и длинные дистанции

Функциональные процессы утомления при различных режимах выполнения беговой работы не являются независимыми друг от друга. Взаимодействуя между собой, они образуют элементы системной организации поведенческих и гомеостатических процессов, обеспечивающих результат спортсмена. Последовательность возникновения этих процессов имеет особенности в различных видах беговой работы и индивидуальна для каждого спортсмена. В спринте преобладают анаэробные процессы в работающей скелетной мускулатуре и центральные механизмы утомления. Центральное утомление опережает периферическое утомление нервно-мышечной системы.

При работе спортсмена с субмаксимальной интенсивностью на средних дистанциях происходят как анаэробные, так и аэробные процессы окисления. Начинают появляться эффекты гипоксии, гипокапнии и накопления продуктов окисления в работающих мышцах. Нарастают нарушения в дыхательной и сердечнососудистой системе.

На стайерских дистанциях возникают глубокие метаболические аэробные изменения, накапливаются токсические продукты обмена, нарушается водно-солевой баланс, изменяются клеточные и молекулярные процессы возбуждения в центральной и периферической нервной системе.

Комбинация различных нарушений функций организма приводит к уменьшению работоспособности нервномышечной системы спортсмена. Интегральная оценка этих изменений в организме характеризует утомление спортсмена, выражающееся в ограничении выполнения циклической работы. Это состояние субъективно оценивается спортсменом как усталость.

Заключение. Несмотря на различие метаболических

процессов при выполнении анаэробной, аэробно-анаэробной и аэробной работы, а также различные механизмы формирования утомления, анализ спортивной деятельности с позиции теории функциональных систем дает возможность тренеру не только оценивать состояние спортсмена, но и качественно управлять тренировочным процессом, ориентированным на достижение спортивного результата.

#### Литература

- 1. Розенблат В.В. Проблема утомления. М.: Медгиз, 1961. 220 с.
- 2. Солодков А.С., Сологуб А.С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: учебник. М.: Терра-порт, Олимпия-есс, 2001. 520 с.
- 3. Данько Ю.И. Очерки физиологии физических упражнений. М.: Медицина, 1974. 255 с.
- 4. Коц Я.М. Организация произвольного движения. Нейрофизиологические механизмы. М.: Наука, 1975. С. 227–247.
- 5. Фарфель В.С. Физиология спорта. М.: Физк. и спорт., 1960. 384 с.
- 6. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко Э.Н. Биохимия мышечной деятельности. Киев: «Олимпийская литература», 2000. 503 с.
- 7. Яковлев Н.Н. Биохимические особенности скелетной мускулатуры. Экологическая физиология животных: руководство по физиологии. Л.: Наука, 1981. С. 300–340.
- 8. Сергеев Ю.П., Язвиков В.В., Иваницкая В.В., Мартиросов Э.Г., Фудин Н.А. Отдел функциональной морфологии: История, основные научные направления и разработки // Теория и практика физической культуры. 1983. № 3. С. 33–35.
- 9. Григорьев А.И., Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Виноградова О.Л. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в спорте: Методическое пособие. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2005. 16 с.
- 10. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 446 с.
- 11. Судаков К.В. Функциональные системы. М.: РАМН, 2011. 320 с.
- 12. Фудин Н.А., Ю.Е. Вагин Системная организация спортивной деятельности // Вестник новых мед.технологий (электронный журнал). 2013. № 1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4452.pdf (дата обращения: 30.07. 2013).
- 13. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медикобиологические технологии в спорте. Монография/ Под руководством академика РАН и РМАН С.П. Смирнова. М.: Издательство «Известия», 2011. 460 с.
- 14. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Классина С.Я. Методология теории функциональных систем как новый подход к управлению тренировочным процессом // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 4. С. 118–122.
- 15. Бехтерева Т.Л., Борисова О.Н., Вигдорчик В.И., Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Корягин А.А. Обоснование способа электролазерной миостимуляции и лазерофореза //

Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 1. С. 66-68.

#### References

- 1. Rozenblat VV. Problema utomleniya. Moscow: Medgiz; 1961. Russian.
- 2. Solodkov AS, Sologub AS. Fiziologiya cheloveka. Obshchaya. Sportivnaya. Vozrastnaya: uchebnik. Moscow: Terra-port, Olimpiya-ess; 2001. Russian.
- 3. Dan'ko YuI. Ocherki fiziologii fizicheskikh uprazhneniy. Moscow: Meditsina; 1974. Russian.
- 4. Kots YaM. Organizatsiya proizvol'nogo dvizheniya. Neyrofiziologicheskie mekhanizmy. Moscow: Nauka; 1975. Russian.
- 5. Farfel' VS. Fiziologiya sporta. Moscow: Fizk. i sport; 1960. Russian.
- 6. Volkov NI, Nesen EN, Osipenko EN. Biokhimiya myshechnoy deyatel'nosti. Kiev: «Olimpiyskaya literatura»; 2000. Russian.
- 7. Yakovlev NN. Biokhimicheskie osobennosti skeletnoy muskulatury. Ekologicheskaya fiziologiya zhivotnykh: rukovodstvo po fiziologii. L.: Nauka; 1981. Russian.
- 8. Sergeev YuP, Yazvikov VV, Ivanitskaya VV, Martirosov EG, Fudin NA. Otdel funktsional'noy morfologii: Istoriya, osnovnye nauchnye napravleniya i razrabotki. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 1983;3:33-5. Russian.
- 9. Grigor'ev AI, Khadartsev AA, Fudin NA, Vinogradova OL. Elektrolazernaya miostimulyatsiya i lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv v sporte: Metodicheskoe posobie. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2005. Russian.
- 10. Anokhin PK. Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1975. Russian.
- 11. Sudakov KV. Funktsional'nye sistemy. Moscow: RAMN; 2011. Russian.
- 12. Fudin NA, Vagin YuE. Sistemnaya organizatsiya sportivnoy deyatel'nosti [The system organization of the athletic activity]. Vestnik novykh med.tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). [Internet]. 2013 [cited 2013 Jul 30];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4452.pdf
- 13. Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Medikobiologicheskie tekhnologii v sporte. Monografiya/ Pod rukovodstvom akademika RAN i RMAN S.P. Smirnova. Moscow: Izdatel'stvo «Izvestiya»; 2011. Russian.
- 14. Fudin NA, Vagin YuE, Klassina SYa. Metodologiya teorii funktsional'nykh sistem kak novyy podkhod k upravleniyu trenirovochnym protsessom [The methodology of the functional system theory as a new approach to the control of the training process]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(4):118-22. Russian.
- 15. Bekhtereva TL, Borisova ON, Vigdorchik VI, Khadartsev AA, Fudin NA, Koryagin AA. Obosnovanie sposoba elektrolazernoy miostimulyatsii i lazeroforeza [Substantiation of the method of electrolaser myostimulation and laserophoresis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;1:66-8. Russian.

УДК: 612.06 DOI: 10.12737/5916

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СОЦИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРЕНЕР-СПОРТСМЕН В ПРОЦЕССЕ ТРЕНИРОВКИ НА ВЕЛОЭРГОМЕТРЕ

#### С.Я. КЛАССИНА

ФГБУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, ул. Моховая, д. 11, строение 4, Москва, Россия, 125009, Teл.: +7(905)5476234, e-mail: klassina @mail.ru

Аннотация. Социальное взаимодействие тренера и спортсмена носит системный психофизиологический характер. Методологической основой для построения физиологической модели социального взаимодействия тренера и спортсмена являлась концепция системного квантования поведения, предложенная К.В. Судаковым. Показано, что словесный инструктаж тренера формирует системную организацию социального уровня взаимодействия тренер-спортсмен (СИСТЕМОКВАНТ), которая имеет более высокий уровень иерархии по отношению к самой тренировочной деятельности спортсмена. При этом деятельность спортсмена в СИСТЕМОКВАНТЕ представлена последовательностью системоквантов спортсмена, которые характеризуются этапными результатами деятельности и имеют более низкую иерархию по отношению к конечному результату СИСТЕМОКВАНТА. Все это позволяет говорить о «вписанности» системоквантов спортсмена как системных организаций более низкого уровня в СИСТЕМОКВАНТ социального взаимодействия тренер-спортсмен.

Введение количественной интегральной оценки параметров достигнутых спортивных результатов и их «физиологической цены» позволяет проводить своевременную коррекцию деятельности спортсмена. Анализ динамики параметров результатов и их «физиологической цены» позволяет тренеру оценить «нагрузочную ценность» каждого этапа тренировочной деятельности спортсмена, выявить критические этапы физической нагрузки. Это оптимизирует процесс тренировки спортсмена и ускорит приобретение им должного уровня спортивной подготовки. Заметим, что зависимость «физиологической цены» спортивного результата от его параметра определяется как индивидуальными способностями спортсмена, его функциональным состоянием на момент тренировки, так и видом спорта.

Все сказанное позволяет думать, что физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен может быть использована в тренировочном процессе спортсменов. При этом следует отметить, что такого рода системный подход к изучению проблемы социального взаимодействия может быть использован не только в спорте, но и в педагогической и производственной практике обучения, где при обучении активно используется словесный инструктаж. Используя мониторинг, имеющий обратную связь, инструктор (педагог) всегда будет иметь информацию об успешности выполнения его инструкций и физиологических затратах обучающегося.

**Ключевые слова**: социальное взаимодействие, тренер, спортсмен, функциональная система, системоквант, иерархия, результат, «физиологическая цена».

#### PHYSIOLOGICAL MODEL OF TRAINER-ATHLETE SOCIAL INTERACTION DURING TRAINING ON BICYCLE ERGOMETER

### S YA KLASSINA

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology of the RAMS, ul. Moss, d. 11, building 4, Moscow, Russia, 125009,
Phone: +7(905)5476234, e-mail: klassina @mail.ru

Abstract. A trainer-athlete social interaction has systemic psychological and physiological nature. The systemic quantization of the behavior concept, offered by K.V. Sudakov, was the methodological basis for creation of the trainer-athlete social interaction physiological model. It is shown that the trainer's verbal instruction promotes the systemic organization of the trainer-athlete social interaction (SYSTEMOQUANT), which has higher level hierarchy in relation to the athlete's training activity. The athlete's sport activity in SYSTEMOQUANT is presented as the sequence of athlete's systemic quantums, which are characterized by stage activity results and have lower hierarchy in relation to the end result of SYSTEMOQUANT. All this allows to speaking about "inclusion" systemic quantums of athlete as a system of organizations lower level in SYSTEMOQUANT social interaction coach-athlete.

The quantitative integrated assessment of parameters of reached sports results and "physiological cost" of these results allows to carry out timely correction of athlete's sport activity. The analysis of dynamics of result's parameters and "physiological cost" allow to estimate "the load worth» of each athlete's training activity stage and to reveal critical stages of physical activity. It optimizes the athlete's training process and accelerates the acquisition of high level sport training for their. The author notes that the dependence of the "physiological cost" sports result from its parameter is defined as the individual abilities of the athlete, his / her functional status at the time of exercise and sport. The physiological model of trainer-athlete social interaction can be used in a training process of athletes. It should be noted that such a system approach to studying of a social interaction problem can be used, not only in sport, but in the educational and production practice of teaching, where the training verbal instruction is actively used. Using the monitoring with feedback, the instructor (teacher) will always have information about the success of his instructions and student's physiological cost.

Key words: social interaction, trainer, athlete, functional system, systemoquant, hierarchy, result, "physiological cost".

Человек как существо социальное все время находится в контакте с другими людьми. С точки зрения социологии, социальное взаимодействие людей представляет собой систему взаимообусловленных социальных действий (или дея-

тельность), при которой действие одного субъекта является одновременно причиной и следствием ответных действий другого. Социальное действие свойственно только человеку, оно всегда осознанно и явно ориентированно на других [4].

В научно-практической литературе по изучению механизмов спортивной деятельности социальные контакты тренера и спортсмена, как правило, представлены в формах психического контакта [5,6]. Однако социальное взаимодействие людей не может быть достаточно полно описано лишь психологическими категориями, поскольку у человека психика тесно связана с его физиологией, а потому все реакции человека, как целостной биологической системы, носят психофизиологический характер [10-12].

Изучение функционирования целостных биологических систем требует системного подхода к проблеме. Теория функциональных систем П.К. Анохина целиком построена на биологических фактах, а потому наиболее адекватна биологии целостных систем. В соответствии с П. К. Анохиным функциональные системы – это динамические, саморегулирующиеся организации, деятельность элементов которых способствует получению жизненно важных для организма приспособительных результатов. Именно результат является системообразующим фактором функциональной системы [1].

В развитие теории функциональных систем К.В. Судаковым была выдвинута концепция о системном квантовании поведения. В соответствии с ней поведение (или целенаправленная деятельность) человека носит дискретный характер, где системной единицей поведения (или любой целенаправленной деятельности) является «системоквант». Системокванты поведения являются системными организациями и обладают всеми чертами функциональной системы. В основе системокванта лежит биологическая или социальная потребность, возникающая на ее основе мотивация, целенаправленная деятельность по удовлетворению потребности, этапные и конечный результаты деятельности и их постоянная оценка за счет обратной афферентации. Системокванты – саморегулирующиеся системы, в которых результат также является системообразующим фактором [8].

Организм человека – это сложная биологическая система, представляющая собой интеграцию множества функциональных систем и построенная на основе их иерархического взаимодействия. Иерархические взаимоотношения функциональных систем в целостном организме определяются иерархией достигаемых ими результатов, причем ведущая роль в этой иерархической системе отводится социальным результатам [7].

Взаимодействие тренера и спортсмена – процесс сложный и многоуровневый, однако, как справедливо отметила Т.В. Гомельская, « ... соревнуются не спортсмены, но стратегическое мышление тренера, воплощенное в физические и технические действия спортсменов или спортивной команды» [5]. Именно психическая деятельность и системная организация процессов мышления тренера играют ведущую роль в обеспечении достижения высоких спортивных результатов спортсмена. Говоря о системной организации мышления тренера, особое внимание следует уделить информационным аспектам. Установлено, что мозг на информационной основе отражает реальные параметры подкрепляющих воздействий на организм [2,3]. При этом аппаратом, осуществляющим оценку информации, является акцептор результата действия (АРД). Благодаря АРД, мозговые структуры постоянно осуществляют оценку соответствующих параметров потребности и ее удовлетворения [8].

В процессах социального взаимодействия людей существенная роль принадлежит слову, которое лежит в основе вербального обмена информацией и выступает в роли подкрепления. Работая со спортсменом, тренер широко использует словесное инструктирование, т.е. словесное объяснение

задания и техники изучаемых действий, правил их выполнения. При этом инструкция тренера на сензорной основе формирует в АРД информационную энграмму деятельности спортсмена, с которой на основе обратной афферентации постоянно сравниваются реально достигаемые спортсменом результаты деятельности. Заметим, что замысел тренера может перестраиваться по ходу выполнения спортивной деятельности, а, следовательно, происходит коррекция запрограммированных информационных свойств системы на основе обратной афферентации [8].

На рис. 1 представлена схема механизма развертывания психического акта тренера, сформированного на основе словесного инструктирования спортсмена (схема построена на основе схемы К.В. Судакова [8]). Из рис. 1 видно, что под воздействием словесной инструкции тренера спортсмен должен выполнить то или иное действие, которое направлено на достижение потребного для тренера конечного результата. При сложной инструкции этих действий может быть несколько, но все они со своими результатами «встраиваются» в систему психической деятельности тренера, образуя при этом СИСТЕМОКВАНТ социального взаимодействия тренер-спортсмен (далее просто СИСТЕМОКВАНТ). СИСТЕМОКВАНТ имеет более высокую иерархию по отношению к системоквантам деятельности спортсмена (или последовательности действий спортсмена), поскольку его функционирование направлено на достижение конечного результата спортивной деятельно-Таким образом, деятельность спортсмена СИСТЕМОКВАНТЕ социального взаимодействия тренерспортсмен представлена последовательностью системоквантов спортсмена, которые характеризуются своими этапными результатами деятельности и имеют более низкую иерархию по отношению к конечному результату СИСТЕМОКВАНТА. Все это позволяет говорить о вписанности системоквантов спортсмена как системных организаций более низкого уровня в СИСТЕМОКВАНТ социального взаимодействия тренер-спортсмен.

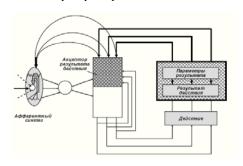


Рис.1. Психический акт тренера, сформированный на основе инструкции

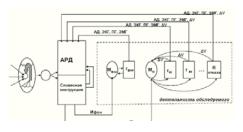


Рис. 2. СИСТЕМОКВАНТ социального взаимодействия тренерспортсмен, построенный на основе словесного инструктажа и направленный на выполнение студентом этапно-дозированной физической нагрузки на велоэргометре до отказа (И − инструкция, М − мотивация, г − этапные результаты и их параметры − ΔV, Rотказа − конечный результат)

На рис.2 представлен СИСТЕМОКВАНТ социального взаимодействия тренер-спортсмен при выполнении спортивной тренировочной деятельности на велоэргометре. Конечным результатом этого СИСТЕМОКВАНТА является выполнение спортсменом этапно-дозированной физической работы до отказа (Котказа). Это соответствует мотивации тренера (Мн), направленной на максимальную физическую нагрузку спортсмена. Достижение этого конечного результата тренер добивается на основе поэтапного словесного инструктирования работы спортсмена, от ступени к ступени. При этом этапным результатом (r) каждого системокванта спортсмена является выполнение физической работы на данной ступени нагрузки при поддержании постоянной скорости вращения педалей велоэргометра (V, км/час). Параметром этапных результатов является отклонение реальной скорости вращения педалей велоэргометра  $(V, \kappa M/час)$  от заданного значения – 7 км/час, т.е.  $\Delta V = V - 7$ . Информация об изменении функционального состояния спортсмена (показатели АД, ЭКГ, пневмограммы (ПГ) и ЭМГ), а также об изменении параметра этапного результата (ΔV), поступают по каналу обратной афферентации в АРД тренера, где сравниваются с заложенной им информационной энграммой деятельности спортсмена. По результатам сравнения производится либо коррекция деятельности спортсмена на данном этапе, либо предлагается следующая инструкция.

Каждый системоквант этапной деятельности спортсмена имеет внешний и внутренний контуры регуляции, которые объединены в одну саморегулирующуюся систему, направленную на достижение результата (рис.3). Внешний контур включает в себя поведенческие регуляторные механизмы, в основе функционирования которых лежит двигательная и сенсорная деятельности спортсмена. Внутренний контур представлен механизмами вететативного обеспечения деятельности, перестройки в которых позволяют количественно оценить «физиологическую цену» достигнутого результата. Таким образом, именно «сопряжение» механизмов регуляции внешнего и внутреннего контуров обеспечивает достижение требуемого тренером спортивного результата.



Рис. 3. Системоквант этапа деятельности как системная организация

Поскольку результат является системообразующим фактором функциональной системы, то все физиологические функции включаются в системоквант лишь в той мере, в которой это необходимо для достижения результата. Только ради результата биологическая система может пойти на изменение своего состояния.

С учетом этого, в качестве математического аппарата для количественной оценки функциональных изменений в системокванте введено понятие вектора «обобщенного вегетативного сдвига» как совокупности отклонений показателей включенных физиологических функций от фоновых значений и отнесенных к их же фоновым значениям.

$$\delta X = \{\delta X_1, \delta X_2, \delta X_3... \delta X_j... \delta X_n\}, \Gamma_{A}e \delta X_j = (X_j - X_{j0})/X_{j0} -$$

проекция вектора «обобщенного вегетативного сдвига» на ј-ю ось системы координат, или, другими словами, относительный сдвиг показателя ј-ой функции от ее фонового уровня (в безразмерных единицах). Заметим, что удобнее измерять относительные сдвиги в процентах. Тогда анализ динамики всего комплекса физиологических показателей может быть сведен к анализу изменений во времени вектора «обобщенного вегетативного сдвига», а точнее его длины (Q) и направления (в виде утлов наклона к той или иной оси – соѕ βј) вектора в системе координат.

$$\rho = \sqrt{\sum\limits_{j=1}^{n} (\delta X_{j})^{2}} \; , \qquad \qquad \cos \beta j = \left. \delta X_{j} \right/ \rho \label{eq:rho_spectrum}$$

Физиологический смысл модуля  $\varrho$  состоит в том, что он является количественной мерой интенсивности изменений, происходящих в функциональной системе в процессе достижения полезного приспособительного результата, т.е. его «физиологической ценой». Физиологический смысл направляющего косинуса соѕ βј состоит в том, что он есть мера вовлечения j-ой функции в процесс достижения результата или мера взаимосодействия этой функции достижению результата. Таким образом, модуль вектора и направляющие косинусы являются интегральными характеристиками системы, несущими в «свернутом» виде информацию об изменениях всего комплекса физиологических показателей.

Эффективность использования такого рода интегральных количественных показателей может быть продемонстрирована с помощью рис.4, который получен на основе экспериментальных данных при изучении этапно-дозированной тренировочной деятельности спортсмена на велоэргометре [9].

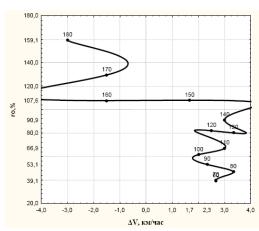


Рис. 4. Изменения «физиологической цены» этапного результата (ǫ, %) и его параметра (ΔV, км/час) у спортсмена по мере увеличения мощности физической нагрузки на велоэргометре (цифрами указана мощность нагрузки, Вт)

Видно, что на ступенях нагрузки 60-140 Вт параметр результата (ΔV) имел положительные значения и менялся несущественно, зато «физиологическая цена» (Q) достигнутого результата повышалась по мере увеличения мощности нагрузки. Это может быть обусловлено тем, что при низких мощностях нагрузки спортсмен не испытывал затруднений при выполнении физической работы на велоэргометре, а потому скорость вращения педалей даже несколько превышала заданную. Однако, в диапазоне мощностей 150-160 Вт на фоне практически неизменной «физиологической цены» параметр результата резко снижался и делался отрицательным. Вероятно, это обусловлено тем, что для спортсмена этот диапазон мощностей нагрузки является

критическим: спортсмен воспринимает нагрузку как высокую, требующую значительного мышечного усилия при надавливании на педаль. В результате он снижает скорость вращения педалей, сохраняя уровень «физиологической цены». По мере дальнейшего повышения физической нагрузки (более 160 Вт) спортсмен вращает педали со скоростью ниже заданной, а потому параметр результата (ΔV) отрицателен, а «физиологическая цена» результата снова растет вплоть до отказа от нагрузки. Таким образом, динамика параметров результатов и их «физиологической цены» позволяет тренеру оценить «нагрузочную ценность» каждого этапа тренировочной деятельности спортсмена, выявить критические этапы физической нагрузки, а, следовательно, правильно построить тренировочный процесс. Заметим, что зависимость «физиологической цены» спортивного результата от его параметра определяется как индивидуальными способностями спортсмена, его функциональным состоянием на момент тренировки, так и видом спорта.

Следует отметить, что такого рода системный подход к изучению проблемы социального взаимодействия тренерспортсмен может быть использован не только в спорте, но и в педагогической и производственной практике обучения, где при обучении активно используется словесный инструктаж. При таком мониторинге, имеющем обратную связь, инструктор (педагог) всегда будет иметь информацию об успешности выполнения его инструкций и физиологических затратах обучающегося.

Заключение. Социальное взаимодействие тренера и спортсмена носит системный психофизиологический характер. Методологической основой для построения физиологической модели социального взаимодействия тренера и спортсмена являлась концепция системного квантования поведения, предложенная академиком К.В. Судаковым. Показано, что словесный инструктаж тренера формирует системную организацию социального уровня взаимодействия тренер-спортсмен (СИСТЕМОКВАНТ), которая имеет более высокий уровень иерархии по отношению к самой тренировочной деятельности спортсмена. При этом деятельность спортсмена в СИСТЕМОКВАНТЕ представлена последовательностью системоквантов спортсмена, которые характеризуются этапными результатами деятельности и имеют более низкую иерархию по отношению к конечному результату СИСТЕМОКВАНТА. Все это позволяет говорить о вписанности системоквантов спортсмена как системных организаций более низкого уровня в СИСТЕМОКВАНТ социального взаимодействия тренер-спортсмен.

Введение количественной интегральной оценки параметров достигнутых спортивных результатов и их «физиологической цены» позволяет проводить своевременную коррекцию деятельности спортсмена. Анализ динамики параметров результатов и их «физиологической цены» позволяет тренеру оценить «нагрузочную ценность» каждого этапа тренировочной деятельности спортсмена, выявить критические этапы физической нагрузки, а, следовательно, облегчить процесс тренировки спортсмена и ускорит приобретение им должного уровня спортивной подготовки. Заметим, что зависимость «физиологической цены» спортивного результата от его параметра определяется как индивидуальными способностями спортсмена, его функциональным состоянием на момент тренировки, так и видом спорта.

Все сказанное позволяет думать, что физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен может быть использована в тренировочном процессе

спортсменов. При этом следует отметить, что такого рода системный подход к изучению проблемы социального взаимодействия может быть использован не только в спорте, но и в педагогической и производственной практике обучения, где при обучении активно используется словесный инструктаж. При таком мониторинге, имеющем обратную связь, инструктор (педагог) всегда будет иметь информацию об успешности выполнения его инструкций и физиологических затратах обучающегося.

#### Литература

- 1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М: Медицина, 1968. 547 с.
- 2. Анохин П.К. Химический континуум мозга как механизм отражения действительности // Вопросы философии. 1970. N6. C. 107–118.
- 3. Анохин П.К. Избранные труды. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М: Наука, 1979. 453 с.
- 4. Вебер М. Избранные произведения. О некоторых категориях понимающей социологии. М.: Прогресс, 1990. С. 707–735.
- 5. Гомельская Т.В. Проблемы взаимоотношения тренера и спортсмена. Проблемы и перспективы развития физической культуры и спорта в XXI веке: Сб. научных трудов. Волгоград: 2004, вып. 2. С. 77–80.
- 6. Гогунов Е.Н., Мартьянов Б.И. Психология физического воспитания и спорта: Учебное пособие для студентов высших педагогических учебных заведений. М: Изд. Центр «Академия», 2000. 288 с.
- 7. Судаков К.В. Системное построение функций человека. Актовая речь. М: ММА им. И.М. Сеченова, 1998. 24 с.
- 8. Судаков К.В. Избранные труды. Т. 1: Развитие теории функциональных систем. М.: ГУНИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. 2007. 343 с.
- 9. Фудин Н.А., Судаков К.В., Хадарцев А.А., Классина С.Я., Чернышев С.В. Индекс Хильдебрандта как интегральный показатель физиологических затрат у спортсменов в процессе возрастающей этапно-дозированной физической нагрузке // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т.18. N3. C. 244–247.
- 10. Швырков В.Б. Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения. М.: Наука, 1978. 239 с.
- 11. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Радчич И.Ю. Физиологические основы визуального восприятия при подготовке спортсменов с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 2. С. 17–20.
- 12. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Еськов В.М., Фудин Н.А., Кожемов А.А. Принципы тренировки спортсменов на основе теории хаоса и самоорганизации // Теория и практика физической культуры. 2013. № 9. С. 87–93.

#### References

- 1. Anokhin PK. Biologiya i neyrofiziologiya uslovnogo refleksa. Moscow: Meditsina; 1968. Russian.
- 2. Anokhin PK. Khimicheskiy kontinuum mozga kak mekhanizm otrazheniya deystvitel'nosti. Voprosy filosofii. 1970;6:107-18. Russian.
- 3. Anokhin PK. Izbrannye trudy. Sistemnye mekhanizmy vysshey nervnoy deyatel'nosti. Moscow: Nauka; 1979. Russian.
- 4. Veber M. Izbrannye proizvedeniya. O nekotorykh kategoriyakh ponimayushchey sotsiologii. Moscow: Progress; 1990. S. 707-35. Russian.
- 5. Gomel'skaya TV. Problemy vzaimootnosheniya trenera i sportsmena. Problemy i perspektivy razvitiya fizicheskoy

kul'tury i sporta v XXI veke: Sb. nauchnykh trudov. Volgograd: 2004; vyp. 2. Russian.

- 6. Gogunov EN, Mart'yanov BI. Psikhologiya fizicheskogo vospitaniya i sporta: Uchebnoe posobie dlya studentov vysshikh pedagogicheskikh uchebnykh zavedeniy. Moscow: Izd. Tsentr «Akademiya»; 2000. Russian.
- 7. Sudakov KV. Sistemnoe postroenie funktsiy cheloveka. Aktovaya rech'. M: MMA im. I.M. Sechenova; 1998. Russian.
- 8. Sudakov KV. Izbrannye trudy. T. 1: Razvitie teorii funktsional'nykh sistem. Moscow: GUNII normal'noy fiziologii im. P.K. Anokhina RAMN; 2007. Russian.
- 9. Fudin NA, Sudakov KV, Khadartsev AA, Klassina SYa, Chernyshev SV. Indeks Khil'debrandta kak integral'nyy pokazatel' fiziologicheskikh zatrat u sportsmenov v protsesse vozrastayushchey etapno-dozirovannoy fizicheskoy nagruzke [Hildebrandt's index as an integral indicator of physiological

- consumption at sportsmen in the course of incrising exercise stress]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):244-7. Russian.
- 10. Shvyrkov VB. Neyrofiziologicheskoe izuchenie sistemnykh mekhanizmov povedeniya. Moscow: Nauka; 1978. Russian.
- 11. Khadartsev AA, Fudin NA, Radchich IYu. Fiziologicheskie osnovy vizual'nogo vospriyatiya pri podgotovke sportsmenov s pozitsiy sinergetiki [Physiological basis of visual perception at training sportsmen from the point of synergy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19():17-20. Russian.
- 12. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Fu-din NA, Kozhemov AA. Printsipy trenirovki sportsme-nov na osnove teorii khaosa i samoorganizatsii. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;9:87-93. Russian.

УДК: 618.146 – 006.6 DOI: : 10.12737/5917

## К ВОПРОСУ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИЙ МЕТОДОМ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С «МЕЛАКСЕНОМ»

#### К.М.КОЗЫРЕВ, С.М.КОЗЫРЕВА, С.Т. КАРСАНОВ

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019

Республиканский онкологический диспансер РСО-Алания, Зортова, 2, г. Владикавказ, Россия, 362002

Аннотация. Приводятся положительные характеристики предоперационной аутогемохимиотерапии, ассоциированной с лекарственным препаратом «Мелаксеном», синтетическим аналогом гормона эпифиза «Мелатонина» фирмы *Unipharm-USA* в комплексном лечении больных с III-IV стадией рака яичников. Подчеркивается, что «Мелаксен», обладая мощным антиоксидантным, антиканцерогенным и адаптогенным действием, снижает стрессовые реакции, регулирует нейроэндокринные функции и биологические ритмы.

По мнению авторов, неоадъювантная аутогемохимиотерапия с «Мелаксеном», обладая мощным иммуномодулирующим и мембранопротекторным действием, улучшает общую неспецифическую резистентность организма, положительно влияет на ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения больных. По сравнению с полихимиотерапией, аутогемохимиотерапия в сочетании с «Мелаксеном» обладает совокупностью несомненных преимуществ, и тем самым, является существенным подспорьем в ряду базовых методов лечения злокачественной опухоли этой локализации.

Установлено, что аутогемохимиотерапия с «Мелаксеном», повышает эффективность полихимиотерапии, снижает ее токсичность, следовательно, клинически оправдана и целесообразна, в связи с чем, может применяться в качестве вспомогательного средства комплексного лечения рецидивов рака яичников в условиях распространения процесса. У тяжелых больных, препарат способствует улучшению качества жизни, увеличению ее продолжительности.

Ключевые слова: рак яичников, комплексное лечение, аутогемохимиотерапия, «Мелаксен».

## TO THE QUESTION OF COMPREHENSIVE TREATMENT IN THE PATIENTS WITH OVARIAN CANCER III-IV STAGES BY AUTOHEMOCHEMOTHERAPY ASSOCIATED WITH THE "MELAXEN"

### K.M. KOZYREV, S.M. KOZYREVA, S.T. KARSANOV

North Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaja st., 40, Vladikavkaz, Russia, 362019 North Ossetian Republican Oncology Center, Zortova st, 2, Vladikavkaz, Russia, 362002

Abstract. This paper presents the positive characteristics of preoperative autohemochemotherapy associated with the drug "Melaxen" as a synthetic analogue of the epiphysial hormone melatonin, produced by Unipharm-USA in the complex treatment of patients with ovarian cancer on the stage III-IV. The authors emphasize that the "Melaxen" has a powerful antioxidant, anticarcinogenic and adaptogenic action, reduces stress response and regulates neuroendocrine function and biological rhythms. The authors believe that neoadjuvant autohemotherapy by the "Melaxen" with a powerful immunomodulatory and lipoic effects, improves general non-specific resistance of the organism, has a positive effect on the immediate and remote results of complex treatment of patients. In comparison with polychemotherapy, the autohemotherapy in combination with the "Melaxen" has the advantages. This therapy is significant in several basic methods of treatment of malignant tumors of the localization.

It was found that with autohemochemotherapy by the "Melaxen" improves efficiency polychemotherapy, reduces its toxicity, consequently, clinically warranted and expedient in this connection, can be used as subsidiary means complex treatment of ovarian cancer recurrence in the spread process. The drug allows to improve the quality of life, to increase its duration in critically ill patients.

Key words: ovarian cancer, complex treatment, autohemochemotherapy, "Melaxen."

Существующие методы инициального лечения рака яичников (РЯ) свидетельствуют о неудовлетворенности онкологов результатами лечения. Установлено, что цитостатики усугубляют иммунодефицитное состояние больных РЯ, способствующее прогрессированию опухоли [2,12,16]. В этом контексте, длительное применение полихимиотерапии (ПХТ) в онкогинекологии при недостаточной ее эффективности, вызывает различные побочные эффекты в виде сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности (гидроперикардиум, гидроторакс), расстройств желудочнокишечного тракта (гастриты, гастродуодениты, колиты, колиэнтериты, кровоизлияния и пр.), полисерозита, печеночной (гепатоз) и почечной патологии (острая и хроническая почечная недостаточность с уремическим синдромом), лейко- и тромбоцитопении, нарушения обменных процессов, что негативно влияет на качество жизни и выживаемость больных [9,11,17].

С учетом указанных недостатков ПХТ, определенный интерес вызывает уникальный по своим фармакологическим свойствам и широте использования «Мелаксен» (МК) синтетический аналог «Мелатонина» гормона, эпифиза (шишковидная железа) животных, выделяемого преимущественно в ночные часы, который обладает широким спектром физиологических влияний на эндокринную и репродуктивную функции, поведение и экспрессию генов, канцерогенез [1,10,13].

Экспериментальными исследованиями установлены наиболее важные физиологические эффекты МК: контроль циркадных и сезонных ритмов, стимуляция метаболических процессов, антигонадотропное, седативное и, что особенно важно, противоопухолевое действие, направленное на подавление клеточной пролиферации [14]. Кроме того, установлено, что препарат является одним из сильнейших антиоксидантов [15]. Все указанные многофункциональные свойства МК, обусловили интерес к нему в качестве фармакологического средства для комплексного вспомогательного лечения РЯ.

Как уже отмечалось, большинство цитостатиков высокотоксичны, что нередко ограничивает возможность проведения ими полных курсов лечения. Поэтому в стратегию поиска методов повышения эффективности лечения опухолей женских гениталий, должны быть включены новые противоопухолевые препараты, способствующие интенсификации химиотерапевтических режимов, купированию и профилактике токсического влияния базовой ПХТ [5,6].

Исходя из тактики и профессионального опыта современной практической онкогинекологии, направленной на разработку новых высокоэффективных методов химиотерапии, а также борьбу с токсическими осложнениями, наиболее перспективным при РЯ является применение аутогемохимиотерапии (АГХТ), ассоциированной с МК. Для РЯ характерно латентное течение с распространением процесса за пределы яичников, что нередко является причиной запущенности процесса и запоздалого обращения больных за квалифицированной медицинской помощью [2].

Так как, злокачественные опухоли яичников обладают выраженной чувствительностью к цитостатикам, то лечение этих больных ПХТ в последнее время приобрело приоритетное значение. Химиотерапия стала не только обязательным лечебным компонентом, но и нередко единственно возможным средством борьбы с распространенным опухолевым процессом у первичных больных с III-IV стадией РЯ и при его рецидивах. Однако, при рецидивах опухоли, нередко прихо-

дится сталкиваться с развитием резистентности к химиопрепаратам, что в значительной степени затрудняет лечение.

К сожалению, пока нет полной определенности в выборе оптимальной тактики лечения РЯ, которая обеспечила бы ощутимый клинический эффект, способствующий улучшению качества жизни и увеличению выживаемости больных этой категории. Несовершенство методов ранней диагностики, позднее выявление процесса, и, как следствие, неутешительные отдаленные результаты, делают проблему лечения РЯ одной из наиболее актуальных и трудноразрешимых задач современной онкогинекологии. В этом контексте, положительные эффекты при использовании химиопрепаратов, инкубированных на крови больных карциномой различной органной локализации (8,11), обусловили в данном исследовании преимущество выбора АГХТ, ассоциированной с фармакологическим препаратом МК в качестве комплексного лечения РЯ, что является весьма актуальным и, в целом, открывает широкие возможности для онкогинекологов.

Цель исследования – изучить возможность применения аутогемохимиотерапии, ассоциированной с лекарственным препаратом «Мелаксеном», синтетическим аналогом гормона шишковидной железы «Мелатонина» фирмы Unipharm-USA в комплексном лечении больных раком яичников с II-IV стадией и в условиях генерализации процесса в качестве вспомогательного метода лечения.

Материал и методы исследования. Мало поддается объяснению тот факт, что с фатальным постоянством более 70% больных РЯ впервые обращаются за медицинской помощью только в 3 или 4 стадии запущенности процесса [12,16]. По данным РОД (Республиканский онкологический диспансер) РСО-Алания (РСО-А), среди онкогинекологических заболеваний РЯ занимает 3 место после рака шейки и тела матки и в летальности, пока что, остается бессменным лидером. Показатели 5-летней выживаемости больных РЯ, не превышает 35%, и, это, несмотря на постоянное совершенствование методов лечения и строгий мониторинговый контроль населения.

Источником для большинства злокачественных опухолей яичников (85-90%) является целомический эпителий, который под влиянием канцерогенов и при наличии генетической предрасположенности может подвергаться метаплазии и давать начало самым разнообразным новообразованиям. По нашим данным, патоморфологически, чаще (77%), встречается серозный РЯ, на втором месте (18) муцинозная карцинома, далее следуют по степени уменьшения частоты встречаемости РЯ эндометриоидный рак (2%), светлоклеточная карцинома (1%), недифференцированный рак (1%) и опухоль Бреннера (1%).

Подавляющее большинство опухолей яичников (80-82%) развивается в постменопаузе, из которых злокачественные составляют 30-32%, пик заболеваемости приходится на 62-63 года. До 45 лет РЯ возникает реже (10-12%), до 21 года диагностируется менее 1% случаев, в детородном возрасте – 7-8% случаев [11]. Диагностика РЯ в І-ІІ стадиях, даже при регулярном гинекологическом мониторинге – трудная задача, хотя определенную роль в ней играет исследование уровня СА-125 в сыворотке крови, который у 60-62% больных І-ІІ стадии повышен.

Врачами гинекологического отделения РОД РСО-А проведен анализ заболеваемости и смертности от РЯ за последние 5 лет.

Для сравнения показателей приведены данные за 2009-2013 гг., где пятилетняя выживаемость от РЯ по Российской Федерации составила 35,1%, по РСО-А – 39%. В 2013 г. взято на учет в РОД РСО-А 47 больных РЯ, из которых: в I стадии находились 7 женщин (14, 9%), во II стадии – 7 женщин (14,9%), в III стадии – 8 больных (17,1%) и в IV стадии – 23 больных (53,1%). Из них за 5 лет летальный исход отмечен у 26 больных (55,2%): в IV стадии – у 42, 5%; III стадии – у 7, 3%; во II стадии – у 5, 4% больных. Живы 44,8% больных.

Клинически обследовано и пролечено 60 больных далеко зашедшим РЯ в возрасте 36-68 лет, из которых 25 проходили как первичные и 35 – с рецидивом заболевания, ранее подвергавшихся оперативному лечению и неоднократным курсам химиотерапии. Первичные больные в IV, терминальной стадии РЯ получали комплексное лечение в качестве предоперационной химиотерапии в сочетании с хирургической операцией и адъювантной химиотерапией, ассоциированной с МК.

МК, через механизмы действия и практически в отсутствие побочных явлений, может повышать эффективность ПХТ, и в определенной степени снижать ее токсичность, что клинически оправдана и может применяться в качестве резервного метода лечения рецидивов РЯ, особенно в терминальных III-IV стадиях процесса, поскольку препарат у тяжелых больных может способствовать улучшению качества жизни и увеличению выживаемости. Кроме того, предоперационная терапия МК по 1 таблетке за 30-40 минут до сна, в комплексном лечении первичных пациенток с III-IV стадией РЯ, может стать существенным подспорьем в ряду базовых методов лечения опухоли этой локализации. По способу предоперационной химиотерапии больные были разделены на 2 группы, по 15 женщин в каждой. В 1 (контрольной) группе до оперативного вмешательства проводился курс ПХТ по традиционной схеме CMFV (Kyпера), во 2 (основной) группе - только курс АГХТ с МК.

Тридцать больных с рецидивами РЯ в возрасте до 50 лет, составившие 3 группу, и находящиеся в состоянии распространения опухоли, получали АГХТ изолированно (15 больных), и в сочетании с МК (15 больных). Оценка эффективности лечения АГХТ без МК и с ним, проводилась по характеру регрессии опухоли на основе клинических и морфологических исследований и рекомендаций ВОЗ по стандартизации 7-10 дней после завершения химиотерапии.

Хирургическая операция проводилась через 10 дней после повторного введения цитостатиков на аутокрови. Спектр повреждающего действия химиопрепаратов изучали по иммунологической реакции, оценку которой проводили по количественным и функциональным показателям Т- и Вклеточного и макрофагального звеньев иммунного ответа с помощью тестов I и II уровня. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови больных определяли в известной реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. У первичных больных, для изучения ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения с использованием АГХТ с МК, исследовались сроки и частота рецидивов и отдаленных метастазов. Показатели общей и безрецидивной выживаемости определялись с помощью метода Каплана-Мейера. При статистической обработке результатов достоверной считалась разницы между значениями при р<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Контингент изучаемых больных существенно не отличался по характеру распространения опухоли и возрасту. Далеко зашедшие случаи РЯ наблюдались преимущественно в возрасте старше 50 лет (75%) и с отягощенной наследственностью, что служит под-

тверждением патогенетической роли указанных ключевых факторов риска в канцерогенезе.

Гистологически в 90-92% случаев диагностировались серозные цистаденокарциномы, которые в прогностическом плане считаются наиболее неблагоприятными гистотипами РЯ. Больные 3 группы отличались от остальных пациенток тем, что резервы базовой ПХТ ими были исчерпаны с неблагоприятным прогнозом.

Результаты лечения в двух группах первичных больных с III-IV стадией РЯ, отличавшихся только по способу предоперационной ПХТ, позволили объективно оценить эффективность и целесообразность метода АГХТ, ассоциированной с МК, выявить его положительные характеристики для определения показаний к клинической апробации.

Установлено, что если после базового курса ПХТ по схеме СМFV, ремиссия отмечена у 52,8% пациенток, то после АГХТ в комплексе с МК – у 79,9% больных. Лечебный эффект значительно чаще наблюдался у больных, после применения АГХТ, ассоциированной с МК (58,6%), тогда как, в контрольной группе – 23,2% (Р<0,05). По нашим данным, частота прогрессирования заболевания при АГХТ в комплексе с МК, сократилась в 5 раз по сравнению с контрольной группой, получавшей ПХТ по принятой схеме.

Более того, АГХТ оказалась эффективной и у самой тяжелой, можно говорить, безнадежной категории первичных больных с генерализацией процесса, сочетанием асцита и гидроторакса, имеющих, как известно, крайне неблагоприятный прогноз. У 73,3% больных этой категории в результате АГХТ, ассоциированной с МК, удалось достичь ремиссии, у 18,9% – стабилизацию процесса и лишь у 13,9% пациенток отмечено прогрессирование заболевания. Заслуживает внимания тот факт, что у 5 пациенток с полисерозитом под влиянием АГХТ в сочетании с МК, отмечено рассасывание экссудата в плевральных полостях.

Иллюстрацией эффективности предоперационного курса АГХТ, ассоциированной с МК служит клинический случай.

Больная Ж., 55 лет, поступила в гинекологическое отделение РОД с жалобами на кашель, резкую слабость, одышку боли в грудной клетке, особенно на вдохе, бессонницу. На момент поступления температура тела находилась на отметке 38,8°C. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, тахикардия, пульс 110, частота дыхания - 28 в минуту. В правом легком резко ослабленное дыхание, шум трения плевры, хрипы. При перкуссии справа, в нижних отделах грудной клетки определяется тупость, ограничение экскурсии легкого, рентгенологически в плевральной полости определяется жидкость до уровня III ребра. Живот увеличен за счет асцита, слабые очертания «головы медузы» (признаки венозного застоя) вокруг пупка, печень увеличена, выступает на 2-3 см из-под края правой реберной дуги. На анатомической проекции матки и придатков определяется несколько уплощенное опухолевидное образование, плотное на ощупь размерами 25×21×18 см. В заднем своде определяется плотный болезненный рат. Цитологически в пунктате Дугласова пространства выявлены атипичные клетки железисто-тубулярной карциномы. По совокупности симптомов и данных обследования, установлен диагноз: рак яичников III-IV стадия, полисерозит. Произведена плевральная пункция, извлечено 2 литра мутноватого экссудата, цитологический анализ которого выявил комплексы атипичных клеток, характерных для аденокарциномы. Больной назначен 5 курсов АГХТ с МК. Общая доза химиопрепаратов составила: 4 мг винкристина, 3000 мг фторурацила, 60 мг метотрексата, 220 мг Тио-ТЭФа. Примечательно, что курс АГХТ с МК больная перенесла легко, без каких-либо характерных для РЯ осложнений. Повторная флюорограмма показала наличие небольшого кол-ва свободной жидкости в плевральных полостях.

Таким образом, в результате применения курса АГХТ, ассоциированной с МК, состояние больной значительно улучшилось: нормализовалась температура, исчезли тахикардия, одышка, кашель, боли в грудной клетке. Улучшились сон и аппетит, увеличился диурез, живот спал из-за уменьшения асцитической жидкости, вокруг пупка исчезли признаки «головы медузы», в плевральной полости до минимума уменьшился экссудат. .Больная повеселела, легко входила в контакт, не расставалась с зеркалом, захотела выписаться домой, поработать на дачном участке который (с ее слов), видимо, заброшен. Опухоль в проекции гениталий значительно уменьшилась в размерах, стала подвижной, безболезненной, менее плотной.

Данное наблюдение свидетельствует о выраженном клиническом эффекте предоперационного курса АГХТ, ассоциированного с МК у наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной категории больных РЯ, осложненных полисерозитом. Клиническая стабилизация общего состояния больной, регрессия злокачественной опухоли, уменьшение накопления экссудата в брюшной и плевральной полостях в результате лечения, способствовали возможности проведения операции у считавшейся неоперабельной больной.

Нами показано, что инкубация цитостатика с собственной кровью больных приводит к образованию качественно новых противоопухолевых органических соединений, биогенез которых описан в предыдущих наших публикациях [3-9]. Выявлено, что адсорбция цитостатика на клеточной мембране приводит к увеличению периода времени циркуляции химиопрепарата в крови, следовательно, дополнительной его активации на поверхности клетки, усиливающей влияние на опухоль [11].

Полученные результаты служат объяснением малой токсичности и выраженной противоопухолевой эффективности АГХТ, ассоциированной с МК в сравнении с ПХТ на традиционных растворителях [3,4,7,8]. Кроме того, при совместной с МК инкубации крови больных с лекарственным препаратом, происходят качественные функциональные изменения свойств реинфузированных клеток крови, что проявляется в иммунопротекторном действии АГХТ, активации антистрессорных адаптивных реакций, повышении общей неспецифической резистентности организма больных.

У больных с рецидивом РЯ в состоянии генерализации опухолевого процесса, применение АГХТ с МК способствовало более чем в половине наблюдений (58,6%) достичь ремиссии. У 31,4% больных наблюдалась стабилизация процесса с улучшением самочувствия и качества жизни, у 10 % болезнь прогрессировала.

В зависимости от возраста больных, при рецидивах РЯ, существенных различий в эффективности АГХТ с МК нами не выявлено. Изучение токсических проявлений и осложнений ПХТ показал, что АГХТ с МК оказывает менее выраженное токсическое действие и значительно лучше переносится больными, чем базовая ПХТ, при которой характерные осложнения, такие как диспептический синдром, алопеция, гепатотоксичность, гипертермия, тошнота, рвота наблюдались значительно чаще и были выражены ярче, чем при АГХТ, ассоциированной с МК.

Примечательно, что ни одного случая прекращения

курса лечения после АГХТ в комплексе с МК и, более того, фатальных исходов вследствие его возможных осложнений не наблюдалось. Эффективность предоперационной химиотерапии у первичных больных оценивалась по частоте наступления ремиссии, по степени выраженности лечебного патоморфоза в удаленных опухолях, равно как и и по резектабельности опухоли при последующем хирургическом вмешательстве.

Хирургическому вмешательству подверглись 12 больных первой группы и 14 больных второй группы. Показатель количества операций в основной группе значительно превышал цифровые значения контроля: 66,2 против 33,8% (р<0,05). Количество хирургических вмешательств после предоперационной АГХТ с МК составило лишь 12%, тогда как в первой группе аналогичных операций было намного больше – 24,3% (p<0,05). У первичных больных с III-IV стадией РЯ, сравнительная оценка полученных результатов, применяемых способов предоперационной химиотерапии, их побочных проявлений и исходов операций, служили подтверждением преимущества АГХТ в комплексе с МК. Подтверждением являются также показатели ближайших результатов лечения. Так, в результате комплексного лечения предоперационной химиотерапией по схеме CMFV, длительность безрецидивного периода составила в среднем лишь 5,7+0,8 мес, а при использовании АГХТ с МК – увеличилась до 14,8+1,5 мес, т.е. почти в 3 раза (p<0,05). Если средняя продолжительность жизни в контрольной группе составила 12,4+1,6 мес, то при АГХТ с МК достоверно увеличилась до 24,5±2,9 мес. (р <0,05).

АГХТ в комплексе с МК у 20 больных с рецидивами РЯ в условиях генерализации опухолевого процесса, позволило у 15 из них улучшить качество жизни и значительно увеличить ее продолжительность. Среднее значение жизни для всех больных этой группы составило 14,6±2,4 мес., а длительность безрецидивного периода – 9,8±1,7 мес. После эффективной АГХТ с МК, у 58,2% пациенток этой группы безрецидивный период увеличился до 12,2±1,9 мес., а продолжительность жизни возросла до 16,6±2,8 мес.

Преимущества АГХТ в комплексе с МК оказались наиболее очевидными при анализе показателей выживаемости у первичных больных III-IV стадий РЯ. В предоперационном периоде установлено значительное увеличение выживаемости больных в течение всего времени наблюдения в процессе комплексного лечении с применением АГХТ, ассоциированного с МК. При этом, если в контрольной группе, 5-летняя выживаемость равнялась практически 0, то у женщин основной группы цифровые значения составили 15,8%.

Необходимость применения АГХТ, ассоциированного с МК подтверждено у больных РЯ III-IV стадий в условиях генерализации процесса, продолжительность безрецидивного промежутка времени которых увеличивалась с 4,2± 0,8 до 11,5±1,6 мес., продолжительность жизни – с 7,4±1,4 до 16,8±2,2 мес. (р<0,05). Из женщин контрольной группы с токсическими осложнениями никто не прожила и 2 лет, в основной же группе каждая третья больная прожила более 3-х лет, а некоторые из них – более 5-7 лет.

Выводы. Получены положительные эффекты от применения неоадъювантной аутогемохимиотерапии, ассоциированной с «Мелаксеном» в качестве вспомогательного комплексного базового лечения III-IV стадий рака яичников, заключающиеся в структурно-функциональной и иммунологической перестройке реинфузируемой крови, в существенном улучшении гемограммы

Иммуномодулирующее действие метода аутогемохи-

миотерапии с «Мелаксеном», заключается в мобилизации общей неспецифической резистентности организма, снижении частоты и тяжести токсических осложнений полихимиотерапии, улучшении качества жизни и увеличении времени выживаемости больных. Аутогемохимиотерапия в комплексе с «Мелаксеном» клинически оправдана и может применяться в качестве резервного метода лечения первичного рака яичников III-IV стадий и его рецидивов в условиях распространения опухолевого процесса. Наибольший клинический эффект (25%) достигнут в группе больных раком яичников, получавшей аутогемохимиотерапию с «Мелаксеном». В группах больных, получавших стандартную полихимиотерапию и аутогемохимиотерапию в отдельности, результаты лечения были менее эффективными,хотя среди больных, получавших аутогемохимиотерапию без «Мелаксена», в сравнении с полихимиотерапией, лечение оказалось все же результативнее.

#### Литература

- 1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Русский медицинский журнал. 2006. N 4. C. 269–273.
- 2. Методические и организационные принципы селективного скрининга рака шейки матки, тела матки и яичников / Залуцкий И.В. [и др.] // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52. N21. С. 74 –77.
- 3. Козырева С.М. Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении рака шейки матки II стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2009. 25 с.
- 4. Козырева С. М., Хетагурова Л. Г., Козырев К. М. Патофизиологическое обоснование комплексного применения аутогемохимиотерапии и адаптогенного фитококтейля «Биоритм-РС» для оптимизации лечения рака шейки матки. Первый Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. Владикавказ. УРАН ИБМИ ВНЦ, 2008. С.163–166.
- 5. Козырева С. М., Сидоренко Ю.С., Хетагурова Л.Г., Козырев К.М. Патофизиологическая оценка эффективности комплексного применения аутогемохимиотерапии и хрономедицинских способов лечения рака шейки матки. VII съезд онкологов России. Сборник материалов. М., 2009. Т.II. С. 55–56.
- 6. Козырева С.М., Сидоренко Ю.С., Козырев К.М. Применение новых медицинских технологий в комплексном лечении рака шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17. № 1. С. 63–67.
- 7. Козырева С. М., Сидоренко Ю.С., Козырев К.М. Ближайшие результаты лечения больных раком шейки матки IIB стадии с применением аутогемохимиотерапии // Владикавказский медико-биологический вестник. 2009. 2010. Т.9. С.63–68.
- 8. Козырева С. М., Гатагонова Т.М., Хетагурова Л.Г., Козырев К.М. (Монография). Клинико-морфологическая оценка лечения рака шейки матки аутогемохимиотерапией. Влияние фитоадаптогенов. Владикавказ, 2010. 180 с.
- 9. Козырева С.М., Козырев К.М. Результаты комплексного лечения больных раком яичников с применением аутогемохимиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. №1. С. 68–71.
- 10. Мерденова Л.А., Созаева З.Ю., Хетагурова Л.Г. Мелатонин межклеточный нейроэндокринный регулятор жизнедеятельности организма // Владикавказский медикобиологический вестник. 2008-2009. Т. 8. №14. С.34–40.
  - 11. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов

н/Л. 2002. 303 с.

- 12. Тюляндин С.А. Лечение больных распространенным раком яичников // V ежегодная Российская онкологическая конференция. М., 2001. С.18–20.
- 13. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen / Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. [et al.] // Biochim. Biophys. Acta Bioenergetics. 2006. Vol. 1757.  $N_2$  5-6. P. 573–589.
- 14. Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhytms. 2005. Vol. 20. №4. P. 291–303.
- 15. Karsliogly I., Ertekin M.V, Taysi S. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract // J. Radiat.Res. 2005. Vol. 46.  $N^2$ 2. P.277–282.
- 16. Ovarian recurrence after radical trachelectomy for adenocarcinoma of the cervix. Department of Gynecology and O bstetrics, Hôpital Tenon, Paris, France / Piketty M. [et al.]// Am J. Obstet Gynecol. 2007, Feb;196(2):e22.
- 17. Volante R., Ronco G. National survey of the quality of 2nd level in screening for cervical cancer // Azienda Ospedaliera O.I.R.M. Sant'Anna, Torino: Epidemiol Prev. 2006. №1. P. 51–57.

#### References

- 1. Anisimov VN. Melatonin i ego mesto v sovremennoy meditsine. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2006;4:269-73. Russian.
- 2. Zalutskiy IV, et al. Metodicheskie i organizatsionnye printsipy selektivnogo skrininga raka sheyki matki, tela matki i yaichnikov. Voprosy onkologii. 2006;52(1):74-7. Russian.
- 3. Kozyreva SM. Autogemokhimioterapiya v kompleksnom lechenii raka sheyki matki II stadii [dissertation]. Rostov na Donu (Rostov region); 2009. Russian.
- 4. Kozyreva SM, Khetagurova LG, Kozyrev KM. Patofiziologicheskoe obosnovanie kompleksnogo primeneniya autogemokhimioterapii i adaptogennogo fitokokteylya «Bioritm-RS» dlya optimizatsii lecheniya raka sheyki matki. Pervyy Rossiyskiy s"ezd po khronobiologii i khronomeditsine s mezhdunarodnym uchastiem. Vladikavkaz: URAN IBMI VNTs; 2008. Russian.
- 5. Kozyreva SM, Sidorenko YuS, Khetagurova LG, Kozyrev KM. Patofiziologicheskaya otsenka effektivnosti kompleksnogo primeneniya autogemokhimioterapii i khronomeditsinskikh sposobov lecheniya raka sheyki matki. VII s"ezd onkologov Rossii. Sbornik materialov. Moscow; 2009. Russian.
- 6. Kozyreva SM, Sidorenko YuS, Kozyrev KM. Primenenie novykh meditsinskikh tekhnologiy v kompleksnom lechenii raka sheyki matki [New medical technologies in treatment of the cancer of the uterin cervix]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):63-7. Russian.
- 7. Kozyreva SM, Sidorenko YuS, Kozyrev KM. Blizhayshie rezul'taty lecheniya bol'nykh rakom sheyki matki IIB stadii s primeneniem autogemokhimioterapii. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2009-2010;9:63-8. Russian.
- 8. Kozyreva SM, Gatagonova TM, Khetagurova LG, Kozyrev KM. (Monografiya). Kliniko-morfologicheskaya otsenka lecheniya raka sheyki matki autogemokhimioterapiey. Vliyanie fitoadaptogenov. Vladikavkaz; 2010. Russian.
- 9. Kozyreva SM, Kozyrev KM. Rezul'taty kompleksnogo lecheniya bol'nykh rakom yaichnikov s primeneniem autogemokhimioterapii [The results of complex treating patients with ovary cancer by means of autohemochemotherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):68-71. Russian.
- 10. Merdenova LA, Sozaeva ZYu, Khetagurova LG. Melatonin mezhkletochnyy neyroendokrinnyy regulyator zhiznedeyatel'nosti organizma. Vladikavkazskiy mediko-

biologicheskiy vestnik. 2008-2009;8(14):34-40. Russian.

- 11. Sidorenko YuS. Autogemokhimioterapiya. Rostov na Donu; 2002. Russian.
- 12. Tyulyandin SA. Lechenie bol'nykh rasprostranennym rakom yaichnikov. V ezhegodnaya Rossiyskaya onkologicheskaya konferentsiya. Moscow; 2001. Russian.
- 13. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. Biochim. Biophys. Acta Bioenergetics. 2006;1757(5-6):573-89.
- 14. Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects. J. Biol. Rhytms. 2005;20(4):291-303.
- 15. Karsliogly I, Ertekin MV, Taysi S. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cata¬ract. J. Radiat.Res. 2005;46(2):277-82.
- 16. Piketty M, et al. Ovarian recurrence after radical trachelectomy for adenocarcinoma of the cervix. Department of Gynecology and O bstetrics, Hôpital Tenon, Paris, France. Am J. Obstet Gynecol. 2007;Feb;196(2):e22.
- 17. Volante R, Ronco G. National survey of the quality of 2nd level in screening for cervical cancer. Azienda Ospedaliera O.I.R.M. Sant'Anna, Torino: Epidemiol Prev. 2006;1:51-7.

УДК: 615.9 DOI: 10.12737/5918

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА

Н.В. КЕЛУС, В.С. ЧУЧАЛИН, В.В. ИВАНОВ, А.Н. ДЗЮМАН, О.А. КАЙДАШ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Московский тракт, 2, г. Томск, Россия, 634050

Аннотация. Проведена сравнительная оценка детоксикационных свойств порошка дерновины сфагнума бурого, угля активированного и полисорба МП на модели хронического эндотоксикоза, моделируемого введением экспериментальным животным тетрахлорметана и липополисахарида S. thyphi. Эффективность исследуемых объектов оценивали по их влиянию на биохимические показатели сыворотке крови и гистологическому исследованию печени и почек крыс. Введение крысам тетрахлорметана и липополисахарида в условиях хронического эксперимента приводило к существенному повышению в сыворотке крови активностей аланинаминотрасферазы и аспартатаминотрансферазы, увеличению уровня малонового диальдегида, а так же снижению содержания белка и мочевины. Введение порошка дерновины сфагнума бурого животным с экспериментальным хроническим эндотоксикозом ограничивало токсические проявления тетрахлорметана и липополисахарида, что проявлялось в снижении активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и уровня малонового диальдегида. При этом в сыворотке крови повышалось содержание белка и мочевины, что свидетельствовало о частичной нормализации функций печени. Таким образом, курсовое назначение исследуемых сорбентов в условиях экспериментального хронического эндотоксикоза сопровождается снижением выраженности эндотоксической реакции, связанной с нарушением структуры и функций клеток печени. Детоксикоционная активность порошка дерновины сфагнума бурого не уступает эффекту полисорба МП и угля активированного.

Ключевые слова: сфагновые мхи, порошок дерновины сфагнума бурого, энтеросорбент.

### THERAPEUTIC EFFICACY OF ENTEROSORBENTS ON THE MODEL OF CHRONIC ENDOTOXICOSIS

N.V. KELUS, V.S. CHUCHALIN, V.V. IVANOV, A.N. DZUMAN, O.A. KAIDACH

Siberian State Medical University, Moskow highway, 2, Tomsk, Russia, 634050

Abstract. A comparative evaluation of detoxification properties of a powder of brown peat moss's turf, activated charcoal and polisorb has been studied on a model of chronic endotoxicosis, simulated by the administration of tetrachloromethane and lipopolysaccharide S. thyphi to the experimental animals. The effectiveness of the investigated objects has been evaluated by their effect on serum biochemical parameters and histology of liver and kidney. The administration of tetrachloromethane and lipopolysaccharide to the rats in the chronic experiment has shown statistically significant increase of aspartataminotransferase, alaninaminotransferase and malondialdehyde, and have been decreased significantly protein and urea in serum. The administration of powder of brown peat moss's turf to the animals with experimental chronic endotoxicosis has limited the toxicity of tetrachloromethane and lipopolysaccharide. This has been resulted in lower activities of aspartataminotransferase and alaninaminotransferase, and level of malondialdehyde. But levels of protein and urea have been increased in serum, that indicating of a partial normalization functions of liver. Thus, the course administration of investigated sorbents in steady of experimental chronic endotoxicosis is accompanied by a significant decrease of endotoxic reaction associated with disruption of the structure and functions of the cells of liver. The detoxification activity of the powder of brown peat moss's turf doesn't yield to the effects of polisorb and activated charcoal.

**Key words:** sphagnum mosses, powder of brown peat moss, enterosorbent.

Введение. Включение энтеросорбентов в комплексную фармакотерапию различных заболеваний позволяет быстро устранить симптомы интоксикации. Практически все энтеросорбенты обладают способностью к дистантному действию, которое заключается в появлении изменений тех или иных биохимических параметров в органах и тканях, удалённых от желудочно-кишечного тракта. Наиболее важными проявле-

ниями такого действия являются гепатопротекторный, антихолестеринемический и иммуномодулирующий эффекты. Благодаря столь разнообразным особенностям действия энтеросорбенты используются в онкологии, кардиологии, гастроэнтерологии, инфекционных заболеваниях [6,8-10].

Целесообразность широкого применения энтеросорбентов определяют потребность в препаратах этой группы с аффинитетом к веществам различной природы и обладающими оптимальными фармакоэкономическими характеристиками. Особого внимания заслуживают энтеросорбенты растительного происхождения, характеризуемые доступностью сырья, низким уровнем побочных реакцией и выраженным сорбционным потенциалом.

Ранее нами в экспериментах in vitro и in vivo было показано, что сфагновые мхи обладают адсорбционными и детоксикационными свойствами [1,5].

**Цель работы** – исследование терапевтической эффективности порошка дерновины сфагнового мха в опытах in vivo на модели хронического эндотоксикоза.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили на 50 белых крысах самцах массой 160-280 г, полученных из вивария ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН (г. Томск). Животные находились в стандартных условиях содержания на естественном световом режиме при свободном доступе к воде и пище (температура воздуха в виварии 20±2°С, влажность − не более 80 %). Кормление животных осуществляли специальными гранулами с минеральными и витаминными добавками «ПроКорм» для лабораторных крыс фирмы ЗАО «БиоПро» (г. Новосибирск).

Содержание и все манипуляции, которым подвергались животные во время карантина и исследования, соответствовали правилам лабораторной практики, утвержденным приказом министра здравоохранения и социального развития от 23 августа 2010 г. N 708н «Об утверждении правил лабораторной практики», а также с соблюдением конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой Европейским союзом в 1986 году, и директивы 86/609 ЕЭС, основанной на тексте соглашения "Dr. RobertHubrecht, Current EU Legislation Controlling Animal Experiments".

После карантина формировали 5 экспериментальных групп по 10 крыс в каждой методом случайной выборки из особей, имеющих близкую массу.

Хронический эндотоксикоз (ХЭТ) вызывали внутрижелудочным введением тетрахлорметана (ТХМ) в масляном растворе (1:1) в дозе 1 мл/кг веса животного в течение 20 дней через день. На 6, 13, 20 день крысам внутрибрюшинно вводили липополисахарид S. thyphi (ЛПС) в дозе 20 мг/кг, через 24 часа после последней инъекции животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом [3,7].

Животным 3-5 групп, получавших токсические агенты по схеме ХЭТ, с третьего дня ежедневно вводили водные суспензии порошка угля активированного (УА) в дозе 500 мг/кг, порошка дерновины сфагнума бурого (ПДСБ) в дозе 500 мг/кт и Полисорб МП в дозе 450 мг/кт соответственно в течение 21 дня. На 7, 14, 21-ый день ЛПС внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг. Контрольные животные получали эквиобъемное количество растворителей.

Степень развития интоксикации оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержанию мочевины, общего белка и уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке, которую получали центрифугированием крови при 1500 g в течение 15 мин на центрифуге СМ-6М (Россия). Активность ферментов, содержание мочевины определяли кинетическим методом с помощью наборов фирмы «ChronolabAG» (Швейцария) согласно прилагаемым к наборам протоколам. Концентрацию белка измеряли биуретовым методом с использованием набора «Ольвекс диагностикум» (г. Санкт-Петербург), уровень МДА по методу К. Jagi [11].

Печень, почки, легкие и сердце животных подвергали

гистологическому исследованию. Для этого кусочки органов фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (Biovitrum, Россия), обезвоживали в изопропиловом спирте – раствор IsoPrep (Biovitrum, Россия), заливали в парафин (Histomix, Россия) по методике Ю.А. Криволапова [2]. На микротоме изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм, которые затем монтировали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления коллагеновых волокон и оценки их зрелости дополнительно окрашивали по методу Ван Гизона [3,4]. Микропрепараты просматривали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss, Germany). Для количественной оценки изменений вычисляли объемные доли (мкм³мкм³) основных гистологических компонентов исследуемых органов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ STATISTICA 6.0 для Windows. Статистическую значимость различий в сравниваемых группах определяли по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Различия между группами полагали статистическими значимыми на уровне статистической значимости р< 0,05. Средние величины представлены в виде (М±m), где М – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего значения [12].

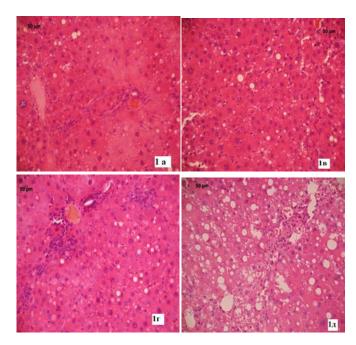
Результаты и их обсуждение. Введение крысам ТХМ и ЛПС в условиях хронического эксперимента приводило к достоверному повышению в сыворотке крови активностей АЛТ и АСТ в 2,1 и 1,7 раза соответственно, увеличению уровня МДА в 2,5 раза, а так же снижению содержания белка на 36% и мочевины на 40% по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы животных (табл. 1).

У животных с ХЭТ введение сорбентов ограничивало выход в кровяное русло АЛТ: под влиянием УА – на 12%, Полисорба МП – на 19%, ПДСБ – на 28% в сравнении с аналогичными показателями крыс, получавших ТХМ и бактериальный ЛПС (р<0,05). Активность АСТ в сыворотке крови животных, которым вводили УА и Полисорба МП, уменьшалась на 15%, ПДСБ – на 20% (р<0,05) Уменьшение активности ферментов под действием сорбентов может быть связано с ингибированием интенсивности ПОЛ, о чем свидетельствовало снижение в сыворотке крови уровня МДА: у животных, получавших УА и Полисорба МП, – на 40%, ПДСБ – на 30% в сравнении с соответствующим показателем крыс с ХЭТ, не подвергавшихся лечению энтеросорбентами (р<0,05).

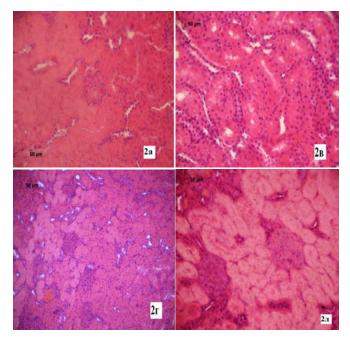
Введение исследуемых препаратов препятствовало снижению содержания мочевины в сыворотке крови, ее уровень под влиянием Полисорба МП был на 12,5%, УА – на 23% и ПДСБ – 17% выше, чем аналогичный показатель у животных с ХЭТ. Концентрация белка повышалась на 20, 31 и 26% соответственно (р<0,05).

Развитие выраженной эндотоксической реакции под влиянием ТХМ и  $\Lambda$ ПС подтверждалось выраженными нарушениями структуры клеток печени и почек.

На срезах печени границы долек определялись слабо, центральные вены и синусоиды незначительно и неравномерно расширены. В портальных трактах наблюдали увеличение просвета и переполнение эритроцитами части междольковых вен, клеточный детрит сдавливал центральную вену, затрудняя её визуализацию. По ходу портальных трактов присутствовала лимфоцитарная инфильтрация. Часть гепатоцитов имели признаки жировой дистрофии или была некротизирована. Гибель гепатоцитов регистрировали преимущественно в центральной части дольки. Обнаруживались клетки с признаками гипертрофии, размер которых превышал обычные в 2-3 раза (рис. 1а).



 $Puc.\ 1.\$ Структура печени крыс, с ХЭТ – а; Структура печени крыс, получавших ПДСБ – в; Структура печени крыс, получавших Полисорб МП – г; Структура печени крыс, получавших УА – д (окраска – гематоксилин и эозин, увеличение ×250)



Puc. 2. Структура почек крыс, с ХЭТ – а; Структура почек крыс, получавших Полисорб МП – в; Структура почек крыс, получавших УА – г; Структура почек крыс, получавших ПДСБ –  $\mu$  (окраска – гематоксилин и эозин, увеличение ×250)

В микропрепаратах животных с ХЭТ, получавших ПДСБ, Полисорб МП и УА, гистологическая картина печени в целом была сходна с таковой в группе животных с эндотоксикозом, однако присутствующие признаки жировой дистрофии и некроза гепатоцитов выражены значительно слабее (рис. 1 в, г, д).

Количественными характеристиками этого процесса стало увеличение объемных долей гепатоцитов с жировой дистрофией, некрозов, центральных вен, соединительной ткани (табл. 2). На фоне лечения ПДСБ количество клеток

печени с жировой дистрофией снижалось в 2 раза, некрозов – в 3 раза по сравнению с аналогичными показателями у крыс, получавших УА и Полисорб МП.

Сравнение результатов измерений показало, что эффективность протекторного действия энтеросорбентов в отношении паренхимы печени на модели ХЭТ убывала в ряду: ПДСБ>Полисорб МП>АУ.

Таблица 1

Влияние сорбентов на биохимические показатели сыворотки крови с хроническим эндотоксикозом (М±m, средние из 10 наблюдений)

		Исследуе:	мые груг	ппы животны	X
Показатели	Контрольная	TXM	TXM+	TXM+	TXM+
110141041101111	+ДПС		ЛПС+	ДПС+ПДСМ	ЛПС+
	группа		УА	- 11	Полисорб МП
AΛT, U/L	48,04±0,4	102,7±3,3 <sup>2</sup>	90,6±1,81	73,8±5,31	83,0±7,61
ACT, U/L	65,6±0,8	111,4±3,7 <sup>2</sup>	94,1±3,01	89,2±4,51	87,9±4,21
Мочевина, ммоль/л	9,0±0,4	6,4±0,6 <sup>2</sup>	7,9±0,31	7,5±0,1 <sup>1</sup>	7,2±0,1 <sup>1</sup>
Белок, г/л	93,8±2,9	69,0±6,0 <sup>2</sup>	90,6±7,91	86,7±3,11	82,9±2,31
МДА, кмоль/л	1,5±0,1	3,7±0,6 <sup>2</sup>	2,2±0,31	2,6±0,41	2,1±0,31

Примечание : 1 – p<0,05 по сравнению с эндотоксикозом, вызванным ТХМ +  $\Lambda$ ПС; 2 – p<0,05 по сравнению с контрольной группы

Таблица 2

Влияние сорбентов на объемные доли (мкм³/мкм³) основных гистологических компонентов органов при хроническом эндотоксикозе (М±m, средние из 10 наблюдений)

Гистологические компоненты органов Собъемные доли структур печени (мкм³мкм²)  Гепатоцитов с жировой дистродыны вен и дистрольных дологорией Некрозов 0,00±0,0 23,90±0,6¹ 18,90±0,7¹ 8,30±0,60¹ 11,80±1,01¹.2 Соединительной ткани Синусоидов 13,30±1,1 18,30±1,2¹ 16,00±0,2¹ 2,00±0,4¹ 2,00±0										
Генатопитов без патологии         83,50±1,1         43,10±2,0¹         51,00±2,0¹²         46,70±1,35³         60,60±1,48¹²           Генатопитов с жировой дистрофией         0,50±0,3         8,40±0,8¹         8,50±0,7¹         8,30±0,60¹         11,80±1,01¹²           Некрозов         0,00±0,0         23,90±0,6¹         18,90±0,8¹²         19,50±0,7²²         9,00±1,1¹²           Центральных вен         1,00±0,0         2,80±0,4¹         2,50±0,3¹²         2,30±0,4¹²         2,00±0,4¹²           Триад         1,20±0,2         1,70±0,3¹         1,20±0,2²         2,00±0,4¹²         1,70±0,3¹           Соединительной ткани         13,30±1,1         18,30±1,2¹         16,70±1,3¹²         19,90±0,9¹         13,10±1,1²           Объемные доли структур почек (мкм²мкм³)         10,40±2,4         9,90±1,2         5,90±0,4¹²         9,90±1,2         13,20±1,7¹²           Капилляры каторуны Боумена         2,00±0,5         1,60±0,3¹         4,10±0,4¹²         1,60±0,3¹         2,70±0,4¹           Эпителий канальцев         68,80±2,7         52,70±3,0¹         47,90±1,4¹²         60,20±2,3¹²         45,10±1,9¹²           Соединительная ткань         3,00±0,5         7,30±1,1¹         11,50±0,9¹²         3,00±0,5²         5,30±0,8¹²           Соединительна канальцев         0,00±0,0	компоненты		вызванный,	УА		ПДСБ				
без патологии         85,50±1,1         43,10±2,0¹         51,00±2,0¹²-46,70±1,35¹         60,00±1,48²-48²-60,00±1,48²-60,00±1	Объемные доли структур печени (мкм <sup>3/</sup> мкм <sup>3</sup> )									
с жировой дистрофией         0,50±0,3         8,40±0,8¹         8,50±0,7¹         8,30±0,60¹         11,80±1,01¹²           Некрозов ВНентральных вен         0,00±0,0         23,90±0,6¹         18,90±0,8¹²         19,50±0,7¹²         9,00±1,1¹²           Триад         1,00±0,0         2,80±0,4¹         2,50±0,3¹²         2,30±0,4¹²         2,00±0,4¹²         2,00±0,4¹²           Соединительной ткани         0,50±0,1         1,80±0,2¹         1,20±0,2²         1,30±0,2¹²         1,80±0,2¹²         1,90±0,9¹²         1,3,10±1,1²         1,10±0,2²         2,00±0,5²         2,00±0,5² <td></td> <td>83,50±1,1</td> <td>43,10±2,01</td> <td>51,00±2,0<sup>1,2</sup></td> <td>46,70±1,35<sup>1</sup></td> <td>60,60±1,48<sup>1,2</sup></td>		83,50±1,1	43,10±2,01	51,00±2,0 <sup>1,2</sup>	46,70±1,35 <sup>1</sup>	60,60±1,48 <sup>1,2</sup>				
Центральных вен         1,00±0,0         2,80±0,4¹         2,50±0,3¹²         2,30±0,4¹²         2,00±0,4¹²         2,00±0,4¹²         2,00±0,4¹²         2,00±0,4¹²         2,00±0,4¹²         2,00±0,4¹²         1,00±0,3¹         1,20±0,2²         2,00±0,4¹²         1,70±0,3¹         1,20±0,2²²         1,30±0,2¹²         1,70±0,3¹         1,20±0,2¹²         1,30±0,2¹²         1,80±0,3¹         1,20±0,2¹²         1,30±0,2¹²         1,80±0,3¹         1,20±0,2¹²         1,30±0,2¹²         1,80±0,3¹         1,20±0,2¹²         1,90±0,9¹²         1,310±1,1²         2,00±3         1,310±1,1²         1,30±1,7¹²         1,310±1,1²         2,90±0,4¹²         9,90±1,2         1,90±0,9¹²         9,90±1,2         1,320±1,7¹²         1,320±1,7¹²         1,20±0,9¹²         1,60±0,3¹         2,70±0,4¹         1,20±0,9¹²         1,20±0,9¹²         1,20±0,9¹²         1,20±0,9¹²         1,20±0,9¹²         1,20±0,9¹²         1,20±0,9¹²         1,20±0,9²²	с жировой	0,50±0,3	8,40±0,81	8,50±0,71	8,30±0,60 <sup>1</sup>	11,80±1,01 <sup>1,2</sup>				
вен         1,00±0,0         2,89±0,4°         2,90±0,3°         2,30±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         2,00±0,4°         1,70±0,3°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,80±0,3°         1,80±0,3°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,20±0,2°         1,30±0,1°         1,30±1,1°         2,00±0,3°         1,30±1,1°         2,00±0,4°         9,90±1,2         13,20±1,7°         13,20±1,7°         1,20±0,2°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         2,70±0,4°         1,20±0,3°         1,2	Некрозов	0,00±0,0	23,90±0,61	18,90±0,81,2	19,50±0,71,2	9,00±1,11,2				
Соединительной ткани         0,50±0,1         1,80±0,2¹         1,20±0,2¹²         1,30±0,2¹²         1,80±0,3¹²         1,80±0,3¹²         1,80±0,3¹²         1,80±0,3¹²         1,80±0,3¹²         1,80±0,3¹²         1,60±1,3¹²         1,90±0,9¹³         1,310±1,1²           Объемные доли структур почек (мкм³мкм³)           Капилляры клубочков         10,40±2,4         9,90±1,2         5,90±0,4¹²         9,90±1,2         13,20±1,7¹²           Пространство капсулы Боумена         2,00±0,5         1,60±0,3¹         4,10±0,4¹²         1,60±0,3¹         2,70±0,4¹           Просвет канальцев         11,10±0,9         13,10±1,1¹         15,00±0,7¹²         13,00±1,1         9,10±0,5²           Эпителий канальцев         68,80±2,7         52,70±3,0¹         47,90±1,4¹²         60,20±2,3¹²         45,10±1,9¹²           Соединительная ткань         7,30±1,1¹         11,50±0,9¹²         3,00±0,5²         5,30±0,8¹²           Некроз канальцев         0,00±0,0         5,80±1,0¹¹         6,90±0,9¹²         7,90±1,1¹²         15,30±1,1¹²           Сосуды         3,90±0,6         8,70±1,0¹²         7,70±0,9¹³         3,90±0,6         7,40±0,7²		1,00±0,0	2,80±0,41	2,50±0,31,2	2,30±0,4 <sup>1,2</sup>	2,00±0,41,2				
ткани         0,50±0/1         1,60±0/2         1,20±0/2         1,50±0/2         <	Триад	1,20±0,2	1,70±0,31	1,20±0,2	2,00±0,41,2	1,70±0,31				
Объемные доли структур почек (мкм³/мкм³)           Капилляры клубочков клубочков клубочков капсулы Боумена         10,40±2,4         9,90±1,2         5,90±0,4¹²         9,90±1,2         13,20±1,7¹²           Пространство капсулы Боумена         2,00±0,5         1,60±0,3¹         4,10±0,4¹²         1,60±0,3¹         2,70±0,4¹           Просвет канальцев         11,10±0,9         13,10±1,1¹         15,00±0,7¹²         13,00±1,1         9,10±0,5²           Эпителий канальцев канальцев         68,80±2,7         52,70±3,0¹         47,90±1,4¹²         60,20±2,3¹²         45,10±1,9¹²           Соединительная ткань         3,00±0,5         7,30±1,1¹         11,50±0,9¹²         3,00±0,5²         5,30±0,8¹²           Некроз канальцев         0,00±0,0         5,80±1,0¹         6,90±0,9¹         7,90±1,1¹²         15,30±1,1¹²           Сосуды         3,90±0,6         8,70±1,0¹         7,70±0,9¹         3,90±0,6         7,40±0,7²		0,50±0,1	1,80±0,21	1,20±0,21,2	1,30±0,21,2	1,80±0,31				
Капилляры клубочков Пространство капсулы Боумена Просвет канальцев Эпительий канальцев Алекта Злодел, 5 7,30±1,11 11,50±0,912 3,00±0,5 2,30±0,5 3,00±0,5 3,	Синусоидов	13,30±1,1	18,30±1,21	16,70±1,31,2	19,90±0,91	13,10±1,12				
Капилляры клубочков Пространство капсулы Боумена Просвет канальцев Эпительий канальцев Алекта Злодел, 5 7,30±1,11 11,50±0,912 3,00±0,5 2,30±0,5 3,00±0,5 3,	C	бъемные дол	и структур п	ючек (мкм	3/MKM <sup>3</sup> )					
Капсулы Боумена Просвет канальцев 11,10±0,9 13,10±1,1¹ 15,00±0,7¹² 13,00±1,1 9,10±0,5² Прителий канальцев 68,80±2,7 52,70±3,0¹ 47,90±1,4¹² 60,20±2,3¹² 45,10±1,9¹² Соединительная ткань Некроз канальцев 0,00±0,0 5,80±1,0¹ 6,90±0,9¹ 7,90±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±0,1² 11,50±0,9¹² 3,00±0,5² 5,30±0,8¹² Пкань Некроз канальцев 0,00±0,0 5,80±1,0¹ 6,90±0,9¹ 7,90±1,1¹² 15,30±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1¹² 15,00±1,1²² 15,00		10,40±2,4	9,90±1,2	5,90±0,4 <sup>1,2</sup>	9,90±1,2	13,20±1, 7 <sup>1,2</sup>				
Kahaaaleb	капсулы	2,00±0,5	1,60±0,31	4,10±0,4 <sup>1,2</sup>	1,60±0,31	2,70±0,41				
канальцев         68,80±2.7         52,70±3,0¹         47,90±1,4¹².80,20±2,3¹¹         45,10±1,9¹²           Соединительная ткань         3,00±0,5         7,30±1,1¹         11,50±0,9¹²         3,00±0,5²         5,30±0,8¹²           Некроз канальцев         0,00±0,0         5,80±1,0¹         6,90±0,9¹         7,90±1,1¹²         15,30±1,1¹²           Сосуды         3,90±0,6         8,70±1,0¹         7,70±0,9¹         3,90±0,6         7,40±0,7²	•	11,10±0,9	13,10±1,11	15,00±0,7 <sup>1,2</sup>	13,00±1,1	9,10±0,5 <sup>2</sup>				
ткань 3,00±0,5 7,30±1,11 11,50±0,922 3,00±0,52 5,30±0,812  Некроз одонодо 5,80±1,01 6,90±0,91 7,90±1,112 15,30±1,112  Сосуды 3,90±0,6 8,70±1,01 7,70±0,91 3,90±0,6 7,40±0,72		68,80±2,7	52,70±3,01	47,90±1,4 <sup>1,2</sup>	60,20±2,3 <sup>1,2</sup>	45,10±1,9 <sup>1,2</sup>				
Канальцев 0,00±0,0 5,80±1,0 6,90±0,9 7,90±1,1 15,30±1,1 12 Сосуды 3,90±0,6 8,70±1,0 7,70±0,9 3,90±0,6 7,40±0,7 2		3,00±0,5	7,30±1,1 <sup>1</sup>	11,50±0,9 <sup>1,2</sup>	3,00±0,52	5,30±0,81,2				
		0,00±0,0	5,80±1,01	6,90±0,91	7,90±1,1 <sup>1,2</sup>	15,30±1,1 <sup>1,2</sup>				
Orey 0.80+0.2 0.90+0.2 1.00+0.11 0.50+0.11 1.90+0.61.2	Сосуды	3,90±0,6	8,70±1,01	7,70±0,91	3,90±0,6	7,40±0,72				
0,00±0,2 0,00±0,1 1,00±0,1 1,00±0,0	Отек	0,80±0,2	0,90±0,2	1,00±0,11	0,50±0,11	1,90±0,61,2				

Примечание:¹–р≤0,01 по сравнению с контрольной группой; ²–р≤0,05 по сравнению с группой ХЭТ

При ХЭТ в паренхиме почек крыс развивалась выраженная дисметаболическая нефропатия, признаками которой являлись сосудистые нарушения, отек и инфильтрация ткани, дистрофия и некроз эпителия канальцев, развитие очагового нефросклероза (рис. 2 а). Количественными критериями развития ЭТ стал прирост объемной доли соединительной ткани и пространства клубочков и пространства капсул Боумена. В паренхиме почек животных, получавших УА, наблюдали снижение количества капилляров клубочек в 2 раза, эпителия канальцев – 1,7 раз и увеличение пространства капсул Баумена и сосудов в 2 раза. У всех животных, леченых энтеросорбентами, отмечали выраженный некроз ткани по-

чек. У крыс, получавших ПДСБ, проявлялись более выраженные повреждения канальцев почек (рис. 2 в, r, d).

Эффективность протекторного действия энтеросорбентов в отношении почечной паренхимы на модели ХЭТ убывала в ряду: Полисорб МП>АУ>ПДСБ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что курсовая фармакотерапия энтеросорбентами в значительной мере уменьшает тяжесть течения эндотоксикоза, снижает выраженность тканевого повреждения и частично стабилизирует биохимические показатели крови. Эффективность предлагаемого средства на основе дерновины сфагнума бурого сопоставима, а по ряду показателей превышает активность референтных препаратов.

### Литература

- 1. Адсорбционная активность сырья водно-болотных растений Западной Сибири / Келус Н.В., Бабешина  $\Lambda$ .Г., Дмитрук С.Е. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 4. С. 37-41.
- 2. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2006. 208 с.
- 3. Новочадов В.В., Писарев В.Б. Эндотоксикоз: Моделирование и органопатология: монография. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. 240 с.
- 4. Саркисов Д.С. Перов Д.С. Микроскопическая техника. М.: Медицина, 1996. 544 с.
- 5. Келус В.С., Чучалин В.С., Иванов В.В., Дзюман А.Н., Кайдаш О.А., Ярцев К.С. Терапевтическая эффективность энтеросорбентов на модели острого эндотоксикоза // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 3. С. 133–139.
- 6. Турищев С.П Оздоровление и фитотерапия // Врач: Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 2004. N 10. С. 62–64.
- 7. Чучалин В.С. Фармакологические и технологические аспекты разработки новых гепатопротективных препаратов природного происхождения: дис. ... д-ра фарм. наук. Томск, 2003. 317 с.
- 8. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Соколова Н.В., Бережков Т.В. Энтеросорбция роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии: пособие для врачей. Москва, 2008. 24 с.
- 9. Энтеросорбция эффективный метод этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций / Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Соколова Н.В. [и др.] // Детские инфекции. 2005. № 3. С. 39–43.
- 10. Chronic treatment with the antidepressant tianeptine attenuates lipopolysaccharide-induced Fos expression in the rat paraventricular nucleus and HPA axis activation / Castanon N., Konsman J.P. [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2003. Vol. 28. Noleta 1. P. 19–34.
- 11. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma // Biochem. Med. 1976. Vol. 12.  $\, \mathbb{N}_2$  2. P. 212–

216.

12. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

#### References

- 1. Kelus NV, Babeshina LG, Dmitruk SE, et al. Adsorbtsionnaya aktivnost' syr'ya vodno-bolotnykh rasteniy Zapadnoy Sibiri. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2009;4:37-41. Russian.
- 2. Krivolapov YuA, Leenman EE. Morfologicheskaya diagnostika limfom. SPb.: «Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA»; 2006. Russian.
- 3. Novochadov VV, Pisarev VB. Endotoksikoz: Modelirovanie i organopatologiya: monografiya. Volgograd: Izd-vo VolGMU; 2005. Russian.
- 4. Sarkisov DS, Perov DS. Mikroskopicheskaya tekhnika. Moscow: Meditsina; 1996. Russian.
- 5. Kelus VS, Chuchalin VS, Ivanov VV, Dzyuman AN, Kaydash OA, Yartsev KS. Terapevticheskaya effektivnost' enterosorbentov na modeli ostrogo endotoksikoza [Therapeutic efficiency of enterosorbents on model of acute endotoxicosis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(3):133-9. Russian.
- 6. Turishchev SP. Ozdorovlenie i fitoterapiya. Vrach: Ezhemesyachnyy nauchno-prakticheskiy i publitsisticheskiy zhurnal Moskovskaya meditsinskaya akademiya im. I.M. Sechenova. 2004;10:62-4. Russian.
- 7. Chuchalin VS. Farmakologicheskie i tekhnologicheskie aspekty razrabotki novykh gepatoprotektivnykh preparatov prirodnogo proiskhozhdeniya [dissertation]. Tomsk (Tomsk region); 2003. Russian.
- 8. Uchaykin VF, Novokshonov AA, Sokolova NV, Berezhkov TV. Enterosorbtsiya rol' enterosorbentov v kompleksnoy terapii ostroy i khronicheskoy gastroenterologicheskoy patologii: posobie dlya vrachey. Moskva; 2008. Russian.
- 9. Uchaykin VF, Novokshonov AA, Sokolova NV, et al. Enterosorbtsiya effektivnyy metod etiopatogeneticheskoy terapii ostrykh kishechnykh infektsiy. Detskie infektsii. 2005;3:39-43. Russian.
- 10. Castanon N, Konsman JP, et al. Chronic treatment with the antidepressant tianeptine attenuates lipopolysaccharide-induced Fos expression in the rat paraventricular nucleus and HPA axis activation. Psychoneuroendocrinology. 2003;28(1):19-34.
- 11. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem. Med. 1976;12(2):212-6.
- 12. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616-036.8-074:577.121]:[616.98:578-06:616.24-002.5]

## ИЗМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ВИЧ/СПИД-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

#### И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, Р.Н. ЯСИНСКИЙ, Е.С. ЛИТВИНЕНКО

Запорожский государственный медицинский университет, ул. Перспективная, 2, г. Запорожье, Украина, 69000, e-mail: <u>varn85@mail.ru</u>

**Аннотация.** Оценивали изменения показателей окислительного статуса у больных с впервые диагностированным ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом легких в процессе лечения в зависимости от объема проведенной терапии.

Определили, что у пациентов, получавших стандартную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию, в динамике повышались уровни маркеров перекисного окисления белков в спонтанном и индуцированном окислении и липидов. Это свидетельствует о нарастании выраженности окислительного стресса и срыве адаптационно-компенсаторных механизмов, что усугубляет течение заболевания.

У больных, получавших дополнительное патогенетическое лечение с использованием препаратов Контрикал, Глутоксим и применением лазеротерапии, снижались уровни маркеров окислительного стресса как в динамике, так и в сравнении с показателями остальных пациентов через 3 месяца лечения.

Показатели антиоксидантной защиты организма у пациентов, получавших дополнительное патогенетическое лечение, возвращались к норме, или возрастали в динамике и превышали по уровням показатели других пациентов. У пациентов, получавших стандартную терапию, большинство показателей снижались в динамике и по сравнению с показателями в контроле, и с пациентами 1 группы. Это говорит о возникновении дисбаланса в окислительном статусе в организме при назначении стандартного этиотропного лечения и необходимости патогенетической его коррекции.

**Ключевые слова:** ВИЧ/СПИД-ассоциированный впервые диагностированный туберкулез легких, окислительный статус, динамика маркеров окислительного статуса, Контрикал, Глутоксим, лазеротерапия.

## THE CHANGES OF OXIDATIVE STATUS MARKERS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED HIV/AIDS-ASSOCIATED LUNG'S TUBERCULOSIS AFTER THE COURSE OF TREATMENT

#### I.F. BELENICHEV, R.N. YASINSKIY, E.S. LYTVYNENKO

Zaporozhe State Medical University, Perspectivna st., Ap. 2, Zaporozhye, Ukraine, 69000

**Abstract.** The changes in oxidative status indicators in patients with newly diagnosed HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis after the treatment depending on the course of the therapy were evaluated.

It was found the increasing in the levels of protein peroxidation markers in spontaneous and induced oxidation and of lipid peroxidation markers in patients who treated with standard anti-TB and antiretroviral therapy in the dynamics. Its indicates the rise of the oxidative stress severity and disruption of adaptive-compensatory mechanisms, that exacerbates the disease.

There were decreased levels of oxidative stress markers in dynamics and in comparison with indicators of other patients after 3 months of treatment in patients, who received the additional treatment with additional pathogenetic therapy with the inclusion of Contrycal, Glutoxim and laser therapy.

The antioxidant protection indicators in patients, who received the additional pathogenetic treatment returned to normal or increased in the dynamics and these levels were higher, than that of other patients. In patients, treated with standard therapy, most indicators decreased in dynamics and in comparison with rates in control patients, and patients from the group. This suggests an imbalance in the oxidative status in the body after the standard treatment appointment and necessity of its pathogenetic correction.

**Key words:** HIV/AIDS-associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis, oxidative status, the dynamics of oxidative status markers Contrycal, Glutoxim, laser therapy.

Проблема ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулеза остается актуальной в современной фтизиатрии в Украине.

Изменения в окислительном статусе при туберкулезе и ВИЧ/СПИДе, а также частично при ко-инфекции, продолжают исследовать в наше время [2,6,14,15]. Определили усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14] и белков (ПОБ) [8], снижение уровня антиоксидантной защиты за счет снижения уровней глутатиона восстановленного, глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП), активностей каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) у пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом в сравнении с показателями здорових лиц и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [9,12].

По международным рекомендациям, согласно отечественных клинических протоколов, пациентам с коинфекцией назначается комплексная терапия: *противоту*- беркулезные препараты (ПТП), антиретровирусные препараты (АРТ), препараты для лечения оппортунистических инфекций. В литературе говорилось о лучшей эффективности лечения при использовании ПТП и АРТ больным ко-инфекцией [10]. Однако, по ряду исследований, начало применения АРТ может несколько усугубить состояние за счет восстановления имунной системы и усиления окислительного стресса в связи с более низким уровнем антиоксидантой защиты, чем у больных без ВИЧ-инфекции. Это требует применения дополнительного лечения [9,13].

DOI: 10.12737/5919

Определили, что использование Контрикала (действующее вещество Апротинин) уменьшает интенсивность воспалительной реакции, нормализирует оксидантноантиоксидантное соотношение в сторону антиоксидантов у больных туберкулезом [4]. Определили повышение эффективности лечения туберкулеза при использовании Глуток-

сима (международное название – бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль) за счет нормализации иммунной системы [7]. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) оказывает противовоспалительное, бактерицидное, иммуновосстанавливающее действие при лечении туберкулеза [1].

Недостаточно работ в отечественной литературе, посвященных патогенетическим особенностям течения коинфекции в зависимости от объема проведенной терапии. В литературе нет данных о применении совместно Контрикала, Глутоксима, лазеротерапии больным ВИЧ/СПИДассоциированным туберкулезом легких и не оценивались показатели окислительного статуса в динамике при использовании дополнительного лечения.

**Цель исследования** – определить изменения показателей окислительного статуса у больных с впервые диагностированным ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом легких в процессе лечения в зависимости от объема проведенной терапии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 54 больных с впервые диагностированным ВИЧ/СПИДассоциированным туберкулезом легких при поступлении в клинику и через 3 месяца лечения. Критерии включения больных в исследование: подтвержденный диагноз впервые диагностированного туберкулеза, наличие туберкулезного поражения легких, подтвержденный диагноз ВИЧинфекция, возраст больного 18-60 лет. Критерии исключения из исследования: выявление мультирезистентного туберкулеза, туберкулеза с расширенной лекарственной устойчивостью или химиорезистентного туберкулеза, требующего проведение курса химиотерапии более 12 месяцев, подтвержденный сахарный диабет любого типа, наличие подтвержденной онкопатологии, наличие другой тяжелой конкурирующей патологии, отрыв от лечения. Больных разделили на 3 группы (нерандомизированное исследование). При наличии двух и более факторов риска прогрессирования ко-инфекции (синдрома системного воспалительного ответа, распространенном туберкулезном поражении легких и (или) внелегочном поражении, количестве клеток СD4+ менее 200, 4 и более лабораторных критериев: снижение уровня гемоглобина менее 90 г/л, гематокрита менее 35 ед, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации более 4 ед., индекса ядерного сдвига нейтрофилов более 0,3 ед., наличие СРБ в крови, повышение уровня фибрина в крови выше 18 г/л или его снижении менее 9 г/л, снижение уровня альбумина менее 35% и альбуминглобулинового соотношения менее 0,5 ед., повышение уровней у-глобулинов выше 45%) больным предлагали получать дополнительное патогенетическое лечение. В первую группу (ПТП+АРТ+ДПЛ) вошли 15 больных, которые получали дополнительное патогенетическое лечение после добровольного согласия. Мужчин в группе было 12, женщин – 3, средний возраст пациентов составил 36,5±2,3 лет. Во вторую группу (ПТП+АРТ) вошли 25 пациентов, которые получали стандартную противотуберкулезную терапию согласно 1 категории лечения и АРТ согласно протокола. Мужчин в группе было 19, женщин - 6, средний возраст больных составил 37,2±1,8 лет. В третью группу (ПТП) вошли 14 пациентов, которые получали только противотуберкулезные препараты. Мужчин в ней было 11, женщин -3, средний возраст больных был 40,0±2,2 лет. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольцев, мужчин среди них было 22, женщин - 10, их средний возраст составил 35,9±2,5 лет. Группы больных и здоровых лиц не отличались достоверно по возрасту и полу.

Дополнительное патогенетическое лечение заключалось в использовании Контрикала в дозе 10 тыс. ЕД в/в капельно в физиологическом растворе 200,0 мл 10 дней (при наличии синдрома системного воспалительного ответа), Глутоксима 3% 2,0 мл в/м ежедневно в течении 10 дней, затем, по окончании интенсивной фазы лечения, в той же дозе через день совместно с проведением НИЛИ (навенно и на проекцию пораженного участка легкого), после окончания интенсивной фазы лечения – Глутоксим в той же дозе 1 раз в неделю 5 недель.

Для определения показателей окислительного статуса у всех пациентов и у людей контрольной группы утром натощак брали кровь с вены в количестве 10 мл. В дальнейшем кровь центрифугировали и распределяли на плазму (в которой определяли продукты ПОЛ, ПОБ, активность каталазы и СОД) и гемолизат (определяли показатели тиолдисульфидной системы). Эти исследования проводили на базе биохимического отдела Учебного медиколабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета (руководитель – д. мед. н., проф. А.В. Абрамов). Кровь у пациентов отбирали при поступлении и через 3 месяца от начала лечения.

Общий белок определяли согласно инструкции в биуретовой реакции по стандартной методике. В качестве маркеров ОМБ определяли в плазме ранний – альдегидфенилгидразон (АФГ) и поздний – кетонфенилгидразон (КФГ) ее маркеры, спонтанные (АФГсп, КФГсп) и железо-индуцированные (АФГин, КФГин) по методике В. Halliwell. В надосадочной жидкости определяли продукты дефрагментации окисленных белков (МСМ254, МСМ272, МСМ280 сп и ин) [11].

Среди продуктов ПОЛ определяли малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), триенкетоны (ТК) и шиффовы основания (ШО) по методике В.Б. Гаврилова (1983).

Тиол-дисульфидную систему оценивали по уровням восстановленного глутатиона, свободных SH-групп, ферментов глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионтранферазы (ГТ) в гемолизате. Глутатион восстановленный определяли по стандартной методике [5], SH-группы по В. Halliwell [11], ГП и ГР – по методике Е. Beutler, ГТ – по W.H. Habig.

Также среди ферментных антиоксидантов определяли активность каталазы спектрофотометрическим методом по М.А. Королюк, активность СОД по В. Haglof [3].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistika 7.0 для Windows. Данные представлены в виде Ме (Q25-Q75), где, Ме – медиана, Q25 и Q75 – 25 и 75 процентили. Достоверность отличий в группах оценивали методами непараметрической статистики: между группами до и после лечения – с использованием критерия знаков, между группами после лечения и контрольной группой – с использованием критерия Манна-Уитни. Достоверными различия между данными считали при уровне p<0,05.

Результаты и их обсуждение. В динамике у больных, которые получали ПТП+АРТ, повышались уровни продуктов дефрагментации при спонтанном окислении белков (достоверно для МСМ272), у больных, которые получали ПТП+АРТ+ДПЛ, они снижались (достоверно для МСМ272, МСМ280), у больных, получавших ПТП, эти показатели достоверно не изменялись (табл. 1). Уровни АФГсп и КФГсп снижались во всех группах, достоверно у пациентов, получавших ПТП+АРТ.

Таблица 1

## Показатели перекисного окисления белков и липидов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ в динамике

Показатели,		ПТП+А	1) РТ+ДПЛ, 225-Q75)		2) Me (Q25-Q75)	3 ПТП, Ме	s) e (Q25-Q75)
P*	Me (Q25- Q75)	а) до лечения	в) в дина- мике	а) до лечения	в) в дина- мике	а) до лече- ния	в) в дина- мике
N	32	14	11	21	14	11	2
МСМ254, ед.	0,22	0,26	0,25	0,29	0,35	0,38	0,38
тистигдэч, ед.	(0,21-0,24)	(0,25-0,29)	(0,23-0,26)	(0,24-0,32)	(0,29-0,39)	(0,25-0,42)	(0,36-0,40)
P			P <sub>1-2</sub> =0,00001 P <sub>1-3</sub> =0,03 P <sub>1-k</sub> =0,0016		Р2-к=0,00001		Рз-к=0,019
N	32	14	11	21	14	11	2
МСМ272, ед.	0,13 (0,12-0,15)	0,22 (0,20-0,27)	0,18 (0,14-0,20)	0,20 (0,18-0,28)	0,25 (0,21-0,30)	0,30 (0,26-0,33)	0,28 (0,25-0,31)
P			P <sub>3-8</sub> =0,037 P <sub>1-2</sub> =0,0002 P <sub>1-3</sub> =0,03 P <sub>1-κ</sub> =0,0002		Р <sub>а-в</sub> =0,043 Р <sub>2-к</sub> =0,00001		Рз-к=0,019
N	32	14	11	21	14	11	2
МСМ280, ед.	0,13 (0,11-0,15)	0,23 (0,20-0,29)	0,19 (0,15-0,21)	0,21 (0,18-0,29)	0,27 (0,21-0,29)	0,31 (0,27-0,32)	0,29 (0,28-0,31)
Р			P <sub>a-B</sub> =0,045 P <sub>1-2</sub> =0,0015 P <sub>1-3</sub> =0,03 P <sub>1-κ</sub> =0,0003		P <sub>2-x</sub> =0,00001		Рз-к=0,019
N	32	14	11	21	14	11	2
МСМин254,	3,70 (2,65-4,15)	4,0 (3,66-7,90)	3,94 (3,66-5,25)	3,93 (3,76-4,15)	4,26 (3,85-4,85)	3,46 (2,62-3,92)	3,75 (3,41-4,10)
ед. Р	(2,03-4,13)	(3,00-7,90)	(3,00-3,23) P <sub>1-3</sub> =0,0021	(3,76-4,13)	(3,63-4,63) P <sub>2-κ</sub> =0,011	(2,62-3,92)	(3,41-4,10)
N	32	14	11	21	14	11	2
МСМин272,	2,33	2,38	2,41	2,29	2,48	2,16	2,36
ед.	(2,19-2,48)	(2,09-2,78)	(1,97-2,48)	(2,0-2,44)	(2,23-2,96)	(1,93-2,52)	(1,80-2,92)
P	22		44	24	Р2-к=0,047		Рз-к=0,00001
N MCMин280.	32 1,78	14 1,89	11 1,92	21 1,82	14 1,94	11 1,75	2 1,80
ед.	(1,66-1,92)	(1,6-2,1)	(1,53-1,96)	(1,72-1,97)	(1,75-2,29)	(1,54-1,98)	(1,36-2,23)
P N	32	13	11	21	P <sub>2-κ</sub> =0,025 14	11	2
АФГсп, ед.							
опт. плотно- сти / г белка	3,75 (3,45-4,08)	4,37 (4,22-4,95)	4,31 (3,53-4,93)	4,63 (3,94-5,33)	4,38 (3,98-4,82)	4,65 (3,61-5,57)	3,87 (3,07-4,68)
P					P <sub>a-в</sub> =0,026 P <sub>2-к</sub> =0,0009		
N	32	13	11	21	14	11	2
КФГсп, ед.	2,40	2,80	2,57	2,97	2,77	3,20	2,45
опт. плотно- сти / г белка	(1,88-2,65)	(2,67-3,32)	(2,10-2,93)	(2,56-3,44)	(2,55-3,34)	(2,32-3,83)	(1,85-3,05)
P			P <sub>1-2</sub> =0,046		P <sub>a-n</sub> =0,015 P <sub>2-s</sub> =0,0003		
N	32	13	11	21	14	11	2
АФГин, ед. опт. плотно- сти / г белка	7,19 (6,71-7,91)	8,15 (7,06-9,28)	8,38 (7,90-9,69)	9,29 (7,55-10,44)	8,73 (7,95-9,65)	8,72 (8,05-10,34)	6,68 (4,82-8,53)
P	2-	4.5	P <sub>1-κ</sub> =0,014	0.	P <sub>2-к</sub> =0,0003		
N КФГин, ед.	32	13	11	21	14	11	2
кФГин, ед. опт. плотно- сти / г белка	2,90 (2,37-3,34)	3,76 (3,23-4,27)	3,18 (2,74-4,08)	3,78 (2,65-4,51)	3,64 (2,78-4,15)	3,69 (3,24-4,59)	1,75 (1,21-2,28)
P					P <sub>2-3</sub> =0,039 P <sub>2-к</sub> =0,021		Рз-к=0,013
N	21	14	13	15	9	8	0
МДА, нмоль/л	4,89 (3,76-5,64)	5,08 (3,76-5,83)	4,14 (3,38-5,83)	4,32 (3,20-6,96)	5,83 (4,89-6,39)	7,05 (6,20-14,76)	=
P N	23	15	13	15	9	8	0
ДК, ед.	1,12	1,12	1,04	0,96	1,27	1,02	-
P	(0,95-1,21)	(0,96-1,29)	(0,91-1,19)	(0,83-1,68)	(1,0-1,43)	(0,54-1,26)	
N	21	15	13	15	9	8	0
ТК, ед.	0,89 (0,84-0,98)	1,13 (0,89-1,22)	0,79 (0,70-0,97)	0,90 (0,82-1,12)	1,02 (0,91-1,14)	0,74 (0,60-0,89)	=
P N	20	15	Р <sub>а-в</sub> =0,0056 14	15	9	8	0
ШО, ед.	0,38	0,32	0,25	0,19	0,33	0,10	
ШО, ед. Р	(0,23-0,44)	(0,19-0,44)	(0,20-0,32)	(0,11-0,37)	(0,17-0,42)	(0,06-0,30)	=
ľ						L	

Примечание: \*– лишь для случаев, где p<0,05

У всех группах больных уровни МСМ при спонтанном окислении в динамике несколько выше, чем в контроле. У пациентов, получавших ПТП+АРТ+ДПЛ, они значительно ниже, чем у больных групп ПТП+АРТ и ПТП (достоверно для всех показателей). Показатели уровней МСМсп пациентов 2 и 3 групп через 3 месяца лечения достоверно не отличались между собой. Уровни АФГсп и КФГсп достоверно превышали показатели в контроле лишь у пациентов, получавших ПТП+АРТ. Эти показатели у больных группы

ПТП+АРТ+ДП $\Lambda$  в динамике были ниже, чем у пациентов группы ПТП+АРТ (достоверно для КФГсп).

То есть, у пациентов, получавших ПТП окислительный стресс, обусловленный ПОБ на фоне лечения оставался на прежнем уровне, а у больных, получавших ПТП+АРТ, даже увеличивался. Это можно объяснить, возможно тем, что применение двойной терапии больным 2 группы провоцировало окислительный дисбаланс за счет гибели микробных и вирусных частиц, повышения в крови эндотоксинов, активации иммунной системы организма. Применение дополнительного лечения сопровождалось выраженным уменьшением маркеров окислительного стресса.

При сравнении показателей при индуцированном окислении белков в динамике у пациентов всех групп достоверных изменений не обнаружено. Оценивая маркеры индуцированного окисления белков через 3 месяца лечения, обнаружили достоверное повышение всех показателей по сравнению с контролем у пациентов, получавших ПТП+АРТ. У больных, получавших ПТП+АРТ+ДПЛ, они были несколько ниже, чем у пациентов 2 группы (не достоверно), достоверно превышал показатели контроля лишь уровень АФГин. У пациентов 3 группы эти маркеры достоверно не отличались от других групп, только уровень КФГин был несколько сниженным по сравнению с контролем. Это говорит о том, что при стандартном лечении больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ отмечается не только усиление окислительного стресса за счет ПОБ, но и происходит срыв адаптационно-компенсаторных механизмов защиты больных.

Уровни продуктов  $\Pi O \Lambda$  у пациентов 3 группы в динамике определить не удалось из-за высокой смертности таких больных (85,7 %). Показатели  $\Pi O \Lambda$  у больных, получавших  $\Pi T \Pi + APT + \Lambda \Pi \Lambda$  снижались в процессе лечения (достоверно для T K), а у пациентов, получавших  $\Pi T \Pi + APT$ , наоборот, повышались (не достоверно).

Также оценили антиоксидантную защиту у группах больных (табл. 2). Из-за высокой смертности пациентов 3 группы (ПТП) в данном исследовании отмечалось такое малое количество наблюдений в динамике.

В динамике показателей АОС у пациентов, получавших ПТП+АРТ, отмечалась тенденция к снижению активностей каталазы и СОД, уровней ГР, ГП, повышению восстановленного глутатиона, свободных SH-групп, досто верно увеличился уровень ГТ. У больных, получавших ПТП+АРТ+ДПЛ, в динамике достоверно повысились уровни активности каталазы, восстановленного глутатиона, свободных SH-групп, ГП, наблюдалась тенденция к повышению активности СОД, уровней ГР и ГТ.

При сравнении групп между собой и с контролем определили, что у пациентов группы ПТП+АРТ в показателях через 3 месяца лечения достоверно снижены активность каталазы, уровни ГР и ГП и повышены – свободных SH-групп по сравнению с контролем. У пациентов, получавших ПТП+АРТ+ДПЛ через 3 месяца лечения уровни активности СОД, свободных SH-групп, ГТ превышали контрольные, остальные показатели не отличались от нормы. Активность каталазы и уровень восстановленного глутатиона у них превышали показатели пациентов группы ПТП+АРТ.

Показатели антиоксидантной системы организма у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ в динамике

			1)	2	`	3)	
	K)		1) РТ+ДПЛ,	ПТП+А		птп.	
Показатели. Р	Контроль, Ме		O25 <b>-O</b> 75)	(O <sub>25</sub> -		(O <sub>25</sub> -(	
показатели, г	(O <sub>25</sub> -O <sub>75</sub> )	а) до дече-	в) в динами-	(Q25-	в) в динами-	а) до дече-	в) в дина-
	(Q25-Q75)	ния	в) в динами- ке	а) до лечения	в) в динами- ке	ния	мике
N	32	14	12	21	13	11	2
	3.89	2.24	3.88	2.15	1.64	2.99	1.85
Активность катала-	-,	,	-,	, -	, -	,	,
зы, мкат/г/мин	(3,07-5,02)	(1,37-2,55)	(2,17-4,98)	(1,75-3,83)	(1,49-2,34)	(1,94-4,14)	(0,66-3,03)
P			P <sub>a-s</sub> =0,017 P <sub>1-2</sub> =0,011		P <sub>2-к</sub> =0,00001		
N	24	12	12	12	8	5	0
Активность СОД,	1.75	4.71	5.67	3.96	3.48	8.61	
ед./мг белка	(0,81-5,11)	(1,69-5,72)	(4,34-7,40)	(1,33-8,23)	(2,46-5,71)	(8,52-10,64)	-
P	, , ,		P <sub>1-к</sub> =0,0066		. , , ,	. , , ,	
N	32	15	11	24	11	13	2
Глутатион восста- новленный,	1,74	0,57	2,03	0,94	1,39	0,93	2,83
мкмоль/г Нв	(0,79-2,16)	(0,33-0,82)	(1,41-2,54)	(0,56-1,49)	(0,47-2,10)	(0,71-2,01)	(2,63-3,02)
P			P <sub>a-s</sub> =0,016 P <sub>1-2</sub> =0,045		P <sub>2-3</sub> =0,029		Рз-к=0,040
N	32	15	14	25	11	13	2
Свободные SH-группы, опт. плотности/г Нв	6,14 (4,04-7,67)	5,89 (4,52-7,17)	8,15 (7,07-9,96)	5,59 (3,90-8,93)	8,80 (4,06-10,90)	7,49 (3,98-9,51)	9,41 (8,58-10,25)
Р			P <sub>a-s</sub> =0,016 P <sub>1-x</sub> =0,0099		P <sub>2-κ</sub> =0,045		Рз-к=0,048
N	32	14	12	13	9	8	0
ГР, мкмоль	1,68	0,79	1,68	1,45	0,72	0,87	-
НАДФН/г Нв	(1,34-3,01)	(0,42-1,52)	(0,58-3,95)	(0,85-2,39)	(0,55-1,76)	(0,57-1,64)	
P					P <sub>2-к</sub> =0,031		
N	32	14	12	13	8	8	0
ГП,	17,51	7,93	14,04	10,23	7,11	9,68	-
МЕ/г Нв	(12,82-25,49)	(4,89-13,68)	(10,0-22,15)	(6,62-16,92)	(4,15-13,44)	(5,27-14,28)	
P			Ра-в=0,028		P <sub>2-к</sub> =0,012		
N	32	14	14	14	9	9	0
ГТ, ммоль/мин/г Нв	169,76 (125,56-224,75)	141,11 (97,92-225,0)	180,94 (133,02-312,5)	184,52 (140,93-234,38)	187,92 (167,87-295,93)	116,67 (88,38-198,86)	-
Р	, , , , , ,	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	P <sub>1-к</sub> =0,035	, , , , , , , , , , , , , , , , ,	Pa-s=0,017	, , , , , , , , , , , , ,	

Примечание: \*– лишь для случаев, где p<0,05

Повышение уровней свободных SH-групп может свидетельствовать о сохраняющихся воспалении и интоксикации. Можно увидеть из приведенных данных, что у всех пациентов несколько повышаются в динамике уровни восстановленного глутатиона и свободных SH-групп. Однако у пациентов, получавших ПТП+АРТ на фоне повышения уровня ГТ уровни остальных антиоксидантных ферментов снижались и такие изменения, учитывая рост маркеров окислительного стресса не могли нормализовать окислительный статус. У пациентов, получавших ПТП+АРТ+ДПЛ, повышались уровни всех антиоксидантных ферментов и через 3 месяца лечения или превышали норму, или не отличались от нее, что и объясняло снижение выраженности окислительного стресса у таких пациентов на фоне лечения.

## Выводы:

- 1. У пациентов, получавших стандартную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию, в динамике повышались уровни маркеров перекисного окисления белков в спонтанном и индуцированном окислении и липидов. Это свидетельствует о нарастании выраженности окислительного стресса и срыве адаптационно-компенсаторных механизмов, что усугубляет течение заболевания.
- 2. У больных, получавших дополнительное патогенетическое лечение с использованием препаратов Контрикал, Глутоксим и применением лазеротерапии, снижались уровни маркеров окислительного стресса как в динамике, так и в сравнении с показателями остальных пациентов через 3 месяца лечения.
- 3. Показатели антиоксидантной защиты организма у пациентов, получавших дополнительное патогенетическое лечение, возвращались к норме, или возрастали в динамике и превышали по уровням показатели других пациентов. У

пациентов, получавших стандартную терапию, большинство показателей снижались в динамике и по сравнению с показателями в контроле, и с пациентами 1 группы. Это говорит о возникновении дисбаланса в окислительном статусе в организме при назначении стандартного этиотропного лечения и необходимости патогенетической его коррекции.

Таблица 2

#### Литература

- 1. Винокурова М.К. Индивидуализированная пазерная терапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 44 с.
- 2. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Болотов А.А. Показатели системы перекисное окисление липидов антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 4. С. 28–32.

### 3. Доклиническое

изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: Метод. Рекомендации / Чекман И.С., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф. [и др.]. Киев, 2010. 84 с.

- 4. Подгаєвський С.Г., Куріло С.М., Кужко М.М., Процик Л.М. Ефективність застосування інгібітору протеїназ в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом // Укр. пульмон. 2003. № 2. С. 308.
- 5. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемий / Кулинский В.И. [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. Т. 1 (39). С. 63–65.
- 6. Нагоев Б.С., Сабанчиева Ж.Х. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. 2007. № 12. С. 70–72.
- 7. Синицын М.В., Богадельникова И.В., Перельман М.И. Глутоксим 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) // Туберкулёз и болезни лёгких. 2010. № 11. С. 3–9.
- 8. Ясинский, Р.Н., Шальмин А.С., Растворов А.А. Изменения в гематологических и биохимических показателях у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких // Сборник материалов международной научной конференции «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения». Москва, 2013. С. 328–337.
  - 9. Awodele O., Olayemi S.O., Nwite J.A. Investigation of

the levels of oxidative stress parameters in HIV-TB co-infected patients // J. Infect. Dev. Countries. 2012. No 6 (1). P. 79–85.

- 10. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis / Blanc F.X. [et al.] // N Engl J Med. 2011. Vol. 365(16). P. 1471–1481.
- 11. Halliwell B., Yutteridge M.C. Free radical in Biology and Medicine. Oxpord. Clarendon press, 1999. 320 p.
- 12. Impact of HIV and mycobacterium tuberculosis coinfections on antioxidant status in Nigeria / Nkechi O.F. [et al.] // Pakistan journal of nutrition. 2013. № 12 (5). P. 496–504.
- 13. Intensive Phase Non-Compliance to Anti Tubercular Treatment in Patients with HIV-TB Coinfection: A Hospital-based Cross-Sectional Study / Sardar P. [et al.] // J Commun Health. 2010. Vol. 35. N2 5. P. 471–478.
- 14. Oguntibeju O.O., Esterhuyse A.J., Truter E.J. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients // Biomedical Science, Engineering and technology. 2012. Vol. 1. P. 151–164.
- 15. Shah R.P., Pawar G.B., Bhiwgade D.A. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population // International Journal of Biotechnology Applications. 2009. Vol. 1. N<sup> $\Omega$ </sup> 2. P. 32–40.

#### References

- 1. Vinokurova MK. Individualizirovannaya lazernaya terapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkikh [dissertation]. Moscow; 2005. Russian.
- 2. Volchegorskiy IA, Novoselov PN, Bolotov AA. Pokazateli sistemy perekisnoe okislenie lipidov antioksidantnaya zashchita kak prediktory neblagopriyatnogo techeniya infil'trativnogo tuberkuleza legkikh. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2008;4:28-32. Russian.
- 3. Chekman IS, Gubskiy YuI, Belenichev IF, et al. Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsial'nykh neyroprotektivnykh preparatov: Metod. Rekomendatsii. Kiev; 2010. Russian.
- 4. Podgaevs'kiy SG, Kurilo SM, Kuzhko MM, Protsik LM. Efektivnist' zastosuvannya ingibitoru proteïnaz v kompleksnomu likuvanni khvorikh na tuberkul'oz legen' z suputnim khronichnim bronkhitom. Ukr. pul'mon. 2003;2:308. Russian.
  - 5. Kulinskiy VI, et al. Izuchenie glutationa i fermentov ego

- metabolizma u bol'nykh starshikh vozrastnykh grupp s khronicheskoy tserebral'noy ishemiy. Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2005;1(39):63-5. Russian.
- 6. Nagoev BS, Sabanchieva ZhKh. Sostoyanie sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy sistemy u bol'nykh VICh-infektsiey. Terapevticheskiy arkhiv. 2007;12:70-2. Russian.
- 7. Sinitsyn MV, Bogadel'nikova IV, Perel'-man MI. Glutoksim 10 let vo ftiziatrii (opyt primeneniya pri lechenii tuberkuleza). Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010;11:3-9. Russian.
- 8. Yasinskiy RN, Shal'min AS, Rastvorov AA. Izmeneniya v gematologicheskikh i biokhimicheskikh pokazatelyakh u bol'nykh VICh/SPID-assotsiirovannym vpervye diagnostirovannym tuberkulezom legkikh. Sbornik materialov mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Sovremennaya klinicheskaya meditsina: izuchenie etiologii i patogeneza zabolevaniy, razrabotka metodov ikh profilaktiki, diagnostiki i lecheniya». Moscow; 2013. Russian.
- 9. Awodele O, Olayemi SO, Nwite JA. Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV-TB co-infected patients. J. Infect. Dev. Countries. 2012;6(1):79-85.
- 10. Blanc FX, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365(16):1471-81.
- 11. Halliwell B, Yutteridge MC. Free radical in Biology and Medicine. Oxpord. Clarendon press; 1999.
- 12. Nkechi OF, et al. Impact of HIV and mycobacterium tuberculosis co-infections on antioxidant status in Nigeria. Pakistan journal of nutrition. 2013;12(5):496-504.
- 13. Sardar P, et al. Intensive Phase Non-Compliance to Anti Tubercular Treatment in Patients with HIV-TB Coinfection: A Hospital-based Cross-Sectional Study. J Commun Health. 2010;35(5):471-8.
- 14. Oguntibeju OO, Esterhuyse AJ, Truter EJ. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. Biomedical Science, En-gineering and technology, 2012;1:151-64.
- 15. Shah RP, Pawar GB, Bhiwgade DA. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population. International Journal of Biotechnology Applications. 2009;1(2):32-40.

УДК: 616.231-089 DOI: 10.12737/5920

## РЕАКЦИЯ ТКАНЕЙ ТРАХЕИ НА ПРИМЕНЕНИЕ МОНОФИЛАМЕНТНОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

О.С. КИЧИГИНА $^*$ , А.В. ИВАНОВ $^*$ , А.И.БЕЖИН $^*$ , Д.А. ГОРЯИНОВ $^*$ , В.А. ЖУКОВСКИЙ $^{**}$ 

\*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ул. К.Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305041
\*\*ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский университет технологии и дизайна», ул. Большая Морская, 18, г. Санкт-Петербург, Россия, 191186

Аннотация. В статье представлены результаты экспериментального исследования монофиламентных нитей с различными сроками биодеградации при имплантации в ткани трахеи. На основании данных, полученных при использовании гистологического, морфологического и морфометрического методов выявлено, что при применении монофиламентного шовного материала с длительными сроками биодеградации отмечается выраженная воспалительная реакция тканей трахеи, которая сохраняется весь период наблюдения, к 30 суткам значение клеточного индекса составляет – 0,4±0,05. В отличие от монофиламентных нерассасывающихся нитей и нитей с коротким сроком биодеградации, при применении которых уже на 14 сутки отмечается активный пролиферативный процесс, клеточный индекс равен 0,9±0,05 и 1,1±0,06 соответственно. Полученные данные говорят о нежелательности использования монофиламентных нитей с длительным сроком биодеградации при операциях на трахее, так как воспалительный процесс, поддерживаемый шовным материалом, в условиях высокой обсемененности бактериями, активного процесса мукообразования будет негативно сказываться на заживлении. Применение нитей с коротким сроком биодеградации при острой травме трахеи является оптимальным в связи с тем, что на шовный материал отмечается ми-

## ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ - 2014 - Т. 21, № 3 - С. 140

нимальная реакция тканей органа и через 60 суток он полностью рассасывается, то есть, не сможет быть причиной дополнительных осложнений.

Ключевые слова: монофиламентные нити, сроки биодеградации, операции на трахее.

#### REACTION OF TRACHEA TISSUE ON MONOFILAMENT SUTURE

O.S. KICHIGINA\*, A.V.IVANOV\*, A.I. BEZHIN\*, D.A. GORYAINOV\*, V.A. ZHUKOVSKIY\*\*

\*Kursk State Medical University, Str. Marx, 3, Kursk, Russia, 305041 \*\*Saint-Petersburg State University of Technology and Design, Str. Large Marine, 18, St. Petersburg, Russia, 191186

**Abstract.** The article presents the results of experimental research on monofilament suture with different biodegradation periods when implanted into trachea tissue. The data obtained via histological, morphological and morphometric methods have been shown that application of monofilament suture material with long biodegradation period causes evident inflammatory reaction of trachea tissue, which persists through the entire period of monitoring, by 30<sup>th</sup> day the cell index value is 0.4±0.05. Unlike monofilament non-absorbable suture and suture with short biodegradation period, the application of which is marked with active proliferative process on the 14<sup>th</sup> day, the cell index is equal to 0,9±0.05 and 1,1±0,06 respectively. The obtained data demonstrate that application of monofilament suture material with long-term biodegradation period in tracheal surgery is non-desirable as the inflammatory process maintained by the suture material under conditions of high contamination by bacteria and active process of mucus formation will adversely affect healing. Application of suture with short-term biodegradation period in acute trachea injury treatment is optimal due to the fact that the organ tissue shows minimal reaction to suture and 60 days later the suture is completely absorbed, that means will not cause further complications.

Key words: monofilament suture, biodegradation period, operations on trachea.

В настоящее время частота рубцовых стенозов трахеи не имеет тенденции к снижению. По литературным данным данное осложнение встречается в весьма широком диапазоне – от 0,2 до 25% [3,4,8]. Основной причиной данной патологии является длительная ИВЛ [3,5,9]. Вместе с тем возросла частота ятрогенной травмы трахеи и гортани, которая колеблется от 2 до 5% от всех случаев госпитализации в стационар [3,5].

Золотым стандартом лечения рубцовых стенозов трахеи является резекция пораженного участка с наложением анастомоза «конец а конец» [4,7,8]. При этом рекомендовано использовать монофиламентный шовный материал, так как он инертен, некапиллярен и нефитилен, что очень важно в среде с большой обсемененностью бактериями, активным процессом мукообразования [1,2,6]. Однако, отсутствуют литературные данные о возможности применения монофиламентных нитей с различными сроками биодегралапии.

**Цель исследования** – изучение реакции тканей оболочки трахеи на применение отечественного монофиламентного шовного материала с различными сроками биодеградации.

Материалы методы исследования. Эксперимент проводился на 54 беспородных собаках обоего пола, массой 10-15 кг. Распределение экспериментального материала по сериям и срокам выведения из эксперимента представлено в табл. 1.

Все исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите прав позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, Франция, 1986) и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003).

Методика выполнения оперативного вмешательства. За 30 минут до операции проводилась премедикация: p-pом – анальгина 50% – 2,0 в/м; p-pом димедрола 1% – 1,0 в/м; p-pом атропина 0,1% – 1,0 в/м, под общим наркозом препаратом «Золетил» в дозе 15-25 мкг/кг массы тела. С соблюдением правил асептики и антисептики, разрезом по срединной линии шеи, послойно, обнажалась шейная часть трахеи. Наносилась поперечная травма трахеи в области хрящевых колец, после чего восстанавливалась проходимость органа с использованием одного из исследуемых шовных материа-

лов. Накладывались узловые швы через кольцевидную связку. Первый полуузел дотягивался до соприкосновения сшиваемых поверхностей, после чего на него накладывался зажим и завершалось формирование узла. Данные мероприятия проводились во избежание отрицательного воздействия нити на хрящевую ткань (прорезывание, пилящий эффект) во время завязывания узла.

Таблица 1 Распределение экспериментального материала по сериям и срокам выведения из эксперимента

Наименование серии	Количество	Сроки наблюдения (сутки)			
экспериментов	животных	7	14	30	
1-я серия: нить «ПВДФ – К», 4/0 (поливинилиденфторидная монофиламентная нерассасывающаяся)	18	6	6	6	
2-я серия: нить «Ультрасорб», 4/0 (полиглекапроновая мононить с быстрым сроком рассасывания)	18	6	6	6	
3-я серия: нить «Моносорб», 4/0 (полидиоксиноновая мононить с длительным сроком рассасывания)	18	6	6	6	
Итого	54	18	18	18	

Оценка герметичности швов проверялась по появлению пузырьков воздуха после заполнения операционной раны водным р-ром фурацилина 0,02%. Затем осуществлялся гемостаз и послойное ушивание раны.

Собаки выводились из эксперимента передозировкой сернокислой магнезии в сроки указанные в табл. 1.

Методика морфологического и морфометрического исследования. После выведения животных из эксперимента в области оперативного вмешательства оценивали следующие макроскопические показатели: наличие отека, гиперемии, разрастание грануляций в просвете трахеи, рубцовая деформация органа в зоне шва.

После фиксации, заливки в парафин и микротомирования, срезы толщиной 10-12 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван–Гизон. При микроскопии препаратов изучался клеточный состав соединительной ткани капсулы, образующейся вокруг нитей. В клеточном слое подсчитывали клетки – нерезиденты (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы) и клетки – резиденты (макрофаги, фибробласты, фиброциты).

Для объективизации оценки стадии воспалительного процесса вычисляли клеточный индекс по формуле:

 $_{\rm HH, M+3} = \frac{M+\Phi6+\Phi_{\rm H}}{H+\Pi+3}$  (1) , где, M – макрофаги,  $\Phi$ б – фибробласты,  $\Phi$ ц – фиброциты, H –нейтрофилы,  $\Lambda$  – лимфоциты,  $\Theta$  – эозинофилы.

Полагали, что значение клеточного индекса <1 свидетельствует о преобладании экссудативных процессов, значении индекса >1 – о пролиферативных процессах [1,4].

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ для персонального компьютера «Microsoft Exel». Рассчитывались средние значения показателей (М) и стандартное отклонение ( $\pm \delta$ ). Достоверность различий между средними определялась по доверительному интервалу [10].

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде все особи чувствовали себя удовлетворительно: отсутствовала температурная реакция, одышка, кашель, над всей поверхностью легких выслушивалось везикулярное дыхание. Все послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы снимались на 7-10 сутки, ни в одном случае эмфиземы не наблюдалось.

При выводе животных из эксперимента в намеченные сроки сформированные анастомозы были проходимы, сужений, деформаций органа не отмечалось, сшиваемые поверхности точно адаптированы, грануляционных разрастаний в области шва не наблюдалось.

На 7 сутки в области вмешательства во всех исследуемых группах отмечался незначительный отек и гиперемия слизистой трахеи, умеренной выраженности сосудистый рисунок, формирующийся соединительнотканный рубец.

Данные морфометрического исследования по суткам и сериям (M±δ)

Сутки		7 сутки			14 сутки		30 сутки		
Серии Клетки	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я
Нейтрофилы	34,2±1,17*2,3	30,5±1,22*1,3	14,8±3,25 <sup>*1,2</sup>	19,5±1,38 <sup>*2,3</sup>	29,8±1,63*1,3	34,8±2,04*1,2	8,0±2,00 <sup>+3</sup>	10,3±1,63*3	61,0±3,46*1,2
Лимфоциты	39,7±1,63*2,3	45,2±2,23*1,3	77,3±2,81*1,2	42,0±2,00°2,3	29,8±2,23*1,3	48,8±4,17°1,2	38,7±2,73*2,3	28,3±2,07°1	29,0±1,79°1
Эозинофилы	6,2±0,98*2,3	6,4±0,88°1	7,0±0,89*1	2,7±0,82°2,3	5,8±0,75*1	6,8±0,98°1	4,3±1,37 <sup>4</sup>	6,0±1,26*3	2,2±0,75*1,2
Моноциты	10,5±1,22*2,3	19,2±0,98°1,3	26,2±0,75*1,2	15,2± 0,98°3	15,1±0,75 <sup>s</sup> 3	18,3±1,21*1,2	10,5±1,52*2,3	22,7±2,07*1,3	7,2±0,75*1,2
Фибробласты	8,3± 1,03	7,8± 0,98	8,5± 0,55	4,8± 0,98*2,3	9,7±0,82*1,3	8,2±1,47°1,2	20,0±1,79° <sup>2,3</sup>	10,5±1,38*1,3	13,5±1,38*1,2
Фиброциты	23,8±1,47*2,3	17,7±2,35*1,3	12,3±2,25*1,2	40,2±1,47*2,3	43,7±1,51*1,3	12,2±3,25*1,2	53,8±1,94*2,3	64,2±1,83*1,3	14,2±3,92*1,2

Примечание: \* – достоверные отличия средних между экспериментальными группами

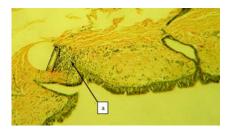


Рис. 1. Трахея на 7 сутки: а – прорезывание нити с образованием «конуса» инфильтрации от шовного материала к слизистой оболочке. Окраска по Ван-Гизон. Увеличение ×300

В ходе гистологического исследования установлено, что на 7 сутки в 1 и 2 сериях слизистая оболочка выстлана многорядным реснитчатым эпителием. При расположении нити в собственной пластинке слизистой оболочки отмеча-

ется её прорезывание с образованием «конуса» инфильтрации от нити к слизистой оболочке и менее выраженная инфильтрация лимфо – гистиоцитами непосредственно вокруг нитей шовного материала (рис. 1).

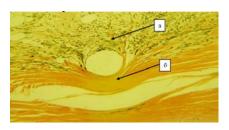


Рис. 2. Трахея на 7 сутки: а – «ненапряженный» участок с инфильтрацией лимфо – гистиоцитами, б – «напряженный» участок - гибель части фиброцитов и изменение тинкториальных свойств коллагеновых волокон, разрушение хряща. Окраска по Ван-Гизон. Увеличение х900

При нахождении в рыхлой волокнистой соединительной ткани четко определялась асимметрия в организации капсулы. Выделялись «напряженные» и «ненапряженные» участки. В первых, очевидно, в следствии давления на пучки коллагеновых волокон, наблюдалась гибель части фиброцитов и изменение тинкториальных свойств коллагеновых волокон. Эти явления обнаружены на 14 и 30 сутки эксперимента. В области контакта хряща с нитью отмечалось его разрушение. Следует отметить, что в 3 серии выше описанные изменения обнаруживались чаще и были более выражены (табл. 2). Вокруг формирующейся капсулы определялся значительный отек и выраженная инфильтрация лимфо – гистиоцитами (рис. 2).

Таблица 2

Установлено, что на 7 сутки в 3 серии эксперимента выраженность экссудативных процессов выше по сравнению с 1 и 2 сериями. Об этом свидетельствуют показатели лимфоцитов и моноцитов (табл. 2), однако значение клеточного индекса для всех серий примерно одинаковое.

При макроскопическом исследовании на 14,30 сутки признаки местного воспаления отсутствовали, имелся только сформированный рубец, заживший первичным натяжением.

При гистологическом исследовании на 14 сутки в 1 и 2 сериях вокруг нити определялось формирование соединительнотканной капсулы с незначительно выраженными клеточными скоплениями на

«ненапряженной» стороне нити. В местах стояния шовного материала рядом с надхрящницей обнаружены ее дистрофические изменения с признаками перестройки волокнистого каркаса. В 3 серии – вокруг нити сохранялся отек и умеренная инфильтрация лимфо – гистиоцитами.

При морфометрии на 14 сутки установлено, что в 1 и 2 сериях экспериментов над экссудативными процессами преобладают пролиферативные. Об этом свидетельствуют и значения клеточного индекса 0,9±0,05 и 1,1±0,06 соответственно.

На 30 сутки при гистологическом исследовании в 1 первой серии наблюдалась хорошо сформированная соединительнотканная капсула без признаков инфильтрации. Во 2 серии имелась двухслойная капсула вокруг нити из рассасывающегося материала, состоящая из зрелых коллагеновых волокон и зоны незначительной инфильтрации в ненагруженной части. Аналогичное строение капсулы на-

блюдалось и в 3 серии экспериментов, однако вокруг нити сохранялась умеренная лимфоцитарно – макрофагальная инфильтрация и незначительный отек.

При морфометрии на 30 сутки установлено, что в 1 и 2 сериях отмечается активный процесс пролиферации, что подтверждается показателями клеток-резидентов и клеточным индексом. В то время в 3 серии эксперимента продолжается процесс экссудации, клеточный индекс равен 0,4±0,05.

Для объективной оценки течения раневого процесса вокруг исследуемых нитей использовался клеточный индекс, значения которого представлены в табл. 3.

Таблица 3

## Значение клеточных индексов (М±δ)

Серии Сутки	1 серия (n=18)	2 серия (n=18)	3 серия (n=18)	p1	p2
7	0,6±0,04	0,5±0,03	0,5±0,03	0,725	0,002
14	0,9±0,05	1,1±0,06	0,4±0,03	0,006	0,000
30	1,7±0,16	2,2±0,26	0,4±0,05	0,001	0,000

#### Выводы:

- 1. При изучении монофиламентной нерассасывающейся нити (ПВДФ-К) на 7 сутки не отмечалось активного воспалительного процесса, клеточный индекс 0,6±0,04, с 14 суток наблюдалось преобладание процесса пролиферации, к 30 суткам клеточный индекс равен 1,7±0,16.
- 2. При использовании монофиламентной нити с длительным сроком рассасывания (Моносорб) наблюдается выраженная воспалительная реакция тканей трахеи, которая не изменяется на протяжении всего исследуемого периода. Клеточный индекс на 7 сутки равен 0,5 $\pm$ 0,03, а к 30 суткам 0,4 $\pm$ 0,05.
- 3. При изучении монофиламентной нити с быстрым сроком рассасывания (Ультрасорб) не наблюдалось выраженной воспалительной реакции, на 14 сутки отмечался активный процесс пролиферации, а к 30 суткам клеточный индекс равен 2,2±0,26, что являлось самым высоким показателем из всех экспериментальных групп.

#### $\Lambda$ итература

- 1. Абдуллаева Н.Н. Некоторые патогенетические механизмы раневого процесса при стойких деформациях гортани и трахеи // Вестн. оториноларингологии. 2002. №4. С. 8–10.
- 2. Ежова Е.Г. Сочетанное стенозирование гортани и трахеи у больных, перенесших интубацию, ИВ $\Lambda$  и трахеостомию // Моск. мед. журн. 2001. №5-6. С. 35–36.
- 3. Паршин В.Д. Шов после циркулярной резекции трахеи // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2011. № 12. С. 4–9.
- 4. Профилактика послеоперационнах вентральных грыж при помощи полипропиленового эндопротеза / Суковатых Б.С. [и др.] // Хирургия . 2007. № 9. С. 46–50.
- 5. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченок. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 1990. 592 с.
  - 6. Решульский С.С. Особенности раневого процесса

- при реконструктивных операциях на гортани и трахее // Российская оториноларингология. 2011. № 3. С. 128–131.
- 7. Соколович А.Г. Профилактика несостоятельности анастомоза после циркулярной резекции трахеи // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2006. № 1. С. 53–55.
- 8. Экспериментальное обоснование превентивного эндопротезирования брюшной стенки после операций на органах мочевыделительной системы / Нетяга А.А. [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. №3. С.44–51.
- 9. Ятрогенные постинтубационные разрывы трахеи / Паршин В.Г. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2006. № 2. С.9–13.
- 10. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Честнова Т.В. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2011. № 1. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf

#### References

- 1. Abdullaeva NN. Nekotorye patogeneticheskie mekhanizmy ranevogo protsessa pri stoykikh deformatsiyakh gortani i trakhei. Vestn. otorinolaringologii. 2002;4:8-10. Russian.
- 2. Ezhova EG. Sochetannoe stenozirovanie gortani i trakhei u bol'nykh, perenesshikh intubatsiyu, IVL i trakheostomiyu. Mosk. med. zhurn. 2001;5-6:35-6. Russian.
- 3. Parshin VD. Shov posle tsirkulyarnoy rezek-tsii trakhei. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. 2011;12:4-9. Russian.
- 4. Sukovatykh BS, et al. Profilaktika posleoperatsionnakh ventral'nykh gryzh pri pomoshchi polipropilenovogo endoproteza. Khirurgiya. 2007;9:46-50. Russian.
- 5. Rany i ranevaya infektsiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. M.I. Kuzina, B.M. Kostyuchenok. 2-e izd. pererab. i dop. Moscow: Meditsina; 1990. Russian.
- 6. Reshul'skiy SS. Osobennosti ranevogo protsessa pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na gortani i trakhee. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2011;3:128-31. Russian.
- 7. Sokolovich AG. Profilaktika nesostoyatel'nosti anastomoza posle tsirkulyarnoy rezektsii trakhei. Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2006;1:53-5. Russian.
- 8. Netyaga AA, et al. Eksperimental'noe obosnovanie preventivnogo endoprotezirovaniya bryushnoy stenki posle operatsiy na organakh mochevydelitel'noy sistemy. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010;3:44-51. Russian.
- 9. Parshin VG, et al. Yatrogennye postintubatsionnye razryvy trakhei. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2006;2:9-13. Russian.
- 10. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [The review of analytic works with the application of constructive logic model development]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2011 [cited 2011];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf

УДК: 159.9.072 DOI: 10.12737/5921

## РОЛЬ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В ФОРМИРОВАНИИ АДЕКВАТНОГО ИНДИВИДУАЛЬНОГО СТИЛЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДОШКОЛЬНИКА

#### Н. Ю. СЯЗИНА, Е. П. ФРАНТАСОВА

ГБУ «Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями «Коррекция и развитие», ул. Бакинская, 147, г. Астрахань, Россия, 414000

**Аннотация.** Проведено пилотное исследование для оценки влияния прерывистой гипокситерапии на формирование адекватного индивидуального стиля деятельности дошкольника. В пилотном исследовании приняли участие 35 детей дошкольного возраста с нейропсихологическими нарушениями, из них 18 мальчиков, 17 девочек. Обследование проводилось с помощью прибора «Активациометр».

Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы. Прерывистая гипокситерапия, применяемая в процессе реабилитации, может влиять на психофизиологический статус дошкольника и биоэлектрическую активность мозга.

Показатели психоэмоционального состояния, а также показатель их функциональной асимметрии имеют огромную диагностическую ценность, ибо функции каждого полушария имеют свою специфику, накладывающую отпечаток на любую человеческую деятельность. Результаты исследования могут быть использованы не только психологами, но и педагогами для диагностики нормативности эмоционального развития детей, причин их нарушенной социальной адаптации и конфликтности.

Знание о связи между уровнем психоэмоционального состояния и наличием функциональной асимметрии полушарий головного мозга помогает точнее диагностировать и вносить корректировку в характер общения дошкольников со сверстниками, улучшать их процесс социализации и расширить сферу нашего влияния на этот процесс.

**Ключевые слова:** персонализированная системная диагностика, адекватный индивидуальный стиль деятельности, прерывистая нормобарическая гипокситерапия, медико - социальная реабилитация детей

# THE ROLE OF NORMOBARIC HYPOXIC THERAPY IN THE FORMATION OF AN ADEQUATE INDIVIDUAL STYLE OF ACTIVITY OF PRESCHOOL CHILDREN

### N.Y.SYAZINA, E.P.FRANTASOVA

Rehabilitation Center for Children and Adolescents with Disabilities, "Correction and Development", Str. Baku, 147, Astrakhan, Russia, 414000

Abstract. A pilot study to assess the effects of normobaric therapy on the formation of an adequate individual style of activity for preschool children was carried out. In this study, 35 preschool children with neuropsychological disorders, including 18 boys and 17 girls, took part. The survey was carried out using the apparatus "Aquatimer". The results of the study allowed the authors to conclude: intermittent therapy used in the rehabilitation process, can affect the physiological status of the preschool child and bioelectric activity of the brain. Indicators of emotional state, as well as the indicator of their functional asymmetry are of great diagnostic value, because the function of each hemisphere has its own specifics, which affects any human activity. The results of the research can be used not only psychologists, but also by teachers to diagnose emotional development of children, the reasons for their broken social adaptation and conflict.

Knowledge about the relationship between emotional state and the presence of functional asymmetry of the cerebral hemispheres allows to more accurately diagnose and correct communication characteristics of preschoolers with their peers, improve their socialization process and to widen the sphere of our influence on this process.

**Key words:** personalized system diagnostics, adequate individual style of activity, intermittent normobaric hypoxic therapy, medico-social rehabilitation of children.

Актуальность. На современном этапе в дошкольном образовании ведущим направлением психолого-педагогического процесса является акцентирование внимания на развитие личности ребенка. Осмысление и учет адекватного индивидуального стиля деятельности в образовательном процессе является необходимым фактором для полноценного духовного и нравственного, культурного и социального развития человека. Современные психолого-педагогические реалии требуют учитывать в образовании индивидуальный стиль деятельности [2]. Проблема связи стиля со свойствами разных иерархических уровней индивидуальности выступает как стержневой аспект и в характеристиках структуры стиля, в и его формировании [4].

Социализация субъекта оказывает существенное влияние на личность, но, в то же время, значимые для нее ценностные ориентиры определяются самостоятельно и зависят от способности целенаправленно и свободно выбирать жизненные цели, проявлять активность при взаимо-

действии с окружающим миром, механизмы которой наиболее ярко отражаются в стиле индивидуальности. Это относится к человеку, как субъекту развития и как субъекту деятельности [1].

В современной психологии появилась тенденция к целостному, интегральному, междисциплинарному изучению человека. Это объясняется тем, что каждый человек неповторимая, сложная, многоуровневая система и изучение отдельных показателей в сумме не дает правильного представления о системе в целом. Интегральная индивидуальность – это особый, выражающий индивидуальное своеобразие характер связи между всеми свойствами человека [3]. Поэтому поиск новых методов, направленных на формирование адекватного стиля деятельности дошкольника, является актуальной медико-социальной задачей. Опираясь на подходы Ю. А. Цагарелли, мы решили дополнить концепцию адекватного индивидуального стиля деятельности дошкольника понятием индивидуального стиля деятельности дошкольника понятием индивидуально-своеобразной системы психологических

средств, к которым дошкольник прибегает в целях наилучшего уравновешивания своей (типологически обусловленной) индивидуальности при взаимодействии с предметными и внешними условиями деятельности.

Материалы и методы исследования. Для изучения роли нормобарической гипокситерапии на формирование адекватного индивидуального стиля деятельности дошкольника нами было проведено экспериментальное исследование. Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Реабилитационный центр для детей и подростков «Коррекция и развитие». В исследовании приняли участие 35 детей дошкольного возраста с нейропсихологическими нарушениями, из них 18 мальчиков, 17 девочек. Обследование проводилось с помощью прибора «Активациометр», который позволяет оценивать:

- 1) активацию каждого полушария отдельно;
- 2) функциональную асимметрию полушарий (ФАП) как процентное соотношение между активацией левого и правого полушарий;
- 3) силу-слабость нервной системы (НС), используя методику «Диагностика активации и функциональной асимметрии полушарий», для определения активации полушария и характер его доминирования, а также уровень психоэмоционального состояния испытуемого [8].

Результаты и их обсуждение. В ходе первичного обследования были выявлены 14 детей с активностью правого полушария. Показатели активации полушарий, а также показатель их функциональной асимметрии имеют огромную диагностическую ценность, поскольку функции каждого полушария имеют свою специфику, накладывающую отпечаток на любую человеческую деятельность. При этом индивидуальный стиль умственной деятельности зависит от типичного для данного индивида преобладания абстрактно-логического или эмоционально-образного способа переработки информации [8]. Для гармонизации межполушарных связей и формирования адекватного индивидуального стиля деятельности у данных детей необходимо было активировать левое полушарие. Для этого мы в своем исследовании использовали метод нормобарической прерывистой гипокситерапии - один из новых немедикаментозных методов лечения, профилактики и реабилитации. Теоретические положения данного метода были сформулированы лишь в последние десятилетия, хотя история науки о лечебном действии кислородной недостаточности уходит в далёкое прошлое к временам Гиппократа.

Применение данного метода оказывает положительное действие на кинетику кислородного метаболизма и кислотно-основного состояния. Он оказывает нормализующее действие на показатели углеводного, жирового, белкового и электролитного спектров крови, повышает противовоспалительный потенциал, активизирует деятельность жизненно важных систем организма [5].

Физиологической реакцией организма на гипоксию является включение многих компенсаторных и «резервных» механизмов, направленных на обеспечение жизнеспособности организма в условиях пониженного содержания кислорода. В ситуациях, связанных с гипоксией, начинают более активно работать дыхательная и сердечно-сосудистая системы, увеличивается продукция эритроцитов и гемоглобина, выделяется значительное количество гормонов и производится дополнительное количество иммунных клеток.

В случаях периодически возникающей гипоксии организм «привыкает» к подобному состоянию и «настраивает»

системы жизнеобеспечения на режим компенсации возникшей гипоксии. Это позволят пациентам с различными заболеваниями повысить уровень устойчивости к обострениям хронически текущей патологии или запускает естественные репаративные процессы в организме, направленные на борьбу с причиной заболевания [7].

Гипокситерапия повышает устойчивость организма к неблагоприятным климатическим и экологическим условиям, к побочному действию лекарств, к физической и эмоциональной перегрузкам. После прохождения курса гипокситерапии заболеваемость на период полгода – год снижается в 2-4 раза.

Как показывают физиологические и клинические исследования, по мере адаптации к гипоксии на уровне органов и систем организма наблюдается ряд эффектов:

- 1) улучшение микроциркуляции в органах и тканях за счет раскрытия резервных капилляров, а также образования новых, ранее не существовавших сосудов. Повышается кислородо-транспортная функция крови за счет выброса форменных элементов крови из депо и стимуляция красного ростка костного мозга, а также повышается содержание гемоглобина;
- 2) иммуномодулирующее действие, которое выражается подавлением патологических звеньев иммунитета и активизацией депрессивных звеньев. Отмечается повышение количества антител, продуцирующих клеток и синтеза иммуноглобулинов, активизация фагоцитоза. Снижается активность аллергических реакций;
- 3) повышение активности антиоксидантной системы системы защиты клеточных мембран. Гипоксическое воздействие снижает активность перекисного окисления липидов в клеточных мембранах;
- 4) мобилизация эндокринных механизмов функциональной регуляции гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников (триада Селье), что реализуется повышением уровня общей резистентности организма по отношению к разнообразным экстремальным факторам внешней среды [6];
- 5) повышение устойчивости к химическим интоксикациям, в том числе лекарственным (например, при проведении химиотерапии), к физическим факторам внешней среды;
- 6) антистрессовое действие: состояние хронического стресса характеризуется наличием доминантного застойного очага в центральной нервной системе, характерными сдвигами в формуле и биохимии крови. Гипоксия, будучи физиологическим стрессором, по принципу конкурентного влияния переводит состояние предболезни в нормальное русло;
- 7) повышение работоспособности, снижение утомляемости. На фоне улучшения самочувствия в ряде случаев представляется возможным снизить суточные дозы медикаментозной поддерживающей терапии;
  - 8) радиозащитное действие.

Опыт показал, что использование гипокситерапии у детей с 5-6,5 лет с нейропсихологическими нарушениями приводит к нормализации высших корковых функций, стабилизации психоэмоционального и интеллектуального статуса, активации левого полушария.

Применение метода нормобарической гипокситерапии обеспечивает повышение выживаемости организма в условиях изменённой среды обитания и может рассматриваться как один из путей подхода к решению актуальных задач по формированию индивидуального стиля деятельности дошкольника.

После воздействия прерывистой нормобарической гипокситерапии, с помощью критерия Шапиро-Уилкса мы

изучили нормальность распределения количественных переменных (табл.1).

Таблица 1

#### Результаты расчета критерия Шапиро-Уилкса

Переменные	Значение критерия	Уровень значимости
АПл_1	0,858	0,029
АПпр_1	0,837	0,015
ФАП_1	0,911	0,163
ПС_1	0,858	0,028
Апл_2	0,868	0,040
АПпр_2	0,918	0,207
ФАП_2	0,953	0,605
ПС_2	0,944	0,469

Таблица 2

#### Оценка достоверности сдвига

Переменные	Средн	ее значение	Значение	Уровень значи-
Переменные	фоновая	деятельность	критерия	мости
ΑПл	32,1071	44,3929	T = -1,601	0,109
АПпр	33,1536	49,3000	T = -1,477	0,140
ФАП	-5,6500	-3,5871	t = -0,641	0,533
ПС	65,2607	99,4000	T = -1,789	0,074

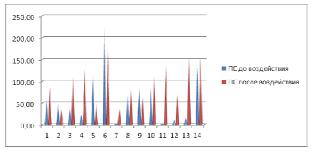
Примечания: t – значение критерия Стьюдента для независимых выборок, T – значение критерия Вилкоксона

Установлено, что распределение переменных АПл\_1, АПпр\_1, ПС\_1, Апл\_2 значимо отличается от нормального закона (уровень значимости p<0,05).

Для оценки достоверности в двух срезах мы использовали критерий Стьюдента для зависимых выборок (оба среза имеют нормальное распределение) и критерий Вилкоксона (распределение значимо отличается от нормального закона в одном или двух срезах). Наблюдается тенденция к достоверным различиям по шкале ПС (табл. 1, 2).

В экспериментальной группе под влиянием нормобарической гипокситерапии увеличился процент детей, психоэмоциональное состояние которых приблизилось к оптимальному (активное бодрствование) и снизился процент респондентов, испытывающих чрезмерное психоэмоциональное состояние (рис.).

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность применения нормобарической прерывистой гипокситерапии: улучшение психоэмоционального состояния и выравнивание межполушарной асимметрии у детей. Это обуславливает сдвиг деятельностного показателя к индивидуально-типологическому, что, в свою очередь, способствует формированию адекватного стиля деятельности дошкольника.



Puc. Влияние нормобарической прерывистой гипокситерапии на психоэмоциональное состояние

Полученные данные о влиянии нормобарической прерывистой гипокситерапии на улучшение межполушарных связей у детей и формирование адекватного индивиду-

ального стиля деятельности в дошкольном возрасте вносят значительный вклад в разработку проблемы развития детей, особенно в раздел, отражающий связи психоэмоционального состояния и функциональной асимметрии полушарий и их роли в формировании адекватного индивидуального стиля деятельности. Эти результаты важны и для решения ряда актуальных психолого-педагогических проблем воспитания, поскольку воспитание не сводится к обучению ребенка совокупности известных знаний и умений, а предполагает формирование определенного эмоционального отношения к окружающему миру в соответствии с ценностями, идеалами и нормами общества.

Заключение. Результаты исследования могут быть использованы не только психологами, но и педагогами для диагностики нормативности эмоционального развития детей, причин их нарушенной социальной адаптации и конфликтности. Знание о связи между уровнем психоэмоционального состояния и наличием функциональной асимметрии полушарий головного мозга поможет точнее диагностировать и вносить корректировку в характер общения дошкольников со сверстниками, улучшить их процесс социализации и расширить сферу нашего влияния на этот процесс.

Прерывистая нормобарическая гипокситерапия, применяемая в процессе реабилитации, оказывает существенное влияние на изменение психоэмоционального состояния ребенка, способствует выравниванию асимметрии полушарий. Показатели психоэмоционального состояния, функциональной асимметрии полушарий имеют огромную диагностическую ценность, ибо функции каждого полушария имеют свою специфику, накладывающую отпечаток на любую человеческую деятельность.

#### $\Lambda$ итература

- 1. Абульханова К.А. Проблема индивидуальности в психологии. Психология индивидуальности: новые модели и концепции // Коллективная монография под ред. Е.Б. Старовойтенко, В.Д. Шадрикова. М.: МПСИ, 2009. С. 14–63.
- 2. Адлер А. Практика и теория индивидуальной психологии. М.: Прогресс, 1995. 85 с.
- 3. Климов Е.А. Индивидуальный стиль деятельности в зависимости от типологических свойств нервной системы. Казань: Издательский центр «Академия», 2007. 123 с.
- 4. Мерлин В.С. Психология индивидуальности. Избранные психологические труды. М.: Наука, 2001. 446 с.
- 5. Современные подходы и инновационные технологии медико-социальной реабилитации инвалидов / Под ред. В.А. Бронникова, Ю.А. Мавликаевой // Материалы международной научно-практич. конференции. Пермь, 2012. 320 с.
- 6. Сафоничева О.Г., Кузнецова О.В. Способ оценки функционального состояния человека. Патент на изобретение RUS 2137421 16.07.1997.
- 7. Сухинина Е.М., Цыганова Т.Н., Сафоничева О.Г. Эффективность использования интервальной гипоксической тренировки в сочетании с аппаратным тракционным методом в реабилитационной программе пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // Вестник восстановительной медицины. 2011. №3. С.25–27.
- 8. Цагарелли Ю.А. Системная психологическая диагностика на приборе «Активациометр. Казань: Таглимат ИЭУиП, 2008. 258 с.

#### References

1. Abul'khanova KA. Problema individual'nosti v psikhologii.

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 146

Psikhologiya individual'nosti: novye modeli i kontseptsii. Kollektivnaya monografiya pod red. E.B. Starovoytenko, V.D. Shadrikova. Moscow: MPSI; 2009. Russian.

- 2. Adler A. Praktika i teoriya individual'noy psikhologii. Moscow: Progress; 1995. Russian.
- 3. Klimov EA. Individual'nyy stil' deyatel'nosti v zavisimosti ot tipologicheskikh svoystv nervnoy sistemy. Kazan': Izdatel'skiy tsentr «Akademiya»; 2007. Russian.
- 4. Merlin VS. Psikhologiya individual'nosti. Iz-brannye psikhologicheskie trudy. Moscow: Nauka; 2001. Russian.
- 5. Sovremennye podkhody i innovatsionnye tekhnolo-gii mediko-sotsial'noy reabilitatsii invalidov / Pod red. V.A. Bronniko-va, Yu.A. Mavlikaevoy. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-

praktich. konferentsii. Perm'; 2012. Russian.

- 6. Safonicheva OG, Kuznetsova OV, inventors; Spocob otsenki funktsional'nogo sostoyaniya cheloveka. Russian Federation patent RU 2137421. 1997. Russian.
- 7. Sukhinina EM, Tsyganova TN, Safonicheva OG. Effektivnost' ispol'zovaniya interval'noy gipoksicheskoy trenirovki v sochetanii s apparatnym traktsionnym metodom v reabilitatsionnoy programme patsientov s degenerativno-distroficheskimi zabolevaniyami pozvonochnika. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2011;3:25-7. Russian.
- 8. Tsagarelli YuA. Sistemnaya psikhologicheskaya diagnostika na pribore «Aktivatsiometr. Kazan': Taglimat IEUiP; 2008. Russian.

УДК: 616.127-005.8-07:616.153.96

DOI: 10.12737/5922

### ПСИХО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС И КАТЕХОЛАМИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ У МУЖЧИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В.Ф. ВИНОГРАДОВ, Т.А. ЛИМАН, Д.В. АЛЕКСЕЕВ, В.М. МИКИН

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, Россия, 170100

Аннотация. Проведен анализ выраженности тревожно-депрессивных расстройств, нарушения состояния вегетативной регуляции и изменения уровня катехоламинов крови пациентов с острым коронарным синдромом с позиции исходов заболевания. Было обследовано 102 мужчины с диагнозом острый коронарный синдром. При поступлении проводился забор крови для определения катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина); психологическое обследование и исследование вариабельности сердечного ритма проводили на третьи – четвертые сутки госпитализации. Все пациенты были разделены на три группы. Первую составили 14 (13,7%) больных, у которых за время госпитализации развился фатальный инфаркт миокарда. Во вторую вошли 40 (39,2%) пациентов с нефатальным инфаркт миокарда. В третью группы были включены 48 (47,1%) больных нестабильной стенокардией. Показано, что уровни тревоги и депрессии отрицательно коррелируют с содержанием дофамина в плазме крови, а уровень адреналина положительно коррелирует с показателями общей вариабельности сердечного ритма и его высокочастотной составляющей. Таким образом, у больных острым коронарным синдромом, исходом которого стал инфаркт миокарда, распространенность и выраженность тревожно-депрессивных расстройств существенно ниже, чему в группе больных нестабильной стенокардией. Для больных острым коронарным синдромом с развившимся за время госпитализации фатальным инфарктом миокарда оказалось характерным повышение высокочастотной составляющей вариабельности сердечного ритма. При нефатальном инфаркте миокарда типичен высокой уровень дофамина в плазме крови.

**Ключевые слова:** тревожно-депрессивные расстройства, вегетативная регуляция, уровень катехоламинов крови, острый коронарный синдромом.

#### PSYCHO-VEGETATIVE STATUS AND PLASMA CATECHOLAMINES IN THE MEN WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

V.F. VINOGRADOV, T.A. LIMAN, D.V. ALEXEEV, V.M. MIKIN

Tver State Medical Academy, Sovetskaya str., 4, Tver, Russia, 170100

Abstract. The authors analyzed the manifestations of anxiety and depressive disorders, disturbance of autonomic regulation and changes in the level of catecholamines in the blood of patients with acute coronary syndrome from the perspective of outcomes of the disease. 102 men with a diagnosis of acute coronary syndrome were examined. Blood samples for the determination of catecholamines (epinephrine, norepinephrine, dopamine) was performed at admission, psychological examination and scrutiny of heart rate variability was performed on the third-fourth day of the hospitalization. All patients were divided into three groups. The first group was executed on 14 (13,7%) patients who had fatal myocardial infarction developed during hospitalization. In the second group there were 40 (47,1%) patients with non-fatal myocardial infarction. The third group included 48 (47,1%) patients with unstable angina. It was shown, that levels of anxiety and depression were inverse correlated with the concentration of dopamine in the plasma, and adrenaline levels are positively correlated with indicators of overall heart rate variability and its high frequency component. Thus, in patients with acute coronary syndrome, who developed myocardial infarction the incidence and severity of anxiety and depressive disorders is substantially lower than in patients with unstable angina. Increase in high frequency component of heart rate variability was more typical for patients with acute coronary syndrome who developed fatal myocardial infarction during hospitalization. High levels of dopamine in the blood plasma are typical for patients with nonfatal myocardial infarction.

Key words: anxiety and depressive disorders, autonomic regulation, blood catecholamine levels, acute coronary syndrome.

Введение. По данным литературы, только у 11,5% больных инфарктом миокарда (ИМ) психологическое состоя-

ние адекватно возникшей клинической ситуации, у остальных тмечаются различные аффективные расстройства, в том

числе, тревожно-фобического, депрессивного и тревожнодепрессивного характера [1]. В ряде исследований показано негативное влияние наличия и выраженности тревожнодепрессивных расстройств на течение и отдаленные исходы заболевания. Выявлена связь аффективных нарушений с состоянием вегетативной регуляции, в частности, с уровнем катехоламинов в крови [3] и вариабельностью сердечного ритма (ВСР) [2].

Однако в большинстве случаев психологическое обследования больных ИМ проводилось в поздние сроки заболевания, поскольку в первые дни болезни заполнение опросников может быть затруднено из-за тяжести соматического состояния пациента. Между тем, именно первые дни ИМ нередко предопределяют его исход, что делает актуальным изучение взаимосвязи между выраженностью аффективных нарушений в ранние сроки болезни и ее дальнейшим течением.

Следует также отметить, что развитие ИМ само по себе уже является одним из исходов *острого коронарного синдрома* (ОКС), а вопрос о влиянии психологического статуса на исходы ОКС практически не изучен.

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь аффективных нарушений и состояния вегетативной регуляции у больных ОКС в первые дни болезни с исходом заболевания.

Материалы и методы исследования. Обследованы 102 пациента, госпитализированные в палату интенсивной терапии с диагнозом ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST. В исследование включались мужчины в возрасте до 75 лет, у которых от начала заболевания прошло не более 24 часов, не было угрожающих жизни аритмий и острой сердечной недостаточности выше 2 степени по классификации Killip. Из исследования были исключены пациенты, у которых диагноз ОКС не нашел подтверждения, а также больные, скончавшиеся в первые 3 суток пребывания в стационаре.

Возраст включенные в исследование пациентов варьировал от 39 до 74 лет (медиана возраста – 61,0 год), у 98 (96,1%) из них имелась сопутствующая артериальная гипертензия, у 8 (7,8%) – сахарный диабет 2-го типа, у 65 (63,7%) – избыточная масса тела или ожирение. 24 (23,5%) пациента в прошлом перенесли инфаркт миокарда.

В первые сутки госпитализации у больных производился забор крови для определения содержания катехоламинов, на третьи-четвертые сутки проводилось исследование ВСР и психологическое обследование.

Определения в плазме крови содержания адреналина, норадреналина и дофамина проводилось иммуноферментным методом при помощи наборов Tri Cat ELISA, DRG Diagnostics.

Для изучения показателей ВСР использовался аппаратно-программный комплекс «КАД-03» («ДНК и К», Тверь). Анализировалась 5-минутная запись электрокардиограммы в отведении с максимальной амплитудой зубца R. В соответствии с международными рекомендациями[6] общая ВСР оценивалась по величине SDNN – стандартного отклонение от среднего значения длительности всех анализируемых RR интервалов. Высокочастотная составляющая ВСР оценивалась по величине RMSSD – среднеквадратичного отклонения разностей последовательных RR интервалов.

Наличие и степень выраженности тревожнодепрессивных расстройств у пациентов оценивали с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» [4].

Из 102 включенных в исследование больных ОКС 14 (13,7%) скончались после 3-го дня пребывания в стацио-

наре (1 группа), у 40 (39,2%) развился инфаркт миокарда (2 группа), у 48 (47,1%) инфаркт миокарда не сформировался и окончательным диагнозом стала нестабильная стенокардия (3 группа).

При статистической обработке данных для количественных признаков рассчитывалось среднее арифметическое значение (М), для качественных – выборочная доля (Р) и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Влияние группирующего фактора на количественные признаки оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа, на качественные — по критерию  $\chi^2$ . В случае статистически значимого влияния группирующего фактора на результирующий признак межгрупповые различия средних оценивали по методу Ньюмена-Кейлса, а выборочных долей по методу угловой трансформации Фишера с внесением поправки Бонферрони. Для выявления взаимосвязи между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Выделенные группы больных были сопоставимы по возрасту, а также по уровням адреналина и норадреналина в плазме крови в 1 день болезни (табл. 1). Однако уровень дофамина у больных 2 группы был статистически значимо выше, чем в 3 группе, и в среднем выше, чем в 1 группе, хотя последнее отличие и не достигало уровня статистической значимости. Средние уровни дофамина в 1 и 3 группе оказались практически одинаковыми.

Временной анализ не выявил различий между выделенными группами по общей ВСР, характеризуемой величиной SDNN, однако значение RMSSD, отражающее высокочастотный компонент ВСР, у больных 1 группы оказалось статистически значимо больше, чем во 2 и 3 группах, между которыми статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 1

Результаты обследования больных ОКС М или Р (95%ДИ)

Показатель	Группа обследованных пациентов			
Показатель	1-я (n = 14)	2-я (n = 40)	3-я (n = 48)	
B	63,0	59,6	62,5	
Возраст, лет	(57,7-68,3)	(56,6-62,6)	(60,2-64,8)	
A /	17,0	14,1	15,2	
Адреналин, мкг/мл	(12,4-21,5)	(10,1-18,1)	(12,3-18,0)	
Home smooth start samples a	3,14	3,62	4,72	
Норадреналин, мкг/мл	(1,88-4,40)	(2,66-4,58)	(3,54-5,90)	
	0.27		0,24	
Дофамин, мкг/мл	(0,15-0,40)	0,52 (0,34-0,71)	(0,12-0,35)	
	(0,13-0,40)		p <sub>23</sub> < 0,05	
SDNN, MC	32,3	30,6	31,1	
SDININ, MC	(25,0-39,6)	(25,6-35,6)	(27,0-35,2)	
	36.4	22,0	25,1	
RMSSD, мс	(26,3–46,5)	(17,5-26,5)	(22,6-27,6)	
	(20,0 40,0)	p12 < 0,01	p13 < 0,01	
	6.9	6.2	9,5	
Тревога, баллы	(4,4–9,4)	(5,0-7,4)	(8,1–10,9)	
	(1,1 ),1)	(0,0 7,1)	p <sub>23</sub> < 0,01	
Доля лиц	71,4	69.6	34,6	
без тревожных	(45,4–88,3)	(56,3–82,9)	(21,7–47,5)	
расстройств, %	(10)1 00,0)	(00,0 02,5)	p <sub>23</sub> < 0,005	
	5.7	6.0	8,1	
Депрессия, баллы	(3,6–7,8)	(5,0-7,0)	(6,9–9,3)	
	(-/- /-/	(-/- /-/	p <sub>23</sub> < 0,01	
Доля лиц без	64,3	56,5	42,3	
депрессивных	(38,8–83,7)	(42,2–70,8)	(28,9–55,7)	
расстройств, %	, , , , ,	, , , , ,	, , , , ,	

Примечание. p12, p13, p23 — статистическая значимость различий соответственно между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 группами

Степень выраженности тревоги и депрессии у больных 3 группы была статистически значимо больше, чем у больных 2 группы, и в среднем больше, чем у больных 1 группы, однако, различия между 1 и 3 группами не достигали уров-

Таблица 2

ня статистической значимости. Между 1 и 2 группами статистически значимых различий по выраженности тревожных и депрессивных расстройств не выявлено.

Таким образом, для больных 1 группы оказалось характерным повышение высокочастотной составляющей ВСР, для больных 2 группы — высокий уровень дофамина в плазме крови, для больных 3 группы — выраженные тревожно-депрессивные расстройства.

Корреляционный анализ не выявил связи между концентрациями различных катехоламинов в плазме крови больных ОКС, однако показал, что уровень адреналина положительно коррелирует с показателями общей ВСР и его высокочастотной составляющей, а уровень дофамина отрицательно коррелирует с показателями тревоги и депрессии (табл. 2). Статистически значимых корреляционных связей между показателями ВСР и уровнями тревоги и депрессии выявлено не было.

Проведенное исследование показало, что у больных ОКС, исходом которого стал ИМ, распространенность и выраженность тревожно-депрессивных расстройств существенно ниже, чему в группе больных ОКС, у которых ИМ не развился. Возможно, это связано с тем, что ожидание неприятного события, в частности, развития ИМ, больше травмирует психику, нежели само это событие.

Коэффициенты корреляции Пирсона между содержанием катехоламинов плазмы крови, показателями ВСР и уровнем тревожно-депрессивных расстройств

Показатель	Катехоламины				
Показатель	Адреналин	Норадреналин	Дофамин		
SDNN	0,39 (0,10-0,62)	-0,02 (-0,28-0,32)	0,19 (-0,12-0,46)		
	p<0,01	p>0,05	p>0,05		
RMSSD	0,41 (0,12-0,63)	0,05 (-0,25-0,34)	0,01 (-0,29-0,31)		
	p<0,01	p>0,05	p>0,05		
Тревога	0,00 (-0,22-0,22)	0,10 (-0,12-0,31)	-0,30 (0,09-0,49)		
	p>0,05	p>0,05	p<0,01		
Депрессия	-0,07 (-0,15-0,28)	0,10 (-0,12-0,31)	-0,24 (0,03-0,43)		
	p>0,05	p>0,05	p<0,05		

Однако полученные результаты входят в противоречие с данными литературы, согласно которым тяжесть аффективных нарушений при ишемической болезни сердца ассоциируется с тяжестью течения заболевания [2]. Причиной отмеченного противоречия может быть различие в сроках проведения психологического обследования и использованных для этого средствах. В настоящей работе обследование проводилось на третьи сутки болезни с помощью субъективного опросника, предлагающего оценить свое самочувствие на прошлой неделе, то есть до развития заболевания, что могло стать причиной заниженной оценки уровня тревожно-депрессивных нарушений. В связи с этим представляется актуальным проследить динамику психологического состояния больных ИМ на протяжении, по крайней мере, госпитального периода болезни.

В отличие от других работ [2,5], в настоящем исследовании не выявлено взаимосвязи между оценками аффективных расстройств и показателями ВСР, однако показано, что уровни тревоги и депрессии отрицательно коррелируют с содержанием дофамина в плазме крови, а показатели ВСР положительно коррелируют с содержанием в крови адреналина [7].

Дофамин является нейромедиатором, вызывающим чувство удовольствия, чем можно объяснить отрицательную корреляцию его уровня в крови с выраженностью тревожно-депрессивных расстройств. Несмотря на то, что дофамин плохо проходит через гематоэнцефалический барь-

ер, нельзя исключить возможность его поступления из крови к подкорковым структурам головного мозга.

Возвращаясь к различиям между больными с различными исходами ОКС, отметим, что у скончавшихся больных инфарктом миокарда (1 группа) уровень дофамина в плазме крови был в 2 раза ниже, а высокочастотная составляющая ВСР в 1,5 раза выше, чем у выживших пациентов (2 группа). Возможно, эти отличия отражают различный характер симпатико-адреналовой реакции на стресс, связанный с развитием ИМ, и предопределяют дальнейшее течение заболевания. Однако этот вопрос, как и вопрос о влиянии аффективных нарушений на исходы ОКС требует дальнейшего изучения.

Заключение. Таким образом, для больных ОКС с развившимся за время госпитализации фатальным инфарктом миокарда оказалось характерным повышение высокочастотной составляющей ВСР. Для больных ОКС с развившимся за время госпитализации нефатальным инфарктом миокарда типичен высокий уровень дофамина в плазме крови. Для больных ОКС, у которых окончательным диагнозом стала нестабильная стенокардия, были характерны выраженные тревожно-депрессивные расстройства.

#### Литература

- 1. Абсеитова С.Р. Частота и структура психопатологических расстройств у больных с различными клиническими формами ишемической болезни сердца. Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, Областной кардиологический центр, 2008. 7 с.
- 2. Болдуева С.А., Трофимова О.В., Гимгина А.А. Взаимосвязь нарушений психики с состоянием вегетативной регуляции сердечного ритма и внезапной смертью больных, перенесших инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. 2008. № 1(69). С. 26–31.
- 3. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Т.З. №3. С. 41–51.
- 4. Психические расстройства в терапевтической практике. Рекомендации по диагностике и лечению. Под редакцией Ф. И. Белялова. Иркутск, 2011. 37 с.
- 5. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Измерение вариабельности ритма сердца, оцененной за короткое время в стандартных условиях у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. 1999. №5. С. 4–11.
- 6. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // European Heart Journal. 1996. V. 17. P. 354–381.
- 7. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинскихтехнологий. 2010. № 1. С. 15–17.

#### References

- 1. Abseitova SR. Chastota i struktura psikhopatologicheskikh rasstroystv u bol'nykh s razlichnymi klinicheskimi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa. Yuzhno-Kazakhstanskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya, Oblastnoy kardiologicheskiy tsentr; 2008. Russian.
- 2. Boldueva SA, Trofimova OV, Gimgina AA. Vzaimosvyaz' narusheniy psikhiki s sostoyaniem vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma i vnezapnoy smert'yu bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 149

2008;1(69):26-31. Russian.

- 3. Vasyuk YuA, Lebedev AV. Depressiya, trevoga i infarkt miokarda: vse tol'ko nachinaetsya. Chast' 1. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2007;3(3):41-51. Russian.
- 4. Psikhicheskie rasstroystva v terapevticheskoy praktike. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu. Pod redaktsiey F. I. Belyalova. Irkutsk; 2011. Russian.
- 5. Yavelov IS, Travina EE, Gratsianskiy NA. Izmerenie variabel'nosti ritma serdtsa, otsenennoy za korotkoe vremya v standartnykh usloviyakh u bol'nykh, perenesshikh infarkt mi-

okarda. Kardiologiya. 1999;5:4-11. Russian.

- 6. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. European Heart Journal. 1996;17:354-81.
- 7. Morozov VN, Khadartsev AA. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa [To Modern Treatment of Stress Mechanisms]. Vestnik novykh meditsinskikhtekhnologiy. 2010;1:15-7.Russian.

УДК: 618.19-008.811.6 DOI: 10.12737/5923

#### АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ЛАКТОСТАЗА

А.З. ГУСЕЙНОВ\*\*\*, И.Н. МИЛЬКЕВИЧ\*, Т.А. ГУСЕЙНОВ\*\*

\*\*Клиника доктора Груздева, Крестовский пр., 18, Санкт-Петербург, Россия, 197110
 \*\*Тульский государственный университет, пр-т Ленанина, д. 98, Тула, Россия, 300028

**Аннотация.** Лактостаз является следствием дисфункция молочных желез у женщин при грудном вскармливании между выработкой и выделением молока, приводящей в застою молока.

Цель – изучить предрасполагающие анатомо-физиологические факторы развития лактостаза, связанные с сужением млечных протоков и гипофункцией дольково-протоковой системы молочной железы у женщин при грудном вскармливании.

Проведенное исследование включило изучение состояния лактирующих молочных желез у 42 женщин при грудном вскармливании. 1-ю группу составили 27 женщин с лактостазом. Контрольную (2-ю) группу составили 15 женщин с грудным вскармливанием без лактостаза.

Исследование показало, что развитие застоя молока обусловлено целым спектром предрасполагающих и способствующих факторов, среди которых главное значение имеют анатомо-физиологические причины: сужение и парез млечных протоков, дискоординация работы дольково-протоковой системы.

Ведущей причиной застоя молока является анатомическое сужение и извитой ход млечных потоков с физиологической дисфункцией протоковой системы лактирующей молочной железы.

Основным фактором в развитии патологического процесса является фиброзно-кистозная мастопатия, которая характеризуется морфо-функциональными изменениями в молочных железах в виде диффузных либо очаговых изменений соединительной ткани, в основном с дуктэктазией. Данные изменения под влиянием других факторов на определенном участке лактирующих молочных желез приводят либо к морфо-функциональному сужению, нарушению хода млечных протоков, либо к отдельной или сочетанной физиологической гипофункции их, вплоть до пареза. Появившиеся первые участки застоя молока, отек молочной железы в свою очередь усиливают компрессию протоков и затрудняют отток молока, приводя к клинически выраженному патологическому процессу – лактостазу, разрешение которого требует учета всех приведенных клиникопатогенетических данных с комплексом лечебных мероприятий.

Ключевые слова: анатомия, физиология, лактостаз, дольково-протоковая система

#### ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF LACTOSTASIS

A.Z. GUSEYNOV\*,\*\*, I.N. MILKEVICH\*, T.A. GUSEYNOV\*\*

\*Clinic doctor Gruzdev, Krestovskiy Ave., 18, St. Petersburg, Russia, 197110
\*\*Tula State University, avenue Lenanina, d. 98, Tula, Russia, 300028

Abstract. Lactose is a consequence of dysfunction of the mammary glands in women with breastfeeding between production and secretion of milk, resulting in stagnation of milk. The purpose is to study predisposing anatomical and physiological factors in the development of lactose associated with narrowing of the ducts and hypofunction lobular-ductal system of the breast in women with breastfeeding. The research has included a study of the status of the lactating breast in 42 women with breastfeeding. The 1st group consisted of 27 women with lactose. Control (the 2nd) group consisted of 15 women with breastfeeding without lactose. The study has shown that the development of the stagnation of milk is caused by a range of predisposing and contributing factors, among which the most important are the anatomical and physiological reasons: the restriction and paresis of the milk ducts, dyscoordination of the lobular-ductal system. The leading cause of stagnation of milk is an anatomical narrowing and the tortuous course of the milky threads with physiological dysfunction of the ductal system of the lactating breast. A main factor in the development of the pathological process is fibrocystic breast disease, which is characterized by morphological and functional changes in the mammary glands in the form of diffuse or focal changes of the connective tissue, mainly ductectasia. These changes under effects of other factors on a certain area of the lactating mammary glands lead either to morpho-functional narrowing, the violation of the ducts, either individual or combined physiological hypofunctions of up to paresis. Appeared first sections of the stagnation of milk, swelling of the breast increase the compression duct and obstruct the outflow of milk, leading to clinically significant pathological process of the lactose, the resolution of which

requires consideration of all the above clinical and pathogenetic data with a complex of therapeutic measures. **Key words:** anatomy, physiology, lactostasis, lobulo-ductal system

**Актуальность проблемы**. По сложившемуся определению, лактостаз трактуется как дисфункция молочных желез у женщин при грудном вскармливании между выработкой и выделением молока, приводящей к застою молока [2,4,6].

Известны основные факторы, влияющие на развитие застоя молока. Механическими факторами затруднения оттока молока являются закупорка млечных протоков с формированием так называемой «молочной пробки». Следует отметить роль плотного и малоразмерного белья у кормящих женщин, сдавливающих молочные железы, неправильной техники грудного вскармливания и неудобного положения ребенка по отношению к молочным железам, что приводит к затруднению оттока молока из какой-то одной или нескольких долек молочной железы [2-4].

О роли мастопатии в патогенезе лактостаза свидетельствуют ряд данных литературы. Причинно-следственная связь развития застоя молока при мастопатии обусловлена разрастанием плотной фиброзной ткани, сдавливающей млечные протоки и резко затрудняющей в итоге отток молока [2,5].

Среди малоизученных причин застоя молока особого внимания заслуживает уточнение анатомических особенностей молочной железы, в частности дольково-протоковой системы как предрасполагающего фактора, который самостоятельно или в комбинации с другими причинами может привести к развитию лактостаза [1,7].

По данным некоторых авторов, анатомически паренхима молочной железы состоит из альвеолярно-трубчатых желез, собранных в мелкие и крупные доли. Каждая крупная доля имеет выводной молочный проток, некоторые могут между собой соединяться перед выходом на сосок, где открываются 12-20 отверстиями [2,4].

Известно, что у женщин вне беременности и кормления млечные протоки молочной железе не выражены, находятся в спавшемся состоянии и при УЗИ практически не визуализируются. Если они и определяются, что отмечается редко, то диаметр терминальных и интерлобарных протоков не превышает 2 мм. Самый большой диаметр протоков (до 3 мм) отмечается в области млечного синуса позади соска [1,2].

По данным ряда исследователей, при мастопатии УЗ картина характеризуется преобладанием железистой ткани, с эхонеоднородной структурой, жировая ткань отмечается в виде небольших участков, гомогенная, млечные протоки расширены с обеих сторон до 2-3 мм, стенки не изменены [1,2,5].

При гормональных изменениях, связанных с беременностью и лактацией, происходит бурное развитие паренхимы, а именно протоков и ацинусов молочной железы. За счет этого молочная железа увеличивается в размерах, часто становится более чувствительной. Это сопровождается регрессом междольковой стромы, жировые дольки подкожной и ретромаммарной зоны уменьшаются. Следует отметить, что только во время кормления грудью происходит полный цикл развития всех структур молочной железы для ее полноценного функционирования [1,8].

Из анатомических особенностей следует отметить, что при лактации не все дольки находятся в равноценном положении. Чем отдаленнее долька от соска, тем более затруднительным может быть отток молока [2,5].

Для застоя молока может иметь значение характеристика протоковой системы – длинный, тем более извилистый проток от дольки до соска заметно затрудняет продвижение молока и при густой консистенции его, что характерно для первых 1-3 месяцев от родов, повышается вероятность развития лактостаза [2].

Морфо-функциональные изменения, которые происходят при беременности и лактирующей молочной железе, находят подтверждение при проведении УЗИ. Ультразвуковыми особенностями молочной железы при беременности, особенно лактации, является перестройка дольковопротоковой системы. В лактирующей молочной железе млечные протоки визуализируются в виде линейных и извитых гипоэхогенных трубчатых структур в диаметре более 2 мм, радиально сходящихся от основания молочной железы к соску. Нередко на одном срезе визуализируются как поперечные, так и продольные фрагменты разных протоков в виде чередования округлых и вытянутых гипоэхогенных структур [1,3,8].

Однако, клинические проявления не всегда коррелируют с ультразвуковыми признаками изменений дольковопротоковой системы как при беременности, так и в лактирующей молочной железе. Особенно это несоответствие проявляется при развитии лактостаза и различных вариантах его течения. С целью выработки патогенетической тактики лечения лактостаза изучение этих вопросов представляет определенный клинический интерес.

**Цель исследования** – изучить предрасполагающие анатомо-физиологические факторы развития лактостаза, связанные с анатомическими изменениями млечных протоков и гипофункцией дольково-протоковой системы молочной железы у женщин при грудном вскармливании.

Материал и методы исследования. Проведенное нами исследование включило изучение состояния лактирующих молочных желез у 42 женщин при грудном вскармливании.

Возраст женщин – от 18 до 42 лет, средний возраст –  $27\pm2,4$  лет. Первые роды отмечены у 28 (66,7%), вторые роды – у 11 (26,2%), третьи роды – у 3 (7,1%) пациенток.

Сроки возникновения лактостаза колебались от 5 дней до 11,5 месяцев, в среднем составив  $1,9\pm0,7$  месяца.

Для уточнения роли анатомо-физиологических аспектов все пациентки были разделены на 2 группы.

1-ю группу составили 27 женщин с лактостазом. Контрольную (2-ю) группу составили 15 женщин с грудным вскармливанием без лактостаза. Группы пациенток были сопоставимы по возрасту, данным клинического и инструментально-лабораторного исследования.

Обследование включало сопоставление данных клинического и ультразвукового методов исследования в динамике наблюдения, из лабораторных методов – общего клинического и биохимического исследования крови.

В 1-й группе УЗИ проводилось при обращении женщин с лактостазом и в динамике после разрешения явлений застоя молока. Во второй группе пациенток УЗИ проводилось также в динамике в сопоставимые сроки с 1-й группой пациенток.

**Результаты и их обсуждение.** Как показал анализ данных лабораторного исследования, существенных отклонений показателей в группах наблюдения практически не обнаружено. Биохимические показатели в группах оказа-

лись в пределах нормы.

В общем анализе крови выявлен небольшой лейкоцитоз (до 11,8×10°/л) у 8 (29,6%) пациенток в 1-й группе, который быстро нормализовался к концу лечения. Во 2-й группе показатели лейкоцитов за время наблюдения оставались в пределах нормы. Анализ данных лейкоцитов свидетельствует о том, что при лактостазе возможен умеренный краткосрочный (2-3 дня) лейкоцитоз, что не является признаком развития мастита, что важно при проведении дифференциальной диагностики.

Основные данные, вошедшие в анализируемую работу, получены при УЗИ молочных желез.

УЗИ молочных желез при грудном вскармливании во 2-й контрольной группе кормящих женщин без развития лактостаза показало, что у 13 (86,7%) отмечалось расширение протоков более 3 мм. У остальных 2 (13,3%) пациенток ширина протоков не превышало 2 мм, но у этих пациенток молочные железы в основном имели малые размеры.

По сравнению с пациентками контрольной 2-й группы, в 1-й группе у 8 (29,6%) млечные протоки в зоне развития лактостаза были сужены – не превышала 2 мм, причем у половины из них отмечался извилистый ход. У остальных 19 (70,1%) женщин ширина протоков превышала 2 мм и соответствовала УЗ картине лактирующей молочной железы в контрольной группе.

Анализ ультразвуковой картины молочных желез в 1-й группе пациенток показал, что суженные и извилистые млечные протоки регистрировались преимущественно в зоне застоя молока, т.е. в остальных отделах молочной железы патологическое сужение, либо извилистый ход млечных протоков не регистрировались. Полученные данные подчеркивают локальный характер имеющейся патологии. Скорее всего, это свидетельствует о наличии предшествующих лактостазу изменений в млечных протоках в виде сужения. У 20 (74,1%) пациенток была отмечена обильная выработка молока – при такой картине развитие застоя молока можно объяснить количественными параметрами: с одной стороны, повышенной выработкой молока, с другой стороны, наличием определенных затруднений в оттоке, что в итоге, как правило, приводит к лактостазу.

Следует также отметить, что выявленные у большинства (70,1%) пациенток расширенные протоки еще не свидетельствуют об их полноценной функции. Полученные нами данные позволяют утверждать, что фактором, усугубляющим застой молока, скорее всего, является не повышенная выработка молока, а гипофункция, особенно парез млечных протоков, что в итоге приводят к лактостазу. Таким образом, только количественная характеристика – с выявлением длины, ширины и извилистости протоков по данным УЗИ – недостаточна для оценки их функции.

Разумеется, это упрощенная схема патогенеза, но она позволяет объединить воедино различные звенья единого патологического процесса с учетом данных клинико-инструментально-лабораторного исследования.

Следующий фактор требующий подробного анализа, это выявление роли мастопатии в развитии лактостаза. Так, у 12 (44,4%) пациенток в 1-й группе с лактостазом в анамнезе были отмечены определенные признаки мастопатии, хотя объективно о своем заболевании знали и наблюдались у врача-специалиста (онколога либо маммолога) только 5 (18,5%) пациенток. По сравнению с 1-й, во 2-й контрольной группе у 3 (20,0%) пациенток в анамнезе отмечались симптомы мастопатии. Из них только 1 (6,7%) пациентка регулярно наблюдалась у врача-специалиста по поводу

мастопатии.

Приведенные данные позволяют утверждать, что наличие мастопатии является отягчающим обстоятельством в развитии лактостаза при грудном вскармливании и основным морфологическим звеном в патогенезе застоя молока можно считать вовлечение дольково-протоковой системы в патологический процесс, прежде всего за счет соединительной ткани. Другой причиной лактостаза при мастопатии, скорее всего, является нарушение оттока молока из-за физиологических механизмов: гипофункции дольковопротоковой системы.

Другим выводом анализа проведенных исследований является то, что при лактостазе мы имеем дело с локальной анатомо-физиологической патологией, а не системной, касающейся всех отделов и частей молочных желез. Скорее всего, дело не в анатомическом недоразвитии протоков, хотя это теоретически не исключено, а в приобретенной патологии в процессе развития молочных желез, где ведущим этиологическим фактором, несомненно, является мастопатия. Фиброзно-кистозная мастопатия в процессе своего развития, особенно с каждым обострением, инициирует разрастание фиброзной ткани с последующим сужением молочных протоков на одном участке, хотя в других отделах молочных желез, по данным УЗИ, как правило, при мастопатии отмечается дуктэктазия с расширением протоков более 2-3 мм. С другой стороны, млечные протоки, расположенные в зоне фиброзной ткани, независимо от своей ширины, а не только с анатомическим сужением, не обладают достаточной функциональной активностью. В дальнейшем с возникновением пареза млечного протока, вероятность развития лактостаза повышается. Таким образом, приведенный вариант патогенетического течения, скорее всего, создает базис несоразмерности функции альвеолярно-дольковой и протоковой систем молочной железы, что приводит на первом этапе к очаговому, а при прогрессировании процесса - диффузному лактостазу.

Следует учесть также и такой важный фактор, как морфологические особенности и выраженность жировой ткани. Полученные рядом исследователей проблемы доказательства свидетельствуют о том, что на проходимость протоков влияет также состояние паренхимы молочной железы – консистенции окружающей жировой клетчатки, проникающей между долями, и соединительнотканного футляра, от которого отходят междольковые перегородки. Нельзя исключить роль также избыточного развития жировой ткани молочной железы, особенно неравномерного ее распределения в компрессии млечных протоков, гипофункции дольково-протоковой системы [2].

Проведенные нами исследования дополнительно подтверждают известные механизмы патогенеза лактостаза. Увеличенная и уплотненная молочная железа в результате застоя молока в свою очередь усиливает компрессию млечных протоков, инициирует прогрессирование патологического процесса. Конечный физиологический «смысл» указанного механизма, скорее всего, направлен на подавление лактации по типу обратной связи, что в ряде случаев и без последствий и происходит. Однако запаздывание естественного физиологического механизма подавления выработки молока приводит к лактостазу, а в случае его прогрессирования – к маститу.

Выявление тонких механизмов лактостаза с уточнением всех составляющих факторов, главное – взаимодействия или недостаточного влияния гормонов, является основой изучения проблемы в будущих исследованиях.

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 152

Заключение. Таким образом, развитие застоя молока обусловлено целым спектром предрасполагающих и способствующих факторов, среди которых главное значение имеют анатомо-физиологические причины: с одной стороны сужение и извилистый ход протоков, с другой – парез и их гипофункция, то приводит к дискоординации работы дольково-протоковой системы.

Основным фактором в развитии патологического процесса является фиброзно-кистозная мастопатия, которая характеризуется морфо-функциональными изменениями в молочных железах в виде диффузных либо очаговых изменений соединительной ткани, в основном с явлениями дуктэктазии. Данные изменения под влиянием других факторов на определенном участке лактирующих молочных желез приводят либо к морфо-функциональному сужению, нарушению хода млечных протоков, либо к отдельной или сочетанной физиологической гипофункции их, вплоть до пареза. Появившиеся первые участки застоя молока, отек молочной железы в свою очередь усиливают компрессию протоков и затрудняют отток молока, приводя к клинически выраженному патологическому процессу лактостазу, разрешение которого требует учета всех приведенных клинико-патогенетических данных с проведением комплекса лечебных мероприятий.

#### Литература

- 1. Трехмерная ультрасонограмма млечных протоков кормящих женщин: предварительное исследование / Гудинг М.Дж., Финлэй Дж., Шиплей Дж. [и др.]// Журнал ультразвуковой медицины. 2010. №29 (1). С. 95–103
- 2. Гусейнов А.З., Истомин Д.А. Заболевания молочной железы. Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. 243 с.
- 3. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. 2000. N2 5. С. 42–44.
- 4. Рамсай Д.Т., Кент Дж.С., Хартманн Р.А., Хартманн П.Э. Анатомия лактирующей молочной железы человека, определенная с помощью ультрасонографии // Анатомический журнал. 2005. №206. Р. 525–534.
- 5. Состояние гормональной регуляции при фибрознокистозной мастопатии / Сотникова Л.С. [и др.] // Мать и

дитя. 2011. № 1. С. 342-346.

- 6. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Пампура А.Н. Референтные значения (нормативы) уровней цитокинов молозива и грудного молока в женской популяции // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. №3. С. 12–14
- 7. Fructus agni casti and bromocriptine for treatinent of hyperprolactinemia and mastalgia / KiIicdag E.B. [et al.]// Intl. J. Gyn&Ob. 2004. Vol. 85. P. 292–293.
- 8. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy // Ann. Nutr. Metab. 2011. Vol. 59(1). P. 32–37.

#### References

- 1. Guding MDzh, Finley Dzh, Shipley Dzh, et al. Trekhmernaya ul'trasonogramma mlechnykh protokov kormyashchikh zhenshchin: predvaritel'noe issledovanie. Zhurnal ul'trazvukovoy meditsiny. 2010;29(1):95-103. Russian.
- 2. Guseynov AZ, Istomin DA. Zabolevaniya molochnoy zhelezy. Tula: Izd-vo TulGU; 2011. Russian.
- 3. Ilovayskaya IA, Marova EI. Biologiya prolakti-na. Neyroendokrinnyy kontrol' i regulyatsiya

sekretsii. Akusherstvo i ginekologiya. 2000;5:42-4. Russian.

- 4. Ramsay DT, Kent DzhS, Khartmann RA, Khart-mann PE. Anatomiya laktiruyushchey molochnoy zhelezy cheloveka, opredelennaya s pomoshch'yu ul'trasonografii. Anatomicheskiy zhurnal. 2005;206:525-34. Russian.
- 5. Sotnikova LS, et al. Sostoyanie gormonal'noy regulyatsii pri fibrozno-kistoznoy mastopatii. Mat' i ditya. 2011;1:342-6. Russian.
- 6. Treneva MS, Munblit DB, Ivannikov NYu, Pampu-ra AN. Referentnye znacheniya (normativy) urovney tsitokinov moloziva i grudnogo moloka v zhenskoy populyatsii. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2014;3:12-4. Russian.
- 7. Kilicdag EV, et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatinent of hyperprolactinemia and mastalgia. Intl. J. Gyn&Ob. 2004;85:292-3.
- 8. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. Ann. Nutr. Metab. 2011;59(1):32-7.

УДК: 616.314-002-06-08-053.4/.5 DOI: 10.12737/5924

### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ КАРИЕСА ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ В БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

О.Н. АБРОСИМОВА, А.В.СУЩЕНКО, Е.В.ВУСАТАЯ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им.Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения, ул.Студенческая, 10, Воронеж, Россия, 394036

Аннотация. Несмотря на высокий уровень современной стоматологии кариес и его осложнения занимают ведущее место в структуре стоматологической патологии у детей. Большая часть научных исследований последних пяти лет посвящена ошибкам в эндодонтической практике врача-стоматолога терапевта, оказывающего стоматологическую услугу взрослому населению. Однако, привычные для «взрослой» стоматологии новейшие технологии лечения не всегда могут применяться у ребенка. Всё вышеизложенное подтверждает необходимость дальнейшего изучения проблем лечения осложнений кариеса временных зубов у детей, поиска методов повышения его эффективности. В группы клинического изучения вошли дети в возрасте от 4 до 9 лет без выраженной общесоматической патологии, с временными зубами на стадии формирования, сформированного корня и рассасывания корней, что позволило получить сопоставимые результаты. После проведения комплекса необходимых диагностических мероприятий выбиралась методика лечения пульпита хронического (К04.0, К04.3) – использовались методы девитальной ампутации, девитальной экстирпации, витальной экстирпации. Биологический метод не применяли. При хроническом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологическом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологическом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологическом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологическом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологическом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологическом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологическом апикальном периодонтите (комплектальном периодонтите комп

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 153

ческой, так и патологической), а также при отсутствии признаков обострения воспалительного процесса, оценивалась также степень разрушения коронки временного зуба (не более 1/2). Лечение периодонтитов временных зубов проводили в 2-3 посещения. Контрольный осмотр был проведен в ближайшие (через 7-10 дней) и отдаленные сроки (через год).

Оценка качества проведенного лечения в ближайшие и отдаленные сроки предложено проводить в баллах. Результаты исследования качества оказания стоматологической помощи детям позволяют составить систему поэтапного контроля с учетом бальной оценки качества лечения осложненных форм кариеса временных зубов у детей в ближайшие и отдаленные сроки. Полученные данные позволят разработать компьютерно-ориентированную программу мониторинга за состоянием стоматологического здоровья детей, и дадут возможность врачу-стоматологу осуществлять коррекцию лечебно-профилактических мероприятий на индивидуальном уровне.

Ключевые слова: осложненный кариес временных зубов, эндодонтическое лечение.

### QUALITY ASSESSMENT OF THE TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF DECIDUOUS TEETH CARIES IN CHILDREN IN EARLY AND LONG-TERM

O.N. ABROSIMOVA, A.V. SUSCHENKO, E.V. VUSATAYA

Voronezh State Medical Academy N.N.Burdenko, Streets Student, 10, Voronezh, Russia, 394036

Abstract. Despite the high level of modern dentistry, caries and its complications are a leading place in the structure of dental pathology in children. Much of the scientific research of the last five years dedicated to errors in endodontic practice dentist therapist providing dental services to the adult population. However, the latest treatment technologies, used in adult dentistry, may not always apply in the child. The above confirms the need for further study of the treatment of complications of primary teeth caries in children, search for methods to improve its effectiveness. The groups of a clinical study consisted of children aged 4 to 9 years without severe somatic pathology, with temporary teeth at the stage of formation, formed of root resorption of the roots, which allowed to obtaining comparable results. After the necessary diagnostic methods, the treatment of chronic pulpitis was selected (K04.0, K04.3); the methods devital amputation, non-vital extirpation, removing vital were used. Biological method didn't use. Chronic apical periodontitis (K04.5), treatment was to be temporary teeth in the absence of resorption of the roots (both physiological and pathological), and in the absence of evidence of exacerbation of the inflammatory process, assessed the degree of destruction of the temporary tooth crown (no more than 1/2). Treatment of periodontitis temporary teeth was performed in 2-3 visits. Control examination was conducted in the next (after 7 - 10 days) and long-term period (one year). Assessment of the quality of treatment in short-and long-term was carried out in the points. The results of the research quality of dental care in children allow to develop phased system of control with regard to ball assess the quality of treatment of complicated forms of dentition caries in children in the immediate and long terms. The obtained data will allow to developing a computer-based monitoring program for the state of dental health of children, and will allow the dentist to perform the correction of therapeutic and preventive measures at the individual level.

Key words: complicated caries of deciduous teeth, endodontic treatment.

Цель исследования. В настоящее время стоматологическая заболеваемость среди детей не уменьшается и становится значимой социальной проблемой, требующей эффективных путей разрешения [1,2]. К сожалению, кариес и его осложнения занимают ведущее место в структуре стоматологической патологии. Большая часть научных исследований последних пяти лет посвящена ошибкам в эндодонтической практике врача-стоматолога терапевта, оказывающего стоматологическую услугу взрослому населению [3,4]. Сегодня всем понятно, что привычные для «взрослой» стоматологии новейшие технологии лечения не могут применяться у ребенка, вообще они должны быть дифференцированы и адаптированы к его возрастным особенностям развития.

Несмотря на использование современных методов лечения пульпита у детей посредством полного или частичного удаления пульпы, процент осложнений после лечения остается высоким и достигает по данным разных авторов 30-75%. По данным литературы в 44,6% случаев хронический пульпит при локализации полостей на апроксимальных поверхностях после лечения биологическим методом осложняется периодонтитом. В связи с этим, вопросы качества эндодонтического лечения у детей нуждаются в дальнейшем изучении и совершенствовании существующих методологических подходов к их решению [5,6].

Выполнение современных методик эндодонтического вмешательства требует высокой квалификации, терпения и полноценной технической оснащенности. Все перечисленное определяет место детской эндодонтии в числе высоко-

специализированных областей стоматологии и требует от врача, оказывающего эту помощь, постоянного повышения профессионального мастерства и самосовершенствования теоретических и практических знаний.

Всё вышеизложенное подтверждает необходимость дальнейшего изучения проблем лечения осложнений кариеса временных зубов у детей, поиска методов повышения его эффективности.

Материал и методы исследования. Объектом настоящего исследования послужили 65 детей, которым было проведено лечение временных зубов с диагнозом пульпит хронический (К04.03), хронический апикальный периодонтит (К04.5) в период с 2010 по 2012 годы на базе стоматологической поликлиники ВГМА им.Н.Н.Бурденко. В группы клинического изучения вошли дети в возрасте от 4 до 9 лет без выраженной общесоматической патологии, с временными зубами на стадии формирования, сформированного корня и рассасывания корней, что позволило получить сопоставимые результаты.

При выборе методики лечения осложненных форм кариеса временных зубов у детей учитывали возраст ребенка, степень сформированности корней временного зуба, выраженность изменений периодонта и костной структуры, общее состояние организма, а также психоэмоциональный статус ребенка.

После проведения комплекса необходимых диагностических мероприятий выбиралась методика лечения пульпита хронического (К04.0, К04.3) – использовались ме-

тоды девитальной ампутации, девитальной экстирпации, витальной ампутации, витальной экстирпации. Биологический метод не применяли. При хроническом апикальном периодонтите (К04.5), лечению подлежали временные зубы при отсутствии резорбции корней (как физиологической, так и патологической), а также при отсутствии признаков обострения воспалительного процесса, оценивалась также степень разрушения коронки временного зуба (не более 1/2). Лечение периодонтитов временных зубов проводили в 2-3 посещения.

Каждая методика была проведена по традиционному плану, включающему в себя определенную последовательность лечебных мероприятий.

Контрольный осмотр был проведен в ближайшие (через 7-10 дней) и отдаленные сроки (через год).

Оценка качества проведенного лечения в ближайшие сроки (через 7-10 дней) была проведена с помощью 2-х критериев, оценка проводилась в баллах: безболезненная пальпация переходной складки – 0 баллов; имеется отек, гиперемия, припухлость в проекции верхушек корней – 1 балл. Согласно этой количественной оценке качества лечения при оценке 0 баллов лечение мы считали качественным; 1 балл – показано повторное лечение зуба.

Оценка качества лечения в отдаленные сроки проводилась с помощью протоколов ведения детей, страдающих стоматологическими заболеваниями. Нами предложено оценивать результаты в баллах.

- 1. Жалобы:
- отсутствуют 0 баллов;
- $\bullet$  имеются жалобы различного характера 1 балл.
- 2. Клинические признаки воспаления:
- отсутствуют 0 баллов;
- имеется отек, гиперемия, припухлость в проекции верхушек корней 4 балла.
  - 3. Восстановление анатомической формы зуба:
- пломбировочный материал является продолжением существующей анатомической формы зуба, т.е. реставрация сохраняет первоначальную анатомическую форму или слегка уплощается 0 баллов;
- имеется утрата значительного объёма пломбировочного материала 3 балла.
  - 4. Вторичный кариес
- Проявлений кариеса, смежных с краем пломбы, нет 0 баллов;
- Определяются проявления кариеса, смежные с краем пломбы 2 балла.
- 5. Состояние периапикальных тканей и области фуркации (оценивается по рентгенограмме):
  - отсутствие деструктивных изменений 0 баллов;
  - имеются деструктивные изменения 5 балла.

Согласно количественной оценке качества лечения при оценке 0 баллов проведенное лечение мы считали качественным; 1-3 баллов – показана коррекция или замена пломбы; 4-5 баллов – требуется повторное эндодонтическое лечение; 6 и более баллов – лечение неэффективно и зуб подлежит удалению.

Статистическая обработка проведена с использованием IBM-совместимых компьютеров класса «Pentium» и прикладных программ: STATISTICA for Windows (Release 6.0), StatSoft, Inc, 2001; Microsoft Excel 2000, Microsoft Corporation, 1999. Статистически достоверные различия между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента с общепринятой степенью достоверности (р≤0,05). Кроме того, был использован графический метод анализа, на ос-

нове которого построены диаграммы.

Таблица 1

Распределение вылеченных зубов в зависимости от метода лечения

Состояние корней зубов		Витальная		Девитальная			
		Ампу-	Экстир-	Ампута-	Экстир-	Всего	
		тация	пация	кид	пация		
Корни сформи-	абс.	42	22	-	8	72	
рованны	%	47,2	24,7	-	9	80,9	
Корни на стадии	абс.	-	4	4	9	17	
рассасывания	%	-	4,5	4,5	10,1	19,1	
Всего (абс.)		42	26	4	17	89	

Результаты и их обсуждение. В зубах со сформированными корнями у детей в возрасте от 4 до 9 лет применяли метод витальной ампутации в 42 зубах (в случае отсутствия изменений на рентгенограмме), витальной экстирпации в 22 зубах (при обнаружении расширения периодонтальной щели в области фуркации без нарушения целостности кортикальной пластинки кости); девитальной экстирпации в 8 зубах. В зубах, корни которых находились на стадии рассасывания (возраст детей от 7 до 9 лет), использовали метод девитальной ампутации в 4 зубах, витальной экстирпации в 4 зубах (при начавшейся резорбции корней, в однокорневых зубах) (табл.1). Девитальные методы применялись также у детей с негативным отношением к лечению.

При оценке качества проведенного эндодонтического лечения в ближайшие сроки с использованием бальной оценки 87 зубов имели значение 0 баллов, что означает качественно проведенное лечение. На повторное обследование не явилось по разным причинам 2 ребенка.

Через год был проведен контрольный осмотр. При контрольном осмотре зубов обнаружено:

- 1. Дефект пломбы (имеется утрата значительного объёма пломбировочного материала) 4 зуба (3,5%).
- 2. Наличие вторичного кариеса на поверхностях, смежных с краем пломбы 6 зубов (6,7%).
- 3. Периапикальный абсцесс без свища 1 зуб, вылеченных методом девитальной ампутации в стадии рассасывающегося корня и 2 зуба методом витальной ампутации в стадии сформированного корня.
- 4. Периапикальный абсцесс со свищом (наличие свищевого хода и деструктивные изменения в области фуркации и обоих корней на рентгенограмме) 2 зуба, вылеченных методом девитальной ампутации на стадии рассасывающегося корня и 1 зуб, вылеченных методом витальной ампутации на стадии сформированного корня.
- 5. Рентгенологические признаки деструкции костной ткани в области корней, фуркации (хронический апикальный периодонтит) 3 зуба, вылеченных методом витальной ампутации на стадии сформированного корня.

Таким образом, после проведенного лечения те или иные осложнения выявлены в 21,3% случаев.

После лечения ампутационными методиками осложнения выявлены в 14,2% при витальной, и в 47,2% при девитальной. После лечения экстирпационными методиками (как витальной, так и девитальной) осложнений не обнаружено. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее эффективным является метод экстирпации: на стадии сформированного корня – девитальной или витальной, на стадии рассасывающегося корня – витальной.

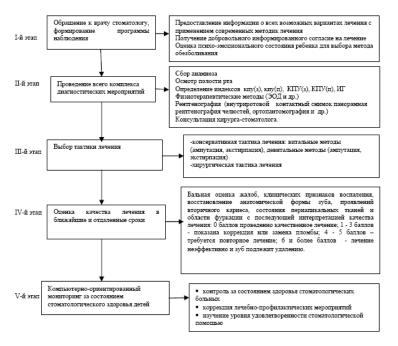


Рис. Система поэтапного контроля за качеством лечения осложненных форм кариеса временных зубов у детей

Все зубы, вылеченные по поводу пульпита и периодонтита, мы разделили на категории с использованием предложенной нами системы оценки качества лечения. Распределение вылеченных зубов в зависимости от оценочных баллов представлено в табл. 2.

Таблица 2

#### Распределение вылеченных зубов в зависимости от оценочных баллов

Бальная оценка лечения	Абсолютные числа	в % от вылеченных зубов
0 баллов	70	78,7
1-3 балла	10	11,2
4-5 баллов	6	6,7
6 и более	3	3,4

Таким образом, эффективность лечения составила 78,7%, в 11,2% случаев необходимо провести коррекцию пломбы; 6,7% зубов необходимо перелечить эндодонтически; 3,4% зубов были удалены, так как имелись клинические и рентгенологические признаки хронического воспаления.

Результаты исследования качества оказания стоматологической помощи детям позволяют составить систему поэтапного контроля с учетом бальной оценки качества лечения осложненных форм кариеса временных зубов у детей в ближайшие и отдаленные сроки.

Система поэтапного контроля за качеством лечения осложненных форм кариеса временных зубов у детей представлена на рис. Она состоит из пяти этапов, начиная с момента обращения к врачу-стоматологу и формирования программы наблюдения для выявления имеющихся стоматологических заболеваний и заканчивая компьютерноориентированным мониторингом за состоянием стоматологического здоровья детей.

Первый этап наблюдения нацелен на предоставление информации о всех возможных вариантах лечения с применением современных методик лечения, получение добровольного информированного согласия на лечение и оценку психо-эмоционального состояния ребенка для выбора метода обезболивания.

Итогом второго этапа наблюдения является получение достоверных данных после проведение всего комплекса диагностических мероприятий (в том числе определение индексов, рентгендиагностика), определение тактики лечения, которая реализуется на третьем этапе.

На четвертом этапе осуществляется оценка качества лечения осложненных форм кариеса временных зубов у детей в ближайшие и отдаленные сроки с помощью бальной оценки качества лечения. Полученные данные позволят разработать компьютерно-ориентированную программу мониторинга за состоянием стоматологического здоровья детей, и дадут возможность врачу-стоматологу осуществлять коррекцию лечебно-профилактических мероприятий на индивидуальном уровне.

#### Выводы:

- 1. В группе собственного исследования после лечения ампутационными методиками осложнения выявлены в 14,2% при витальной и в 47,2% при девитальной. После лечения экстирпационными методиками (как витальной, так и девитальной) осложнений не обнаружено. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее эффективным является метод экс-
- тирпации: на стадии сформированного корня девитальной или витальной, на стадии рассасывающегося корня витальной.
- 2. При выборе метода лечения осложненных форм кариеса временных зубов, как со сформированными корнями, так и с корнями на стадии рассасывания у детей следует отдавать предпочтение витальным методам, что позволяет избежать токсического воздействия девитализирующих и формалинсодержащих препаратов на зачаток постоянного зуба.
- 3. Мероприятия по повышению мотивации родителей к профилактике стоматологических заболеваний у детей в возрасте 4-9 лет рационально проводить с участием врачей-педиатров.
- 4. При планировании стоматологической помощи детям отдавать приоритет профилактике, что позволит снизить затраты на лечение зубов в более старших возрастных группах.

#### Литература

- 1. Абросимова О.Н., Вусатая Е.В., Красникова О.П. Алферова Е.А. Оценка качества лечения осложненных форм кариеса временных зубов по данным ретроспективного анализа медицинской документации // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2013. Т.12. № 3. С. 791–795
- 2. Алпатова В.Г., Кисельникова Л.П. Алгоритм проведения эндодонтического лечения у подростков и лиц молодого возраста // Стоматология детского возраста и профилактика: материалы V научно- практической конференции с международным участием. М., 2009. С. 7–9
- 3. Анализ оказания неотложной стоматологической помощи детям в разных регионах России (г. Хабаровске, г. Кисловодске, г. Мегион Ханты-Мансийского АО) / Садовский В.В., Гончарик И.Г., Галеса С.А. [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. 2007. № 2. С. 65–68.
- 4. Сущенко А.В., Абросимова О.Н., Красникова О.П., Нигамова К.Э., Вусатая Е.В. Анализ причин обращаемости

детского населения за стоматологической помощью по данным медико-социального обследования // Материалы Международной научно-практическая конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии». Санкт-Петербург, 2009. С. 144–145

- 5. Вусатая Е.В., Дремалов Б.Н., Красникова О.П., Нигамова К.И., Чулочникова Е.Н.. Медико-социальная характеристика детей дошкольного возраста по данным социально-гигиенического обследования // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №2. С. 498–499
- 6. Алферова Е.А., Вусатая Е.В., Дремалов Б.Н., Красникова О.П., Чулочникова Е.Н.. Исследование интенсивности и распространенности кариеса у детей дошкольного возраста // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №2. С. 176.

#### References

- 1. Abrosimova ON, Vusataya EV, Krasnikova OP. Alferova E.A. Otsenka kachestva lecheniya oslozhnennykh form kariesa vremennykh zubov po dannym retrospektivnogo analiza meditsinskoy dokumentatsii. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2013;12(3):791-5. Russian.
- 2. Alpatova VG, Kisel'nikova LP. Algoritm provedeniya endodonticheskogo lecheniya u podrostkov i lits molodogo vozrasta. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika: materialy V nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow; 2009. Russian.
- 3. Sadovskiy VV, Goncharik IG, Galesa SA, et al. Analiz okazaniya neotlozhnoy stomatologicheskoy pomoshchi detyam v raznykh regionakh Rossii (g. Khabarovske, g. Kislovodske, g. Megion Khanty-Mansiyskogo AO). Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2007;2:65-8. Russian.
- 4. Sushchenko AV, Abrosimova ON, Krasnikova OP, Nigamova KE, Vusataya EV. Analiz prichin obrashchaemosti detskogo naseleniya za stomatologicheskoy pomoshch'yu po dannym mediko-sotsial'nogo obsledovaniya. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskaya konferentsii «Fundamental'nye i prikladnye problemy stomatolo-gii». Sankt-Peterburg; 2009. Russian.
- 5. Vusataya EV, Dremalov BN, Krasnikova OP, Nigamova KI, Chulochnikova EN. Mediko-sotsial'naya kharakteristika detey doshkol'nogo vozrasta po dannym sotsial'nogigienicheskogo obsledovaniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;2:498-9. Russian.
- 6. Alferova EA, Vusataya EV, Dremalov BN, Krasnikova OPChulochnikova EN. Issledovanie intensivnosti i rasprostranennosti kariesa u detey doshkol'nogo vozrasta. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;2:176. Russian.

#### Раздел III

#### МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

УДК: 577.3 DOI: 10.12737/5925

#### ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ ЧАСТОТОЙ 5 ГЦ. НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Д.О.К. АЛИЕВА, Е.И. САВИН, Т.И. СУББОТИНА, А.А ЯШИН

Тульский государственный университет», пр. Ленина, 92, г. Тула, Россия, 300012, е-таіl: dj\_djinka@mail.ru

Аннотация. Биологическое влияние электрических и магнитных полей на организм людей и животных достаточно много исследовалось. Наблюдаемые при этом эффекты, если они и возникают, до сих пор не ясны и трудно поддаются определению, поэтому эта тема остается по-прежнему актуальной. В последнее время многие источники электромагнитных излучений работают в импульсном режиме. Из всего многообразия электромагнитных полей наиболее биологически активными считают импульсные электромагнитные поля. По некоторым данным импульс коренных разрядов может превышать 3 кВт/м, но при их исследовании необходимо учитывать разнообразие параметров определяющих биоэффекты и прогнозировать последствия воздействий вездесущих импульсных электромагнитных полей. В работе систематизированы и проанализированы экспериментальные результаты, полученные авторами за последний год, посвящённые исследованию биохимических показателей крови крыс при воздействии импульсных электромагнитных полей. Воздействие импульсных электромагнитных полей было осуществлено частотой 5 Гц., было проведено 5 сеансов импульсных электромагнитных полей по 30 минут каждой в течении четырёх недель. Полученные данные математически обработаны. Результаты сравнения этих данных с контрольной группой показателей позволило выявить патологическое изменения при воздействие импульсных электромагнитных полей частотой 5 Гц на кровь у крыс.

**Ключевые слова:** показатели свёртывающей и противосвёртывающей системы, коагулянты, антикоагулянты, оксиданты, антиоксиданты, гиперкоагуляция

### EFFECT OF PULSED ELECTROMAGNETIC FIELDS WITH A FREQUENCY OF 5 HZ ON BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD IN THE WISTAR RATS

J.O.K. ALIEVA, E.I. SAVIN, T.I. SUBBOTINA, A.A YASHIN

Tula State University, Lenin av., 92, Tula, Russia, 300012, e-mail: dj djinka@mail.ru

Abstract. Biological effect of electromagnetic fields on an organism of persons and animals were investigated quite a lot. The observed effects, if they occur, are still unclear and difficult to determine, therefore, this issue remains relevant. Recently many sources of electromagnetic radiations work in a pulse mode. From all variety of electromagnetic fields most biologically active are considered the pulsed electromagnetic fields (PEMF). According to some information the impulse of radical categories can exceed 3 kW/m, but in their study it is necessary to consider a variety of parameters defining the bioeffects and to predict the consequences of influences of ubiquitous EMF. The experimental results received by authors for the last year, devoted to study of biochemical indicators of blood in the rats at the effects of pulsed electromagnetic fields were systematized and analyzed in this paper. PEMF effect was carried out with a frequency of 5 Hz. 5 in the sessions of PEMF for 30 minutes per each within four weeks. The obtained data are mathematically processed. The results of comparison of these data with control group of indicators allowed to revealing the pathological changes at PEMF impact with a frequency of 5 Hz on blood in the rats.

**Key words:** indicators of coagulative and anticoagulative system, coagulants, anticoagulants, oxidizers, antioxidants, hyper coagulation.

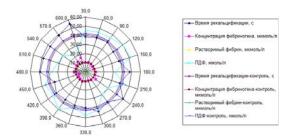
**Цель исследования** – исследовать изменения агрегатного состояния крови при воздействии импульсных магнитных полей частотой 5 Ги.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены на беспородных крысах обоих полов в возрасте от 3 до 6 месяцев. Животные подвергались воздействию импульсных электромагнитных полей частотой 5 Гц, продолжительность однократного воздействия 30 минут. Суммарная время экспозиции составило 600 минут. Обработка данных проводилась с использованием системы STATISTICA 6.0. [2].

Результаты и их обсуждения. В нашей предыдущей работе мы рассматривали влияние импульсных электромагнитных полей частотой 8 Гц на биохимические показатели крови [1]. Влияние импульсного тока на биологические объекты до конца не изучены. До настоящего времени остаётся некоторая неопределённость наших знаний о взаимодействии магнитных полей с органными и клеточными структурами, а так же о том, как происходит трансформация физической энергии импульсного электромагнитного поля в реакцию организма.

Сравнение показателей, отражающих активность свер-

тывающей и противосвертывающей систем крови животных контрольной группы и животных, подвергшихся воздействию импульсным электромагнитным полем частотой 5 Гц., позволило установить, что у крыс, подвергшихся облучению, по сравнению с контрольными крысами произошло увеличение времени рекальцификации плазмы (с 41,0±2,17 до 42,5±0,74 с). Незначительные изменения наблюдается в концентрации фибриногена увеличение, но в сотых долях (с 10,6±0,40 до 10,87±0,43 мкмоль/л), а концентрация фибрина незначительно возросла (с 0,22±0,04 до 0,35±1,0 мкмоль/л). Концентрация продуктов деградации фибрина (ПДФ) снизилась (с 42,0±0,46 до 39,7±0,76 нмоль/л). Изменений в концентрации гепарина не наблюдается (с 0,50±0,03 до 0,51±0,1 E/л), а активность антитромбина III снизилось (с 90,3±0,09 до 83,8±0,97%). Сравнивая показания активности плазмина у животных контрольной группы (9,0±0,49 мм²) и животных подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5 Гц. (9,0±0,01 мм²), изменений не наблюдаются [3,4]. Концентрация аг-макроглобулина увеличилось (с 3,9 $\pm$ 0,22 до 5,1 $\pm$ 0,16 мкмоль/л), концентрация  $\alpha_1$ антитрипсина так же возросла (с 38,5±0,56 до 48,9±0,96 мкмоль/л). На рис. 1 приведена диаграмма, отражающая указанные выше изменения уровней коагулянтов, на рис. 2 диаграмма, отражающая изменения уровней антикоагулянтов.



 $\it Puc.~1$ . Диаграмма, отражающая уровень изменений средних значений активности коагулянтов животных, подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5  $\rm \Gamma u$ . по сравнению с контрольной группой

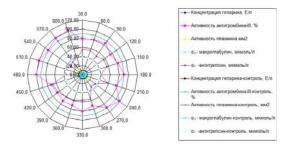
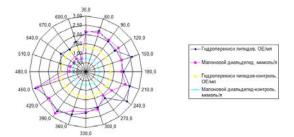


Рис. 2. Диаграмма, отражающая уровень изменений средних значений активности антикоагулянтов животных, подвертшихся воздействию ИЭМИ частотой 5 Гц. по сравнению с контрольной группой



Puc.~3. Диаграмма, отражающая уровень изменений средних значений активности оксидантов животных, подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5  $\Gamma$ ц. по сравнению с контрольной группой

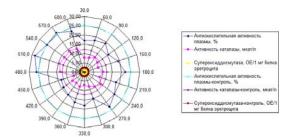


Рис. 4. Диаграмма, отражающая уровень изменений средних значений активности антиоксидантов животных, подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5 Гц по сравнению с контрольной группой

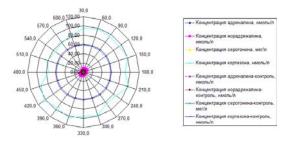


Рис. 5. Диаграмма, отражающая уровень изменений средних значений

Изучение активности свободно-радикальных процессов позволило установить, что у животных, подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5 Гц., по сравнению с контрольной группой произошло увеличение концентрации гидроперекисей липидов (с 1,3±0,01 до 2,1±0,98 ОЕ/мл) и малонового диальдегида (с 0,73±0,02 до 1,82±0,99 мкмоль/л). Эти результаты свидетельствуют о том, что в результате воздействия ИЭМИ частотой 5 Гц. происходит активация оксидантных систем организма. На рис. 3 приведена диаграмма отражающее приведённые выше изменения.

В тоже время по сравнению с контрольной группой у животных подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5 Гц снизились общая антиокислительная активность плазмы (с 25,0±0,40 до 19,6±0,98%), активность каталазы (с 12,0±0,38 до 9,6±0,99 мкат/л) и активность супероксиддисмутазы (с 2,35±0,17 до 1,84±0,97 ОЕ/1 мг белка эритроц.) Данные результаты свидетельствуют о снижении активности антиоксидантных систем при воздействии ИЭМИ частотой 5 Гц. Приведена диаграмма, отражающая указанные выше изменения уровней антиоксидантов (рис. 4).

Изучение активности осей стресса и медиаторов у крыс, подвергнихся воздействию ИЭМИ частотой 5 Гц, позволило установить, что у облучённых крыс по сравнению с контрольной группой концентрация адреналина увеличилась с (1,8±0,17 до 5,0±0,97 нмоль/л) а концентрация норадреналина (с 4,20 ±0,13 до 7,5±0,93 нмоль/л). Это говорит об активации I оси стресса. Концентрация кортизона увеличилась (с 58,8±0,15 до 91,2±0,99 нмоль/), что свидетельствует об активации II оси стресса. Концентрация медиатора серотонина снизилась ( с 0,42±0,22 до 0,34±0,92 мкг/л) На рис. 5 приведена диаграмма, отражающая указанные выше изменения.

Активности стрессорных гормонов животных, подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5 Гц по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, можно сказать, что результаты анализов при воздействии импульсным электромагнитным полем частотой 5 Гц, в отличие от полей, с частотой 8 гц, носят промежуточный характер с небольшой наклонностью к процессам гиперкоагуляции. О последнем

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 159

факте свидетельствует незначительное повышение концентрации фибрина и снижение активности антиттромбина III и его способности к удалению свободного тромбина.

Под действием подвергшихся воздействию ИЭМИ частотой 5  $\Gamma$ ц, произошла активация системы I и II осей стресса, в то же время снизилось активность антиоксидантов и медиатора серотонина.

#### Литература

- 1. Алиева Д.О.к. Савин Е.И. Субботина Т.И. Яшин А.А. Влияние импульсных электромагнитных полей частотой 8 Гц на биохимические показатели крови у крыс линии Вистар // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. N 1. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4611.pdf)
- 2. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ: Пер. с англ. М.: Мир, 1982. 182 с.
- 3. Хасая Д.А. Особенности активности свободнорадикальных процессов при воздействии электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на живой организм // VIII MHTK «Физика и технические приложения волновых процессов»: материалы конференции. СПб, 2009. С. 346–347.
- 4. Хасая Д.А. Особенности действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на агрегатное

состояние крови (экспериментальное исследование): автореф. дис.... канд. биол. наук. Сургут, 2011. 24 с.

#### References

- 1. Alieva Dok, Savin EI, Subbotina TI, Yashin AA. Vliyanie impul'snykh elektromagnitnykh poley chastotoy 8 Gts na biokhimicheskie pokazateli krovi u krys linii Vistar [Application of the correlation and regression analysis to research activity of free radical process under the pulsed electromagnetic fields' effect with 5 hz frequency]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2013 [cited 2013 Nov 5];1:[about 3 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/ E2013-1/4611.pdf
- 2. Afifi A, Eyzen S. Statisticheskiy analiz. Podkhod s ispol'zovaniem EVM: Per. s angl. Moscow: Mir; 1982. Russian.
- 3. Khasaya DA. Osobennosti aktivnosti svobodnoradikal'nykh protsessov pri vozdeystvii elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona na zhivoy organizm. VIII MNTK «Fizika i tekhnicheskie prilozheniya volnovykh protsessov»: mate-rialy konferentsii. SPb; 2009. Russian.
- 4. Khasaya DA. Osobennosti deystviya elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona na agregatnoe sostoyanie krovi (eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. Surgut (Surgut region); 2011. Russian.

УДК: 616.72-089 DOI: 10.12737/5926

### ХОЛОДНОПЛАЗМЕННАЯ ОБРАБОТКА МЯГКИХ ТКАНЕЙ СУСТАВА: МОДЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ НА СУСТАВЕ КРЫС

А.Л. ЖУЛИКОВ\*, Д.А. МАЛАНИН\*, Н.М. ГАЙФУЛИН\*\*, В.В. НОВОЧА $\mathcal{L}$ ОВ\*\*\*, А.В. ПРУДНИКОВ\*, В.В. БАТАНОВ\*

\*ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131 "ФГБОУ ВПО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, г. Москва, Россия, 119234 "ФГАОУ ВПО Волгоградский государственный университет, пр-т Университетский, 100, г. Волгоград, Россия, 400062

Аннотация. В работе проведен морфологический анализ влияния холодноплазменной обработки на заживление экспериментальных механических повреждений, сформированных в синовиальной оболочке, менисках и жировом теле в коленных суставах крыс. Для генерации холодной плазмы использован биполярный радиочастотный электрод «CoVac 50 Wand» аппарата «Atlas» (ArthroCare, CША) в режимах 3 (150В, 68Вт) и 6 (225В, 160Вт), результаты заживления при спонтанной регенерации и после холодноплазменной обработки прослежены в течение 3 и 6 недель после повреждения. В качестве морфометрических показателей, свидетельствующих о положительном эффекте холодноплазменной обработки, были использованы определения фактора поверхности, расчетного объема регенерата (мм³) и численной плотности клеток в нем (1/мм³). В результате выявлен оптимальный эффект холодноплазменной обработки в режиме 6 (225В, 160Вт) для восстановления дефектов волокнистого хряща менисков и в режиме 3(150В, 68Вт) – для восстановления повреждений синовиальной оболочки и жирового тела суставов. Обработку жирового тела рекомендовано проводить максимально щадящим образом. Показано, что для мягких тканей не характерен феномен «сглаживания-заваривания», а холодноплазменная обработка даже в оптимальных режимах лишь способствует образованию более тонкого рубца на месте дефектов ткани.

**Ключевые слова:** суставной хрящ, мениски, жировое тело, синовиальная оболочка, холодноплазменная обработка, морфология.

#### COLD PLASMA PROCESSING OF SOFT TISSUES OF THE JOINTS: MODEL TESTS ON THE JOINT RATS

A.L. ZHULIKOV\*, D.A. MALANIN\*\*, N.M. GAIFULLIN\*\*, V.V. NOVOCHADOV\*\*\*, A.V. PRUDNIKOV\*, V.V. BATANOV\*

\*Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, Volgograd, Russia, 400131 \*\*Moscow state M.V. Lomonosov University, Lenin Hills, d. 1, Moscow, Russia, 119234 \*\*\*Volgograd State University, University Avenue, 100, Volgograd, Russia, 400062

**Abstract.** The effect of the radiofrequency ablation on the healing of experimental mechanical damage, formed in the synovium, menisci, and fat body in the rat knee joints was analyzed in this paper. To generate a cold plasma the bipolar radiofrequency electrode "CoVac 50 Wand" of apparatus 'Atlas' (ArthroCare, USA), applied in modes 3 (150 V, 68 W) and 6 (225 V, 160 W) was used. The results of the healing of the spontaneous regeneration and after cold ablation monitored within 3 and 6 weeks after the injury were presented.

Dimensionless surface factor, estimated volume of the regeneration, and numerical density of cells was used to prove morphologically the beneficial effect of radiofrequency ablation. As a result, the optimal effect of this impact procedure was shown in respect of the restoration of meniscus defects in mode of 6 (225 V, 160 W) and the restoration of synovium and fat body defects in mode of 3 (150 V, 68 W). It was recommended the treatment of fat body by gentle way. It was shown that the phenomenon of «smoothing-maker» doesn't typical for the soft tissues, and coblative processing even in an optimal mode only contributes to the formation of a thin scar in the place of tissue defects.

Key words: hyaline cartilage, meniscus, fat body, synovium, radiofrequency ablation, morphology.

Патология суставов относится к группе наиболее распространенных болезней современной цивилизации, а развитие малоинвазивных хирургических способов лечения объясняет факт все более широкого их использования - в отдельных группах населения обнаруживается до половины людей, перенесших подобные оперативные вмешательства [14]. Прогресс в хирургических технологиях лечения травм и заболеваний суставов ряд исследователей связывает с внедрением различных дистанционных или опосредованных способов контролируемого физического воздействия на ткани, в том числе радиочастотного, именуемой холодноплазменной обработкой [2,6,8]. В основе метода лежит феномен образования низкотемпературной плазмы при действии электромагнитного поля высокой напряженности в растворе электролита. Высокочастотная энергия приводит к формированию на электроде плазменного слоя, толщина которого составляет от 0,5 до 1,0 мм. Именно энергия плазмы разрушает связи в органических полимерах, что приводит к разрушению ткани и растворению продуктов деструкции в растворе электролита. Фактически, происходит быстрая бесконтактная обработка тканей, даже в труднодоступных областях сустава, что существенным образом повышает скорость работы хирурга и сокращает продолжительность операции [8,13].

Имеющиеся в литературе исследования посвящены в основном воздействию на суставной хрящ, для которого отработаны в эксперименте и перенесены в клинику важные моменты поддержания температурного режима, допустимой мощности и времени воздействия радиочастотных электродов [4,5,11,15]. Холодноплазменный дебридмент в этом случае признается эффективным, если после него не только остается достаточно гладкая, механически стабильная поверхность, но и сохраняется жизнеспособность хондроцитов на глубине свыше 1,0-1,5 мм, а вся процедура занимает не более 10 секунд [8,12]. Но, несмотря на, казалось бы, четко сформулированные рекомендации, холодноплазменная обработка хряща еще не отнесена к методикам выбора в суставной хирургии, технологии её применения еще далеки от стандартизации и нуждаются в многократном подтверждении надежности и безопасности [7].

В отношении применения радиочастотных электродов для обработки мягких тканей сустава имеются лишь единичные упоминания в литературе [3,10]. Понимая, насколько важно использовать радиочастотные электроды максимально эффективно при артроскопических операциях, мы поставили перед собой задачу дополнительной экспериментальной проверки данной технологии.

**Цель исследования** – получение новых экспериментальных данных о возможностях применения холодноплазменной обработки для улучшения заживления дефектов мягких тканей сустава.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены с использованием 12 белых крыс, средний возраст которых составлял 5-6 месяцев. Протокол экспериментов соответствовал этическим нормам, изложенным в *Правилах* лабораторной практики (GLP), Хельсинской декларации

(2000) и Директивах Европейского сообщества 86/609ЕЕС. Обезболивание осуществляли в/м введением препарата «Золетил» в дозе 40 мг/кг массы. После артротомии коленного сустава у животных наносили механические повреждения синовиальной оболочки, жирового тела Hoffa, внутреннего или наружного менисков, создавая дефекты размером 1×1 мм и глубиной до 2 мм. Повреждения обрабатывали бесконтактным способом биполярным радиочастотным электродом «CoVac 50 Wand» аппарата «Atlas» (ArthroCare, США). Техника обработки соответствовала типу «линейного воздействия» со скоростью 3-4 мм/сек. При выборе указанных выше режимов основывались на результатах проведенных нами ранее исследований изменения структуры суставного хряща под влиянием холодной плазмы [1,2]. Учитывая, что гиалиновый хрящ имеет более плотную структуру по сравнению с другими мягкими тканями сустава, для последних выбирали наименее травмирующий режим 3 (150В, 68Вт) и максимально возможный – режим 6 (225В, 160Вт). Мягкие ткани противоположного коленного сустава использовали в качестве контроля. Забор материала производили через 3 и 6 недель после выведения животных из эксперимента передозировкой препарата «Золетил».

Для гистологического исследования препараты фиксировали в 10%-ном растворе формалина, декальцинировали Трилоном Б с проводкой материала по спиртам возрастающей плотности и окрашивали гематоксилином и эозином, трихром по Массону [9]. Изучение микропрепаратов и цифровую фотосъемку проводили с использованием микроскопа «Микмед 6», оснащенного цифровой камерой «ДСМ-300» (ЛОМО, Россия) и лицензируемым программным обеспечением «Scope Photo 3.0» (Scope Tek, KHP). Количественные исследования проводили с помощью программы свободного доступа «Image Tool for Windows, v. 3.0» (UTHSCSA, США). В каждом образце рассчитывали следующие показатели: фактор поверхности, равный отношению площадей реальной поверхности и геометрически идеальной, сферической (безразмерная величина); общий объем регенерата (мм<sup>3</sup>), численную плотность клеток в регенерате (1/мм3).

Статистический анализ с проверкой нормальности распределения выборки, расчета средних, их ошибки и показателя достоверности различий проводили общепринятыми для медико-биологических исследований методами с использованием возможностей программы «Statistika 6.0» (StatSoft Inc., USA). Для анализа различий между выборками использовали критерий Манна-Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 [16].

Результаты и их обсуждение. В области механического повреждения волокнистого хряща менисков после холодноплазменной обработки в режиме 3 (150В, 68Вт) происходило аморфное склеивание поверхностной зоны дефекта в среднем на глубину до 200 мкм, а после обработки в режиме 6 (225В, 160Вт) – на глубину 300-400 мкм, что в обоих случаях инициировало полноценный регенераторный процесс. На 3 недели после обработки область дефекта

была замещена смешанным регенератом с преобладанием соединительнотканных структур, а к 6 неделе дефект практически полностью замещался преимущественно волокнистым хрящом. Использование режима 6 (225В, 160Вт) приводило к более полноценному и раннему заживлению повреждения менисков: уже к 3 неделе в дефекте присутствовали хрящевые элементы, а к 6 неделе зона повреждения отличалась от обычного волокнистого хряща лишь несколько большим содержанием клеток и менее гладкой поверхностью. За счет хондрокондуктивного эффекта и нарастания объема прилежащей хрящевой ткани, объем собственно зоны регенерации был меньше исходного объема дефекта в 3,5 раза. При спонтанной регенерации механический дефект менисков замещался к 6 неделе смешанным регенератом, богатым клетками и матриксом соединительной и хрящевой ткани с достаточно неровной поверхностью (табл.).

Таблица

Количественные показатели морфологии регенератов в области механических повреждений мягких тканей сустава, обработанных холодной плазмой (M±m)

			Морфо	ометрические п	оказатели
Материал		Сроки	Фактор поверхности	Расчетный объем регенерата, мм <sup>3</sup>	Численная плотность клеток, 1/мм³
			Мениски		
Контролі	,	-	1,22±0,07	-	485±20,5
Спонтанная регенерация		3 недели 6 недель	7,36±0,69 * 4,29±0,32 *	3,11±0,28 2,54±0,21	3732±230,5 * 2189±162,7 *
Холодно- плазменная	режим 3	3 недели 6 недель	2,73±0,18 *# 1,73±0,12 *#	2,55±0,19 # 0,83±0,07 #	3929±266,4 * 1406±97,8 *#
обработка	режим 6	3 недели 6 недель	2,10±0,15 *# 1,55±0,11 *#	2,10±0,16 # 0,72±0,05 #	4408±283,2 * 1821±119,9 *
		Синов	иальная оболо	эчка	
Контролі	<b>.</b>	-	1,34±0,10	-	2783±134,0
Спонтанная регенерация		3 недели 6 недель	9,63±0,49 * 5,27±0,40 *	5,19±0,47 3,86±0,29	6833±591,3 * 4195±370,2 *
Холодно- плазменная	режим 3	3 недели 6 недель	3,99±0,26 *# 3,51±0,28 *#	1,74±0,20 # 1,48±0,16 #	3930±265,0 *# 3529±308,6 *#
обработка	режим 6	3 недели 6 недель	7,44±0,55 *# 8,15±0,59 *#	4,63±0,51 3,90±0,42	5907±471,5 * 4243±397,5 *
		K	Кировое тело		
Контролі	<b>•</b>	-	1,20±0,09	-	1227±881,5
Спонтанная регенерация		3 недели 6 недель	4,28±0,25 * 3,55±0,21 *	4,16±0,35 2,77±0,24	5035±469,3 * 2903±219,4 *
Холодно- плазменная	режим 3	3 недели 6 недель	3,90±0,19 * 3,38±0,26 *	3,29±0,30 # 2,92±0,27	3512±292,0 *# 1727±168,5 *#
обработка	режим 6	3 недели 6 недель	11,24±0,76 *# 8,40±0,58 *#	11,23±0,84 # 7,44±0,52 #	6271±590,8 *# 4530±392,1 *#

Примечание: \* – достоверные различия с величиной показателя в контроле; # – при спонтанной регенерации

Следовательно, для обработки волокнистого хряща менисков вполне приемлемыми оказались режимы работы радиочастотного электрода 3 (150B, 68Bт) и 6 (225B, 160Bт), что соответствовало по энергетическим характеристикам режимам, ранее экспериментально обоснованным нами для дебридмента суставного хряща [2].

После холодноплазменной обработки участков синовиальной оболочки в режиме 3 (150В, 68Вт) глубина аморфного склеивания составляла от 250 до 400 мкм, признаки частичного повреждения подлежащих тканей распространялись не далее 100-150 мкм. В результате на месте дефекта к 3 неделе обнаруживался соединительнотканный регенерат с элементами пролиферации мезотелия, а к 6 неделе формировалась полноценная синовиальная оболочка. При использовании режима 6 (225В, 160Вт) работы радиочастотного электрода глубина аморфного склеивания находилась в том же интервале, но повреждение подлежащих тканей распространялось более чем на 250 мкм в подлежащие ткани. Это сопровождалось достаточно выраженной соединительнотканной пролиферацией, так что и к 6 неделе регенераторный процесс в области повреждения нельзя было считать завершенным. Поверхностная структура и клеточный состав регенерата не соответствовали характеристикам нормальной синовиальной оболочки сустава. Спонтанная регенерация в течение 6 недель также не сопровождалась восстановлением полноценной структуры синовиальной оболочки (табл.).

При обработке жирового тела выявлялась еще большая зависимость исходов репаративного процесса от варьирования режимов работы радиочастотного электрода. При использовании режима 3 (150В, 68Вт) глубина аморфного склеивания превышала 500 мкм, подлежащие адипоциты повреждались на глубину свыше 500-700 мкм. В результате замещение дефекта происходило за счет формирования соединительнотканного регенерата, уплотнение которого завершалось к 6 неделям образованием рубца общим объемом до 3 мкм3. При использовании режима 6 (225В, 160Вт) на 3 неделе в регенерате выявлялись признаки постнекротического воспаления, размеры заместительного рубца к 6 неделе после холодноплазменного воздействия превышали 7 мкм<sup>3</sup>. Спонтанная регенерация жирового тела после механического повреждения также не завершалась полноценным заживлением, оставляя после себя плотный соединительнотканный рубец.

Следовательно, для мягких тканей сустава, таких как жировое тело и синовиальная оболочка, представляется более целесообразным использование щадящих режимов работы радиочастотного электрода (например, в аппарате «Atlas» – режим 3 (150В, 68Вт)).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что радиочастотная обработка вполне приемлема для обработки мягких тканей сустава. Но, если для менисков, как и для суставного хряща, более убедительные результаты достигаются при использовании умеренных значений мощности радиочастотного электрода, то для других мягких тканей сустава (синовиальной оболочка, жировое тело) эта энергия является избыточной, а её воздействие сопровождается глубоким некрозом тканей, подлежащих к дефекту, и общим малоутешительным с гистологической точки зрения исходом репаративного процесса.

Известный положительный эффект холодноплазменной аблации в отношении повреждений хрящевой ткани, заключающийся в удалении поверхностного детрита и «заваривании» плотного хрящевого матрикса [8,12], совершенно иначе проявляется в других мягких тканях сустава. Глубина повреждения оказывается большей по размерам, а межклеточное пространство – слишком рыхлым для «заваривания». Формирующаяся зона некроза затрудняет процессы регенерации и позволяет в итоге сформироваться лишь регенерату из грубой волокнистой соединительной ткани. По многим

характеристикам этот регенерат, особенно в области дефектов жирового тела, соответствует ткани, образующейся в процессе спонтанной регенерации механических повреждений других мягких тканей сустава. По-видимому, изолированная холодноплазменная обработка не в состоянии предотвратить соединительнотканного замещения области повреждения жирового тела, а объемы этого повреждения могут только увеличиваться при её слишком агрессивном использовании. Поэтому во всех случаях обработки мягких тканей сустава имеет смысл ограничиваться режимами малой мощности излучения радиочастотного электрода.

Заключение. Таким образом, в эксперименте было получено обоснование для отдельных технологических особенностей холодноплазменной обработки дефектов мягких тканей сустава – менисков, синовиальной оболочки, жирового тела. Исследования показали, что при обработке волокнистого хряща менисков можно придерживаться тех же условий, что и при воздействии на поврежденный суставной хрящ (умеренные режимы работы радиочастотного электрода). Для обработки синовиальной оболочки и жировой ткани сустава приемлемы более низкие режимы, а в последнем случае радиочастотное воздействие, ввиду неизбежного образования общирного соединительнотканного рубца, следует проводить с особой осторожностью.

#### Литература

- 1. Жуликов А.Л., Маланин Д.А., Новочадов В.В. Применение холодноплазменной аблации для восстановления поврежденных суставных поверхностей: модельные испытания // Вестник новых мед. технологий. 2009. Т. 16. №3. С. 104–105.
- 2. Маланин Д.А., Жуликов А.Л., Новочадов В.В. Морфологическая характеристика регенератов после холодноплазменной обработки эксперементальных неполнослойных повреждений гиалинового хряща // Вестник ВолГУ. Серия 11: Естественные науки. 2011. №2. С. 8–16.
- 3. Орлецкий А.К., Езеев А.Р. Сравнительная оценка использования высокочастотной аблации при повреждении капсульно-связочного аппарата коленного сустава у спортсменов // Мед. помощь. 2008. №4. С. 22–27.
- 4. Debridment with an arthroscopic radiofrequence wand versus an arthroscopic shaver: comparative effects on menisci and underlying articular cartilage / Allen T.R., Tasto J.P., Cummings J. [et al.] // Arthroscopy. 2006. N4. P. 385
- 5. Amiel D., Ball S.T., Tasto J.P. Chondrocyte viability and metabolic activity after treatment of bovine articular cartilage with bipolar radiofrequency: an in vitro study // Arthroscopy. 2004. Vol. 5. P. 503–510.
- 6. An Y.H., Martin K.L. Handbook of histology methods for bone and cartilage. N.-Y.: Humana Press, 2003. 587 p.
- 7. Impact of monopolar radiofrequency energy on sub-chondral bone viability / Balcarek P., Kuhn A., Weigel A. [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2010. Vol. 18. N5. P. 673–680
- 8. Comparison of radiofrequency treatment and mechanical debridement of fibrillated cartilage in an equine model / Edwards R.B., Lu Y., Cole B.J. [et al.] // Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 2008. Vol. 21. N1. P. 41–48.
- 9. Histopomorphic evaluation of radiofrequency mediated débridement chondroplasty / Ganguly K., McRury I.D., Goodwin P.M. [et al.] // Open Orthop. J. 2010. N4. P. 211–220.
- 10. Horstman C.L., McLaughlin R.M. The use of radiofrequency energy during arthroscopic surgery and its effects on intraarticular tissues // Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 2006.

Vol. 19. N2. P. 65-71.

- 11. Ex vivo comparison of mechanical versus thermal chondroplasty: assessment of tissue effect at the surgical endpoint. / Lotto M.L., Wright E.J., Appleby D. [et al.] // Arthroscopy. 2008. Vol. 24. N4. P. 410–415
- 12. Outcomes of mechanical debridement and radiofrequency ablation in the treatment of chondral defects: a prospective randomized study / Richard W., Kang W., Andreas H. [et al.] // Knee Surg. 2008. Vol. 28. P. 116–121.
- 13. Arthroscopic knee chondroplasty using a bipolar radiofrequency-based device compared to mechanical shaver: results of a prospective, randomized, controlled study / Spahn G., Kahl E., Muckley T. [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2008. Vol. 16. P. 565–573.
- 14. Cartilage repair: past and future lessons for regenerative medicine / Van Osch G.J., Brittberg M., Dennis J.E. [et al.] // J. Cell Mol. Med. 2009. Vol. 13. N5. P. 792–810.
- 15. Zoric B.B., Horn N., Braun S., Millett P.J. Factors influencing intra-articular fluid temperature profiles with radio-frequency ablation // J. Bone Joint Surg. Am. 2009. Vol. 91. N10. P. 2448–2454.
- 16. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

#### References

- 1. Zhulikov AL, Malanin DA, Novochadov VV. Primenenie kholodnoplazmennoy ablatsii dlya vosstanovleniya povrezhdennykh sustavnykh poverkhnostey: model'nye ispytaniya [The using of cold-plasma ablation for restoring damaged joint surfaces: model test]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(3):104-5. Russian.
- 2. Malanin DA, Zhulikov AL, Novochadov VV. Morfologicheskaya kharakteristika regeneratov posle kholodnoplazmennoy obrabotki eksperemental'nykh nepolnosloynykh povrezhdeniy gialinovogo khryashcha. Vestnik VolGU. Seriya 11: Estestvennye nauki. 2011;2:8-16. Russian.
- 3. Orletskiy AK, Ezeev AR. Sravnitel'naya otsenka ispol'zovaniya vysokochastotnoy ablatsii pri povrezhdenii kapsul'no-svyazochnogo apparata kolennogo sustava u sportsmenov. Med. pomoshch'. 2008;4:22-7. Russian.
- 4. Allen TR, Tasto JP, Cummings J, et al. Debridment with an arthroscopic radiofrequence wand versus an arthroscopic shaver: somparative effects on menisci and underlying articular cartilage. Arthroscopy. 2006;4:385.
- 5. Amiel D, Ball ST, Tasto JP. Chondrocyte viability and metabolic activity after treatment of bovine articular cartilage with bipolar radiofrequency: an in vitro study. Arthroscopy. 2004;5:503-10.
- 6. An YH, Martin KL. Handbook of histology methods for bone and cartilage. N.-Y.: Humana Press; 2003.
- 7. Balcarek P, Kuhn A, Weigel A, et al. Impact of monopolar radiofrequency energy on subchondral bone viability. Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2010;18(5):673-80.
- 8. Edwards RB, Lu Y, Cole BJ, et al. Comparison of radio-frequency treatment and mechanical debridement of fibrillated cartilage in an equine model. Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 2008;21(1):41-8.
- 9. Ganguly K, McRury ID, Goodwin PM, et al. Histopomorphic evaluation of radiofrequency mediated débridement chondroplasty. Open Orthop. J. 2010;4:211-20.

#### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 163

- 10. Horstman CL, McLaughlin RM. The use of radiofrequency energy during arthroscopic surgery and its effects on intraarticular tissues. Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 2006;19(2):65-71.
- 11. Lotto ML, Wright EJ, Appleby D, et al. Ex vivo comparison of mechanical versus thermal chondroplasty: assessment of tissue effect at the surgical endpoint. Arthroscopy. 2008;24(4):410-5.
- 12. Richard W, Kang W, Andreas H, et al. Outcomes of mechanical debridement and radiofrequency ablation in the treatment of chondral defects: a prospective randomized study. Knee Surg. 2008;28:116-21.
- 13. Spahn G, Kahl E, Muckley T, et al. Arthroscopic knee chondroplasty using a bipolar radiofrequency-based device

- compared to mechanical shaver: results of a prospective, randomized, controlled study. Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2008;16:565-73.
- 14. Van Osch GJ, Brittberg M, Dennis JE, et al. Cartilage repair: past and future lessons for regenerative medicine. J. Cell Mol. Med. 2009;13(5):792-810.
- 15. Zoric BB, Horn N, Braun S, Millett PJ. Factors influencing intra-articular fluid temperature profiles with radiofrequency ablation. J. Bone Joint Surg. Am. 2009;91(10):2448-54.
- 16. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616.34-089.23:615.472 DOI: 10.12737/5927

#### УСТРОЙСТВО КОНТРОЛЯ НАГРУЗКИ ПРИ ОДОНТОПРЕПАРИРОВАНИИ

А.Н. ПАРХОМЕНКО\*, Т.В. МОТОРКИНА\*, В.И. ШЕМОНАЕВ\*, С.И. КОРМИЛИЦИН\*\*

\*ГБОУ ВПО Волгоградский Государственный Медицинский Университет, пл. павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131, e-mail: <a href="mailto:post@volgmed.ru">post@volgmed.ru</a> "ГБОУ ВПО Волгоградский государственный технический университет, пр. им. Ленина, 28, г. Волгоград, Россия, 400005, e-mail: <a href="mailto:fpo@vstu.ru">fpo@vstu.ru</a>

Аннотация. Работа абразивного стоматологического ротационного инструмента связана с повреждением тканей зубов. В случае несоблюдения термического режима препарирования возможно как развитие травматического пульпита, так и нарушение локальной структуры твердых тканей. Для уменьшения нежелательных последствий одонтопрепарирования считается обязательным соблюдение таких правил, как проведение этапа препарирования с водно-воздушным охлаждением, корректный подбор инструмента для выполнения определенных задач, использование качественного нового инструмента и др. Одной из рекомендаций, призванных уменьшить нежелательные эффекты препарирования твердых тканей зубов, является ограничение нагрузки на инструмент. В доступной литературе найдены исследования, посвященные поиску оптимального значения нагрузки на инструмент при препарировании. Считается, что нагрузка на инструмент при препарировании должна составлять около 20 г. В разное время авторами было разработано несколько устройств, предназначенных для приведения силы подачи стоматологического ротационного инструмента к рекомендуемым значениям. Однако, ни в одном источнике не было встречено упоминаний об использования предложенных устройств. Таким образом, проблема контроля нагрузки при препарировании остается нерешенной. Нами предложено устройство, позволяющее производить препарирование зубов с заданным усилием. В статье приводится техническое описание предложенного устройства.

Ключевые слова: препарирование зубов, нагрузка, устройство.

#### THE CONTROL UNIT LOADS FOR THE PREPARATION OF THE TEETH

A.N. PARKHOMENKO\*, T.V. MOTORKINA\*, V.I. SHEMONAEV\*, S.I. KORMILITSIN\*\*

\*Volgograd State Medical University, Fallen Fighters Square, 1, Volgograd, Russia, 400131, e-mail: <a href="mailto:post@volgmed.ru">post@volgmed.ru</a>
\*\*Volgograd State Technical University, Lenin av., 28, Volgograd, Russia, 400005, e-mail: <a href="mailto:fpo@vstu.ru">fpo@vstu.ru</a>

Abstract. Work abrasive dental rotary tool is associated with tissue damage teeth. In case of non-observance of the thermal mode of preparation, it is possible the development traumatic pulpitis and violation of the local structure of hard tissues. To reduce unwanted consequences of preparation of teeth is mandatory, subject to such rules as the conduct of a stage of preparation of water-air cooling, the correct selection tool to perform certain tasks, the use of qualitative new tools, etc. One of the recommendations which aim to reduce the undesirable effects of preparation of hard tooth tissues, is to limit the load on the tool. In the available literature found research dedicated to finding the optimal values load on the tool preparation. It is believed that the load on the tool preparation to be about 20 g. At various times, the authors developed several devices designed to bring the power supply dental rotary tool to the recommended values. However, in the available literature hasn't been met mention of using the proposed device. Thus, the problem of control load preparation remains unresolved. The authors developed a device that allows for preparation of teeth with preset effort. The article provides a technical description of the proposed device.

Key words: preparation teeth, load, device.

Работа абразивного стоматологического ротационного инструмента связана с травматизацией твердых тканей зубов. В случае несоблюдения термического режима пре-

парирования возможно как развитие травматического пульпита, так и нарушение локальной структуры твердых тканей. Возможно образование сколов, трещин эмали и

дентина [1]. Для уменьшения нежелательных последствий препарирования требуется соблюдение определенных правил [2-6]:

- использование нового, исправного инструмента;
- правильный выбор размера алмазного зерна, формы рабочей части инструмента для выполнения определенных задач;
- соблюдение скоростных режимов, рекомендованных производителем;
- выполнение препарирования твердых тканей зубов с использованием водно-воздушного охлаждения;
- соблюдение выбранных алгоритмов препарирования и др.

Одним из весомых факторов абразивной обработки твердых тканей зубов является нагрузка (сила подачи), развиваемая при контакте инструмента с обрабатываемой поверхностью [1]. Определением оптимальной силы подачи инструмента при работе с турбинным наконечником занимались такие отечественные ученые, как Шигабутдинов Т.С., Костылева С.Г., Жилина В.В. [3,4]. Авторы пришли к выводу, что оптимальная нагрузка при одонтопрепарировании составляет 20 г. Впоследствии эти данные не только не пересматривались, но и неоднократно цитировались в научных работах [7,8].

Проведенные собственные исследования свидетельствуют об изменении параметров препарированной поверхности при увеличении силы подачи инструмента [9].

В разное время авторами было разработано несколько устройств, предназначенных для приведения силы подачи стоматологического ротационного инструмента к рекомендуемым значениям [10,11]. Однако, в доступной нам литературе не было встречено упоминаний об использования предложенных устройств. Таким образом, проблема контроля нагрузки при препарировании остается нерешенной.

Нами было предложено устройство, сигнализирующее о превышении рекомендованных нагрузок при одонтопрепарировании. Общий вид устройства представлен на рис. 1.



 $\it Puc.~1.$  Общий вид устройства для препарирования зубов

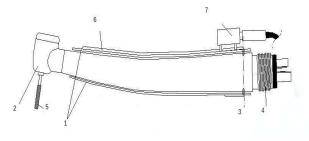


Рис. 2. Конструкция устройства для препарирования зубов

Конструкция устройства для препарирования зубов представлена на рис. 2. Устройство состоит из жесткого пластмассового чехла 1. Внутри чехла подвижно зафиксирован стандартный турбинный наконечник 2, имеющий возможность колебания вокруг оси 3, расположенной возле резьбового соединения 4 с пневматическим шлангом. Внутри чехла имеются две пружины, задающие положение наконечника по центру чехла. Во время препарирования на закрепленный в наконечнике бор 5 воздействуют усилия, равные силе подачи инструмента. При этом наконечник поворачивается внутри чехла вокруг своей оси в сторону воздействия усилия. Внутри чехла также расположены контакты 6 электрической цепи 7, замыкаемые при повороте наконечника на определенный угол. Настройка устройства достигается активацией проволочных пружин внутри чехла. При замыкании электрической цепи врач может слышать звуковой сигнал и снижать нагрузку на инструмент.

Предложенное нами устройство имеет ряд преимуществ перед аналогами:

- возможность клинического применения;
- возможность регулировки нагрузки, при которой происходит подача звукового сигнала;
- отсутствие в конструкции устройства сложных деталей, простота изготовления.

На устройство получен патент РФ №2475206 от 20.02.2013г., в настоящее время проводятся его клинические испытания.

#### $\Lambda$ итература

- 1. Солнцев А.С., Леонтьев В.К. Влияние вида зубных боров, скорости вращения и нагрузки на качество препарирования стенок полости// Стоматология. 1989. №1. С. 14–15.
- 2. Абакаров С.И., Большаков Г.В., Сорокин Д.В., Остроухова А.А. Препарирование зубов при изготовлении керамических и металлокерамических протезов: Метод. рекомен. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. 22 с.
- 3. Пархоменко А.Н., Шемонаев В.И., Моторкина Т.В. Практическая значимость износа алмазных стоматологических боров // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. 2010. №4. С. 390–392.
- 4. Михальченко Д.В., Данилина Т.Ф., Верстаков Д.В. Протезирование зубов с низкой коронкой несъемными мостовидными протезами // Фундаментальные исследования. 2013. №9-6. С. 1070–1072.
- 5. Ржанов Е.А. Теплопроводность дентина. Изменения температуры в полости пульпы в процессе препарирования // Российская стоматология. 2009. №3. С. 4–11.
- 6. Михальченко Д.В., Порошин А.В., Шемонаев В.И., Величко А.С., Жидовинов А.В. Эффективность применения боров фирмы «Рус-атлант» при препарировании зубов под металлокерамические коронки // Волгоградский научномедицинский журнал. Ежеквартальный научнопрактический журнал. 2013. №1. С. 45–46.
- 7. Спицына Н.П. Сравнительная оценка методов одонтопрепарирования при ортопедическом лечении: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1996. 24 с.
- 8. Цыренов Б.Б. Оценка способа одонтопрепарирования при ортопедическом лечении: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999. 27 с.
- 9. Пархоменко А.Н., Шемонаев В.И., Моторкина Т.В. Влияние нагрузки, развиваемой при препарировании, на характеристики получаемой поверхности. Сборник материалов Первой Центрально-Азиатской Дистанционной

Научно-Практической Конференции (13 мая 2013 г., Алматы). Алматы, 2013. С. 47-49.

- 10. Ковалев Н.П., Курилов А.М., Некрасов С.Г., Прохасько Ю.Г., Сокол С.А., Улицкий Р.Я. Стоматологический наконечник // Патент России № 2033769 . 1995. Бюл. № 35.
- 11. Беляева Н.Г. Насадка к наконечнику для бормашины // Патент СССР № 309702. 1971. Бюл. №23

#### References

- 1. Solntsev AS, Leont'ev VK. Vliyanie vida zubnykh borov, skorosti vrashcheniya i nagruzki na kachestvo preparirovaniya stenok polosti. Stomatologiya. 1989;1:14-5. Russian.
- 2. Abakarov SI, Bol'shakov GV, Sorokin DV, Ostroukhova AA. Preparirovanie zubov pri izgotovlenii keramicheskikh i metallokeramicheskikh protezov: Metod. rekomen. Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 2000. Russian.
- 3. Parkhomenko AN, Shemonaev VI, Motorkina TV. Prakticheskaya znachimosť iznosa almaznykh stomatologicheskikh borov. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya Meditsina. 2010;4:390-2. Russian.
- 4. Mikhal'chenko DV, Danilina TF, Verstakov DV. Protezirovanie zubov s nizkoy koronkoy nes"emnymi mostovidnymi protezami. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;9-6:1070-2. Russian.
- 5. Rzhanov EA. Teploprovodnost' dentina. Izmeneniya temperatury v polosti pul'py v protsesse preparirovaniya. Rossiyskaya stomatologiya. 2009;3:4-11. Russian.
- 6. Mikhal'chenko DV, Poroshin AV, Shemonaev VI, Velichko AS, Zhidovinov AV. Effektivnost' primeneniya borov firmy «Rus-atlant» pri preparirovanii zubov pod metallokeramicheskie koronki. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. Ezhekvartal'nyy nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2013;1:45-6.
- 7. Spitsyna NP. Sravnitel'naya otsenka metodov odontopreparirovaniya pri ortopedicheskom lechenii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1996. Russian.
- 8. Tsyrenov BB. Otsenka sposoba odontopreparirovaniya pri ortopedicheskom lechenii [dissertation]. Moscow (Mosciw region); 1999. Russian.
- 9. Parkhomenko AN, Shemonaev VI, Motorkina TV. Vliyanie nagruzki, razvivaemoy pri preparirovanii, na kharakteristiki poluchaemoy poverkhnosti. Sbornik materialov Pervoy Tsentral'no-Aziatskoy Distantsionnoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii (13 maya 2013 g., Almaty). Almaty; 2013. Russian.
- 10. Kovalev NP, Kurilov AM, Nekrasov SG, Prokhas'ko YuG, Sokol SA, Ulitskiy RYa, inventors; Stomatologicheskiy nakonechnik. Russian Federation patent RU 2033769. 1995. Russian.
- 11. Belyaeva NG, inventors; Nasadka k nakonechniku dlya bormashiny. Russian Federation patent RU 309702. 1971. Russian.

#### Раздел IV

# МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

УДК: 616.89(470.345) DOI: 10.12737/5928

### АНАЛИЗ ДИНАМИКИ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

Д.В. ПОДСЕВАТКИН, В.Г. ПОДСЕВАТКИН, Д.С. БЛИНОВ, С.В. ПОДСЕВАТКИНА, С.В. КИРЮХИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», ул. Большевистская, 68, г. Саранск, Россия, 430005

Аннотация. В статье приводится анализ динамики первичной заболеваемости и распространенности психических заболеваний среди взрослого и детского населения Республики Мордовия по данным учетной формы №12 «Сведения о заболеваниях, зарегистрированных на территории обслуживания медицинской организации» и по данным учетной формы №30 «Сведения о деятельности стационара». Выявлен перечень возможных причин и закономерностей динамики уровня психической заболеваемости. Установлено, что уровень психических заболеваний непсихотического характера с 2007 по 2011 годы выше в регионе, чем в среднем по Российской Федерации, в 1,5 раза, при этом отмечается нарушение принципа преемственности в работе амбулаторно-психиатрической и стационарной служб. Количество взятых в Республике Мордовия на диспансерное наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом психического заболевания в 2 раза ниже, чем в среднем по России. Пациенты с впервые установленным диагнозом в регионе направляются на стационарное лечение в 18 раз меньше, чем в среднем по России. В статье отмечено, что высокий уровень невротизации в регионе свидетельствует о преимущественно социальной детерминированности непсихотических психических расстройств.

Ключевые слова: психические заболевания, заболеваемость, госпитализация.

#### THE ANALYSIS OF THE DYNAMICS AND THE STRUCTURE OF MENTAL DISORDERS IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

D.V. PODSEVATKIN, V.G. PODSEVATKIN, D.S. BLINOV, S.V. PODSEVATKINA, S.V. KIRYUKHINA

Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Mordovia State University. NP Ogarev " str. Bolshevik, 68, Saransk, Russia, 430005

Abstract. This article presents the analysis of the dynamics of primary morbidity and prevalence of psychic disorders among the adult and children's population of the Republic of Mordovia, according to registration form  $N_2$  12 "Information about diseases, registered on the territory medical service organization" and to registration form  $N_2$  30, "Information on the activities of the hospital". The list of possible causes and regularities of the dynamics of mental morbidity was identified. It is established that the level of mental disorders of non-psychotic character from 2007 to 2011, is higher by 1.5 times in the region than the average for the Russian Federation. There are breaches of the principle of continuity of outpatient and inpatient psychiatric services. The number of patients with first time diagnosed mental illness, taken on clinical supervision in the Republic of Mordovia, is lower by 2 times than in Russia on average. The authors note that the high level of neurotic in the region indicates a social determinism of non-psychotic mental disorders.

Key words: mental illness, morbidity, hospitalization.

Введение. Среди актуальных проблем медицинской науки и здравоохранения особое место занимают проблемы психического здоровья. Сейчас в мире насчитывается более 400 миллионов человек, страдающих психическими расстройствами. Такие заболевания являются причиной 13,3 процентов смертей [3,4].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году психические расстройства войдут в первую пятерку болезней, ведущих к потере трудоспособности. За последние десятилетия уровень психических заболеваний в России вырос в 11,5 раз, озабоченность медиков вызывает и количество попыток самоубийства среди лиц, страдающих психическими заболеваниями. Особенно увеличилось число пациентов с непсихотическими расстройствами, в том

числе обусловленными органическими поражениями головного мозга [2,5].

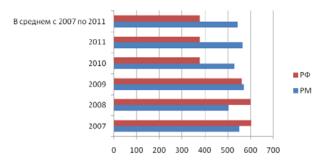
Росту заболеваемости способствуют информационные перегрузки, плохие условия жизни, политическая, экономическая и социальная нестабильность в стране и обществе [1].

**Цель исследования** – изучение частоты и структуры психических заболеваний в целом, а также отдельных нозологических форм психических расстройств среди взрослого и детского населения Республики Мордовия, установление возможных причин и закономерностей динамики уровня психической заболеваемости.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ психических заболеваний на территории Республики Мордовия с 2007 по 2011 годы по дан-

ным учетной формы №12 «Сведения о заболеваниях, зарегистрированных на территории обслуживания медицинской организации» (5 форм) и по данным учетной формы №30 «Сведения о деятельности стационара» (5 форм), представляемых ежегодно Мордовской республиканской психиатрической больницей и Мордовским республиканским психоневрологическим диспансером. Результаты исследования были подвержены статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали проведенные исследования, первичная заболеваемость в Республике Мордовия (с впервые в жизни установленным диагнозом на 100 тыс. населения) выше, чем в среднем по России, в 1,5 раза (рис. 1).



 $Puc.\ 1.\$ Показатели первичной заболеваемости по  $P\Phi$  и Pecnyблике Мордовия (на  $100\$ тыс.населения)

При этом, обращает на себя внимание тот факт, что на фоне устойчивого тренда снижения общей заболеваемости психическими расстройствами в целом по стране, с наибольшим темпом убыли интенсивного показателя в интервале 2008-2010 гг и дальнейшей стабилизацией показателя, в Республике Мордовия колебания интенсивного коэффициента первичной заболеваемости с 2007 по 2011 годы происходят в диапазоне 500-570 на 100 тыс. населения без ощутимой тенденции к снижению. Это может свидетельствовать как о высокой выявляемости такого рода заболеваний, с одной стороны, так и о истинно высокой заболевемости психическими расстройствами населения региона.

В структуре первичной заболеваемости преобладают психические расстройства непсихотического уровня (табл.). Заболеваемость невротическими расстройствами в Республике Мордовия в 2,2 раза выше, чем в среднем по РФ. В 1,9 раза выше общероссийского уровня и показатель заболеваемости органическими непсихотическими расстройствами, в 1,2 раза – непсихотическими расстройствами детского и подросткового возраста.

Таблица

Показатели первичной заболеваемости отдельными формами психических расстройств за 2011 г. в РФ и Республике Мордовия (на 100 тыс. населения)

Нозология	РΦ	Республика Мордовия
Невротические расстройства	91,0	196,7
Органические непсихотические расстройства	105,0	206,4
Непсихотические расстройства детского и подросткового возраста	64,0	77,9
Шизофрения	12,4	9,6
Эпилептические психозы	2,4	0,6
Органические психозы	44,2	26,4
Шизотипические расстройства	1,8	0,4
Острые неорганические психозы	2,7	0,5

При этом в 1,2 раза ниже российских показателей уровень первичной заболеваемости шизофренией, в 4 раза – эпилептическими психозами, в 1,7 раза – органическими психозами, в 4,5 раза – шизотипическими расстройствами, в 5 раз – острыми неорганическими психозами. Высокий уровень невротизации в регионе свидетельствует о преимущественно социальной детерминированности непсихотических психических расстройств.

Общая заболеваемость (болезненность) психическими расстройствами в Республике Мордовия выше среднероссийских показателей с 2007 по 2011 годы (рис. 2).

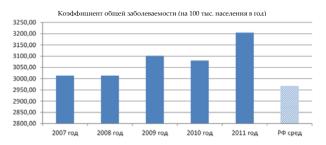
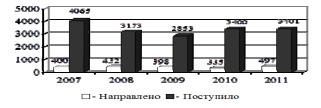


Рис. 2. Динамика коэффициента общей заболеваемости психическими расстройствами по PM

При анализе частоты диспансеризации и показателя охвата психически больных диспансерным наблюдением были получены следующие результаты: количество взятых на диспансерное наблюдение с впервые в жизни с установленным диагнозом психического заболевания в 2 раза ниже, чем в среднем по России (в РМ в 2011 г. взято 34,4 на 100 тыс. населения, в 2010 г. – 46,2, в 2009 г. – 46, в 2008 г. – соответственно 47,2; в 2007 г. – 53,8; по РФ – 67,4). Снято с диспансерного наблюдения в 2011 г. по РМ 61,7 на 100 тыс. населения; в 2010 г. – 77,1; в 2009 г. – 62,8, 2008 г. – 62,6; 2007 г. – 69,5; по РФ – 72,9. Подобные показатели эффективности диспансерного наблюдения на фоне высокой первичной заболеваемости психическими расстройствами свидетельствуют о недостаточной активности амбулаторной психичатрической службы.

Исследование особенностей реализации принципа преемственности в работе амбулаторно-психиатрической и стационарной служб при оказании медицинской помощи пациентам с психическими расстройствами нами установлено, что количество больных, направленных на стационарное лечение в психиатрическую больницу очень низкое и составляет 497 (14,6%) из 3 401 поступивших, в 2010 г. направлено 335 (9,9%) из 3 400 поступивших., в 2009 г. – 398 (14,0%) из 2 853 поступивших, в 2008 г. – 432 (13,6%) из 3 173 поступивших, в 2007 г. – 400 (9,8%) из 4 065 поступивших (рис. 3).



 $\it Puc.~3.~$  Количество поступивших больных на стационарное  $\it л$ ечение

Пациентов с впервые установленным диагнозом в РМ направляется на стационарное лечение в 18 раз меньше, чем в среднем по России: в РФ пролечено стационарно 44% от впервые выявленных, в РМ – 2,4% (113 чел. из 4704 с впервые установленным диагнозом), а с впервые выявленной шизофренией в 32 раза меньше, чем по РФ (в РФ – 44%, в

PM - 1,4%).

Выводы. Распространённость психических заболеваний среди населения РМ имеет тенденцию к росту, в том числе за счёт непсихотических расстройств. При этом рост первичной заболеваемости органическими непсихотическими расстройствами происходит на фоне снижения количества зарегистрированных больных с впервые выявленными психическими расстройствами.

#### Литература

- 1. Антропов Ю.А., Незнанов Н.Г. Основы диагностики психических расстройств. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 384 с.
- 2. Бохан Н.А., Мандель А.И., Кузнецов В.Н. Распространенность психических расстройств среди населения сельского муниципального образования севера Сибири: основные тенденции и прогноз // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21. №4. С. 40–46.
- 3. Демчева Н.К., Калинина Е.В. Клиникоэпидемиологическая характеристика впервые выявленных психических расстройств у городского и сельского населения Чувашской Республики // Российский психиатрический журнал. 2010. N2 6. С. 16–23.
- 4. Чуркин А.А., Творогова Н.А. Распространенность психических расстройств в России в 2009 году // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2011. №1. С. 21–28.
- 5. Шендеров К.В. Эффективность комплексной помощи больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в условиях дневного стационара // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. № 3. С. 54–58.

#### References

- 1. Antropov YuA, Neznanov NG. Osnovy diagnostiki psikhicheskikh rasstroystv. Moscow: «GEOTAR-Media»; 2010. Russian.
- 2. Bokhan NA, Mandel' AI, Kuznetsov VN. Rasprostranennost' psikhicheskikh rasstroystv sredi naseleniya sel'skogo munitsipal'nogo obrazovaniya severa Sibiri: osnovnye tendentsii i prognoz. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2011;21(4):40-6. Russian.
- 3. Demcheva NK, Kalinina EV. Klinikoepidemiologicheskaya kharakteristika vpervye vyyavlennykh psikhicheskikh rasstroystv u gorodskogo i sel'skogo naseleniya Chuvashskoy Respubliki. Rossiyskiy psikhiatricheskiy zhurnal. 2010;6:16-23. Russian.
- 4. Churkin AA, Tvorogova NA. Rasprostranennost' psikhicheskikh rasstroystv v Rossii v 2009 godu. Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii. 2011;1:21-8. Russian.
- 5. Shenderov KV. Effektivnost' kompleksnoy pomoshchi bol'nykh shizofreniey i rasstroystvami shizofrenicheskogo spektra v usloviyakh dnevnogo statsionara. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2010;3;54-8. Russian.

#### **Раздел V**

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 611.38 DOI: 10.12737/5929

## ОСНОВЫ ПОНИМАНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВОСПАЕЧНЫМИ БАРЬЕРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (обзор литературы)

#### Л.М. КОНДРАТОВИЧ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, ул. Академика Опарина д.4, Москва, Россия, 117997

Аннотация. В обзоре литературы представлен краткий экскурс в историю изучения спаечного процесса с начала XX века до настоящего момента, современные представления о патогенезе спаечного процесса в брюшной полости после перенесенных операций на органах малого таза, учитывая развитие эндоскопической хирургии, молекулярной биологии, биохимии, иммунологии. Актуальность проблемы спаечного процесса на данном этапе развития хирургии высоких репродуктивных технологий, использования хирургических энергий, бережного подхода к тканям. Подробно описаны процессы, происходящиев брюшине после хирургического повреждения. Детально, условно-схематично изложен механизм неоангиогенеза во вновь образованных сращениях. Отражена роль факторов роста, цитокинов, фибринолиза в процессе образования спайки. Представлена во временном промежутке очередность процессов, приводящих к образованию спаек от момента повреждения брюшины во время операции до 12 суток послеоперационного периода, времени формирования фиброзных сращений. Рассмотрено строение соединительнотканного волокна по составляющим волокнам, а именно представлено строение коллагеновых волокон разного типа. В обзоре также изложена условная классификация противоспаечных препаратов с описанием свойств и характеристик по способу их нанесения, составу, входящих в них веществ, форме выпуска.

**Ключевые слова:** спаечная болезнь, патогенез, ишемия, гипоксия, фибринолиз, интерлейкины, матриксные металлопротеиназы, коллаген, противоспаечные барьеры.

### THE BASICS FOR COMPREHENSION OF ADHESIVE PROCESS FORMATION IN ABDOMINAL CAVITY. PERIOPERATIVE PREVENTION BY MEANS OF ANTI-ADHESIVE DRUGS (REVIEW OF LITERATURE)

#### L.M. KONDRATOVICH

 $Research\ a cademician\ V.I.\ Kulakov\ Centre\ of\ obstetrics,\ gynecology\ and\ perinatology,\ Str.\ A cademician\ Oparin\ house\ 4,\ Moscow,\ Russia,\ 117997$ 

Abstract. The review of literature presents a brief history of study of adhesive process from the beginning of XX century to the present, the modern concepts of the pathogenesis of adhesive process in the abdominal cavity after surgery on the organs of the small pelvis, taking into account the development of molecular biology, biochemistry, immunology. Problems of study of adhesive process are relevant at this stage of development of surgery of high reproductive technologies and the use of surgical energies, careful approach to the tissues. The processes that occur in the peritoneum after surgery are described in detail. The mechanism of neoangiogenesis in the newly formed growths is presented in detail, conditionally and schematically. The role of growth factors of cytokines, fibrinolysis in the process of formation of adhesions is reflected. The sequence of processes leading to the formation of adhesions is presented in the time interval: from the moment of peritoneal damage during operation up to 12 days of the postoperative period, the time of formation of fibrous adhesions. The structure of connective tissue fibres by components fibres, i.e. the structure of collagen fibers of different types is examined. The review presents conditional classification of anti-adhesive drugs with description of the properties and characteristics by the method of their application, the composition of constituent substances, the forms of release.

**Key words:** abdominal disease, pathogenesis, ischemia, hypoxia, fibrinolysis, interleukins, matrix metalloproteinases, collagen, anti-adhesive barriers.

В условиях развития современной медицины, увеличилась продолжительность жизни. Усовершенствовались методы диагностики патологий, которые лечатся оперативно. В связи с этим большее число людей подвергаются хирургическому лечению, а также повторному оперативному лечению в течение жизни. К сожалению, послеоперационные осложнения, такие как спаечный процесс, не уступает своих позиций.

Первые описания спаечного процесса датируются с XVI века (Vesalius ADe Corporis Humani FabricaIn. – 1543 г). Упоминание спаечной болезни по документированным

материалам начинается с сообщения Hunter (1793г). К сожалению, до XX века спайкообразованию отводилось мало внимания, так как после оперативного лечения были тяжелые инфекционные осложнения, большой процент смертельных исходов. С 70-х годов прошлого столетия начала развиваться репродуктология и микрохирургия, стали активно уделять внимание послеоперационным осложнениям, сохранению репродуктивной функции. Уже в этот период хирургия начала руководствоваться принципами аккуратного обращения с тканями [6]. После внедрения в хирургию эндоскопического доступа, произошел поворотный момент в гинекологии и в общей хирургии. Эндоскопия получила широкое распространение, но это не всегда имело положительные результаты. Сам принцип эндоскопических операций подразумевал использование бережных методов хирургии, что привело к некоторому пренебрежению в плане профилактики послеоперационных осложнений. Долгое время обсуждался вопрос – является ли эндоскопия менее адгезиогенной чем лапаротомия. В дальнейшем было доказано, что является, в различных опытах на животных и клинических исследованиях [12].

Доказано, что спаечная болезнь является осложнением до 90% всех гинекологических операций. Так исследование SCAR группой Loweretal в Шотландии показало, что именно спаечный процесс после перенесенных гинекологических операций приводит к бесплодию, так как в 40% беременность наступала послеоперативногоадгезиолизиса [5,6].

Ретроспективный анализ историй болезни 1152 пациенток, ранее перенесших операции на органах брюшной полости, показал, что образование послеоперационных спаек после различных оперативных вмешательств на половых органах развивается у 70-90% женщин [4]. Медико-экономическая составляющая этого лечения поражает масштабом: на консервативные методы лечения каждая пациентка должна тратить большие денег, чем затраты на само оперативное лечение.

Реггу Ј.F. провел ретроспективный анализ историй болезни 388 пациенток с абдоминальными спайками и установил, что 79% женщин ранее перенесли операцию, а у 18% в анамнезе были воспалительные заболевания, у 11% спайки предположительно врожденные. Rafl.E. в подобном исследовании выявил, что 86% пациенток со спаечной болезнью имели операции в анамнезе, наиболее часто – аппендэктомию и гинекологические операции [11].

Несмотря на то, что во всем мире над проблемой борьбы с образованием спаек работают многие специалисты, вопрос остается открытым, актуальным и требующим дальнейшего изучения.

Что представляет собой спайка? В основном это соединительно-тканная матрица, состоящая из коллагена и фибрина. Само слово «спайка» или «adhesion» подразумевает под собой объединение двух поверхностей или их частей [11].

Традиционно образование спаек рассматривают как локальный ответ, происходящий вследствие воздействия на брюшину, вовлекающий перитонеальную поверхность, мезотелиальные клетки, базальную мембрану, субэндотелиальную соединительную ткань. Эти процессы приводят к каскаду событий, которые при сбалансированных процессах заживления приводят к восстановлению брюшины, а при нарушении баланса к формированию спаек.

Повреждение брюшины может происходить различными путями: денудация (высушивание), сдавление тканей, длительность и травматичность операции, чрезмерная коагуляция тканей; использование агрессивных хирургических энергий, попадание инородных тел в рану, наложение швов (кетгутовых, хромированных), натяжение брюшины, сгустки кровы, использование грубых инструментов [10].

Известно, что брюшина обладает способностью реагировать на любое раздражение: спайкообразованием, биологический смысл которого – ограничить место воздействия, препятствуя распространению патологического процесса по брюшной полости. Но результатом этого, по сути защитного механизма, зачастую является трубноперитонеальное бесплодие, синдром тазовых болей, серозоцеле (жидкостное образование в малом тазу), нарушение

анатомо-топографического расположения органов малого таза с нарушением их функциональной активности. При этом консервативные методы лечения спаечной болезни не имеют должной эффективности, а хирургическое лечение зачастую приводит к усугублению спайкообразования [14].

Условно, процессы в брюшине, происходящие во время оперативного вмешательства, можно представить схематично: повреждение брюшины, ишемия, гипоксия клеток, воспалительная реакция ткани, образование фибриновых сращений, фибринолиз (достаточный фибринолиз – спайки нет, недостаточный – образование спайки) [7].

Основные этапы ишемического звена спайкообразования [11]:

1.Натяжение, механическое сдавление, приводит к сужению просвета капилляров, вследствие чего, снижается внутриклеточное насыщение кислородом.

2. Снижение концентрации кислорода, в свою очередь, приводит к образованию свободных радикалов.

3. Свободные радикалы являются сильнейшим тригтером для активации и репликации фибробластов.

4. Увеличение концентрации фибробластов приводит к увеличению синтеза коллагена и других компонентов соединительнотканного матрикса.

Группа исследователей HowlettRAetal., FletcherNMetal [11], доказали в своих исследованиях, что скорость падения внутриклеточной концентрации кислорода напрямую зависит от сдавления, сокращения, растяжения капилляров. Их исследования выявило прямую зависимость между гипоксией и выработкой свободных радикалов. А Murreletal. подтвердили, что низкая концентрация кислорода и свободные радикалы запускают пролиферативную активность фибробластов. Они также продемонстрировали, что сами фибробласты потенцируют обратную связь со свободными радикалами кислорода, увеличивая концентрацию фибробластов, что может приводить к возникновению грубых спаек.

Важнейший фактор, способствующий формированию спаек – это ангиогенез, индуцируемый гипоксией. В настоящее время доказано и подтверждено в экспериментах на животных, изменение состояния ангиогенеза при формировании спаек [13]. Ангиогенез, т.е. формирование новых кровеносных сосудов из уже существующих, «запускается» в том случае, когда расстояние между клетками и капиллярами становится достаточным для адекватной доставки кислорода и питательных веществ.

Выделяют следующие стадии неоангиогенеза:

- Увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны.
  - 2. Миграция эндотелиальных клеток;
  - 3. Пролиферация эндотелиальных клеток;
- 4. «Созревание» эндотелиальных клеток и ремоделирование сосудов.

Стимуляторами неоангиогенеза являются фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), ангиогенин, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующие фактор роста  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) и  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), окись азота (NO), интерлейкин-8 и неспецифические факторы, такие, как матриксные металлопротеиназы (MMP). Ингибиторы неоангиогенеза это — эндостатин, растворимые рецепторы VEGF (sVEGFR), тромбоспондин, ангиостатин (фрагмент плазминогена), вазостатин, рестин, ингибиторы MMP (TIMP-1, TIMP-2) [1,3].

Фибринолиз является одной из важнейших приспособительных, защитных систем организма, поддерживающих гемостаз и имеющий большие физиологические колебания. Основным действующим элементом в процессе фибринолиза является плазмин. Условно фибринолиз выглядит так: плазминоген расщепляется до плазмина при участии активатора плазминогена тканевого типа (tPA-tPA – serineproteasetissue-type) и активатора плазминогенаурокиназного типа (uPA – serineprotease-urokinase-type), которые ингибируются общим ингибитором активации плазминогена (PAI-1 и PAI-2), плазмин вызывает деградацию фибрина. Кроме того, плазмин вызывает деградацию экстрацеллюлярного матрикса, активацию ММР. Активация матриксных металлопротеиназ может быть блокирована их ингибиторами [1-3].

Таким образом, можно сказать, что формирование спаек есть результат нарушения взаимодействия между ангиогненными, фибриногенными и фибринолитическими факторами.

Процесс регенерации брюшины занимает около 8 суток. После хирургического вмешательства через 12 часов в ране находится большое количество полиморфноядерных лейкоцитов, «запутавшихся» в фибриновых нитях. С 24 по 36 часов после нанесения травмы количество клеток в поверхностной части раны резко увеличивалось, в основном за счет макрофагов. Через 48 часов основная часть раневой поверхности покрывается одним слоем макрофагов, поддерживаемых фибриновым каркасом. К 3-4 дню полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, фибробласты, мезотелиальные клетки мигрируют, пролифирируют и исчезают в отсутствии инфекции. Макрофаги остаются в фибриноидном сгустке более длительное время (5-7 дней).

При нормальной фибринолитической активности брюшины, через 24-72 часа после операции осуществляется лизис фибринозных сращений и нормальное заживление брюшины. Если фибринолитическая активность брюшины снижена, то в течение 4-10 дней фибринозные спайки организуются в фиброзные благодаря врастанию фибробластов и эндотелиальных клеток с последующим формированием капилляров и объединением коллагена, весь процесс стимулируется цитокинами, факторами роста.

Цитокины – это гормоноподобные иммуномодуляторы, синтезируемые и секретируемые лимфоцитами и макрофагами и другими клетками иммунной системы. Они играют роль межклеточных медиаторов в иммунном ответе при физиологических и патологических процессах. Условно их можно подразделить на группы: антивоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10), провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-11b, ИЛ-12, ИФН-альфа, ИНФ-гамма, ФНО), антиопухолевые (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15, ФИЛ, ФНО), проопухолевые (ИЛ-6,ИЛ-10).

В формировании спаек перитонеальных поверхностей играют роль ИЛ-1 и ФНО [8]. Учитывая, что воспалительный процесс инфекционной или травматической этиологии всегда сопровождается повышением продукции ИЛ-1 и ФНО, можно утверждать, что повышение выше упомянутых интерлейкинов коррелирует со степенью тяжести спаечного процесса.

Заслуживает особого внимания и дальнейшего изучения структура вновь образованного соединительнотканного волокна. Оно состоит, в том числе, из коллагеновых волокон. Коллагеновые волокна образованы из белка коллагена. Различают 5 уровней организации волокна: 1 полипептидная цепь, состоящая из повторяющихся последовательностей 3 аминокислот, 2 из них – пролин или лизин и глицин, а третья – молекула, специфичная виду соединительного волокна. Три полипептидные цепи образуют молекулу коллагена; протофибрилла – несколько молекул коллагена, сшитые

ковалентными связями; микрофибрилла – их образуют несколько протофибрилл; фибрилла – образована пучками протофибрилл. В зависимости от аминокислотного состава, количества поперечных связей, присоединенных утлеводов и степени гидроксилирования различают более 20 типов коллагена. Остается не до конца изученный вопрос какую роль в спаечном процессе играет коллагеновое волокно.

В синтезе фиброзных волокон очень большую роль играет баланс между ферментами, расщепляющими каркас соединительной ткани (матриксные металлопротеиназы), и ингибирующих ферментов (тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ) [6].

Следовательно, образование спаек это сложный процесс, который целиком зависит от противостояния, взаимодействия своих специфических и неспецифических компонентов, моделирующего действия клеточных и гуморальных факторов и от состояния макроорганизма в целом. Не осознаны механизмы образования различных по структуре, размеру, выраженности спаек после оперативного вмешательства у схожих по клиническим показателям групп женщин. Необходимо изучать, разрабатывать, внедрять в практику меры профилактики образования спаек, изучать новые точки понимания этого осложнения и искать новые ключи для разностороннего решения этой проблемы.

Одним из способов, направленных на уменьшение образования спаек брюшной полости после хирургических вмешательств, является применение противоспаечных препаратов. Накоплен достаточный опыт использования различных по составу, форме выпуска, способу нанесения барьерных средств. Все их можно условно подразделить на группы: механические барьерные препараты, полутвердые барьерные препараты, гелеобразные барьерные препараты, жидкие барьерные препараты, препараты, предварительно покрывающие перитонеальные поверхности, сурфактантно-подобные вещества.

Первая группа - механические барьеры: к ним относятся комбинация гиалуроновой кислоты и карбоксимелилцеллюлозы - Сепрафильм (Seprafilm), Нетоксичный, неиммуногенный, биосовместимый, биодеградирующий материал, эффективно уменьшающий частоту образования и распространенность тяжелых послеоперационных спаек. Он преобразуется в гидрофильный гель примерно через 24 ч после нанесения и обеспечивает защитное покрытие вокруг травмированной ткани на срок до 1 недели. Полностью выводится из организма в течение 28 дней. Этот препарат был опробован на животных моделях, была доказана его эффективность. В многоцентровых клинических исследованиях у пациенток во время миомэктомии действительно снижалось образование спаек, но возникали осложнения, при попадании его на кишечные анастомозы - это барьерная пленка, которая, к сожалению, может иметь ограничения в использовании при лапароскопических операциях.

Оксид восстановленной целлюлозы (ОВЦ) – Interceed (EthiconInc., Somerville, NJ, USA). Целлюлоза – материал, полученный из вискозы, обработанной четырех окисью азота. Представляет собой мембрану, которая полностью рассасывается в течение 28 дней. При нанесении на поврежденную брюшину он превращается в тель в течение 8 ч [12]. ОВЦ можно легко наносить при лапароскопии, она следует контурам органа и не нуждается в пришивании. Интерсид был исследован в экспериментах на мышах, было выявлено уменьшение спаек у животных с использованием барьерного препарата. В исследовании на людях при открытых операциях доказано значительное уменьшение после оперативных

тазовых спаек. Также отмечено потенцирование противоспаечного эффекта данного препарата в сочетании с гепарином.

Политетрофлуороэтилен – мембрана Gore-tex, Preclude – особенностью данной мембраны является то, что ее необходимо фиксировать хирургически, подшивать, а во время следующего хирургического вмешательства удалять.

Карбоксиметилцеллюлоза и оксид полиэтилена – мембрана Oxiplex (FzioMed, Inc., SanLuisObispo, CA). Препарат снижает послеоперационное спайкообразование в эксперименте на кроликах, а так же в условиях перитонита у крыс.

Вторая группа – полутвердые (гелеобразные) барьерные препараты. Вязкость и время пребывания в брюшной полости гиалуроновой кислоты резко увеличиваются при соединении ее с трехвалентным железом. Этот препарат получил название Intergel Adhesion Prevention Solution (Lifecore Biomedical Inc., Chaska, MN, USA), проведенные экспериментальные и клинические исследования показали его эффективность [10]. После повторных лапаротомий у 69% женщин не было сращений в области придатков. Однако, были отмечены случаи аллергических реакций у пациенток и тазовых болей, в настоящий момент снят с производства.

Полиэтиленгликоль – Spray Gel (Confluent Surgical, Waltham, MA, USA) противоспаечный препарат, состоящий из двух компонентов, смешиваемых вместе – бесцветный и окрашенный метиленовым синим, чтобы легче было видеть место, где он нанесен. При одновременном распылении эти два раствора взаимодействуют друг с другом на ткани, образуя форму гидрогелевой пленки, создающей физический барьер. По истечению недели разлагается на водорастворимые молекулы полиэтилентликоля, и выводится почками. В различных исследованиях доказано, что SprayGelдостоверно уменьшает частоту образования, тяжесть и распространенность послеоперационных спаек при повторной лапароскопии. Однако, препарат сложен в применении и дорог.

Отечественный препарат карбоксиметилцеллюлозы – «Мезогель» – гель противоспаечный рассасывающийся. По внешнему виду противоспаечный гель представляет собой вязкую прозрачную массу, бесцветную или желтоватого цвета, имеющую однородную структуру, без комков и посторонних включений. При попадании в организм гель всасывается в ткани и полностью выводится из организма [5,7].

Жидкие противоспаечные препараты – кристаллоиды, раствор Рингера-лактата, декстран, икодекстрин. После операции брюшная полость закислена, и следует уделять внимание используемому во время операции промывному раствору. Рингер-лактат безопасен, недорог, широко доступен, имеет лучшую буферную емкость, чем обычный изотонический раствор натрия хлорида. Внутрибрюшное вливание Рингер-лактатного раствора животным уменьшает образование спаек. Механизм действия не ясен, учитывая краткосрочность гидрофлотации. Можно предположить, что, Рингер-лактат вымывает свежеобразованный фибриновый экссудат, который может служить матрицей для фибробластной активности и формирования капилляров.

Препараты, предварительно покрывающие перитонеальные поверхности – 0,04% гиалуроновая кислота в сочетании с фосфатным буфером в физиологическом растворе (ГКФБР). ГК объединялась с ФБР в макромолекулярный раствор для профилактики образования спаек и производилась под названием Separacoat (Genzyme, США). Препарат должен применяться интраоперационно, до диссекции, для защиты брюшинных поверхностей от непрямой хирурги-

ческой травмы, а не после операции, для разделения поверхностей после нарушения их целостности.

Декстран 70 – 32% (Hyskon, Pharmacia, Швеция) ранее часто использовался для профилактики спаек. Раствор декстрана медленно всасывается и привлекает жидкость в брюшную полость. Он также подавляет образование сгустков. Однако наблюдения в отдаленном периоде не позволили выявить уменьшения образования спаек. Более того, были отмечены существенные побочные эффекты, такие как асцит, увеличение масс тела, выпот в плевральную полость, отек половых губ, нарушения функции печени, а также, хотя и редко, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и анафилаксия [9]. Результаты оказались неудовлетворительными, и препарат в настоящее время практически не применяется.

Икодекстрин был первоначально разработан как перитонеальный диализат и длительное время использовался в виде 7,5% раствора. Для профилактики спаек икодекстрин производится в изотоническом 4% растворе и носит название Adept® (ВахterHealthcare, США). Adept гораздо дольше (период полувыведения около 96 ч), чем кристаллоидные растворы, задерживается в брюшной полости, обеспечивая гидрофлотацию в течение критического периода образования спаек [9]. Этот препарат не потенцирует инфекцию, распространение злокачественных клеток, хорошо переносится пациентами, всего на 1/3 введенного объема выделяется по дренажам, недорог.

Сурфактантно-подобные вещества – фосфолипиды, фосфатидиахолины, фосфатидининаситол. В норме клетки мезотелия вырабатывают поверхностно-активные фосфолипиды для авторегенерации компонентов клеточной поверхности, при повреждении мезотелия, этот механизм нарушается. Фосфатидиахолин и фосфатидининастол относятся к группе эссенциальных фосфолипидов, являются универсальными строительными блоками для клеточных мембран. Выполняют ряд функций: восстанавливающая, антифибротическая, антиоксидантная, транспортная. Фосфолипиды «встраиваются» в поврежденные мембраны мезотелиальных клеток, «латая» образовавшиеся в них дефекты и восстанавливая нормальную работу клеток брюшины.

Применение противоспаечных барьерных препаратов не отменяет бережного отношения к тканям, аккуратного проведения хирургических вмешательств, правильного использования хирургических энергий. Действия хирурга, объем операции, оперативный доступ – все должно быть направлено на излечение пациента, уменьшение клинических проявлений болезни, профилактику осложнений.

#### Литература

- 1. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки от патогенеза до профилактики // Проблемы репродукции. 2009. №3. С. 36–44.
- 2. Бурлев В.А. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками // Проблемы репродукции. 2012. Том 18. №2. С. 8–14.
- 3. Гончарова Н.С., Моисеева О.М., Алешина Г.М., Шляхто Е.В. Матриксная металлопротеиназа-9 и ее ингибитор у пациентов с аортальным стенозом // Кардиология СНГ. 2007. Том 5. N21.
- 4. Дубинская Е.Д. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием // Врач. 2010. №8. С. 43–46.

- 5. Лавриненкова И.З. Эффективность амбулаторной реабилитации репродуктивного здоровья после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005. С. 16–20.
- 6. Маилова К.С. Факторы риска и профилактика спаечного процесса // Автореферат... кандидата медицинских наук. М., 2012. С. 4–7.
- 7. Матвеев Н.Л, Арутюнян Д.Ю. Внутрибрюшные спайки, недооцениваемая проблема // Эндоскопическая хирургия. 2007. №5.
- 8. Awonuga A.O., Fletcher N.M., Saed G.M., Diamond M.P. Postoperative Adgesion Development Following Cesaren and Open Intra-Abdominal Gynecological Operation // A review report Sci. 2011. Vol.18. P. 1166–1188.
- 9. DiZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In DiZeregaGS(ed.) Peritoneal Surgery. NY: Springer, Berlin, Heilderbergh, 2006. P.3–38.
- 10. Fletcher N.M., Jiang Z.L., Diamond M.P. Hypoxiagenerated superoxide induces the development of the adhesion phenotype // Free Radic. Biol. Med. 2008. Vol. 45. P. 530–536.
- 11. Frank D. Yelian, M.D., Ph.D., Valerie I. Shavell, M.D., Michael P. Diamond M.D. Early demonstration of postoperative adhesions in a rodent mod // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 93. No. 8.
- 12. Jiang Z.L., Fletcher N.M., Diamond M.P. Hypoxia regulates iNOS expression in human normal peritoneal and adgesion fibroblasts throuth nuclear kappa B activation mechanism // FertilSteril. 2009. 91(2). P. 616–621.
- 13. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // Eur J ObstetGynecolReprodBiol. 2010. 21. P. 290–303.
- 14. Koninckx P.R., Molinas C.R., Binda M.M. Профилактика послеоперационных спаек // Проблемы репродукции. 2009. №3. С. 36–44.

#### References

- 1. Burlev VA, Dubinskaya ED, Gasparov AS. Peritoneal'nye spayki ot patogeneza do profilaktiki. Problemy reproduktsii. 2009;3:36-44. Russian.
- 2. Burlev VA. Fenotipicheskie osobennosti nedifferentsirovannykh form displazii soedinitel'noy tkani u

- patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaykami. Problemy reproduktsii. 2012;18(2):8-14. Russian.
- 3. Goncharova NS, Moiseeva OM, Aleshina GM, Shlyakhto EV. Matriksnaya metalloproteinaza-9 i ee ingibitor u patsientov s aortal'nym stenozom. Kardiologiya SNG. 2007;5(1). Russian.
- 4. Dubinskaya ED. Sostoyanie reproduktivnoy sistemy bol'nykh s tazovymi peritoneal'nymi spaykami i besplodiem. Vrach. 2010;8:43-6. Russian.
- 5. Lavrinenkova IZ. Effektivnost' ambulatornoy reabilitatsii reproduktivnogo zdorov'ya posle khirurgicheskogo lecheniya ginekologicheskikh zabolevaniy [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2005. Russian.
- 6. Mailova KS. Faktory riska i profilaktika spaechnogo protsessa [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2012. Russian.
- 7. Matveev NL, Arutyunyan DYu. Vnutribryushnye spayki, nedootsenivaemaya problema. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2007;5. Russian.
- 8. Awonuga AO, Fletcher NM, Saed GM, Diamond MP. Postoperative Adgesion Development Following Cesa-ren and Open Intra-Abdominal Gynecological Operation. A review report Sci. 2011;18:1166-88.
- 9. DiZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In DiZeregaGS(ed.) Peritoneal Surgery. NY: Springer, Berlin, Heilderbergh; 2006.
- 10. Fletcher NM, Jiang ZL, Diamond MP. Hypoxiagenerated superoxide induces the development of the adhesion phenotype. Free Radic. Biol. Med. 2008;45:530-6.
- 11. Frank D Yelian, MD, PhD, Valerie I Shavell, MD, Michael P Diamond MD. Early demonstration of postopera-tive adhesions in a rodent mod. Fertility and Sterility. 2010;93(8).
- 12. Jiang ZL, Fletcher NM, Diamond MP. Hypoxia regulates iNOS expression in human normal peritoneal and adgesion fibroblasts throuth nuclear kappa B activation mechanism. FertilSteril. 2009;91(2):616-21.
- 13. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. Eur J ObstetGynecolReprodBiol. 2010;21:290-303.
- 14. Koninckx PR, Molinas CR, Binda MM. Profilaktika posleoperatsionnykh spaek. Problemy reproduktsii. 2009;3:36-44. Russian.

УДК: 616.132.2-002 DOI: 10.12737/5930

### АНАЛГЕЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА (обзор литературы)

Е.А. КОРНИЕНКО, Д.В. ИВАНОВ

ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневского Минобороны РФ», Новый (Ильинский с/с) п., Красногорский р-н, Россия, Московская обл., 143420

Аннотация. Ишемическая болезнь сердца и её осложнения являются самыми частыми причинами смерти среди населения во всём мире. Спазм и тромбоз коронарных артерий основные патогенетические причины развития тяжёлых осложнений. Представленный литературный обзор посвящён актуальной проблеме повышения эффективности консервативного лечения больных ишемической болезни сердца путём применения различных методов обезболивания. Освещены современные представления патофизиологии стенокардии, в частности, как болевого синдрома, даны современные представления на состояние анальгезии в кардиологии. Проведён анализ имеющихся на сегодняшний день в арсенале врача лекарственных средств, используемых в лечении острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Рассмотрены механизмы действия препаратов с точки зрения клинической патофизиологии. Выявлены достоинства и побочные действия препаратов из нескольких групп. Авторы подробно изложили возможность применения грудной эпидуральной анестезии при ишемической болезни сердца, показан механизм действия эпидуральной анестезии, особенности клинического течения, её противоишемический эффект на миокард, влияние на показатели гемодинамики. Также описаны возможные побочные эффекты и осложнения с которыми врачи встречаются в медицинской практике и пути их коррекции.

В заключении авторы подчёркивают перспективность широкого практического применения эпидуральной анальгезии местными анестетиками и наркотическими анальгетиками у кардиологических больных.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, эпидуральная анестезия.

### ANALGESIA IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME (Litterature review)

#### E.A. KORNIENKO, D.V. IVANOV

Federal State Institution "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A.VISHNEVSKOGO RF Ministry of Defense," New (Il'inskii s / s) n., Krasnogorsk district, Russia, Moscow region., 143420

Abstract. Coronary arteries disease and its complications are the most frequent causes of death among people all over the world. Spasm and thrombosis of the coronary arteries are the main pathogeous causes of severe complications. The present review is devoted to the actual problem of increasing the effectiveness of conservative treatment of patients with ischemic heart disease by means of various methods of anesthesia. Modern concepts of the pathophysiology of coronary arteries disease, in particular, mechanism of pain, presented in the current views on the state of analgesia in cardiology, are described. The authors made analysis available today drugs used in the treatment of acute coronary syndrome and myocardial infarction. The action mechanisms of drugs from the point of view of clinical pathophysiology are presented. The authors identified advantages and side-effects of several drugs groups. The possibilities of using thoracic epidural anesthesia for care coronary heart disease, the mechanism of action of epidural anesthesia, clinical features, its anti-ischemic effect on the myocardium, the effect on the hemodynamics are described in details. Possible side effects and complications that the doctors encountered in medical practice and ways of their correction are described. In conclusion, the authors emphasize the perspective of wide practical use of epidural analgesia using local anesthetics and narcotic analgesics in cardiac patients.

Key words: unstable angina pectoris; epidural anesthesia.

Различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) являются практически самыми частыми причинами смерти взрослого населения в мире. Самой тяжелой клинической разновидностью ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), который включает в себя все формы нестабильной стенокардии (НС) и инфаркта миокарда (ОИМ). Данные нозологические единицы объединяются в один синдром по причине общности патогенеза – тромбоза на поверхности повреждённой атеросклеротической бляшки или спазма коронарной артерии [16,20].

Основная лечебная стратегия при ОКС заключается в восстановлении нарушенного коронарного кровотока с помощью тромболитической терапии или транслюминальной баллонной ангиопластики. Стабилизировать состояние больного и купировать болевой синдром зачастую удаётся с помощью назначения обезболивающих препаратов, антиангинальных средств, антикоагулянтов и дезагрегантов. Между тем, у 10-15% больных течение ОКС может стать неуправляемым даже на фоне максимально возможной антиишемической терапии [11,16]. Помимо болевого синдрома у этих пациентов зачастую развивается кардиогенный шок в результате постепенной гибели или гибернации рабочего миокарда. Старые клиницисты метко говорили про таких страдальцев: «У них видно начало ангинозного приступа, но не видно его конца».

Последним средством помощи подобным больным может стать экстренная операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ), показаниями к которой являются гипотензия и резистентная к лечению стенокардия [17]. Продолжение консервативной терапии при частых ангинозных приступах сопровождается летальностью более 50% в течении 6 месяцев, и поэтому является недостаточно эффективной стратегией лечения.

Однако и операции АКШ у больных с ОКС сопровождаются повышенным риском. Albes et al. [17] в результате анализа медицинских карт 518 пациентов (с ОКС и стабильной стенокардией) установили, что при операции в остром периоде ОИМ летальность составляет 15,4%, при НС без ОИМ – 15,2%, в то время как у стабильных больных – всего

2,1%. Течение анестезии у таких пациентов сопровождается выраженной гемодинамической нестабильностью. По данным Albes et al. [17] внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) потребовалась интраоперационно 50% больным с ОИМ, 27% пациентов с НС и только 3.2% больных, оперированных в плановом порядке. Кроме того, необходимость в длительной вено-венозной гемофильтрации возникла у 29% пациентов в группе ОИМ, у 15% больных группы НС и только у 3.4% больных со стабильными формами ИБС.

Особенно опасно проводить оперативное вмешательство в первые сутки ОИМ. При анализе 44365 медицинских карт больных с различными сроками ОИМ, подвергшихся АКШ, было установлено, что проведение операции в течении 24 ч с момента возникновения трансмурального ОИМ и 6 ч от начала нетрансмурального ОИМ является независимым фактором риска, вносящим свой вклад в высокую послеоперационную летальность.

Таким образом, перед хирургами и кардиологами встаёт сложная проблема. Опасной является задержка операции и сама операция. Выход может быть найден в стабилизации состояния пациента в течении 24 часов, когда уменьшается риск оперативного вмешательства. Между тем, в литературе по этой теме существует очень мало рекомендаций. Некоторые клиницисты рекомендуют в качестве средства подготовки к экстренной АКШ ВАБК [22], которая показана не только при гипотензии, но и при тяжелой стенокардии. Другие предлагают использовать у пациентов с резистентными к лечению ангинозными приступами и стабильной гемодинамикой регионарные блокады.

Специфическая ангинозная боль является основным проявлением *острого коронарного синдрома* (ОКС), которая и заставляет пациентов обратиться за медицинской помощью. Первой задачей врача в лечении ОКС является именно обезболивание, по адекватности которого и судят о стабилизации состояния больного. Для лечения боли при ОКС используются сочетание *наркотических анальгетиков* (НА), *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВС), нитратов – внутривенно и парентерально, кардиоселективных адреноблокаторов, антагонистов Са каналов,

антикоагулянтов и дезагрегантов [11]. Однако, встречаются пациенты, у которых ангинозные приступы возникают даже на фоне совместного применения вышеуказанных лекарственных средств. В качестве помощи при таком рефрактерном болевом синдроме ряд авторов предлагает использовать высокую грудную эпидуральную аналгезию (ЭА).

Разработка патогенетически обоснованных методов купирования или уменьшения проявлений эмоционально-болевого синдрома является одной из важных первоочередных задач терапии ОКС. Эффективное обезболивание в первые часы развития ОКС способно разомкнуть порочный круг повреждающих эффектов стресс-реакции. При этом необходимо добиться быстрого, полного и длительного обезболивания, что делает этот вид терапии важнейшим и первоочередным мероприятием в терапии нестабильной стенокардии и профилактике развития инфаркта миокарда. Учитывая, что в формировании болевого синдрома принимают участие различные патофизиологические механизмы, его лечение должно носить комплексный характер. Необходимо одновременное воздействие, как на очаг ишемии, так и пути проведения и восприятия боли [26].

По мнению А.П. Голикова, обезболивание при стенокардии должно отвечать следующим требованиям: обладать выраженным и продолжительным анальгетическим эффектом; не угнетать функцию внешнего дыхания; не нарушать гемодинамику; улучшать или не ухудшать коронарное кровообращение; обладать седативным эффектом [2]. К сожалению, имеющиеся в настоящее время препараты не полностью удовлетворяют вышеперечисленным требованиям. Традиционная терапия ангинозного приступа при ОКС, в первую очередь, предусматривает применение морфина и его аналогов. Морфин обладает выраженным анальгетическим свойством, вызывает чувство эйфории, снижает психическое напряжение, устраняет страх и тревогу. Однако у значительной части больных с первых минут развития ИМ формируется выраженный болевой синдром, который сохраняется до 12 часов, несмотря на неоднократное введение наркотических средств [2]. По данным ряда авторов полное обезболивание с помощью терапевтических доз наркотических средств достигается примерно в 15-30%, неполное - в 40-60% случаев. Усиление анальгетического действия морфина и фентанила нейролептическими препаратами (дроперидол, галоперидол) даёт возможность получить полный обезболивающий эффект у 40-60% больных ИМ [7,13]. Очень часто требуется повторное введение наркотических препаратов, что приводит в 20-30% случаев к нежелательным реакциям со стороны дыхания и кровообращения [2,16].

Известным побочным действием всех наркотических аналгетиков является их способность угнетать дыхание [6,8]. Это свойство у морфина выражено особенно значительно, что существенно важно для больных ИМ, так как применение морфина нередко начинается уже на фоне относительной вентиляционной недостаточности, которая обусловлена у данных больных нарушением кровообращения в малом круге [2]. Повторное введение морфина ещё в большей степени приводит к угнетению дыхания, незначительно увеличивая степень аналгезии [7]. Наркотическим анальгетикам присущи отрицательные гемодинамические эффекты, обусловленные повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (брадикардия), снижением минутного объёма кровообращения и появлением электрической нестабильности миокарда [6]. Другие известные побочные эффекты морфина (усиление активности рвотного центра, повышение тонуса гладкой мускулатуры) не приводят к существенным нарушениям жизненно важных функций организма, но субъективно отягощают для больных течение заболевания. Для уменьшения указанных побочных эффектов применяются комбинации морфина с холинолитиками, нейролептиками, антигистаминными препаратами.

Последние успехи в изучении механизмов развития аналгезии, в частности открытие эндогенных опиатов (энкефалинов и эндорфинов), привели к синтезу нового поколения синтетических аналгетиков, которые обладают агонист-антагонистическими свойствами по отношению к опиатным рецепторам [6]. К ним относится бупренорфин, пентазоцин, налбуфин, марадол. Механизм действия этих препаратов сложный. С одной стороны, они связываются с опиатными рецепторами, проявляя морфиноподобные свойства. С другой стороны, они являются антагонистами, нейтрализуя анальгетический эффект ранее применявшихся наркотиков. По анальгетическому эффекту эти препараты превосходят традиционные опиаты и вызывают менее выраженные побочные осложнения со стороны дыхания и кровообращения. Эти опиаты обладают низким наркогенным потенциалом, при увеличении дозы количество побочных осложнений не увеличивается. Отмечена эффективность налбуфина и марадола у больных ИМ на догоспитальном этапе. Однако эти препараты увеличивают потребление кислорода миокардом (повышают артериальное давление в малом круге кровообращения, увеличивают ЧСС) [6]. Недостатком этих аналгетиков является небольшой диапазон между анальгетическими дозами и дозами, вызывающими психические расстройства (головокружение, возбуждение, галлюцинации), что ограничивает их широкое применение в клинике [7]. Учитывая отсутствие седативного эффекта, необходимо сочетать их с седативными средствами (реланиум, седуксен). В доступной литературе нет данных, посвящённых глубокой сравнительной оценке этих препаратов с традиционными опиатами. Требуют уточнения вопросы методики обезболивания и определения показаний к назначению этих анальгетиков.

Для купирования болевого синдрома у больных ИМ применяют оксибутират натрия. В зависимости от выбранной дозы препарат может оказывать седативное и анальгезирующее действие, вызывать сон и наркоз. Оксибутират натрия практически не оказывает токсического действия на организм, обладает антигипоксическим и антистрессовым эффектом [2]. Отмечен высокий обезболивающий эффект препарата при ангинальных болях, что позволяет добиться полного обезболивания в 83,3% наблюдений при внутривенном введении в дозе 90 мг/кг. Однако при назначении анальгетической дозы этого препарата часто появляются побочные эффекты (тризм жевательных мышц, нарушение дыхания, мышечные судороги), которые проходят при введении барбитуратов, малых транквилизаторов [7]. Из ингаляционных анестетиков с целью обезболивания ОКС применяют закись азота. К достоинствам этой аналгезии можно отнести управляемость обезболивания, а важнейшим недостатком является медленное насыщение и необходимость в высоких концентрациях анестетика для достижения достаточного анальгетического эффекта, которые могут привести к гипоксии [2].

Появились отечественные публикации по использованию инертного газа ксенона в качестве анестетика, что позволяет надеяться на перспективность его использования в кардиологии. Исследованиями  $\Lambda$ .Ю. Корниенко выявлено хорошее качество анестезии при использовании ксенона в

общей хирургии. Отмечено отсутствие выраженных кардиодепрессивных и токсических воздействий ксенона на организм в целом. По мнению автора, ксенон представляется наиболее перспективным анестетиком XXI века [5]. Однако требуются дальнейшие углублённые исследования возможности его использования в кардиологии.

В последние годы постоянно повышается интерес к новым нетрадиционным методам лечения болей различного генеза [14]. Для обезболивания ОКС применяется транскраниальная электростимуляция (ТЭС) и эпидуральная электрическая стимуляция спинного мозга (ССМ). В остром периоде ИМ применение ТЭС эффективно купирует остаточные проявления боли, благотворно влияет на репаративные процессы в миокарде [14].

Одним из механизмов развития аналгезии при ТЭС является активация эндорфинных структур антиноцицептивной системы. Однако этот метод обезболивания пока не нашёл широкого применения в неотложной кардиологии. Благодаря эпидуральной электрической стимуляции спинного мозга достигается эффективное обезболивание рефрактерной к медикаментозному лечению стенокардии [14]. ССМ оказывает противоишемический эффект благодаря уменьшению потребления кислорода миокардом, увеличению коронарного кровотока. Немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что примерно в 80% случаев с помощью ССМ достигается длительный лечебный эффект: уменьшается суточное потребление нитроглицерина, увеличивается физическая активность, улучшается качество жизни. Несмотря на разнообразие аналгетиков, идеального средства для обезболивания острого коронарного синдрома в настоящее время не существует.

В последние годы широко используется способ локального транскутанного (чрезкожного) введения лекарственных препаратов. Используются технологии, повышающие транскутанную проницаемость лекарственных препаратов, например, лазерофорез, под которым понимается способ проведения сложных биологически активных веществ во внутренние среды организма при помощи лазерного излучения низкой интенсивности через активацию трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ [27]. Для улучшения чрезкожной проницаемости методика лазерофореза была усовершенствована предварительной ионизацией биологически активных веществ с электростимуляцией тканей в зоне аппликации. При этом лазерное излучение подготавливает мембраны клеток к активному транспорту, улучшает микроциркуляцию крови и лимфы в сосудах, а электрические импульсы активизируют сократительную способность скелетной мускулатуры.

В качестве анальгетика используется близкий по структуре к человеческому меланину – растительный, или фитомеланин. Меланины катализируют биохимические процессы, обладают ионообменными свойствами, выполняют транспортную функцию, беспрепятственно преодолевают гематоэнцефалический барьер, способны нейтрализовать действие канцерогенов, уменьшать накопление радионуклидов в организме и снижать метаболическую активность химических агентов, могут использоваться в качестве антиоксидантов, иммуномодуляторов, фотопротекторов, универсальных антидотов [28]. Для препарата «Астромеланин», полученного из мутантного штамма 1-365 антарктических черных дрожжей Nadsoniella nigra [29] описан анальгезирующий эффект при болях различного происхождения.

Исследования показали эффективность анальгезии фитомеланином при болевом синдроме в том числе при

стенокардии напряжения [30-33].

Шагом вперёд в купировании острых и хронических болей следует признать регионарное обезболивание, когда опиаты вводят в эпидуральное или субарахноидальное пространство, где они действуют непосредственно на нейрональные системы спинного мозга, участвующие в формировании болевого потока импульсов. Лёгкость спинального (эпидурального и субарахноидального) введения и сравнительно хорошее соотношение между преимуществами и факторами риска (максимальная аналгезия при слабом побочном действии) сделали эти методы оптимальными в преодолении послеоперационной и хронической боли. Необычно быстрое внедрение и распространение нового метода аналгезии во многом обусловлено преимуществами, которые обеспечивают возможность создания высокой концентрации опиатов на рецепторах ноцицептивных путей спинного мозга при значительном уменьшении их дозы, а значит и побочных эффектов [7,19]. В отличие от локальных анестетиков, аналгезия, вызванная опиоидами не вызывает моторную блокаду, оказывает умеренное влияние на симпатическую иннервацию, являясь идеальным средством у больных с нестабильной деятельностью сердечно-сосудистой системы. Имеются различия в механизмах развития регионарной аналгезии при эпидуральном введении местных аналгетиков и наркотических аналгетиков [8,19]. При эпидуральном введении местных анестетиков (лидокаин, тримекаин, бупивикаин) происходит блокада дорзальных и вентральных корешков спинного мозга и паравертебральных ганглиев. При невральной блокаде в верхнегрудном отделе (Th1-Th5) достигается фармакологическая денервация сердца с выключением как афферентных, так и эфферентных импульсаций. Вследствие угнетения симпатической иннервации и расширения периферических сосудов ниже уровня блокады у 20% больных наблюдается возникновение артериальной гипотензии, уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса [1].

В последние годы появились отдельные сообщения о применении торакальной эпидуральной аналгезии (ЭА) местными анестетиками и наркотическими аналгетиками для купирования болевого синдрома и лечении ишемии у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда [1,9,18,21,25]. Болюсное или постоянное эпидуральное введение бупивикаина на уровне Th3-Th5 способствовало эффективному купированию стенокардии, значительно уменьшало суточное потребление нитроглицерина, оказывало противоишемический эффект, повышало толерантность к физической нагрузке [18,21]. В другом исследовании [24] выполнялось 48-ми часовое холтеровское мониторирование ЭКГ у 20-ти больных с нестабильной стенокардией, у которых ЭА привела к достоверному снижению количества эпизодов ишемии по сравнению с традиционной терапией. Начало аналгезии обычно наступает через 5 минут, полный эффект достигается у всех больных через 15-20 мин. Длительность обезболивания однократной дозы анестетика наблюдалась от 40 минут до 4 часов. При необходимости катетер в эпидуральном пространстве оставался до 90 суток.

У больных нестабильной стенокардией противоишемический эффект обусловлен уменьшением потребления кислорода миокардом вследствие урежения ритма, умеренного снижения артериального давления и сердечного выброса, улучшения диастолической функции левого желудочка [24]. Исследовался эффект регионарной симпатической блокады сердца посредством эпидуральной аналгезии на уровне Th1-Th6 у больных тяжёлым заболеванием коронарных артерий. ЭА значительно увеличивала диаметр

стенозированных артерий, но не влияла на нестенозированные сегменты коронарной артерии (по данным коронарографии) и не вызывала дилатацию мелких коронарных сосудов. Авторы делают вывод, что отмеченное расширение стенозированных сегментов крупных коронарных артерий без изменения тонуса коронарных сосудов позволяет использовать ЭА для снятия боли и лечения тяжелой стенокардии. В последние годы с целью интра- и послеоперационного обезболивания, прошёл широкую клиническую апробацию новый местный анестетик - наропин (ропивакаина гидрохлорид, №014458/01-2002 «AstraZeneca», Швеция). Наропин относится к группе амидных местных анестетиков, особенностью этого препарата является управляемость и предсказуемость. В дозе 2 мг/мл препарат оказывает только сенсорный блок и применяется с целью длительного эпидурального обезболивания, в дозе 7,5 мг/мл моторный блок и применяется для интраоперационного обезболивания, при этом наблюдается высокое качество обезболивания [4]. По сравнению с лидокаином, бупивикаином, наропин обладает минимальным кардиотоксическим эффектом. Появились отдельные сообщения об эпидуральном обезболивании наропином у больных ОКС [9]. У 8 больных НС эпидуральное введение наропина со скоростью 20-60 мг/час способствовало суточному уменьшению эпизодов стенокардии, при этом существенное изменение показателей центральной и периферической гемодинамики не наблюдалось [9]. В другой работе дооперационное эпидуральное введение наропина существенно снижало количество ангинозных приступов, способствовало снижению тяжести сердечной недостаточности, позволило избежать баллонной контрпульсации, случаев возникновения ИМ [18]. Однако ЭА местными анестетиками опасна у больных ИБС с исходной гипотонией, брадикардией, низким сердечным выбросом, т.к. возможно усугубление гемодинамических нарушений из-за фармакологической денервации сердца. Второй недостаток этих препаратов - непродолжительность обезболивающего эффекта.

Основным осложнением ЭА местными анестетиками при неправильной технике выполнения является попадание анестетика в субдуральное пространство, что приводит к чрезмерному снижению артериального давления и нарушению дыхания. Недостатки ЭА значительно уменьшаются при замене местных анестетиков наркотическими аналгетиками. Наркотические аналгетики (морфин, фентанил), введённые эпидурально, диффундируют через твёрдую мозговую оболочку к спинному мозгу и на уровне задних рогов связываются с опиатными рецепторами, блокируя только сенсорную (болевую) афферентацию. Как следствие, они вызывают длительную, мощную сегментарную аналгезию без значительных нарушений симпатической иннервации и двигательной активности [8]. Дополнительный обезболивающий эффект при этом обеспечивается и через воздействие на центральную нервную систему. Путём трансдуральной и сосудистой диффузии наркотик в большей концентрации, чем при внутривенном или внутримышечном введении, проникает непосредственно в головной мозг, где взаимодействует с опиоидными рецепторами на уровне ретикулярной формации, ствола мозга, среднего мозга и неспецифических ядер таламуса, тем самым проявляется центральный механизм обезболивания и антистрессорный эффект НА [8]. Несмотря на то, что при эпидуральном введении морфина пик концентрации в ликворе достигается через 60-75 минут, эффект обезболивания продолжается до 16 часов, тогда как при внутривенном способе введения

обезболивание длится только в среднем 2-3 часа. Морфин, обладая низкой растворимостью в липидах, медленно диффундирует через твёрдую мозговую оболочку, но хорошо растворяется в водной среде спинномозговой жидкости (СМЖ). В СМЖ создаётся депо гидрофильного опиоида, которое удерживает связывание опиоидных рецепторов длительное время. Поэтому и аналгезия в таких случаях бывает более пролонгированной, чем при применении липофильных опиоидов [18]. Дальнейшая миграция морфина в ростральном направлении приводит к распространению аналгезии и накоплению препарата в головном мозге [8]. Однако введение эпидурально больших доз морфина приводит к созданию значительной концентрации опиоида в продолговатом мозге, что может вызвать депрессию дыхания, появление тошноты и другие осложнения [7]. Липофильные опиоиды (фентанил и его аналоги) быстро диффундируют через твёрдую мозговую оболочку и поступают в область задних рогов, при этом концентрация их в СМЖ очень низкая. Благодаря этим свойствам развивается быстрая, но непродолжительная аналгезия, меньше угнетается дыхание [8]. После эпидурального введения морфина анальгетический эффект начинает развиваться через 10-20 мин, максимально - через 30-60 мин; длительность обезболивания при дозе морфина 2-4 мг – 8-12 ч, 5-10 мг – 16-30 ч [19]. При ЭА фентанилом начало обезболивания проявляется через 5 мин, полное - через 10-20 мин, длительность обезболивания – 3-5 часов.

Наиболее опасным осложнением является угнетение дыхания, которое развивается в первые 30-60 мин (ранняя депрессия) или спустя 4-12 ч (поздняя депрессия) после введения опиатов в эпидуральное пространство (ЭП) [7]. Угнетение дыхания после ЭА, как правило, наблюдается тогда, когда имеет место воздействие каких-то усугубляющих состояние больного моментов: одновременное введение наркотических и седативных препаратов, резкое ухудшение общего состояния больного. Причиной позднего угнетения дыхания является действие опиатов на дыхательный центр продолговатого мозга [7,8]. Транзиторное расстройство мочеиспускания при ЭА наркотическими аналгетиками встречается в 15-20% случаев. Возникновение тошноты и рвоты после эпидурального введения морфина наблюдается в 22% случаев, тогда как при традиционном введении – в 57% случаев. Кожный зуд является достаточно частым (примерно у 50% больных) проявлением действия при спинальном введении опиоидов. Для устранения этих осложнений применяют малые дозы налоксона (0,04-0,1 мг), дроперидол, метоклопрамид, антигистаминные препараты [8]. По данным В.И. Сачкова и соавт. у больных ИМ эпидуральное введение морфина в дозе 2 мг на уровне Th4-Th5 вызывало уменьшение боли через 3 мин, а через 20-30 мин наступала полная аналгезия. Однако эта доза только в половине случаев полностью купировала болевой синдром, что потребовало повторного введения морфина в первоначальной дозе, а иногда повторную дозу проходилось увеличивать в два раза. При введении морфина в дозе 4 мг болевой синдром купировался полностью у всех больных, длительность аналгезии под влиянием однократной дозы эпидурально составляла в среднем 10 ч. На высоте обезболивающего эффекта больные успокаивались, засыпали, нормализовались показатели гемодинамики и внешнего дыхания: умеренно снижались частота сердечных сокращений и артериальное давление, центральное венозное давление (ЦВД), повышались жизненная ёмкость и дыхательный объем легких, значительно снижались метаболический ацидоз и ги-

поксия [15]. По данным других авторов, методика длительной ЭА морфином, в первоначальной дозе 4 мг, далее 2,5 мг через 12 часов на протяжении первых 7 суток ИМ, в 94% случаев полностью и длительно купировала болевой синдром, улучшала клиническое течение заболевания [3]. Кроме обезболивающего эффекта, изучалось влияние ЭА морфином на формирование ИМ. Применение ЭА в сочетании с инфузией нитроглицерина, способствовало ранней стабилизации размеров ИМ. Регионарное обезболивание обладало выраженным противоишемическим эффектом, ограничивало очаг некроза, уменьшало случаи рецидива заболевания. Во время проведения ЭА у 18% больных ИМ наблюдалась транзиторная задержка мочи, у 16% - кожный зуд [3]. При проведении пункции эпидурального пространства возможен прокол твёрдой мозговой оболочки, о чем можно судить по истечению ликвора из просвета иглы. Головные боли вследствие истечения ликвора через прокол в твёрдой мозговой оболочке в верхнегрудном отделе возникают редко, так как градиент гидростатического давления между полостью черепа и этим отделом спинного мозга невелик [8]. Отмечаются также воспаление кожи и подкожной клетчатки у места входа катетера, развитие эпидуральной гематомы (ЭГ) у пациентов, которые получают большие дозы антикоагулянтов и дезагрегантов. Если диагностировано подобное осложнение, то необходима неотложная операция декомпрессии, выполненная не позднее 12 ч после появления симптомов, которая позволяет восстановить возникшие нарушения [8]. Для предотвращения развития эпидуральных гематом, гепаринотерапию необходимо начинать через час после постановки эпидурального катетера. Редким осложнением ЭА является развитие фиброза эпидурального пространства при длительной катетеризации. Зачастую фиброз развивается уже спустя 3 недели после установки катетера [8]. Вероятно, самым серьёзным осложнением ЭА при ОКС является развитие ЭГ, тем более, что все пациенты получают большие дозы антикоагулянтов и дезагрегантов. ЭГ обычно проявляется крайне сильными, мучительными болями в месте пункции. Вслед за этим развивается параплегия, вызванная сдавлением спинного мозга свернувшейся кровью. Если диагностировано подобное осложнение, то неотложная операция декомпрессии, выполненная не позднее 12 ч после появления симптомов, позволяет восстановить возникшие нарушения [8]. Очевидно, что развитие ЭГ у больного с ОКС может привести не просто к тяжёлым последствиям, а к летальному исходу. Риск нейрохирургической операции также очень высок.

В литературе приводятся данные исследований о проведении поясничной эпидуральной и спинальной анестезии - анальгезии на фоне антикоагулянтной терапии. При обзоре 75000 случаев эпидуральной анестезии, описано 8 эпизодов возникновения ЭГ. У 7 из 8 больных имела место травма во время пункции, либо после катетеризации им внутривенно вводили гепарин. Из 12 сообщений об ЭГ, опубликованных в последние годы, в 10 случаях антикоагулянты назначали после установки эпидурального катетера, а у одного больного с острой миелоидной реакцией отмечалась тромбоцитопения [8]. Приводятся данные 7 случаев развития спинальной гематомы у 342 больных, получавших антикоагулянты и длительную спинальную анестезию. Факторами риска развития ЭГ и спинальной гематомы определены терапия аспирином, введение антикоагулянтов не позднее одного часа после катетеризации ЭП и травматическая пункция или катетеризация ЭП [4].

В то же время в книге Моргана-младшего приводятся многочисленные литературные данные о безопасности ЭА на фоне антикоагулянтной терапии. Так анализ применения ЭА у 3164 пациентов, оперированных на сосудах с использованием эпидуральной анестезии и получавших гепарин внутривенно, не обнаружил случаев развития ЭГ. Показатели АЧТВ, ПТИ и число тромбоцитов перед операцией были нормальными у всех пациентов. Введение гепарина начинали во время операции с дозы 75 ЕД/кг с последующей внутривенной инфузией до дозы 1000 ЕД/кг. При этом АЧТВ возрастало до 100 секунд и выше. Эпидуральные катетеры извлекали после окончания операции на высоте действия антикоагулянтов. Тяжёлых неврологических осложнений не наблюдалось [8].

Имеются сообщения о безопасности проведении верхнегрудной ЭА (опиоидами и бупивакаином) при операциях АКШ [4]. Несмотря на системную гепаринизацию, случаев возникновения ЭГ не обнаружено [15,18,21]. При этом, всем больным отменялась инфузия гепарина за несколько часов до катетеризации эпидурального пространства. Gramling-Babb P et al. [21] продемонстрировали в своём исследовании минимальный риск развития спинальной гематомы при приёме аспирина. Очевидно, отмена гепарина, малотравматичная пункция эпидурального пространства и отсутствие выраженных нарушений коагуляции позволят избежать ЭГ при ОКС. Интересным фактом является отсутствие возобновления ангинозных приступов после отмены гепарина при ЭА. Существуют работы, демонстрирующие возобновление болей при НС после отмены внутривенной инфузии гепарина. Отсутствие такого нежелательного феномена при проведении ЭА К. Olausson et al. [24] объясняют двояко. Во-первых, было доказано, что приём аспирина при отмене гепарина предотвращает активацию НС. Во-вторых, можно предположить, что ЭА оказывает некоторые благоприятные воздействия на систему гемостаза при ОКС (например угнетает активацию тромбоцитов). В литературе имеются данные, демонстрирующие активацию свёртывающей системы крови и повышение активности тромбоцитов у больных ОКС при эмоциональном стрессе [20]. Уже упоминалось, что ЭА снижает выброс катехоламинов во время операции АКШ. Вероятно, снижением выброса адреналина, норадреналина и глюкокортикоидов можно объяснить благоприятное влияние ЭА на свёртывающую систему крови и тромбоциты. Существуют работы, демонстрирующие антитромботический эффект грудной и поясничной эпидуральной анестезии и их угнетающее действие на тромбоциты в кардиохирургии [4] и травматологии [8].

Таким образом, ЭА на грудном уровне при стенокардии оказывает выраженное анальгетическое, противоишемическое действие, обладает лечебным действием, при этом не вызывает серьёзных побочных эффектов при строгом соблюдении методики её проведения. Учитывая выраженность и стойкий характер болевого синдрома в первые часы развития ИМ и случаи неэффективности традиционного обезболивания у больных, которым системный тромболизис не проводится, ЭА является обоснованным методом обезболивания у больных с ОКС и ИМ.

Следует признать, что одной из главных предпосылок успеха борьбы с ангинозной болью является понимание основных закономерностей боли, возникающей у больных с поражением коронарных сосудов и умение рационально использовать имеющиеся на сегодняшний день в арсенале врача препараты. Осознавая, что одним из эффективных

методов обезболивания является регионарная блокада местными анестетиками с опиатами, представляет перспективу возможность широкого практического использования ЭА у кардиологических больных и в целом может способствовать улучшению результатов лечения больных ИБС.

#### Литература

- 1. Аквилар X. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Пер. с англ. Ред. Недашковский Э.Р., 1997. С. 83–91.
- 2. Голиков А.П. Боль и обезболивание в неотложной кардиологии // Тер.арх. 1994. №10. С. 6–9.
- 3. Дзизинский А.А., Тумак В.Н., Бидагиев В.Б. Применение пролонгированной морфинной эпидуральной аналгезии для купирования болевого синдрома у больных с острым инфарктом миокарда // Анестезиология и реаниматология. 1991. № 5. С. 43–45.
- 4. Диасамидзе К.Э. Высокая грудная эпидуральная анестезия в комплексе анестезиологического обеспечения больных кардиохирургического профиля: Дисс... д-ра мед. наук. М., 2012. 347 с.
- 5. Корниенко Л.Ю. Ксеноновый наркоз и его влияние на основные функции организма (клинико-экспериментальное исследование): Дисс... д-ра мед. наук. М., 1999. 200 с.
- 6. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакология острой боли. М., 1998. 184 с.
- 7. Михайлович В.А. Болевой синдром / Под. ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатова. Л: Медицина, 1990. 334 с.
- 8. Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: книга 2-я. Пер. с англ. М.-СПб.: Издательство БИНОМ Невский Диалект, 2000. 366 с.
- 9. Никифоров Ю.В. Регионарная анестезия и лечение боли под ред. А.М.Овечкина, С.И. Ситкина. Москва-Тверь, 2004. С. 214–217.
- 10. Послеоперационная боль. Руководство. Пер. с англ./ под ред. Ф. Майкла Ферранте, Тимоти Р. ВейдБонкора. М.: Медицина, 1998. 640 с.
- 11. Практическая кардиология. В 2 т. Т. 1 / Сост. и под ред. В.В. Горбачева. Мн.: Выш. шк., 1997. 336 с.
- 12. Проворотов В.М., Барташевич Б.И., Усков В.М. Обезболивание при инфаркте миокарда // Российский кардиологический журнал. 2000. №3. С. 60–64.
- 13. Рускин В.В. Неотложная кардиология. СПб.: Невский диаслект, 1998. 451 с.
- 14. Рычкова С.В., Александрова В.А. Транскраниальная электростимуляция энфинных структур мозга как новый немедикаментозный способ лечения // Международные медицинские обзоры. 1994. Т. 2. № 1. С. 20–24.
- 15. Длительная перидуральная анальгезия морфином в остром периоде инфаркта миокарда / Сачков В.И., Сухонощенко  $\Lambda$ .М., Абрамов Ю.Б. [и др.] // Кардиология. 1985. Т. 25. № 9. С. 80–83.
  - 16. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М., 1998. 397 с.
- 17. Revascularization during acute myocardial infarction: risks and benefits revisited / Albes J.M., Gross M., Franke U., [et al.] //Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 102–108.
- 18. Blomberg S., Emanuelsson H., Rikster S.E. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris // Anesth. Analg. 1989. Vol. 69. P. 558–600.
- 19. Butterworth J. Local anesthetics pharmacology and clinical use // Anesth. Analg. 2002. Vol. 94. № 3. P. 22–26.
- 20. Coutts J.F., Redwood S.R., Rhodes A. Acute coronary syndromes. Yearbook of intensive care and emergency medi-

- cine, 2003. 218 p.
- 21. Gramling-Babb P., Miller M.J., Reeves ST., Roy R.S., Zile M.L. Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: initial clinical experience // Am. Heart J. 1997. Vol. 133. №6. P. 648–655.
- 22. Surgical management of unstable patients in the evolving phase of acute myocardial infarction / Hirose H., Amano A., Yoshida S. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 425–428.
- 23. Loick H., Ten-ling A., Tyden H. Thoracic epidural anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery: effects on ventilation perfusion relationships. // J.Cardiothorac. Vase. Anesth. 1999. Vol. 13. P. 285–264.
- 24. Olausson K., Magnusdottir H., Lurie L. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 2178–2182.
- 25. Overdyk F.J., Gramling-Babb P., Handy J.R. Thoracic epidural anesthesia as the last option for treating angina in a patient before coronary artery bypass surgery // Anesthesia and Analgesia. 1997. Vol. 84. P. 213–215.
- 26. Котов А.В., Вебер В.Р. Лосева Т.Н., Бунина Т.П. Системные механизмы боли и противоболевой защиты: учебное пособие. Великий Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2013. 99 с.
- 27. Фитолазерофорез в лечении заболеваний внутренних органов. Учебное пособие / А.А. Хадарцев [и др.]. Тула: Тульский полиграфист, 2001. 26 с.
- 28 Беляева Е.А., Хадарцев А.А. Системный подход к реабилитации пациентов с остеопорозом // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9. №1. С. 13–17.
- 29.  $\varLambda$ ях С.П., Булгак М.Л., Исаев А.Г. Астромеланин. М., 2008.
- 30. Беляева Е.А., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Новая технология безопасной аналгетической терапии при осложненном остеопорозе // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №3. С. 122–125.
- 31. Исаева Н.М., Купеев В.Г., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Применение корреляционнорегрессионного анализа для исследования активности свободно-радикальных процессов под воздействием электромагнитного излучения, введения фитомеланина и стволовых клеток // ВНМТ. 2011. N2 4. С. 48–50
- 32. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 92–95
- 33. Наумова Э.М., Борисова О.Н., Олейникова М.М., Веневцева Ю.Л., Купеев В.Г. Фитотерапия препаратами китайской традиционной медицины // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 90–92.

#### References

- 1. Akvilar X. Aktual'nye problemy anesteziologii i reanimatologii. Per. s angl. Red. Nedashkovskiy E.R.; 1997. Russian.
- 2. Golikov AP. Bol' i obezbolivanie v neotlozhnoy kardiologii. Ter.arkh. 1994;10:6-9. Russian.
- 3. Dzizinskiy AA, Tumak VN, Bidagiev VB. Primenenie prolongirovannoy morfinnoy epidural'noy analgezii dlya kupirovaniya bolevogo sindroma u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda. Anesteziologiya i reanimatologiya. 1991;5:43-5. Russian.
- 4. Diasamidze KE. Vysokaya grudnaya epidural'naya anesteziya v komplekse anesteziologicheskogo obespecheniya bol'nykh

kardiokhirurgicheskogo profilya [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2012. Russian.

- 5. Kornienko LYu. Ksenonovyy narkoz i ego vliya-nie na osnovnye funktsii organizma (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1999. Russian.
- 6. Lebedeva RN, Nikoda VV. Farmakologiya ostroy boli. Moscow; 1998. Russian.
- 7. Mikhaylovich VA. Bolevoy sindrom / Pod. red. V.A. Mikhaylovicha, Yu.D. Ignatova. L.: Meditsina; 1990. Russian.
- 8. Morgan-ml Dzh, Mikhail MS. Klinicheskaya anesteziologiya: kniga 2-ya. Per. s angl. Moscow.-SPb.: Izdatel'stvo BINOM Nevskiy Dialekt; 2000. Russian.
- 9. Nikiforov YuV. Regionarnaya anesteziya i leche-nie boli pod red. A.M.Ovechkina, S.I. Sitkina, Moskva-Tver'; 2004. Russian.
- 10. Posleoperatsionnaya bol'. Rukovodstvo. Per. s angl./ pod red. F. Maykla Ferrante, Timoti R. VeydBonkora. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
- 11. Prakticheskaya kardiologiya. V 2 t. T. 1 / Sost. i pod red. V.V. Gorbacheva. Mn.: Vysh. shk.; 1997. Russian.
- 12. Provorotov VM, Bartashevich BI, Uskov VM. Obezbolivanie pri infarkte miokarda. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2000;3:60-4. Russian.
- 13. Ruskin VV. Neotlozhnaya kardiologiya. SPb.: Nevskiy diaslekt; 1998. Russian.
- 14. Rychkova SV, Aleksandrova VA. Transkranial'-naya elektrostimulyatsiya enfinnykh struktur mozga kak novyy nemedikamentoznyy sposob lecheniya. Mezhdunarodnye meditsinskie obzory. 1994;2(1):20-4. Russian.
- 15. Sachkov VI, Sukhonoshchenko LM, Abramov YuB, et al. Dlitel'naya peridural'naya anal'geziya morfinom v ostrom periode infarkta miokarda. Kardiologiya. 1985;25(9):80-3. Russian.
  - 16. Syrkin AL. Infarkt miokarda. Moscow, 1998. Russian.
- 17. Albes JM, Gross M, Franke U, et al. Revascularization during acute myocardial infarction: risks and benefits revisited. Ann. Thorac. Surg. 2002;74:102-8.
- 18. Blomberg S, Emanuelsson H, Rikster SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. Anesth. Analg. 1989;69:558-600.
- 19. Butterworth J. Local anesthetics pharmacology and clinical use. Anesth. Analg. 2002;94(3):22-6.
- 20. Coutts JF, Redwood SR, Rhodes A. Acute coronary syndromes. Yearbook of intensive care and emergency medicine: 2003.
- 21. Gramling-Babb P, Miller MJ, Reeves ST, Roy RS, Zile ML. Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: initial clinical experience. Am. Heart J. 1997;133(6):648-55.

- 22. Hirose H, Amano A, Yoshida S, et al. Surgical management of unstable patients in the evolving phase of acute myocardial infarction. Ann. Thorac. Surg. 2000;69:425-8.
- 23. Loick H, Ten-ling A, Tyden H. Thoracic epidural anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery: effects on ventilation perfusion relationships. J.Cardiothorac. Vase. Anesth. 1999;13:285-64.
- 24. Olausson K, Magnusdottir H, Lurie L. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. Circulation. 1997;96:2178-82.
- 25. Overdyk FJ, Gramling-Babb P, Handy JR. Thoracic epidural anesthesia as the last option for treating angina in a patient before coronary artery bypass surgery. Anesthesia and Analgesia. 1997;84:213-5.
- 26. Kotov AV, Veber VR, Loseva TN, Bunina TP. Sistemnye mekhanizmy boli i protivobolevoy zashchity: uchebnoe posobie. Velikiy Novgorod: NovGU im. Yaroslava Mudrogo; 2013. Russian.
- 27. Khadartsev AA, et al.Fitolazeroforez v lechenii zabolevaniy vnutrennikh organov. Uchebnoe posobie. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2001. Russian.
- 28 Belyaeva EA, Khadartsev AA. Sistemnyy podkhod k reabilitatsii patsientov s osteoporozom. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010;9(1):13-7. Russian
- 29. Lyakh SP, Bulgak ML, Isaev AG. Astromelanin. Moscow; 2008. Russian.
- 30. Belyaeva EA, Kupeev VG, Khadartsev AA. Novaya tekhnologiya bezopasnoy analgeticheskoy terapii pri oslozhnennom osteoporoze. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:122-5. Russian.
- 31. Isaeva NM, Kupeev VG, Savin EI, Subbotina TI, Yashin AA. Primenenie korrelyatsionno-regressionnogo analiza dlya issledovaniya aktivnosti svobodno-radikal'nykh protsessov pod vozdeystviem elektromagnit-nogo izlucheniya, vvedeniya fitomelanina i stvolovykh kle-tok // vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:48-50. Russian.
- 32. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatera v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:92-5. Russian.
- 33. Naumova EM, Borisova ON, Oleynikova MM, Venevtseva YuL, Kupeev VG. Fitoterapiya preparatami kitayskoy traditsionnoy meditsiny. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:90-2. Russian.

УДК: 616-002.4 DOI: 10.12737/5931

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУБСТАНЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН (обзор литературы)

О.В. ОЛЬШНИЦКАЯ", В.И. МАСЫЧЕВА", И.В. КРАВЧЕНКО", Т.С. НУРГОЖИН"", Ю.Э. РУСАК", А.Е. ГУЛЯЕВ"

\*БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический кожновенерологический диспансер», ул. Береговая, 70, г. Сургут, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Россия, 628403

"Институт медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п.Кольцово Новосибирского района Новосибирской области, Россия, 630559 ""Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры,

ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Россия, 628400

""Департамент организации и развития трансляционной медицины и долголетия ЧУ «Центр наук о жизни» АО Назарбаев Университет, проспект Кабанбай батыра,53, Астана, Республика Казахстан, 010000

**Аннотация.** В настоящее время значительное место в перечне уже используемых и разрабатываемых медицинских препаратов, с которыми связаны большие надежды, занимают препараты, полученные с помощью генной инженерии и современ-

### ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 181

ной биотехнологии. Действующим началом этих лекарств являются генно-инженерные препараты на основе субстанции цитокинов. В качестве абсолютно нового тренда в системе медикаментозной коррекции течения раневого процесса в последние годы проявилась тенденция использования фактора некроза опухоли.

Создание лекарственных форм для наружного применения, сочетающих в своём составе активные субстанции и вспомогательные вещества, направленно действующие на раневой процесс, является актуальной задачей, в решении которой одно из главных мест занимает местное лечение с использованием мазей, гелей и линиментов.

Проведенное в данной исследование статье позволяет в полной мере подтвердить сформулированную гипотезу о том, что «фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа или TNF-альфа) является важнейшим медиатором в процессе заживления раны, особенно при затяжных и хронических вариантах течения воспаления».

Здесь отметим, что одним из направлений при создании новых форм препаратов TNF-альфа является использование различных полимеров. Модифицированные полимерами ФНО-альфа активно изучаются, например, в Японии и Китае . Более того, в настоящее время во многих странах мира ведутся разработки и широкие исследования новых форм TNF-альфа с целью создания на их основе эффективных лекарственных средств нового поколения.

Ключевые слова: Цитокины, фактор некроза опухоли – альфа, раны кожи, репаративный процесс.

## THE USE OF SUBSTANCE OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA FOR THE CORRECTION OF THE HEALING PROCESS (LITERATURE REVIEW)

O.V. OLSHNITSKAYA\*, V.I. MASYCHEVA\*, I.V. KRAVCHENKO\*\*, T.S. NURGOZHIN\*\*\*, J.E. RUSAK\*\*, A.E. GULYAEV\*\*\*

\*BU Yugra Khanty-"Surgut clinical kozhnovenerologichesky dispensary" str. Coast, 70, Surgut, Tyumen region, Khanty-Mansi Autonomous Area - Yugra, Russia, 628403

\*\*Institute of Medical Biotechnology FBUN SRC VB "Vector", r.p.Koltsovo Novosibirsk region Novosibirsk Region, Russia, 630559

\*\*\*Surgut State University, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Str. Lenina. 1, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Russia, 628400

\*\*\*\*Department of organization and development of translational medicine and longevity NC "Life Sciences Center" JSC Nazarbayev University, Kabanbay knight, 53, Astana, Republic of Kazakhstan, 010000

Abstract. Currently a significant place in the list of already existing and developing medicines that are associated with high hopes, take drugs created through genetic engineering and modern biotechnology. The foundations of these drugs are genetically engineered drugs on the basis of the substance of cytokines. A new trend in the system of medical correction of the course of wound process in recent years is the use of tumor necrosis factor. Development of dosage forms for external use, combining the structure of the active substances and excipients, acting on the wound healing process is the actual problem, in which one of the main places is local treatment with ointments, gels and liniments. The research presented in this article allows to confirming the hypothesis that "the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha or TNF-alpha) is a key mediator in the process of wound healing, especially in protracted and chronic variants course of inflammation". The authors note that one of the directions in the creation of new forms of drugs TNF-alpha is the use of different polymers. Modified-polymers TNF-alpha are being actively studied, for example, in Japan and China. Currently, in many countries the development and extensive research on new forms of TNF-alpha are aimed at creation of effective new generation medications.

Key words: cytokines, tumour-alpha necrosis factor, wound of skin, reparative process.

Проблемные ситуации при лечении ран различной этиологии возникают довольно часто, можно считать, что это является распространённым явлением в хирургии, в конечном итоге эти проблемы проявляются в виде явно ощутимого бремени затрат здравоохранения и общества в целом [9]. Общая стоимость лечения пациентов с ранами, особенно хроническими и снижение качества их жизни трудно измеримы. Продолжающееся интенсивное исследование патогенеза раневого процесса в острых и хронических вариантах течения имеет своим следствием в последние 5-8 лет фокусирование внимания на роли цитокинов [10]. Стало понятно, что заживление раны – сложнейший биологический феномен, в котором участвуют не только клеточные элементы соединительной ткани, но и многочисленные факторы иммунной системы, в том числе и цитокины [11]. А использование в практической медицине новых сведений, полученных в этой области знаний в последние годы, позволяет надеяться на улучшение результатов лечения пациентов с данной патологией.

К настоящему времени, для терапии ран, ожогов и трофических язв предложено большое количество (более 1000) препаратов и методов лечения Создание лекарственных форм для наружного применения, сочетающих в своём составе активные субстанции и вспомогательные вещества, направленно действующие на раневой процесс, является

актуальной задачей, в решении которой одно из главных мест занимает местное лечение с использованием мазей, гелей и линиментов. Расширение познаний о закономерностях заживления язв привело к тому, что их лечение стали проводить дифференцированно в зависимости от глубины поражения, стадии раневого процесса, локализации поражения и от ряда других факторов [11,12].

Значительное место в перечне уже используемых и разрабатываемых медицинских препаратов, с которыми связаны большие надежды, занимают препараты, полученные с помощью генной инженерии и современной биотехнологии. Действующим началом этих лекарств являются генно-инженерные препараты на основе субстанции цитокинов. В качестве абсолютно нового тренда в системе медикаментозной коррекции течения раневого процесса в последние годы проявилась тенденция использования фактора некроза опухоли [13].

Следует указать, что вообще, среди цитокинов совершенно определённо выделяется фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа или TNF-альфа). Он, как известно, с одной стороны, является медиатором местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма, с другой, обеспечивает формирование защитных реакций организма против инфекционных агентов, обеспечивает разрушение опухолевых клеток, участвует в процессах вос-

становления тканей, сокращает время свёртывания крови и т.д. [14].

Исходно, позволим себе сформировать следующую гипотезу: ФНО-альфа (или TNF-альфа) является важнейшим медиатором в процессе заживления раны, особенно при затяжных и хронических вариантах течения воспаления, а регуляция активности этого фактора может обеспечить корректировку интенсивности заживления. Далее, в подтверждение данной гипотезы мы приведём некоторые фактические данные с обсуждением их прикладного значения.

TNF-альфа-опосредованные эффекты.

Несколько типов клеток, включая активированные макрофаги, нейтрофилы и кератиноциты производят TNF- $\alpha$ , и, в свою очередь, TNF- $\alpha$  опосредует различные виды деятельности в различных типах клеток. TNF- $\alpha$  действует через два различных типа клеточных рецепторов – TNF-Rp55 и TNF-Rp75 [15,16]. Было показано, что рецепторы p55 связаны с синтезом супероксиддисмутазы и цитотоксичностью, в то время как p75 рецепторы стимулируют пролиферацию тимоцитов и цитотоксических T-лимфоцитов [16].

Можно предполагать, что практически все типы клеток, участвующих в реализации раневого процесса подвергаются воздействию TNF-а, на всех этапах заживления ран. Так, во время воспалительной фазы TNF-а индуцирует синтез клеточных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и эндотелиальных клеток, что важно для миграции нейтрофилов и адгезии во время пролиферативной фазы, когда размножаются кератиноциты и их активность зависит от болеее раннего эффекта TNF-α [17]. Безусловно, что существуют очевидные сложности в понимании того, посредством каких механизмов TNF-α стимулирует пролиферацию эндотелиальных и ангиогенез в естественных условиях in vivo, но подавляет пролиферацию эндотелиальных in vitro [18]. Кроме того, при определённых условиях, TNF-α обладает способностью индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток [19].  $\mathsf{TNF} ext{-}lpha$  также, вероятно, участвует в реконструкции кожной поверхности, так как получены данные, что in vitro TNF-lphaспособен стимулировать пролиферацию кожных фибробластов [18]. Кроме того, TNF-lpha также влияет на выработку коллагена, поскольку in vitro TNF-lpha подавляет синтез коллагена в человеческих и мышиных фибробластах [19]. Но этот эффект подавления синтеза коллагена, кажется, регламентируется дозой, так TNF- $\alpha$  увеличивает синтез коллагена при местном применении у мышей в низких дозах. При более высоких дозах у мышей, TNF-а было показано, что синтез коллагена снижается [20].

Некоторые функции TNF- $\alpha$  могут быть опосредованы другими воспалительными цитокинами, как TNF- $\alpha$  способствует экспрессии интерлейкина-1 (IL-1), в фибробластах [21].

TNF-альфа и фазы альтерации и экссудации.

Некоторое понимание роли TNF и рецепторов TNF в фазах острого воспаления могут обеспечить работы на мышах с нокаутом рецептора TNF (TNF-Rp55). Интересно, что у этих нокаутных мышей (без рецептора TNF) по сравнению с диким типом, имеет место более быстрое закрытие ран и ускоренная реэпителизация. Кроме того, в ране было значительно меньше, нейтрофилов и макрофагов, был увеличен ангиогенез; повышен синтез коллагена, уменьшена экспрессии гена Е-селектина, молекул адгезии клеток и внутриклеточных молекул адгезии, снижена экспрессия гена IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , макрофагального воспалительного протеина-1 альфа и макрофагального воспалительного белка-2, а также увеличение экспрессии гена фактора роста соединительной ткани. Но все это относилось только к остро

протекающим раневым процессам, при хронически текущих ранах на фоне модели сахарного диабета нокаут рецептора TNF вызывал снижение регенерации [22].

TNF-альфа и фаза реэпителизации.

Как известно, реэпителизация имеет решающее значение для оптимального заживления ран. Незрелые кератиноциты продуцируют матрицы металлопротеаз и плазмина, а их миграцию контролирует TNF-альфа. Миграции эпителиальных клеток зависит от множества процессов, включая факторы роста, например, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста кератиноцитов (КGF или FGF-7), а также и собственно, TNF-альфа. Причём, недостаток фактора некроза опухоли или нокаут гена рецепторов TNF-альфа при хронических процессах имеет решающее значение, поскольку в этой ситуации нормальной реэпителизации не происходит [22,23].

TNF-альфа и продукция матрикса, ангиогенез.

Общепризнанно, что грануляционная ткань формируется ниже эпителия и состоит из воспалительных клеток, фибробластов и вновь образованных сосудов. Ангиогенез является жестко контролируемым процессом. Он характеризуется не только наличием эндогенных индукторов, но и ингибиторов, которые опосредуют снижение качества грануляционной ткани в ране. Среди выявленных эндогенных ингибиторов повторной васкуляризации находят тромбоспондин (TSP-1), IFN, IP-10, IL-12, IL-4 и в качестве тканевого ингибитора ММП – TNF-альфа [24]. Довольно точно можно утверждать, что чрезмерное количество провоспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа непосредственно связано с нарушениями течения воспалительного процесса особенно в хронических ранах. Известно, что TNF-альфа обеспечивает активацию металлопротеиназ (MMPs-2) в коже. В свою очередь, Установлено, что матрица металлопротеиназ участвует в ремоделировании при заживлении ран, ангиогенезе и метастазирование опухолей. Таким образом, связка MMPs- TNF регулирует очевидно интенсивность течения раневого процесса, время реконструкции и заживления ран.

TNF-альфа и фаза ремоделирования.

Фаза ремоделирования, в ходе которой синтезируется коллаген, также цитокин является цитокин-опосредованной. Хотя восстановленные ткани редко достигает своей первоначальной прочности, но эта фаза при восстановлении коллагена обеспечивает приемлемую альтернативу. Деградация фибриллярного коллагена и других белков матрицы управляется сериновыми протеазами и ММР под контролем цитокинов, в частности TNF-альфа. Нарушение баланса TNF-альфа может привести к избыточной или недостаточной деградации матрицы и последующего формирования рубца. Кроме того, TNF-альфа является естественным ингибитором эластазы и других протеаз серина (SLPI) [25].

TNF-альфа и макрофаги.

Сегодня считается твёрдо установленным, что заживление раны невозможно без функционирующих макрофагов [26]. Большая часть макрофагов происходит из моноцитов крови, дифференцировка и активация которых до макрофагов осуществляется в области раны. Привлекаемые хемотактическими раздражителями в виде бактериальных токсинов и дополнительной активацией со стороны нейтрофильных гранулоцитов, клетки мигрируют плотными рядами из циркулирующей крови в рану [27]. Среди цитокинов, продуцируемых макрофагами TNF-альфа описан в наибольшей степени и его роль довольно понятна [28], как регулятора уровня интенсивности собственно воспаления, а также пролиферации кератиноцитов и фибробластов.

Анализ вышеприведённых данных позволяет в полной мере подтвердить сформулированную гипотезу о том, что ФНО-альфа (TNF-альфа) является важнейшим медиатором в процессе заживления раны, особенно при затяжных и хронических вариантах течения воспаления».

В настоящее время данные об использовании TNFальфа для лечения ран, трофических язв незначительны и не однозначны. Поэтому чрезвычайно важно подобрать такой состав препарата TNF-альфа, который бы обеспечил ускорение репаративных процессов, очищение гнойных ран. Накопленный опыт о подходах к созданию новых вариантов противоопухолевых препаратов ФНО-альфа может быть использован для этих целей. Создание новой лекарственной формы ФНО-альфа для местного применения является одним из важных решений в осуществлении патогенетической терапии локализованного воспалительного процесса [1,4].

Уровень цитокинов в нормально заживающей ране меняется в зависимости от фазы заживления и необходим баланс цитокинов в ране, от которого зависят механические свойства внеклеточного матрикса и оптимальное заживление ран. Показано, что в ненормально и долгозаживающих ранах (от хронических ран до гипертрофических рубцов) дисбаланс TNF-альфа. Ингибирование TNF-альфа во время заживления ран приводит к ухудшению процесса заживления. Это объясняется тем, что отсутствие ФНО-альфа во время заживления ран потенцирует патотетез, медиируемый трансформирующим фактором роста. Локальное применение ФНО-альфа в течение первых 3 дней после получения ранения при резаных и огнестрельных ранах приводит к улучшению заживления ран [6,7].

Из приведенных данных следует, что TNF-альфа является необходимым фактором заживления ран, особенно в первой фазе. Локальное применение экзогенного TNF-альфа для заживления раны целесообразно с учетом характера раны и длительности протекающего процесса заживления [2,3,5].

Однако, в результате проведенных лабораторных исследований и 1-2 фаз клинических испытаний было установлено, что ФНО-альфа обладает высокой системной токсичностью для нормальных тканей в тех дозах ФНО-альфа, которые являются терапевтическими при лечении. Поэтому в настоящее время иследователи работают над созданием новых форм и способов применения TNF-альфа с целью снижения системной токсичности, повышения сродства ФНО-альфа к клеткам и тканям, увеличения терапевтического индекса. Большая часть экспериментов проводится по изучению противоопухолевых свойств новых форм препаратов, поскольку TNF-альфа имеет большой противоопухолевый потенциал [6-8].

Одним из направлений при создании новых форм препаратов TNF-альфа является использование различных полимеров. Модифицированные полимерами ФНО-альфа активно изучаются в Японии и Китае [7,8].

Литературные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время во многих странах мира ведутся разработки и широкие исследования новых форм TNF-альфа с целью создания на их основе эффективных лекарственных средств нового поколения.

### $\Lambda$ итература

- 1. Васютков В.Я., Проценко Н.В. Трофические язвы голени и стопы. М.: «Медицина», 1993. 160 с.
  - 2. Консервативное лечение больных с простромбоф-

- лембитическим синдромом (ПТФС), осложненными язвами. Местное лечение ран / Григорян Р.М., Блатун  $\Lambda$ .А., Зиганшина  $\Lambda$ .Е. [и др.]// Материалы Всесоюзной конференции М., 1991. С. 19–20.
- 3. Гуляев А.Е., Русак Ю.Э. Цитокины как регуляторы раневого процесса в дерме. Фундаментальные и клинические аспекты охраны здоровья на севере, 2010.
- 4. Современные возможности и перспективы местного медикаментозного лечения гнойных ран / Даценко Б.М., Блатун Л.А., Перцев И.М. [и др.] // Материалы Всесоюзной конференции. М., 1991. С. 20–23.
- 5. Котельников В.П. Раны и их лечение. М.: Знание, 1991. 64 с.
- 6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция // Иммунология. 1995. № 1. С. 4–7.
- 7. Шмелев В.А. Фактор некроза опухолей, тимозинальфа1 и интерферон-гамма-иммуномодулирующие, противоопухолевые и противоинфекционные цитокины. М., 2006
- 8. Nakano K., Abe S., Sohmura Y. // Int. J. Immunopharmacol. 1986. Vol.8. No.3. P. 347–355.
- 9. Leskovec N. K., Huljev D., Matoh M. Wounds in vascular and metabolic diseases. Acta Med Croatica. 2012. No 66. P. 93–97
- 10. Lawall H. Treatment of chronic wounds. Vasa. 2012. No 41(6). P. 396–409.
- 11. Gethin G. Understanding the inflammatory process in wound healing. Br J Community Nurs. 2012. P. 17-20.
- 12. Kiwanuka E., Junker J., Eriksson E. Harnessing growth factors to influence wound healing. Clin Plast Surg. 2012. No 39(3). P. 239–48.
- 13. Chodorowska G., Roguś-Skorupska D. Cutaneous wound healing // Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]. 2004. Vol. 59. No 2. P. 403–407.
- 14. Hérodin F., Drouet M. Cytokine-based treatment and new approaches // Clin Sci (Lond). 2005. No 33(10). P. 1071–1080
- 15. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing // Wound Repair Regen. 2008. No 16(5). P. 585–601.
- 16. Thomson A., Lotze (Eds.) M. The cytokine handbook. Academic Press. San Diego, 2003. P. 837–860.
- 17. Plichta J.K., Radek K.A. Sugar-coating wound repair: a review of TNF- $\alpha$  and dermatan sulfate in wound healing and their potential application in burn wounds // J Burn Care Res. 2012. No 33(3). P. 299–310.
- 18. Detmar, Orfanos C. E. Tumor necrosis factor-alpha inhibits cell proliferation and induces class II antigens and cell adhesion molecules in cultured normal human keratinocytes in vitro // Arch Dermatol Res. 1990. No 282. P. 238–245.
- 19. Frater-Schroder M., Risau W., Hallmann R., Gautschi P., Bohlen P. Tumor necrosis factor type alpha, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo // Proc Natl Acad Sci U S A. 1987. No 84. P. 5277–5281.
- 20. Polunovsky V.A., Wendt C.H., Ingbar D. ., Peterson M.S., Bitterman P.B. Induction of endothelial cell apoptosis by TNF alpha: modulation by inhibitors of protein synthesis // Exp Cell Res. 1994. No 214. P. 584-594.
- 21. Solis-Herruzo J.A., Brenner D.A., Chojkier M. Tumor necrosis factor alpha inhibits collagen gene transcription and collagen synthesis in cultured human fibroblasts // J Biol Chem. 1988. No 263. P. 5841–5845.
  - 22. Le J.M., Weinstein D., Gubler U., Vilcek J. Induction of

membrane-associated interleukin 1 by tumor necrosis factor in human fibroblasts // J Immunol. 1987. No 138. P. 2137–2142.

- 23. Mori R., Kondo T., Ohshima T., Ishida Y., Mukaida N. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration // FASEB J. 2002. No 16. P. 963–974.
- 24. Luger T., Schwarz T. Evidence for an epidermal cytokine network // J Invest Dermatol. 1990. No 95(6 Suppl). P. 100–104.
- 25. Neal M.S. Angiogenesis: is it the key to controlling the healing process? // J Wound Care. 2001. No 10(7). P. 281–287.
- 26. Pickart L. The TNF, tri-peptide GHK and tissue remodeling // J Biomater Sci Polym Ed. 2008. No 19(8). P. 969–988.
- 27. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration // Nature. 2008. No 453. P. 314–321.
- 28. Stout R.D., Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments // J Leukoc Biol. 2004. № 76. P. 509–513.

#### References

- 1. Vasyutkov VYa, Protsenko NV. Troficheskie yazvy goleni i stopy. Moscow: «Meditsina»; 1993. Russian.
- 2. Grigoryan RM, Blatun LA, Ziganshina LE, et al. Konservativnoe lechenie bol'nykh s prostromboflembiticheskim sindromom (PTFS), oslozhnennymi yazvami. Mestnoe lechenie ran. Materialy Vsesoyuznoy konferentsii M.; 1991. Russian.
- 3. Gulyaev AE, Rusak YuE. Tsitokiny kak regulyatory ranevogo protsessa v derme. Fundamental'nye i klinicheskie aspekty okhrany zdorov'ya na severe; 2010. Russian.
- 4. Datsenko BM, Blatun LA, Pertsev IM, et al. Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy mestnogo medikamentoznogo lecheniya gnoynykh ran. Materialy Vsesoyuznoy konferentsii. M.; 1991. Russian.
- 5. Kotel'nikov VP. Rany i ikh lechenie. Moscow: Znanie; 1991. Russian.
- 6. Koval'chuk LV, Gankovskaya LV. Immunotsitokiny i lokal'naya immunokorrektsiya. Immunologiya. 1995;1:4-7. Russian.
- 7. Shmelev VA. Faktor nekroza opukholey, timozin-al'fa1 i interferon-gamma-immunomoduliruyushchie, protivoopukholevye i protivoinfektsionnye tsitokiny. Moscow; 2006. Russian.
- 8. Nakano K, Abe S, Sohmura Y. Int. J. Immunopharmacol. 1986;8(3):347-55.
- 9. Leskovec NK, Huljev D, Matoh M. Wounds in vascular and metabolic diseases. Acta Med Croatica. 2012;66:93-7.
- $10.\ Lawall\ H.\ Treatment\ of\ chronic\ wounds.\ Vasa. 2012;41(6):396-409.$
- 11. Gethin G. Understanding the inflammatory process in wound healing. Br J Community Nurs. 2012:17-20.
- 12. Kiwanuka E, Junker J, Eriksson E. Harnessing growth factors to influence wound healing. Clin Plast Surg.

2012;39(3):239-48.

- 13. Chodorowska G, Roguś-Skorupska D. Cutaneous wound healing. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]. 2004;59(2):403-7.
- 14. Hérodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment and new approaches. Clin Sci (Lond). 2005;33(10):1071-80.
- 15. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Repair Regen. 2008;16(5):585-601.
- 16. Thomson A, Lotze (Eds.) M. The cytokine handbook. Academic Press. San Diego; 2003. Russian.
- 17. Plichta JK, Radek KA. Sugar-coating wound repair: a review of TNF- $\alpha$  and dermatan sulfate in wound healing and their potential application in burn wounds. J Burn Care Res. 2012;33(3):299-310.
- 18. Detmar, Orfanos CE. Tumor necrosis factor-alpha inhibits cell proliferation and induces class II antigens and cell adhesion molecules in cultured normal human keratinocytes in vitro. Arch Dermatol Res. 1990;282:238-45.
- 19. Frater-Schroder M, Risau W, Hallmann R, Gautschi P, Bohlen P. Tumor necrosis factor type alpha, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84:5277-81.
- 20. Polunovsky VA, Wendt CH, Ingbar D, Peterson MS, Bitterman PB. Induction of endothelial cell apoptosis by TNF alpha: modulation by inhibitors of protein synthesis. Exp Cell Res. 1994;214:584-94.
- 21. Solis-Herruzo JA, Brenner DA, Chojkier M. Tumor necrosis factor alpha inhibits collagen gene transcription and collagen synthesis in cultured human fibroblasts. J Biol Chem. 1988;263:5841-5.
- 22. Le JM, Weinstein D, Gubler U, Vilcek J. Induction of membrane-associated interleukin 1 by tumor necrosis factor in human fibroblasts. J Immunol. 1987;138:2137-42.
- 23. Mori R, Kondo T, Ohshima T, Ishida Y, Mukaida N. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. FASEB J. 2002;16:963-74.
- 24. Luger T, Schwarz T. Evidence for an epidermal cytokine network. J Invest Dermatol. 1990;95(6):100-4.
- 25. Neal MS. Angiogenesis: is it the key to controlling the healing process?. J Wound Care. 2001;10(7):281-7.
- 26. Pickart L. The TNF, tri-peptide GHK and tissue remodeling. J Biomater Sci Polym Ed. 2008;19(8):969-88.
- 27. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453:314-21.
- 28. Stout RD, Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. J Leukoc Biol. 2004;76:509-13.

УДК: 616.98:578.825.13]-02-07-08 DOI: 10.12737/5932

# ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (научный обзор)

Н.О. ТЮНЯЕВА, Л.В. СОФРОНОВА

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А.Вагнера, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614000, e-mail: <u>rector@psma.ru</u>

**Аннотация.** В представленном обзоре автором рассматривается современный взгляд на проблему инфекционного мононуклеоза. Отмечается, что данное заболевание является полиэтиологичным и вызывается различными лимфотропными инфекциями, чаще представителями семейства Herpesviridae. Описаны этиологические факторы, патогенез, наиболее типичная

## ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2014 – Т. 21, № 3 – С. 185

клиническая картина. Представлены клинико-лабораторные особенности в зависимости от вида возбудителя. Рассматриваются проблемы дифференциального диагноза с другими заболеваниями и возможные осложнения. Освещены современные проблемы диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза. Представлены различные точки зрения авторов на перечисленные проблемы.

По итогам статьи автором были сделаны следующие выводы:

- 1. инфекционный мононуклеоз представлен многообразием клинических проявлений, от бессимптомных форм до жизнеугрожающих состояний, может иметь хроническое течение и формировать контингент часто болеющих детей;
- 2. на основе использования только рутинных клинико-лабораторных методов обследования не всегда возможно можно диагностировать данное заболевание;
- 3. на сегодняшний день нет однозначного мнения по поводу терапии инфекционного мононуклеоза, четко не разработана диспансеризация;
- 4. в настоящее время нет сомнений в актуальности проблемы инфекционного мононуклеоза в педиатрической практике и необходимости его более глубокого изучения.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз; этиологические факторы; диагностика; лечение; дети; герпес – вирусы

#### INFECTIOUS MONONUCLEOSIS: ETIOLOGICAL FACTORS, DIAGNOSIS and TREATMENT PROBLEMS

#### N.O.TYUNYAEVA, L.V. SOFRONOVA

Perm State Academician E.A. Vagner Medical Academy, Petropavlovskaya str., 26, Perm, Russia, 614000, e-mail: rector@psma.ru

**Abstract.** The present review examines the modern view on the problem of infectious mononucleosis. It is noted that this disease is a polyetiological entity and is usually caused by various lymphotropic infections that are often representatives of the Herpesviridae family. Etiological factors, pathogenesis, and the most typical clinical manifestations are described. Clinical and laboratory features depending on the type of pathogen are presented. Differential diagnosis complications are discussed. The authors present comparative analysis of different approaches to this issue reported by other investigators. The authors have made the following conclusions:

- 1. Infectious mononucleosis presents a variety of clinical manifestations, from asymptomatic to life-threatening, can have a chronic course and form a contingent of sickly children.
- 2. On the basis of using only routine clinical and laboratory methods of examination, it doesn't always possible to diagnose the
- 3. Today there is no single opinion about the treatment infectious mononucleosis, are clearly not designed clinical examination doesn't clearly developed.
- 4. Currently, there is no doubt as to the urgency of the threat of infectious mononucleosis in pediatric practice and the need for more detailed study.

Key words: infectious mononucleosis, etiological factors, diagnosis, treatment, children; herpes viruses.

Инфекционный (ИM) монониклеоз мынрилогоитейгоп заболеванием, вызываемым различными лимфотропными инфекциями, представителями семейства Herpesviridae [8]. Среди всех заболеваний инфекционной этиологии на вирусные инфекции приходится около 80% [22]. За последние 10-15 лет стали прогрессировать вирусные заболевания, клинические проявления которых напрямую связаны с патологией иммунной системы, в первую очередь это относится к герпесвирусным инфекциям. Глобальное распространение герпесвирусной инфекции в популяции, частота хронического течения, наличие стертых и атипичных форм, сложности диагностики и терапии обуславливают актуальность проблемы изучения ИМ [5].

Впервые ИМ описан в 1884 году Н.Ф.Филатовым под названием идиопатическое поражение шейных желез, позднее в 1889 году немецким врачом Пфейффером, как железистая лихорадка. Термин «инфекционный мононуклеоз» был предложен Т. Sprunte и F. Evans в 1920 году (общепринятым стал после Международного съезда инфекционистов в 1961 году). После открытия возбудителя (1964 г.) появилось новое название болезни - «инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр» [41]. В настоящее время известно, что этиологическим фактором ИМ может быть не только вирус Эпштейна-Барр (вирус герпеса IV типа, ВЭБ), но и ряд других агентов. В соответствии с МКБ-10 различают ИМ, вызванный ВЭБ-инфекцией (В27.01); цитомегаловирусный (ЦМВ) ИМ (В27.1); ИМ другой

этиологии (В27.8), в первую очередь обусловленний другими герпесвирусами, а также хламидиями, токсоплазмами, аденовирусом и т.д. Кроме того, выделяют ИМ неуточненной этиологии (В27.9), в случаях, когда у пациентов с характерными клиническими проявлениями не удалось установить этиологический фактор. Если вопрос этиологии ИМ не оговаривается, то традиционно это заболевание связывают с ВЭБ-инфекцией [23,24].

Все 8 типов герпесвирусов объединяет способность оставаться неопределенно долгое время в организме человека в латентном состоянии, что связано с выработкой белков, блокирующих рецепторы I и II классов системы HLA. Это приводит к нарушению передачи сигналов, к пролиферации и дифференцировке во всей системе иммунного ответа, включая подсистемы антителогенеза, интерферона, цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8+ и др [7,9]. Иммуносупрессию при ИМ вызывают следующие факторы: прямое повреждающее действие на клетки иммунной системы, угнетающее влияние на иммунную систему растворимых факторов вирусного или клеточного происхождения, уменьшение экспрессии HLAпораженной клетке [20]. на лимфопролиферативными свойствами, все герпесвирусы приводят к увеличению количества клеток лимфоцитарномоноцитарного звена и нарастанию нейтропении. Выраженные гнойно-воспалительные ротоглотке, свойственные для ИМ, вероятнее всего, носят асептический характер и не требуют назначения антибактериальной терапии [14,15].

В клинической практике ИМ классифицируют по типу, тяжести и течению [17]. К типичной форме относятся случаи заболевания, при которых выражены характерные симптомы инфекционного мононуклеоза: поражение рото- и носоглотки, полиаденит, гепатолиенальный синдром и соответствующие сдвиги со стороны периферической крови (атипичные мононуклеары, лимфомоноцитоз). По тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелые формы. Критериями тяжести являются выраженность общей интоксикации, степень увеличения лимфатических узлов, характер поражения рото- и носоглотки, выраженность гепатолиенального синдрома, изменения в гемограмме. К бессимптомные и атипичным относятся стертые, висцеральные формы болезни. Стертые и атипичные формы расценивают как легкие, а висцеральные - как тяжелые. Течение ИМ может быть гладким (неосложненным), осложненным и затяжным [25].

Диагноз ИМ ставится на основании клиниколабораторных показателей. В первую очередь учитываются данные объективного осмотра. Одним из самых ранних симптомов заболевания является аденоидит. Нередко на носоглоточной миндалине можно обнаружить различные по морфологии налеты. Вследствие аденоидита повышается вероятность развития отитов и синуситов [33].

Типично увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов. Нередко может отмечаться генерализованная лимфоаденопатия. При пальпации лимфоузлы плотной консистенции, эластичные, не спаяны между собой и подлежащими тканями. Кожа над ними не изменена. Подкожно-жировая клетчатка вокруг увеличенных лимфатических узлов отечна. Поражение лимфоидных образований ротоглотки характеризуется отечностью и гипертрофией миндалин, язычка. Задняя стенка глотки отечная, гиперемированная, с гиперплазией образований. Ha визуализируются различные по форме, площади и цвету наложения. Заподозрить инфекционный мононуклеоз отталкиваясь исключительно от наличия и морфологии наложений на миндалинах невозможно [28]. Данные, полученные при верификации состава микрофлоры, говорят скорее о дисбиотических явлениях, нежели о присоединении патогенной микрофлоры [1,34]. Характерна гепатоспленомегалия разной степени выраженности. Край печени плотный, нередко болезненный при пальпации. Может появляться субиктеричность слизистых и кожных покровов. Селезенка при ощупывании гладкая, эластичной консистенции, болезненна.

У части больных отмечается появление высыпаний на коже без специфической локализации. Морфологически сыпь может быть точечной, мелко- и крупно-пятнистопапулезной, уртикарной, геморрагической, нередко имеет тенденцию к слиянию. В основе появления экзантемы лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа. Для ИМ характерно появление сыпи после назначения антибиотиков пенициллинового ряда [31]. На слизистой твердого неба могут появиться энантемы и кровоизлияния.

Для заболевания типичны выраженная утомляемость, общее недомогание, лихорадка, различная по характеру колебаний суточной температуры. Продолжительность данных неспецифических симптомов – от нескольких дней до месяца и более. В литературе нет единого мнения по поводу различной клинической характеристики в зависимости от вида возбудителя. По мнению Новосад Е.В., в зависимости от

этиологии ИМ выделяют ряд клинических особенностей. вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) ассоциированного с ИМ характерно острое начало с манифестацией клинических симптомов уже на первой неделе заболевания, фебрильная и непродолжительная (до семи дней) лихорадка, умеренные симптомы интоксикации, умеренная гепатоспленомегалия, ангина. В сравнении с ВЭБинфекцией при ВГЧ-6 встречаются реже и менее выражены такие симптомы, как ангина, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, реже выявляются лейкоцитоз и атипичные мононуклеары. Для ЦМВ-ассоциированного мононуклеоза типично постепенное начало, длительная (дольше семи дней) лихорадка, максимальное развитие клинико-лабораторных симптомов на заболевания [19].

У пациентов с ИМ, вызываемым ВЭБ-инфекцией, и со смешанным инфицированием (ВЭБ+ЦМВ), в сравнении с ЦМВ-инфекцией, характерны более выраженные лимфопролиферативный синдром, высокая лихорадка, ангина с наложениями и положительная проба на гетерофильные антитела [10]. Выраженная пролиферативная реакция лимфоидной и ретикулогистиоцитарной системы чаще наблюдается при активной репликации ВЭБ и ВГЧ-6 типа, а синдромом васкулита – при активной репликации ЦМВ и ВГЧ-6 типа [6]. По мнению других авторов клинических различий при ИМ в зависимости от этиологического агента нет [4].

Важнейшими проявлениями ИМ служат изменения в гемограмме, которые возникают в первые дни болезни и достигают максимума в ее разгар. К таким изменениям относятся умеренный лейкоцитоз, увеличение количества одноядерных элементов крови (лимфомоноцитоз), умеренное повышение СОЭ [43]. В начале заболевания у большинства больных значительно снижается содержание сегментоядерных нейтрофилов и увеличивается количество палочкоядерных. Наиболее характерным лабораторным признаком ИМ является наличие атипичных мононуклеаров. На ранних стадиях они представляют из себя В-лимфоциты. В последующие стадии большую часть атипичных мононуклеаров составляют Т-клетки [12]. Диагностическое значение имеет увеличение количества мононуклеаров не менее чем на 10%. Следует отметить, что наличие характерных признаков заболевания при отсутствии атипичных мононуклеаров, не противоречит предполагаемому диагнозу, поскольку впервые они могут появиться в периферической крови лишь через 2-3 недели от начала заболевания [33]. Данные гемограммы позволяют получить комплексное представление о тяжести течения присоединении бактериальной эффективности проводимой терапии.

Косвенным признаком ИМ можно считать повышение в крови содержания аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и органоспецифических печеночных ферментов (ЛДГ-5, урокиназа) [38,27]. Из специфических методов лабораторной диагностики имеет значение обнаружение вирусной ДНК методом ПЦР и антител класса Yg М методом ИФА. Для ВЭБ-инфекции характерно обнаружение в крови гетерофильных антител в реакции агглютинации Пауля-Бруннеля (в зарубежной литературе описывается как mono-spot test).

Выделяют некоторые лабораторные особенности в зависимости от этиологического фактора. Характерным для ВЭБ-ассоциированного ИМ изменением в периферической крови является снижение сегментоядерных нейтрофилов.

Процентное содержание лимфоцитов в периферической крови у детей различно. В ряде случаев выявляется лимфомоноцитоз, лимфопения встречается реже. Наличие в периферической крови атипичных мононуклеаров при ИМ Эпштейн-Барр вирусной этиологии является кардинальным симптомом и встречается у большинства детей. Помимо перечисленных изменений лейкоцитарной формулы, для Эпштейн-Барр вирусной инфекции характерны и специфические изменения «красной» крови. Встречается эритроцитоз, связанный со сгущением крови на фоне длительной и выраженной интоксикации, повышение гемоглобина либо его умеренное снижение, гипохромная анемия различной степени. У половины детей выявляют снижение уровня гематокрита. Частым симптомом является тромбоцитопения. Отмечается вариабельность значений СОЭ от нормального до выраженного ускорения показателя (до 50 мм/час).

При ЦМВ характерными особенностями являются: значительный лейкоцитоз со сдвигом влево, возможны нейтропения, лимфоцитоз, эритроцитоз, гипохромная анемия, тромбоцитопения, выраженное снижение гематокрита. Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости атипичных мононуклеаров в периферической крови у больных ЦМВ-инфекцией (чаще, чем при ВЭБ инфекции). СОЭ при ЦМВ-инфекции чаще соответствует возрастной норме.

ИМ. обусловленный одновременным инфицированием ВЭБ и ЦМВ имеет характерные особенности: лейкопения за счет снижения сегментоядерных нейтрофилов, выраженный лимфоцитоз, нормальное содержание моноцитов. Атипичные мононуклеары при микст-инфекции обнаруживаются в крови у трети больных, что вдвое реже, чем при изолированных ВЭБ и ЦМВ-инфекциях. Их количество в подавляющем большинстве случаев не превышает 10%. Со стороны «красной» крови типичные изменения эритроцитоз, гипохромная анемия, снижение гематокрита. Тромбоцитопения встречается редко. Характерной особенностью инфекционного мононуклеоза смешанной этиологии является высокая частота встречаемости ускоренной СОЭ [14].

Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови что ИМ показывает. сопровождается однонаправленными нарушениями структурной организации хромосомного аппарата лимфоцитов, которое проявляется увеличением общего количества клеток с хромосомными аберрациями, повышением содержания лимфоцитов с аномальным числом и структурой хромосом, наличием микроядер. Наиболее существенные и продолжительные хромосомные инфекционном повреждения отмечаются при мононуклеозе, вызванном ВЭБ [18].

Дифференциальный диагноз проводят с рядом заболеваний, таких как дифтерия, аденовирусная инфекция, гепатит, лимфогранулематоз, острый лейкоз. При дифтерии ротоглотки наложения на миндалинах плотные, фибринозные, спаяны с подлежащей тканью, не выходят за пределы миндалин. Для дифтерии не характерна системная лимфаденопатия.

При аденовирусной инфекции не бывает значительного увеличения лимфатических узлов, превалируют выраженные катаральные явления, наблюдается конъюнктивит. Для острого лейкоза характерны резкая бледность кожных покровов, анемия,

ускоренная СОЭ. При лимфогранулематозе отсутствует поражение носоглотки, увеличение лимфоузлов обычно бывает на шее с одной стороны. Для вирусного гепатита не характерно длительное увеличение температуры тела, нет увеличения лимфатических узлов, не типично поражения носоглотки [25].

Обычно ИМ протекает гладко. Однако возможно неблагоприятное течение заболевания с развитием осложнений. Экзантема способна прогрессировать с формированием синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза [36]. На высоте гепатолиенального синдрома повышается содержание связанного билирубина и активность трансаминаз, возможно возникновение острого гепатита [46]. Есть данные о том, что увеличение селезенки может привести к ее разрыву и как следствие к смертельному исходу [44]. К неврологическим осложнениям относят изолированный паралич подъязычного нерва [30], полирадикулоневрит, мозжечковые расстройства, менингоэнцефалит. ИМ может осложняться агранулоцитозом [47].

В лечении ИМ преимущественно используется симптоматическая терапия. Жаропонижающие средства назначают при высокой лихорадке, среди антипиретиков предпочтение отдают ацетаминофену (из расчета 10-15 мг/кг до 4 раз в сутки) или ибупрофену (5-10 мг/кг до 3 раз в сутки) [29]. При нарушении носового дыхания сосудосуживающие препараты, как правидо. неэффективны, поскольку данный симптом в первую очередь связан с иммунным воспалением глоточной миндалины. Вследствие этого, для купирования ночного храпа и выраженной заложенности носа, целесообразно применять местно действующие глюкокортикостероиды (софрадекс, назонекс).

Назначение Н1-блокаторов не показано не только при обычном течении ИМ, но и при возникновении «ампициллиновой сыпи». В обоих этих случаях развиваются Т-клеточные реакции, гистамин, являющийся одним из множества медиаторов такого воспаления, существенной роли в этом процессе не оказывает. Трансаминаземия при ИМ связана в большей степени с клеточно-опосредованным, нежели с вирусным, цитолизом поэтому вопрос 0 гепатопротекторов, желчегонных препаратов решается в каждом случае индивидуально. Антибактериальная терапия не показана, антибиотики назначаются при наличии выраженных наложений в ротоглотке, при возникновении осложнений (отиты, синуситы и т.д.) [33]. При назначении антибиотиков предпочтение отдается цефалоспоринам, макролидам или линкозамидамам. Аминопенициллины обычно не используются из-за сыпи. развития высокого риска Назначение противовирусных препаратов (ацикловир, ганцикловир) не показано в связи с тем, что клинические проявления ИМ в первую очередь связаны с иммуноопосредованным воспалением, а не с цитолитическим действием самого вируса [37,39].

Распространено мнение о том, что применение рекомбинантного интерферона a-2b (Виферон, Кипферон, Реаферон-ЕС-Липинт) приводит к более быстрому купированию симптомов ИМ, нормализации лабораторных показателей. Данная группа препаратов хорошо сочетается с симптоматической терапией, отличается высокой безопасностью и хорошей переносимостью [11,13]. Ряд авторов считает, что эффективно включение в схему лечения

различных иммуностимуляторов (индукторов интерферона) [16,35]. Наиболее изученным среди них является циклоферон. Активный компонент препарата- N-метилглюкаминовая соль акридонуксусной кислоты, обладающая противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным эффектами, стимулирующая как клеточный, так и гуморальный иммунитет [2,21]. Побочные действия циклоферона не описаны. Существует и противоположное мнение, что иммуностимулирующая терапия в острый период нецелесообразна, поскольку нет необходимости в дополнительной стимуляции уже развившегося иммуноопосредованого воспаления [48].

При резко выраженном гепато-лиенальном синдроме или затрудненном носовом дыхании (при чрезмерном увеличении лимфоидной ткани носоглотки) назначают глюкокортикоиды коротким курсом. Существуют работы, в которых показывается как эффективность этих препаратов, так и отсутствие влияния глюкокортикоидов на степень выраженности и продолжение симптоматики [32,40].

Диспансеризация четко не разработана. Однако, некоторые авторы рекомендуют иммунологическое обследование детей с ИМ через 6 месяцев, через год и через 3 года после перенесенного заболевания, с целью своевременного выявления затяжных форм инфекционного процесса и уменьшения риска формирования хронической форм инфекции [3,45]. Противопоказаны контактные виды спорта в течение месяца после перенесенного ИМ. Не рекомендуется смена климата и ультрафиолетовое облучение в течение первого года периода реконвалесценции [42].

Больного в остром периоде изолируют. Противоэпидемические меры в очаге ИМ не проводятся. Поскольку текущая герпетическая инфекция является ведущим фактором в формировании контингента часто болеющих детей, требуется профилактика рецидивов. Для профилактики рецидивов целесообразно использовать циклоферон [26].

Таким образом, ИМ представлен многообразием клинических проявлений, от бессимптомных форм до жизнеугрожающих состояний, может иметь хроническое течение и формировать контингент часто болеющих детей. Используя только рутинные клинико- лабораторные методы обследования не всегда можно диагностировать данное заболевание. Кроме того, на сегодняшний день нет однозначного мнения по поводу терапии ИМ, четко не разработана диспансеризация. Все эти факторы, несомненно, свидетельствует об актуальности проблемы ИМ в педиатрической практике и необходимости его более глубокого изучения.

### $\Lambda$ итература

- 1. Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс- спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом / Адеишвили П.С., Полеско И.В., Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Гусева Н.А., Колтунов И.Е. [и др.]// Детские инфекции. 2012. Т. 11. №1. С. 12–16.
- 2. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75. №7. С. 40–44.
- 3. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Показатели адаптивного иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барра // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. №2. С. 30–33.
  - 4. Белан Ю.Б., Михайлова Т.А.Значение клинических и

- лабораторных данных в дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. 2008. Т. 7. №1. С. 32–35.
- 5. Боковой А.Г. Герпесвирусная инфекция у детей. М.: МАКС Пресс, 2008.
- 6. Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Рахалина Е.В., Новосад А.А., Рогова Л.А., Учайкин В.Ф. Значение маркеров герпетических вирусов для оценки состояния здоровья детей // Детские инфекции. 2008. Т. 7. №2. С. 16–22.
- 7. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. [и др.]// Инфекционные болезни. 2004. №4. С. 5–12.
- 8. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпетическая инфекция. Рекомендации для врачей. СПб.: ООО «Тактик Студио», 2006.
- 9. Кан Н.Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. №2. С. 64–66.
- 10. Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Неталиева С.Ж. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов // Детские инфекции. 2012. Т. 10. №3. С. 44–47.
- 11. Опыт применения Реаферон-ЕС-липинта в терапии детей с инфекционным мононуклеозом / Климанова Е.М., Гусева Г.Д., Курносенок Е.Н., Зотова О.С., Гай С.А., Таргонский С.Н. [и др.]// Поликлиника. 2009. №2.
- 12. Крамарь Л.В., Арова А.А., Карпухина О.А. Клинико-иммунологические характеристики мононуклеозоподобного синдрома у детей // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. N1(41). С. 72–74.
- 13. Крамарь Л.В., Карпухина О.А.. Арова А.А. Комплексная оценка функционального состояния печени в остром периоде инфекционного мононуклеоза у детей // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. №1. С. 21–24.
- 14. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Арова А.А. Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика мононуклеозоподобного синдрома у детей // Фундаментальные исследования. 2012. Т. 7. № 1. С. 92–95.
- 15. Крамарь Л.В., Карпухина О.А. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6(44). URL: www.science-education.ru/106-7904.
- 16. Краснов В.В., Котлярова Е.В., Обрядина А.П., Кузенкова  $\Lambda$ .А., Щербакова  $\Lambda$ .И. Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей, эффективность иммунотропной терапии // Профилактическая и клиническая медицина. 2009. №3. С. 202–206.
- 17. Нисевич Н.И., Казарин В.С., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз у детей. М.: Медицина, 1975.
- 18. Новицкий В.В., Уразова О.И., Помогаева А.П. Цитогенетическая характеристика лимфоцитов крови у детей разных возрастных групп при инфекционном мононуклеозе различной этиологии // Гематология и трансфузиология. 2005. №50(3). С. 20–24.
- 19. Новосад Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа: Дисс. М., 2010.
- 20. Помогаева А.П., Уразова О.И., Новицкий В.В. Инфекционный мононуклеоз у детей. Клинико-

- лабораторная характеристика различных этиологических вариантов болезни. Томск, 2005.
- 21. Романцов Г.А., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Циклоферон опыт применения в детской практике // Детские инфекции. 2008. №7(4). С. 62–68.
- 22. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- 23. Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. №5. С. 33–41.
- 24. Спиридович В.И., Кастусик С.В., Кудин А.П. Оценка эффективности разных методов терапии инфекционного мононуклеоза у детей // Медицинский журнал. 2012. №3. С. 148–151.
- 25. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.С., Шашмева О.В., Полеско И.В. Инфекционные болезни: атлас-руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- 26. Хмилевская С.А., Зайцева Е.В., Михайлова Е.В. Инфекционный мононуклеоз у детей. Учебное пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. Саратов: СМУ, 2009.
- 27. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей // Инфекционные болезни. 2010. №2. С. 30–35.
- 28. Ahmad U.A., Anari S. Infectious mononucleosis screening in quinsy patients // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010.  $N_{2}$ 67(1). P. 113–115.
- 29. Auwaerter P.G. Infectious mononucleosis: return to play // Clin. Sports Med. 2004. №23. P. 485–497.
- 30. Carra-Dalliere C., Mernes R., Juntas-Morales R. Isolated palsy of the hypoglossal nerve complicating infectious mononucleosis // Rev Neurol (Paris). 2011. Nº167(8-9). P. 635–637.
- 31. Chovel-Sella A., Ben Tov A., Lahav E., Mor O., Rudich H., Paret G., Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis // Pediatrics. 2013. N 131(5). C. 1424-1427.
- 32. Should you use steroids to treat infectious mononucleosis / Dickens K.P. [et al.]// J. Fam. Pract. 2008. N957(II). P. 754–755.
- 33. Feigin R.D. ed. Textbook of pediatric infectious diseases,  $6^{\rm rd}$  ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2009.
- 34. Candidosis of the pharyngeal mucosa: in patients with infectious mononucleosis / Fota-Markowska H. [et al.]// Ann Univ Mariae Curie Sklodowska. 2004. Nº59(1). P. 200–203.
- 35. Gordeets A.V., Savina O.G., Beniova S.N., Chernikova A.A. Infectious mononucleosis: etiology, immunological variants, methods of correction // Eksp Klin Farmakol. 2011. №74(11). P. 29–32.
- 36. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation // Allergy. 2007. Nº62(2). P. 1474–1475.
- 37. Kliegman R.M., ed. Nelson textbook of pediatrics.18<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Science Health Science Division, 2008.
- 38. Epstein-Barr virus hepatitis / Kofteridis D.P. [et al.]// European Journal of Internal Medicine. 2011. N22. P. 73–76.
- 39. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis // NEJM. 2010. N362 (21). P. 1993–2000.
- 40. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Roy T. [et

- al.]// Arch. Pediatr.Adolesc.Med. 2004. N58(3). P. 250-254.
- 41. Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H. Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections // Clin. Microbiol.Rev. 2011. N24(1). P. 193–209.
- 42. Mononucleosis and athletic participation: an evidence-based subject review / Putukian M. [et al.]// Clin. J. Sport Med. 2008. N18. P. 309–315.
- 43. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. 2008. N89. P. 41–47.
- 44. Rinderknecht A.S, Pomerantz W.J. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: case report and review of the literature // Pediatr Emerg Care. 2012. N28(12). P. 1377–1379.
- 45. Stock I. Infectious mononucleosis- a "childhood disease" of great medical concern // Med Monatsschr Pharm. 2013. N36(10). P. 364–368.
- 46. Ulug M., Celen M.K., Ayaz C., Geyik M.F., Hosoglu S. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection // J Infect Dev Ctries. 2010. N.28:4(10). P. 668–673.
- 47. Agranulocytosis after infectious mononucleosis / Yokoyama T., Tokuhisa Y., Toga A., Fujiki T., Sakakibara Y., Mase S. [et al.]// J Clin Virol. 2013. N56(3). P. 271–273.
- 48. Zhu M.H., Liang M., Wang Z.J., Wen H,Y. Value of antiviral therapy for infectious monocytosis in children // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2012. №14(3). P. 198–201.

#### References

- 1. Adeishvili PS, Polesko IV, Osipov GA, Fedosova NF, Guseva NA, Koltunov IE, et al. Issledovanie mikrobiotsenoza rotoglotki metodom mass- spektrometrii mikrobnykh markerov u detey s infektsionnym mononukleozom. Detskie infektsii. 2012;11(1):12-6. Russian.
- 2. Bazhanova ED. Tsikloferon:mekhanizm deystviya, funktsii i primenenie v klinike. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012;75(7):40-4. Russian.
- 3. Barycheva LYu, Golubeva MV, Volkova AV. Pokazateli adaptivnogo immuniteta u detey s infektsionnym mononukleozom, obuslovlennym virusom Epshteyna-Barra. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2012;2:30-3. Russian.
- 4. Belan YuB, Mikhaylova TA. Znachenie klinicheskikh i laboratornykh dannykh v differentsial'noy diagnostike infektsionnogo mononukleoza. Detskie infektsii. 2008;7(1):32-5.
- 5. Bokovoy AG. Gerpesvirusnaya infektsiya u detey. Moscow: MAKS Press; 2008. Russian.
- 6. Egorova NYu, Guseva LN, Rakhalina EV, Novosad AA, Rogova LA, Uchaykin VF. Znachenie markerov gerpeticheskikh virusov dlya otsenki sostoyaniya zdorov'ya detey. Detskie infektsii. 2008;7(2):16-22. Russian.
- 7. Ivanova VV, Zheleznikova GF, Aksenov OA, et al. Infektsionnyy mononukleoz:klinika, patogenez, novoe v diagnostike i terapii. Infektsionnye bolezni. 2004;4:5-12. Russian.
- 8. Isakov VA, Rybalkin SB, Romantsov MG. Gerpeticheskaya infektsiya. Rekomendatsii dlya vrachey. SPb.: OOO «Taktik-Studio»; 2006. Russian.
- 9. Kan NYu. Znachenie persistiruyushchey gerpesvirusnoy infektsii v formirovanii vtorichnogo immunodefitsita u chasto boleyushchikh detey. Detskie infektsii. 2008;2:64-6. Russian
- 10. Kasymova EB, Bashkina OA, Galimzyanov XM, Netalieva SZh. Infektsionnyy mononukleoz u detey, assotsiirovannyy s virusami gerpesa 4-go i 5-go tipov. Detskie infektsii. 2012;10(3):44-7. Russian.

- 11. Klimanova EM, Guseva GD, Kurnosenok EN, Zotova OS, Gay SA, Targonskiy SN, et al. Opyt primeneniya Reaferon-ES-lipinta v terapii detey s infektsionnym mononukleozom. Poliklinika. 2009;2:76 . Russian.
- 12. Kramar' LB, Arova AA, Karpukhina OA. Klinikoimmunologicheskie kharakteristiki mononukleozopodobnogo sindroma u detey. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012;1(41):72-4. Russian.
- 13. Kramar' LV, Karpukhina OA, Arova AA. Kompleksnaya otsenka funktsional'nogo sostoyaniya pecheni v ostrom periode infektsionnogo mononukleoza u detey. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;1:21-4. Russian.
- 14. Kramar' LV, Karpukhina OA, Arova AA. Etiologi-cheskaya struktura i kliniko- laboratornaya kharakteristika mononukleozopodobnogo sindroma u detey. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;7(1):92-5. Russian.
- 15. Kramar' LB, Karpukhina OA. Otsenka pokazateley obshchego analiza krovi u detey pri infektsionnom mononukleoze razlichnoy etiologii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012;6(44). Available at: www.scienceeducation.ru/106-7904. Russian.
- 16. Krasnov VV, Kotlyarova EV, Obryadina AP, Kuzenkova LA, Shcherbakova LI. Etiopatogeneticheskie osobennosti infektsionnogo mononukleoza u detey, effektivnost' immunotropnoy terapii. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2009;3:202-6. Russian.
- 17. Nisevich NI, Kazarin BC, Gasparyan MO. Infektsionnyy mononukleoz u detey. Moscow: Meditsina; 1975. Russian.
- 18. Novitskiy VV, Urazova OI, Pomogaeva AP. Tsitogeneticheskaya kharakteristika limfotsitov krovi u detey raznykh vozrastnykh grupp pri infektsionnom mononukleoze razlichnoy etiologii. Gematologiya i transfuziologiya. 2005;50(3):20-4. Russian.
- 19. Novosad EV. Infektsionnyy mononukleoz, assotsiirovannyy s virusom gerpesa 6 tipa [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2010. Russian.
- 20. Pomogaeva AP, Urazova OI, Novitskiy VV. Infektsionnyy mononukleoz u detey. Kliniko-laboratornaya kharakteristika razlichnykh etiologicheskikh variantov bolezni. Tomsk; 2005. Russian.
- 21. Romantsov GA, Goryacheva LG, Kovalenko AL. Tsikloferon opyt primeneniya v detskoy praktike. Detskie infektsii. 2008;7(4):62-8. Russian.
- 22. Romantsov MG, Ershov FI. Chasto boleyushchie deti. Sovremennaya farmakoterapiya:Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian.
- 23. Roslyy IM, Abramov SV. Biokhimicheskie pokazateli v otsenke tsitoliticheskikh mekhanizmov i metabolicheskikh protsessov na primere infektsionnogo mononukleoza. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2005;5:33-41. Russian.
- 24. Spiridovich VI, Kastusik SV, Kudin AP. Otsenka effektivnosti raznykh metodov terapii infektsionnogo mononukleoza u detey. Meditsinskiy zhurnal. 2012;3:148-51. Russian.
- 25. Uchaykin VF, Kharlamova FS, Shashmeva OV, Polesko IV. Infektsionnye bolezni: atlas-rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
- 26. Khmilevskaya SA, Zaytseva EV, Mikhaylova EV. Infektsionnyy mononukleoz u detey. Uchebnoe posobie dlya vracheypediatrov, infektsionistov. Saratov: SMU; 2009. Russian.
- 27. Khmilevskaya SA, Zaytseva IA, Mikhaylova EV. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya pecheni pri razlichnykh variantakh Epshteyna-Barr virusnoy infektsii u detey. Infektsionnye bolezni. 2010;2:30-5. Russian.
- 28. Ahmad UA, Anari S. Infectious mononucleosis screening in quinsy patients. Eur Arch Otorhinolaryngol.

- 2010;267(1):113-5.
- 29. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis:return to play. Clin. Sports Med. 2004;23:485-97.
- 30. Carra-Dalliere C, Mernes R, Juntas-Morales R. Isolated palsy of the hypoglossal nerve complicating infectious mononucleosis. Rev Neurol(Paris).2011;167(8-9):635-7.
- 31. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mog O, Rudich H, Paret G, Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. Pediatrics. 2013;131(5):1424-7.
- 32. Dickens KP, et al. Should you use steroids to treat infectious mononucleosis. J. Fam. Pract. 2008;57(11):754-5.
- 33. Feigin RD, ed. Textbook of pediatric infectious diseases, 6rd ed. Philadelphia, PA:Saunders; 2009.
- 34. Fota-Markowska H, et al. Candidosis of the pharyngeal mucosa:in patients with infectious mononucleosis. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska. 2004;59(1):200-3.
- 35. Gordeets AV, Savina OG, Beniova SN, Chernikova AA. Infectious mononucleosis:etiology, immunological variants, methods of correction. Eksp Klin Farmakol. 2011;74(11):29-32.
- 36. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation. Allergy. 2007;62(2):1474-5.
- 37. Kliegman RM, ed. Nelson textbook of pediatrics.18nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Science Health Science Division; 2008
- 38. Kofteridis DP, et al. Epstein-Barr virus hepatitis. European Journal of Internal Medicine. 2011;22:73-6.
- 39. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. NEJM. 2010;362(21):1993-2000.
- 40. M. Roy T, et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis:a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch. Pediatr.Adolesc.Med.2004;58(3):250-4.
- 41. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. Clin. Microbiol. Rev. 2011;24(1):193-209
- 42. Putukian M, et al. Mononucleosis and athletic participation:an evidence-based subject review. Clin. J. Sport Med. 2008;18:309-15.
- 43. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses:an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. J. Gen. Virol. 2008;89:41-7.
- 44. Rinderknecht AS, Pomerantz WJ. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis:case report and review of the literature. Pediatr Emerg Care.2012 Dec;28(12):1377-9.
- $45.\ Stock\ I.\ Infectious mononucleosis- a "childhood disease" of great medical concern. Med Monatsschr Pharm. 2013;36(10):364-8.$
- 46. Ulug M, Celen MK, Ayaz C, Geyik MF, Hosoglu S. Acute hepatitis:a rare complication of Epstein-Barr virus(EBV) infection. J Infect Dev Ctries. 2010;28:4(10):668-73.
- 47. Yokoyama T, Tokuhisa Y, Toga A, Fujiki T, Sakakibara Y, Mase S, et al. Agranulocytosis after infectious mononucleosis. J Clin Virol. 2013;56(3):271-3.
- 48. Zhu MH, Liang M, Wang ZJ, Wen HY. Value of antiviral therapy for infectious monocytosis in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2012;14(3):198-201.

### Раздел VI

## ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ

УДК: 612.82.821 DOI: 10.12737/5933

# ИОННО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ПАМЯТИ. СТРУКТУРА ПАМЯТИ, ЕЕ ПРОПУСКНАЯ СПОСОБНОСТЬ, КОММУТАТОРЫ И ДИСПЕТЧЕРЫ ИНФОРМАЦИИ

И.Г. ГЕРАСИМОВ\*, А.А. ЯШИН\*\*

\*Лаборатория биофизики полей и излучений и биоинформатики, Медицинский институт Тульского государственного университета; 300025, Тула, а/я 920; тел. (4872) 25-47-43; e-mail: prior.zori@mail.ru.

"Лаборатория онтологики ДонНТУ, Донецкого национального технического университета, ул. Артёма, 58, г. Донецк, Украина, 83001

Аннотация. В настоящей статье рассматривается структура памяти в ее базовых характеристиках: пропускная способность, коммутация и «диспетчеризация» информационных потоков в системе организации памяти. Пропускная способность ассоциируется с фильтрацией информационных потоков – в радиофизической аналогии «сигнал – шум», в том числе. Подчеркнута предпочтительность отбора информации по энергетическому ее содержания. Вводятся – для полноты и детализации разрабатываемой модели памяти – понятия коммутаторов и диспетчеров памяти, как молекулярных, клеточных и др. образований, распределяющих (отсылающих) полезную информацию в соответствующие разделы библиотеки памяти. Подчеркнуто, что все элементы памяти могут эволюционировать по мере структурирования, наполнения и переструктурирования библиотеки памяти.

В рамках разрабатываемой авторами ионно-молекулярной модели памяти настоящая работа в наибольшей степени использует радиофизическую аналогию, что есть универсальный подход во всех научных отраслях, где предметом первостепенного рассмотрения являются объекты обработки информации. Это уже стало научной аксиомой; главное, чтобы определенный (радио) физический формализм в конкретной модели обретал качество адекватности исследуемым процессам. В статье этому уделено особое внимание, в том числе в строгой последовательности и соподчиненности излагаемого материала. Особо подчеркнуто, что эволюция всех пропускных и классифицирующих элементов памяти подчиняется общим системным законам структурирования и оптимизации в (радио)физической интерпретации.

**Ключевые слова:** структура памяти, пропускная способность, коммутатор информации, диспетчер информации, информационный фильтр, матрица памяти, конформация, библиотека памяти.

## ION-MOLECULAR MEMORY MODEL. MEMORY STRUCTURE, ITS BANDWIDTH, THE SWITCHES AND THE CONTROLLERS OF INFORMATION

I.G. GERASIMOV\*, A.A. YASHIN\*\*

\*Laboratory of biophysics of fields and radiations and bioinformatics, Medical Institute of the Tula state University; 300025, Tula, P\O 920; phone (4872) 25-47-42; e-mail: prior.zori@mail.ru.

\*\*Laboratory of ontologica DonNTU, Donetsk national technical University, Str. Artem, 58, Donetsk, Ukraine, 83001.

**Abstract.** This paper discusses the memory structure in its basic characteristics: bandwidth, switching and "dispatching" of information flows in the system memory organization. Bandwidth is associated with the filtering of information flows; in the radiophysics analogy – as "signal -noise". Selection of information should be made according to its energy content. For completeness and detail of the developed model of memory, the authors introduced the concept of switches and memory controllers, as the molecular, cellular and other compounds that distribute (send) useful information in the appropriate sections of the library of memory. All elements memory can evolve as structuring, filling and restructuring of library memory.

Within the developed by the authors of ion-molecular memory model the real work to the greatest extent uses radio physical analogy as a universal approach in all scientific fields, where the paramount consideration are the objects of information processing. It has become a scientific axiom; the main thing is that a certain (radio)physical formalism in specific model was found as the adequacy of the studied processes. The authors have paid special attention to these issues, including in a strict sequence and hierarchy of the presented material. It was especially emphasized that the evolution of all and classifying bandwidth of the memory elements subject to overall systemic laws structuring and optimization (radio)physical interpretation.

**Key words:** memory structure, bandwidth, switch of information, controller of information, information filter, matrix of memory, conformation, library memory.

**Введение.** Продолжаем серию работ [1-5], посвященных построение ионно-молекулярной модели

памяти человека. Рассматривая структуру памяти, будем иметь в виду не только общие положения безотносительно

физической природы ее носителей, но и возможности поля ионов водорода в качестве такового. Однако оговоримся, что обсуждению подлежат явления, происходящие вслед за преобразованием нейронных энергии электрических импульсов в энергию химических и физико-химических связей [5]. Предыдущее события достаточно хорошо изучены и обсуждаются во множестве работ, в том числе цитированных.

Пропускная способность (фильтры) информации. Итак, фильтр. Собственно фильтр, в классическом понимании информационных явлений, представляет собой некое устройство, в котором происходит отбор полезной информации. Под «полезной» будем понимать такую информацию, которая может быть использована (но не обязательно используется!) для принятия решений. Кроме того, пропущенная информация может быть индифферентной, и ее запоминание происходит «на всякий случай», «про запас» (потенциально полезная информация). Отбор информации обоих видов происходит по определенным правилам. В общем случае, Фильтры работают как на входе (входные фильтры), так и на следующих этапах (аналитические фильтры) обработки информации. В рассматриваемом случае входной информацией является переданная от нейрона информация, закодированная электрическими импульсами, на структуры, которые назовем «молекулярные», несмотря на то, что движение электронов в нейронных сетях тоже не обходится без молекул. Разумеется, эти молекулы (белки?) являются элементами специальных клеток (глии?).

Простейшие входные фильтры подразделяются в соответствии с принципами, согласно которым они действуют: пороговые, градиентные, частотные и запредельные. Пороговые фильтры не допускают в систему сигналы величины меньше или больше заданной. Градиентные фильтры анализируют изменение мощности сигнала и отсекают (по заданной величине) слабые сигналы, поступающие вслед за сильными или, наоборот, сильные сигналы, идущие вслед за слабыми; такие фильтры обладают способностью адаптироваться, как в процессе воздействия постоянного по мощности сигнала, так и спустя определенное время после изменения его мощности, и пропускать ранее запрещенные (например, сильный свет - слабый свет, громкий звук тихий звук и, наоборот). Частотные фильтры настроены на то, чтобы сигналы, поступающие с частотой больше заданной, не проникали в систему. Так, центральная нервная система может воспринимать раздражения с частотой не более 0,1 с, причем импульсы, идущие от нее к исполнительным элементам, проходят с такой же частотой [6]). Кроме того, предельные величины, по которым работают частотные фильтры, взаимосвязаны с таковыми для градиентных или запредельных фильтров: чем меньше одни, тем больше другие, и наоборот. Наконец, запредельные фильтры (их, возможно, два вида) останавливают вход информации, когда она избыточна (величина опять же задана) по количеству либо по разнообразию; такие фильтры начинают действовать спустя определенное время после начала поступления информации.

Все перечисленные фильтры, очевидно, работают на входе в нейрон, тогда как функционирование входных фильтров молекулярных информационных систем, очевидно, основано на ином принципе. По определению, они должны пропускать (и пропускают!) всю информацию, которая поступает от нейрона. Нужно думать, что входные фильтры молекулярных систем не только оценивают ин-

формацию на предмет ее полезности или индифферентности (не вредности), но и, как и фильтры любого более высокого уровня, классифицируют ее. Таким образом, они являются не лишь анализаторами, воспринимающими и перекодирующими информацию, поскольку уже на уровне этих фильтров энергия электрического импульса преобразуется в энергию химических и физико-химических связей (нет сведений об электрической активности клеток аналогичной нейрональной), но также и селекторами, распределяющими информацию. Такой фильтр назовем «классифицирующим».

Классифицирующие фильтры не просто пропускают или не пропускают информацию, но и одновременно (когда пропускают) классифицируют ее, распределяя по соответствующим отделам библиотеки памяти. Собственно, задача отбора потенциально полезной информации уже решена нейронами и запрет на ее поступление в библиотеку памяти, вероятно, явление исключительное. То есть классифицирующие фильтры не только принимают потенциально полезную информацию, но и сортируют ее, определяя, куда именно она должна поступить.

Очевидно работа такого фильтра основана на следующих принципах. Любой сигнал является переносчиком энергии. Эта энергия предается на молекулярные структуры, которые в результате определенным образом изменяются. Такие изменения затрагивают, прежде всего, конформацию белковых молекул, которые, наряду с ионным окружением, определяют параметры поля ионов водорода. Собственно сигнал (поток электронов) может быть поставлен в соответствие ионному полю, в первую очередь полю ионов водорода, параметры которого изменяются таким образом, что оказываются комплиментарными параметрам сигнала. Простейший классификатор, как и собственно фильтр, может осуществлять свою функцию по величине потенциала поля. Напомним, потенциал является его важнейшей характеристикой [5]. Заметим также, что значение потенциала не является единственным в том случае, когда в пределах поля или вблизи него изменяется концентрация (активность) не одного, а нескольких ионов водорода  $(H^+)$ .

Подобные фильтры также могут быть пороговыми, градиентными, частотными и запредельными. Однако в том, случае, когда информация не допускается в пределы данного поля, она может быть записана на другом поле или других полях. Потенциал и иных параметры (например, величины локальных градиентов и их частотные характеристики) полей библиотеки памяти представляют собой своеобразные матрицы, на основании сопоставления с которыми и распределяется информация. По-видимому, существует не одна матрица с одинаковыми или весьма близкими параметрами, что означает их тиражирование (не исключено, с ошибками) в процессе запоминания (обучения) и обеспечивает ряд явлений, наблюдаемых при исследовании памяти. Например, улучшение качества запоминания при повторении, возможность быстрого (воспринимаемого как мгновенный) поиска (извлечение из библиотеки памяти) необходимой информации (дважды два – четыре), проявление феномена ассоциативной памяти (о чем позднее). Матрицы, корреляционные и автокорреляционные - предмет обсуждения в разнообразных моделях памяти [7-9]. В частности, аналогичный механизм памяти рассматривается применительно к функционированию нейронов. Однако в подобных моделях речь идет о математических матрицах, тогда как предложенная – физическая. Естественно, организм, являясь частью физического мира, почти наверняка в своей деятельности руководствуется его законами, а не математикой (статистикой), придуманной человеком. Математик, как, кстати, и статистик («другая статистика») можно предложить множество. Ближе к обсуждаемой оказывается модель памяти, основанной на принципе голографии, но, как отмечали, «в мозгу не обнаружено ничего такого, за чем можно было бы признать способность создавать голограммы». Впрочем, «не обнаружено» не означает «нет в принципе».

Формирование матричной памяти, матриц памяти и их тиражирование происходит процессе развития организма и в течение всей его жизни при поступлении новой информации, аналогично тому, как в иммунной системе при взаимодействии с антителом происходит образование антител (обучение и память) и размножение клеток, способных такие антитела продуцировать. Естественно, запоминание (и обучение) происходит тем легче, чем больше соответствующих готовых матриц имеется. Отсюда становится понятным, почему специалисты тех или иных профессий лучше запоминают информацию, относящуюся к сфере их профессиональных интересов. Поскольку матричная память обеспечивается соответствующими полями Н\*, организованными своеобразной конформацией белковых молекул, необходимо остановиться на этом явлении.

Конформация – различное, но строго определенное энергетически, расположение в пространстве атомов молекулы. Говорят о различных конформациях одной молекулы и о разных конформациях структурно (химически) идентичных молекул. Конформационные изменения (переходы) - очень быстрые и не требует энергии, превосходящей энергию водородных связей (хотелось бы литературных ссылок, но их, к сожалению, не нашлось), то есть происходят на уровне энергий, так называемых слабых, взаимодействий. Химические, физико-химические и физические воздействия любого рода, начиная с температуры (электромагнитные) и давления (механические) и заканчивая чем угодно, в принципе могут привести к стойкому изменению конформации, которая оказывается предпочтительной по энергетическим соображениям. Зрительные образы по своей природе представляют собой электромагнитные стимулы, акустические воздействия (звук) – механические, а обонятельные (запах) - физико-химические. Конформационные переходы – процесс по сути близкий к броуновскому движению, однако с предпочтением одной из двух (или более) конформаций по энергетическим (термодинамическим) соображениям. Изменение конформации молекул, способных к этому, в обычных условиях происходит постоянно, соотношение между разыми конформациями определяется условиями среды и в этом смысле они находятся в состоянии динамического равновесия (стационарное состояние). При поступлении сигнала Н+ в одной из конформаций могут изменить энергию (активность), что приведет к в другую (других), которая становится в результате термодинамически более выгодной. Таким образом новое состояние  $H^+$  окажется зафиксированным, а информация – за-

Коммутаторы и диспетчеры информации. Чем далее идёт углубление в ионно-молекулярную модель памяти, тем более умозрительными становятся построения. Однако, любая модель предполагает не противоречащие фактам описательное начало, затем, если такое возможно, следует конструирование математической части модели и, наконец, – экспериментальную ее проверку. Поэтому продолжим на описательном уровне.

Введем еще два понятия.

Диспетиеры и коммутаторы памяти – классификаторы – молекулярные, клеточные или еще какие-то образования, отсылающие информацию в соответствующие разделы библиотеки памяти.

Диспетичеры памяти отбирают информацию, которая по определенным соображениям может быть пропущена в тот или иной отдел библиотеки памяти, то есть являются классификаторами первого уровня.

Коммутаторы памяти распределяют по определенным соображениям информацию, пропущенную диспетчерами, по отсекам и полкам и прочим разделам в пределах одного отдела библиотеки памяти, то есть осуществляют более тонкую классификацию, чем диспетчеры, являясь классификаторами второго уровня.

Отсюда следует, что библиотека памяти в своей структуре имеет отделы, которые, в свою очередь, подразделяются на более мелкие элементы. Возможную структуру библиотеки памяти обсудим позднее.

Понятно, что ни диспетиеры, ни коммутаторы, как и аналогичные элементы, созданные человеком (и человек в роли диспетиера или коммутатора), не застрахованы от ошибок и могут пропускать и классифицировать неподходящую данному отделу информацию, отсеивая ту, которая в принципе может ему принадлежать.

Первые диспетиеры и коммутаторы памяти - нейроны. Потому-то они и возбуждаются по-разному в зависимости от стимула. То есть под действием определенного стимула активируются только те нейроны, которые могут оценить качество информации, заключенной в данном стимуле. Диспетиеры и коммутаторы работают согласованно. При этом первые физически располагаются прежде вторых. Не ясно, являются ли нейроны многофункциональными клетками, работающими одновременно как передатчики, детекторы, диспетчеры и коммутаторы информации или эти функции выполняет система нейронов (сеть). В принципе, оба обсуждаемых элемента (диспетчер и коммутатор) могут быть сосредоточены в одной клетке (нейрон) или даже в пределах одной молекулы. Однако, для хранения (запоминания) информации, вероятно, необходимы специальные клетки (например, клетки глии), которые тоже имеют свои передатчики (и накопители), детекторы, диспетчеры и коммутаторы.

Поэтому вслед за нейронами, выполняющими, кроме того и другие функции, и находящимися на входе в библиотеку памяти, расположены диспетчеры и коммутаторы следующих порядков, распределяющие информацию непосредственно по ее отделам. Таким образом, в пределах библиотеки, каждого отдела библиотеки и, возможно, в более мелких ее структурах на разных уровнях функционирует множество диспетчеров и коммутаторов, образующих своеобразный многоуровневый каскад. Возможно, что каскадный принцип диспетчеризации и коммутирования реализуется буквально: каждый следующий диспетиер пропускает (точнее, не пропускает) информацию, которая характеризуется меньшим значением классифицирующего параметра по сравнению с предыдущим, а коммутатор соответствующего уровня таким же образом определяет принадлежность информации к данному отделу или более мелкому структурному элементу библиотеки памяти. В подобном случае информация буквально «скатывается» к месту хранения, как всякое движение вниз не только не требует расходования энергии, но и производит ее, и она может расходоваться на другие нужды памяти, например, на формирование каталогов (о чем далее). Распределенная по такому (каскадному) принципу информация оказывается тем менее веской по величине классифицирующего параметра, чем дальше в библиотеке памяти она располагается. Вероятно, это означает также и меньшую степень ее доступности (извлечения из памяти).

Оценка качества информации (классификация), очевидно, осуществляется по физическим соображениям: соответствуют ли параметры поступающей энергии для того, чтобы информация оказалась достойной запоминания. Учитывая наличие энергетического спектра [5], в качестве классифицируемых параметров может выступать не только величина энергии всего спектра или какого-то его участка, но и более сложные функции от спектральных характеристик. Кроме того, уставный (классифицирующий) уровень определенно зависит как от функционального состояния всех участвующих в запоминании информации элементов, так и может быть изменен под действием эндогенных и экзогенных факторов при посредстве физиологических и психологических (психофизиологических) механизмов.

Собственно, для запоминания выстраивается ветвистое дерево, в узлах которого располагаются спаренные детекторы и коммутаторы памяти. Понятно, что для коммутации (отнесения информации в тот или иной раздел библиотеки памяти) величины (уровни) энергии спектра или его участка, не могут иметь принципиального значения. Важно, чтобы эти параметры по своим величинам соответствовали информации, достаточной для запоминания. Тогда вся информация, отобранная диспетчерами, коммутируется по, допустим, следующему принципу. Частоты энергетического спектра определяют принадлежность к тому или иному отделу библиотеки памяти. В том случае, когда есть возможность направить информацию в более, чем один отдел библиотеки, она и поступает во все отделы, которые в состоянии ее принять. Несомненно, в этом отношении каждый человек индивидуален: один легче запоминает, например, цифры, другой – буквы, тогда как, с точки зрения энергетической, скажем, цифра «0» и буква «о», в определенном предъявлении вообще не различимы (точнее, различимы лишь контекстно).

Подобная структура формируется на основании предшествующего опыта. Информация, которая не может быть структурирована, по всей видимости, складывается (буквально сваливается) в специальный отдел, из которого она извлекается по необходимости для переформирования имеющихся структур или формирования новых. При получении новой информации (например, при чтении любого текста или же просто при брожении по полям), она (информация) через те же элементы (диспетчеры и коммутаторы памяти) попадает в библиотеку памяти, что может вызвать возбуждение хранимого энергетического спектра и привести к вспоминанию иной информации. По такому принципу может быть организована ассоциативная память.

И последнее. Не вызывает сомнения, что все пропускные и классифицирующие элементы памяти, в том числе коммутаторы и диспетчеры, могут эволюционировать, то есть изменять значения уставочных параметров по мере структурирования, наполнения и переструктурирования библиотеки памяти.

#### Литература

- 1. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Основные определения, виды памяти (Краткий обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. N2 4. С. 165–170.
- 2. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Материальные носители доставки и хранения информации // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 4. С. 171–176.
- 3. Иванов-Муромский К.А. Мозг и память. К.: Наук. думка, 1987. 136 с.
- 4. Kothari R., Lotlikar R., Cahay M. State-dependent weights for neural associative memories // Neural. Comput. 1998. V. 10. № 1. P. 59–71.
- 5. Lee D.L., Wang W.J. A correlation significance learning scheme for auto-associative memories // Int. J. Neural. Syst. 1995. V. 6.  $N_2$  4. P. 455–562.
- 6. Lee D.L., Wang W.J. Equilibrium and attractivity analysis for a class of hetero-associative neural memories // Int. J. Neural. Syst. 1996. V. 7.  $\mathbb{N}_2$  3.–  $\mathbb{P}_2$  287–304.
- 7. Shinomoto S. A cognitive and associative memory // Biol. Cybern. 1987. V. 57.  $N_{\odot}$  3. P. 197–206.
- 8. Schonemann P.H. Some algebraic relations between involutions, convolutions, and correlations, with applications to holographic memories // Biol. Cybern. 1987. V. 56.  $N_{\rm D}$  5–6. P. 367–374.
- 9. Gardiner K., Davisson M.T., Crnic L.S. Building protein interaction maps for Down's syndrome // Brief Funct Genomic Proteomic. 2004. V. 3. № 2. P. 142–156.

#### References

- 1. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Osnovnye opredeleniya, vidy pamyati (Kratkiy obzor). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):165-70. Russian.
- 2. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Material'nye nositeli dostavki i khraneniya informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):171-6. . Russian.
- 3. Ivanov-Muromskiy KA. Mozg i pamyat'. K.: Nauk. Dumka; 1987. . Russian.
- 4. Kothari R, Lotlikar R, Cahay M. State-dependent weights for neural associative memories. Neural. Comput. 1998;10(1):59-71.
- 5. Lee DL, Wang WJ. A correlation significance learning scheme for auto-associative memories. Int. J. Neural. Syst. 1995;6(4):455-62.
- 6. Lee DL, Wang WJ. Equilibrium and attractivity analysis for a class of hetero-associative neural memories. Int. J. Neural. Syst. 1996;7(3):287-304.
- 7. Shinomoto S. A cognitive and associative memory. Biol. Cybern. 1987;57(3):197-206.
- 8. Schonemann PH. Some algebraic relations between involutions, convolutions, and correlations, with applications to holographic memories. Biol. Cybern. 1987;56(5-6):367-74.
- 9. Gardiner K, Davisson MT, Crnic LS. Building protein interaction maps for Down's syndrome. Brief Funct Genomic Proteomic. 2004;3(2):142-56.

УДК: 612.82.821 DOI: 10.12737/5934

## ИОННО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ПАМЯТИ. СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ БИБЛИОТЕКИ ПАМЯТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НИМИ

#### И.Г. ГЕРАСИМОВ\*, А.А. ЯШИН\*\*

\*Лаборатория онтологики ДонНТУ, Донецкого национального технического университета, ул. Артёма, 58, г. Донецк, Украина, 83001
\*\*Лаборатория биофизики полей и излучений и биоинформатики, Медицинский институт Тульского государственного университета,
а/я 920, Тула, Россия, 300025, тел. (4872) 35-06-73; e-mail: prior.zori@mail.ru.

Аннотация. В продолжении серии работ по созданию ионно-молекулярной модели памяти в статье рассмотрены структурные элементы библиотеки памяти, а также их достаточно сложная взаимосвязь. Имеется в виду библиотека в анатомически сформировавшемся мозге. Полагается, что информация хранится в определенных структурных элементах («хранилище фактов»). Вводится понятие каталогов информации, а также буферных информационных систем и их емкости. Предложена и обоснована схема возможной структуры библиотеки памяти, включающая входы, диспетчеры-коммутаторы, передатчики, приемники-каталоги, накопители и соподчиненные (специализированные) вспомогательные разделы библиотеки памяти.

Отмечено, что структурные элементы хранения информации уже существуют в анатомически сформировавшемся мозге, а собственно библиотека памяти обладает элементами различных физических размеров. Информация же распределена по структурам, а наименьшей единицей структуры библиотеки памяти является та, в которой хранится единственный факт. Коль скоро ионы водорода, как носители информации, легко связываются буферными системами, то это есть свидетельство того в системе памяти излишни иные, кроме физико-химических буферов белковой природы, структуры для хранения фактов – информации. Также очевидно: чем больше емкость информационного буфера, тем больший объем информации может сохраняться в нем. В целом, структурные элементы библиотека памяти могут в достаточной функционально полноте представлены диспетчерами, коммутаторами, передатчиками и накопителями. – Не исключено, что диспетчеры и коммутаторы находятся в пределах единой молекулярной (субмолекулярной) структуры.

**Ключевые слова:** библиотека памяти, структурные элементы, взаимосвязь элементов библиотеки, каталоги библиотеки памяти, «хранилище фактов», информационный буфер, структура библиотеки.

## ION-MOLECULAR MEMORY MODEL. STRUCTURAL ELEMENTS OF THE LIBRARY MEMORY AND THE INTERACTION BETWEEN THEM

### I.G. GERASIMOV\*, A.A. YASHIN\*\*

\*Laboratory of Ontologica of the DonNTU, Donetsk National Technical University, Str. Artem, 58, Donetsk, Ukraine, 83001,

\*\*Laboratory of Biophysics of Fields and Radiations and Bioinformatics, Medical Institute of the Tula State University

300025, Tula, P.O. 920; phone (4872) 35-06-73; e-mail: <a href="mailto:prior.zori@mail.ru">prior.zori@mail.ru</a>.

Abstract. This article is a continuation of a series of works on creation of ion-molecular memory model. Structural elements of the library of memory, as well as their rather complex interaction are considered. The authors are talking about the library in anatomically formed brain. It is believed that information is stored in certain structural elements ("repository of facts"). The concept of directory information and a buffer of information systems and their capacity were introduced. The scheme of possible structure of the library of memory that includes inputs, controllers, switches, transmitters, receivers-directories, drives, and concurrently-cascaded (specialized) of the auxiliary sections of the library memory was proposed and substantiated by the authors. Structural elements of the storage of information already exist in anatomically formed brain, and actually library memory has elements of different physical sizes. Information is also distributed by the authorities, and the smallest unit patterns library memory is one where the only fact is stored. As soon hydrogen ions as carriers of information, easily contact the buffer systems, this indicates that in the system memory other structures to store facts – information are excessive, with the exception of physical and chemical buffers of protein nature. It is also clear: if more capacity information in the buffer, the more information can be stored in it. Structural elements of the library memory can be presented in sufficient functional completeness by controllers, switches, transmitters and drives. It is not excluded that controllers and switches are located within a single molecular (submolecular) structure.

**Key words**: library memory, structural elements, interaction of elements libraries, library catalogues memory, "store of facts", information buffer, structure of the library.

**Введение.** В предыдущей работе серии [1-6] начато обсуждение структуры библиотеки памяти человека [6]. Продолжим рассмотрение ее элементов и взаимосвязь между ними.

Структурные элементы библиотеки памяти во взаимосвязи. Напомним, что, как отмечалось [2], структурные элементы, предназначенные для хранения информации, существуют в анатомически сформированном (завершившем рост и анатомическое же развитие) мозге в доста-

точном количестве и используются по мере необходимости. Обратим внимание на обособление в анатомически сформированные структурные элементы лишь те, которые предназначены для хранения информации. Иными словами, в зрелом мозге имеются структуры, на которых производится запись информации. Отсюда, из слова «анатомически», следует, что библиотека памяти в своей структуре имеет какие-то элементы разных физических размеров. Однако эти анатомические структуры, скорее, представля-

ют здание (может быть, не одно) библиотеки памяти с отдельными, но связанными между собой корпусами и прочими строениями, необходимыми для функционирования нормальной библиотеки, то, что сейчас модно назвать «инфраструктурой».

Когда же мы говорим о структурных элементах, то имеем в виду, прежде всего, именно хранилище информации. Не вызывает сомнения, что она должна определенным образом структурироваться, иначе ее извлечение окажется делом случая и вспомнить что-либо конкретное в данное время окажется еще более маловероятно, нежели выиграть в лотерею. Гипотетически информация может быть структурирована по отделам, которые, в свою очередь, подразделены на более мелкие единицы, вплоть до отсеков, содержащих полки с томами, на страницах которых помещен не один факт. В данном случае «фактом» названо неделимое информационное сообщение (информационная единица), и в этом смысле будем использовать данный термин контекстно и в дальнейшем. Например, «дождь вообще», как понятие (явление природы), «дождь сегодня», как событие (факт в бытовом смысле), «дождь на душе» (ударение на последнем слоге), как ее состояние (поэтико-философская категория), или «д» (буква алфавита и звук, фонема) в слове «дождь», или в нем же сочетание звуков «до» (другая фонема, лингвистическая категория, но и самостоятельное слово нотной грамоты) и так далее.

Понятно, что информация хранится в определенных структурных элементах, совокупность которых, предназначенных для непосредственного ее хранения назовем «хранилище фактов». Это выделение необходимо для того, чтобы отличать данные структурные элементы от других (вспомогательных) структурных элементов библиотеки памяти, необходимых для классификации и поиска информации.

Все подобные структуры, уже не анатомические (цитологические, субмолекулярные, молекулярные) являются структурными элементами библиотеки памяти. С очень большой степенью вероятностью для качественного хранения, облегчающего последующий поиск и вместе с ним жизнь (буквально, хотя и в переносном смысле тоже), для распределения фактов по библиотеке памяти необходимы коммутаторы и диспетчеры информации [6]. Они также представляют собой структурные элементы библиотеки, как и структурные элементы – передатчики информации, доставляющие ее к тому или иному элементу хранилища фактов.

В связи с распределением информации по структурам возникает вопрос, который до сих пор, кажется, не ставился, вопрос о наличии каталогов информации. Вряд ли к таковым можно отнести обсуждаемые в одной относительно старой работе в отношении нейронов «маленькие контекстно-адресные каталоги ссылок» [7] и уже тем более генные каталоги для кодирования белков [8]. Поскольку такие каталоги, если они есть (а их не может не быть) квинтэссенция всей информации, содержащейся в библиотеке памяти, постольку их организация вряд ли проще, чем организации элементов, в которых непосредственно хранится информация. Однако этот интереснейший вопрос обсудим после того, как рассмотрим ионно-молекулярные структурные элементы хранилища фактов в следующей статье, посвященной, в частности, поиску информации в библиотеке. Здесь же констатируем сам факт наличия таких структурных элементов и добавим, что под «структурным элементом» в данном контексте нужно понимать не единственную физическую структуру, а с другой стороны, возможно, и не всю ее. Это означает, что структурные элементы могут состоять из нескольких образований (ионномолекулярных, субмолекулярных, клеточных и т. д.), как, например, вероятно, каталоги. Но они могут и являться частью подобных образований, как, например, почти наверняка коммутаторы и диспетиеры.

Итак, наименьшей единицей структуры библиотеки памяти является та, в которой хранится единственный факт. Такой единицей в данной модели является одна или очень немного молекул белковой природы (белок или полипептид), информация, записанная на которой определяется, в том числе, ионным окружением. По такой причине, эти единицы - ионно-молекулярные структуры. По своей физико-химической природе белковые молекулы представляют собой буферные системы. Наличие белковых буферов хорошо известно в биологических жидкостях, а наиболее популярным из них в крови является гемоглобиновый буфер [9-13]. Речь идет о буферировании Н+, поскольку в принципе возможны (и существуют) буферные системы и для других ионов. Подобные системы не следует отождествлять с разнообразными буферами, которые понятийно используют в соответствующих моделях памяти [15-19]. В контексте этих моделей буферы представляют по сути всего лишь удобную метафору для обозначения вместилища временного пребывания информации в процессах передачи ее на постоянное хранение или даже анатомические образования.

Поскольку носители информации - ионы водорода (Н+) - легко связываются классическими буферными системами, то нет никакой необходимости предполагать наличие иных, кроме физико-химических буферов белковой природы, структур для хранения фактов. При этом любое изменение взаимосвязанных концентрации, активности, энергии Н+ приведет к изменению соответствующих параметров буфера (назовем его «информационный»), а значит, к записи информации. Любой биологический буфер предназначен для поддержания определенных параметров среды в пределах гомеостаза и информационный буфер в этом смысле не является исключением. Одной из характеристик буфера является его емкость (буферная емкость), которой определяется количество вещества, способное к физико-химическому взаимодействию с компонентами буфера. Такими компонентами могут быть и химические группы разных молекул, составляющих буфер, и разные химические группы одной молекулы, представляющей собой буфер (как, например молекула гемоглобина) при том, что изменение его содержания в несвязанном виде в среде не превышает единицу. Другая характеристика буфера - константа ассоциации или обратная ей величина константа диссоциации. Первая из них определяет степень связывания вещества с буфером (точнее, с конкретной химической группой или группами его составляющими), вторая – степень обратного процесса.

Понятно, что чем больше емкость информационного буфера, тем больше информации может быть сохранено в нем. Чем выше константы ассоциации – тем легче осуществляется запоминание. Чем выше константы диссоциации – тем легче информации извлекается из памяти. При этом константа диссоциации может быть столь же высока (или низка), как и константа ассоциации. Из приведенных положений следует, что 1) разные виды памяти (например, долговременная или кратковременная) могут обеспечивать различные буферные системы (разные по структуре белки, синтез которых обеспечивается разными генами и соответственно РНК); 2) количество запоминаемой информации

определяется качество белка (структурой), а не его количеством или иначе, емкость памяти определяется емкостью буфера; 3) запоминание оказывается тем лучше, чем доступнее компоненты буфера, что обусловливается не только собственно химическими свойствами буферной системы, но и условиями среды. Последнее, по сути, вновь означает молекулярно-ионную структуру элемента памяти, обеспечивающего хранение факта. Следовательно, если емкость буфера исчерпана, то информация в нем не сохраняется. Она либо не сохраняется вообще, либо сохраняется в другом аналогичном буфере.

Как известно, в процессе обучения (запоминания) происходит синтез РНК и белка [2]. Этот экспериментальный факт нужно привести в соответствие тому, что синтез биополимеров de novo – необходимый, но недостаточный процесс для запоминания. Попробуем это сделать.

Очевидно, в клетках мозга (в каких именно - сказать трудно, но в данном случае - не важно; не исключено, что в клетках глии) имеются готовые и свободные для записи и (но не хранения) информации молекулы (матрицы). Одновременно матрица является непосредственным или опосредованным блокатором генов ее синтеза. Когда информация в виде серии электрических импульсов поступает в соответствующие клетки, изменяются параметры внутриклеточного САИВ и происходит разблокирование генов синтеза матрицы. Затем следует синтез РНК и соответствующей матрицы (белка – второго приемника (см. схему в [3]). Вновь синтезированные молекулы не являются теми, на которых хранится новая информация, но они синтезируются на будущие нужды «про запас». Однако в такой ситуации, когда белок, необходимый на нужды памяти, синтезируется в процессе получения информации, его в принципе может накопиться сколь угодно много, а значит, и вес мозга со временем должен увеличиться. Заметим, что, критикуя «исключительно молекулярный подход» к решению проблемы памяти, авторы, тем не менее, отдают предпочтение гипотезе, согласно которой давно полученным результатам «основой обучения являются особые вновь созданные молекулы», следствием чего, несомненно, должно стать увеличение веса анатомически сформированного мозга. Следовательно, белок, синтез которого происходит на подходящих РНК во время обучения (в процессе запоминания), - это белок-передатчик (второй), и он - короткоживущая молекула. Время его жизни, очевидно, ограничено временем получения новой информации и ее перезаписи информации на стабильные структуры, после чего передатчик разрушается.

Отсюда, между прочим, может быть, становится понятным механизм кратковременной памяти: ее обеспечивают подобного рода белки-передатчики, и, в том случае, когда информация с них не перезаписана на ее накопители, она просто перестает существовать. Далее ясно, что далеко не вся информация передается без ошибок и вообще передается в долговременную память. Наконец, можно предположить, что процесс запоминания в результате повторения связан с тем, что на одной молекулах белков-передатчиков, пока они не анаболизированы (существуют), одна и та же информация может быть записана более, чем в одной копии, и чем их больше, тем больше копий может оказаться в стабильных структурах – накопителях информации.

Вместе с тем не исключено, что белок-передатчик может функционировать (не обязательно перемещаясь физически) определенное время, передавая в библиотеку памяти информацию, освобождаясь от нее и вновь принимая фор-

му, в которой он может принимать информацию. Однако при этом какая-то часть молекул белка-передатчика, как и любых других функционирующих молекул, будет неизбежно изнашиваться, то есть утрачиваться. Вот взамен таких, утраченных, молекул и синтезируются (отсюда синтез РНК при обучении) в необходимом количестве новые.

К сказанному следует добавить, что наличие таких белков-передатчиков, которые синтезируются загодя, про запас, а не в момент запоминания и не в процессе его, ограничивают память естественным образом, физическим пределом. Разумеется, такой предел (количество молекул белков-передатчиков) индивидуален, а синтез соответствующих молекулярных структур отложен во времени. Возможно, у лиц, запоминающих очень большой или даже неограниченный объем информации (есть и такие уникумы [04]) имеется уникальная же возможность синтеза белковпередатчиков в процессе запоминания, а объем памяти, который может быть реализован в данный момент, «сейчас» определяется тем, идет ли вообще подобный синтез в реальном времени.

Таким образом, структурные элементы библиотеки памяти представлены диспетиерами, коммутаторами (не исключено, что оба они находятся в пределах одной молекулярной или субмолекулярной структуры), передатчиками и накопителями (схема).

#### СХЕМА. ВОЗМОЖНАЯ СТРУКТУРА БИБЛИОТЕКИ ПАМЯТИ

ВХОД(Ы)

ДИСПЕТЧЕР-КОММУТАТОР-ФАКТОМЕТР

ПЕРЕДАТЧИК(И)

ПРИЕМНИК – ОТДЕЛ(Ы) + КАТАЛОГ(И)

ДИСПЕТЧЕР-КОММУТАТОР

ПЕРЕДАТЧИК(И)

ПРИЕМНИК – ОТСЕК(И) + КАТАЛОГ(И)

ПРИЕМНИК – ОТСЕК(И) + КАТАЛОГ(И)

ПЕРЕДАТЧИК(И)

ПЕРЕДАТЧИК(И)

НАКОПИТЕЛЬ(И)

#### Литература

- 1. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Введение. Основные определения. Виды памяти (краткий обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20.  $\mathbb{N}_2$  4. С. 165–171.
- 2. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Материальные носители доставки и хранения информации // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 4. С. 171–176.
- 3. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Способы кодирования (формализации) и переноса информации // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. № 1. С. 100–104.
- 4. Gardiner K., Davisson M.T., Crnic L.S. Building protein interaction maps for Down's syndrome // Brief Funct Genomic Proteomic. 2004. V. 3.  $N_2$  2. P. 142–156.
- 5. Miller R.R., Kasprow W.J., Schachtman T.R. Retrieval variability: sources and consequences // Am. J. Psychol. 1986. V. 99.  $\mathbb{N}_2$  2. P. 145–218.

- 6. Агаджанян Н.А., Тель Л.З., Циркин В.И., Чеснокова С.А. Физиология человека. С-Пб: Сотис, 1998. 527 с.
- 7. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии. М.: Медицина, 2001. 704 с.
- 8. Нормальная физиология / Под ред. К.В. Судакова. М.: Мед. информ. агентство, 1999. 717 с.
- 9. Общая патология / Под ред. Н.П. Чесноковой. М.: Академия, 2006. 336 с.
  - 10. Уэст Дж. Физиология дыхания. М.: Мир, 1988. 200 с.
- 11. Altgassen M., Phillips L., Kopp U., Kliegel M. Role of working memory components in planning performance of individuals with Parkinson's disease // Neuropsychol. 2007. V. 45. № 10. P. 2393–2397.
- 12. Baddeley A.D. Is working memory still working? // Am Psychol. 2001. V. 56. № 11. P. 851–864.
- 13. Baddeley A.D. The episodic buffer: a new component of working memory? // Trends Cogn. Sci. 2000. V. 4. No 11. P. 417–423.
- 14. Baddeley A.D., Hitch G.J. Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? // J. Exp. Child. Psychol. 2000. V. 77.  $N_2$  2. P. 128–137.
- 15. Osaka N., Osaka M., Kondo H., Morishita M., Fukuyama H., Shibasaki H. The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences // Neuroimage. 2004. V. 21. № 2. P. 623–631.
- 16. Janculjak D., Mubrin Z., Brzovic Z., Brinar V., Barac B., Palic J., Spilich G. Changes in short-term memory processes in patients with multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. 1999. V. 6.  $N_{\rm P}$  6. P. 663–668.
- 17. Feredoes E., Postle B.R. Localization of load sensitivity of working memory storage: quantitatively and qualitatively discrepant results yielded by single-subject and group-averaged approaches to fMRI group analysis // Neuroimage. 2007. V. 35. Noteq 2. P. 881–903.
- 18. Scharnowski F., Hermens F., Kammer T., Ogmen H., Herzog M.H. Feature fusion reveals slow and fast visual memories // J. Cogn. Neurosci. 2007. V. 19. N2 4. P. 632–641.
  - 19. Делякур Ж. Мозг и разум. К.: Факт, 1999. 96 с.

#### References

- 1. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Vvedenie. Osnovnye opredeleniya. Vidy pamyati (kratkiy obzor). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):165-71. Russian.
- 2. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Material'nye nositeli dostavki i khraneniya

- informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):171-6. Russian.
- 3. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Sposoby kodirovaniya (formalizatsii) i perenosa informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(1):100-4. Russian.
- 4. Gardiner K, Davisson MT, Crnic LS. Building protein interaction maps for Down's syndrome. Brief Funct Genomic Proteomic. 2004;3(2):142-56.
- 5. Miller RR, Kasprow WJ, Schachtman TR. Retrieval variability: sources and consequences. Am. J. Psychol. 1986;99(2):145-218.
- 6. Agadzhanyan NA, Tel' LZ, Tsirkin VI, Chesnoko-va SA. Fiziologiya cheloveka. S-Pb: Sotis; 1998. Russian.
- 7. Mikhaylov VV. Osnovy patologicheskoy fiziolo-gii. Moscow: Meditsina; 2001. Russian.
- 8. Normal'naya fiziologiya / Pod red. K.V. Sudakova. Moscow: Med. inform. Agentstvo; 1999. Russian.
- 9. Obshchaya patologiya / Pod red. N.P. Chesnokovoy. Moscow: Akademiya; 2006. Russian.
- 10. Uest Dzh. Fiziologiya dykhaniya. Moscow: Mir; 1988. Russian.
- 11. Altgassen M, Phillips L, Kopp U, Kliegel M. Role of working memory components in planning performance of individuals with Parkinson's disease. Neuropsychol. 2007;45(10):2393-7.
- 12. Baddeley AD. Is working memory still working? Am Psychol. 2001;56(11):851-64.
- 13. Baddeley AD. The episodic buffer: a new component of working memory? Trends Cogn. Sci. 2000;4(11):417-23.
- 14. Baddeley AD, Hitch GJ. Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? J. Exp. Child. Psychol. 2000;77(2):128-37.
- 15. Osaka N, Osaka M, Kondo H, Morishita M, Fukuyama H, Shibasaki H. The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. Neuroimage. 2004;21(2):623-31.
- 16. Janculjak D, Mubrin Z, Brzovic Z, Brinar V, Barac B, Palic J, Spilich G. Changes in short-term memory processes in patients with multiple sclerosis. Eur. J. Neurol. 1999;6(6):66-8.
- 17. Feredoes E, Postle BR. Localization of load sensi-tivity of working memory storage: quantitatively and qualitatively discrepant results yielded by single-subject and group-averaged approaches to fMRI group analysis. Neuroimage. 2007;35(2):881-903.
- 18. Scharnowski F, Hermens F, Kammer T, Ogmen H, Herzog MH. Feature fusion reveals slow and fast visual memories. J. Cogn. Neurosci. 2007;19(4)632-41.
  - 19. Delyakur Zh. Mozg i razum. K.: Fakt; 1999. Russian.

### Раздел VII

## РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК: 612.015 DOI: 10.12737/5935

#### ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ САПРОПЕЛЯ 03. ГЛУБОКОЕ (Татарстан)

В.А. ПЛАТОНОВ, А.А. ХАДАРЦЕВ, К.Я. ФРИДЗОН, С.Н. ЧУНОСОВ

Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, 128, Тула, Россия, 300026

Аннотация. Методами ИК-Фурье, УФ/ВИС, НЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, препаративной тонкослойной хроматографии со свидетелями, элементного и функционального анализов получены подробные сведения о качественном и количественном составе отдельных групповых составляющих сапропеля оз. Глубокое (Татарстан), а также биологической активности различных сапропелевых препаратов. Разработана схема последовательной экстракции, кислотно-щелочного гидролиза, препаративной ТСХ исходного сапропеля и отдельных составляющих органического вещества. Идентифицированы аминокислоты, сахара, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, флавоноды, н-, изо- и циклоалканы, витамины, производные фенола, нафтолов, хлорофилла, каротиноиды, хиноны, антоцианины, металлопорфирины, большинство из которых имеют тесную генетическую связь с исходным биоматериалом, участвовавшим в сапропелеобразовании, проявляющих высокую биологическую активность. Выполнено биологическое тестирование различных сапропелевых препаратов с использованием бактерий St. Aureus, E. Coli, C. Diphythriac gravis, дрожжеподобных грибов рода Candida. Установлен значительный бактерицидный эффект сапропелевых препаратов, сравнимый с таковым для синтетических антибиотиков типа гидрокартизона, преднизолона.

**Ключевые слова:** сапропель, фитопланктон, гуминовые вещества, хроматография, спектроскопия, хромато-массспектрометрия.

# CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SAPROPEL FROM THE LAKE GLUBOKOE (TATARSTAN)

#### V.A. PLATONOV, A.A. KHADARTSEV, K.YA. FRIDZON, S.N. TCHUNOSOV

Abstract. Detailed information about qualitative and quantitative composition of individual components of the group sapropel from the lake Glubokoe (Tatarstan), as well as on the biological activity of different sapropel preparations were obtained by means of the methods Fourier spectroscopy, UV/Vis, NMR spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry, preparative Thin-layer chromatography (TLC) with witnesses, elemental and functional analysis. Sequential scheme of extraction, acid-alkaline hydrolysis, preparative TLC source of sapropel and individual components of organic matter was developed. Amino acids, sugars, carboxylic acids, alcohols, ketones, flavonida, n-, ISO - and cycloalkanes, vitamins, derivatives of phenol, naftalan, chlorophyll, carotenoids, quinones, anthocyanins, metalloporphyrins were identified. Most of them have close genetic relationship with the source material, which is involved in sapropel formation, having a high biological activity. Biological testing of different sapropel preparations using bacteria *St. Aureus, E. Coli, C. Diphythriac gravis*, the fungi of the *Candida albicans* type were made. Significant bactericidal effect of sapropel preparations was established and it is comparable to those for synthetic antibiotics type hydrocortisone, prednisolone.

Key words: sapropel, phytoplankton, humic substances, chromatography, spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry.

Сапропель объединяет группу морских и пресноводных отложений, содержащих определенное количество органического вещества (ОВ). В сапропелевых отложениях озер и торфяников фрагменты исходного биологического материала сохранились лучше, чем в других горючих ископаемых. Исходным материалом сапропеля преимущественно является планктон, богатый жирами, восками и белками [1]. Богатое питание эвтрофных озер определяет многочисленные виды водорослевых и зоотенных частей [2]. Важной задачей является установление природы сапропелеобразователей и их вклада в процесс образования сапропеля. Учеными-альгологами подробно изучен фитопланктон водоемов, представленный одноклеточными водорослями, некоторые из которых объединяются в колонии и нити, цианобактериями [3-6].

Фитопланктон озер Татарстана включает представителей отдела **CYANOPHYTA**: Aphanothece stagnina (Spreng.) В.—

Peters. Et Geitl., Gomphosphaeria compacta (Lemrs.) Storm, G., Micricystis holsatica Lemm., Anabaena flos-aguac (Lyngb.) Breb. и другие виды (преобладают в хорошо прогреваемой части озера);

CRYSOPHYTA: Mallomonas denticulate Motu., Uroglena gracilis (Korsch) Bourr. и др.;

**BACILLARIOPHYTA**: Cyclotella atomus Hust, Stephanodiscus triporus var. volgensis Genkal, Fragilaria capucina Desm. Var. capucina, Entomoneis ornate (Bailey) Reimei и др. (в боле холодной части озера);

EUGLENOPHYTA: Euglena texta (Duj.) Hübner, Tracelomonas ornate (swir.) Srv.;

CHLOROPHYTA: Chlamydomonas ahgulosa Dill, Eudorina elegans Her., Gonium peatorele O.F. Müller, Closterium acerosum (Schrank) Her. Var acerosum f. acerosum, наибольшее разнообразие видов рода Chloroco ecales — Coelastrum microporum Naeg. Var. microporum, Coenocystis planctonica Korsch., Tetrachorella alternans (G.M. Smithy, Korsch и др.) [7-9].

Основными компонентами фитопланктона являются белки и водорастворимые безазотистые вещества при невысоком вкладе жиров. В микрорастениях наряду с белками содержаться углеводы. Одним из исходных материалов при формировании ОВ сапропелей считаются липиды водорослей, содержащие алифатические кислоты нормального строения С14-С18.

Белки, полисахариды, жиры и нукленовые кислоты при отмирании фитопланктона быстро разрушаются на ранних стадиях превращения, в результате химического гидролиза и деятельности бактерий. Продукты распада – сахара, аминокислоты, основания пуринов и пиримидинов, жирные кислоты и фенолы могут взаимодействовать друг с другом с образованием гуминоподобных веществ.

Растительность озер представлена не только водорослями, но и высшими водными растениями, заселяющими придонные и прибрежные участки водоемов. В сапропелевых отложениях (осоке, камыша, тростников, мхов, коры лиственных и хвойных пород) в большом количестве концентрируются остатки пыльцы и спор высших растений. Макрорастения служат главным источником углеводного комплекса сапропелей, в том числе целлюлозной природы.

Отмечена закономерность: если преобладающим исходным материалом являются белки и липиды фито- и зоопланктона и бентоса, то гуминовые кислоты (ГК) сапропеля содержат больше алифатических структур. С увеличением вклада высшей растительности в образование ГК в органическом веществе сапропеля увеличивается содержание ароматических структур. В зоорганизмах преобладающими компонентами являются белки (56–61%) и водорастворимые вещества (ВРВ) – до 26%. Содержание жиров, восков и смол в планктоне и бентосе занимает лишь третье место.

В формировании биологической компоненты сапропеля наибольшую роль играют микроорганизмы, представленные различными бактериями, актиномицетами и в меньшей степени грибами. Отличительными особенностями сапропелеобразователей являются значительные количества азота, особенно, в зоологических организмах, что обусловило самый высокий уровень этого элемента в сапропелях по сравнению с другими органогенными отложениями. Согласно Е. Казакову [10] микрорастения, зоологические организмы планктона и бентоса богаты белками, содержащими много азота, а макрорастения - углеводами. Поэтому, если в образовании сапропелевый залежи доминирующую роль играли фито- и зоопланктон и бентос, то ОВ сапропеля обогащено азотом, а если - макрорастения, высшая водная растительность или частично также «гумус», внесенный в водоем внешним водами, то ОВ сапропеля содержит много углеводов [11,12].

В настоящее время большинство исследователей придерживается мнения, что основная роль в сапропелеобразовании принадлежит водорослям, высшим растениям, животным и микроорганизмам. Химизм конкретных превращений исходного биологического материала в сапропелевой залежи до конца не изучен. Отсутствуют детальные исследования сапропелей различных месторождений по единой методике, что затрудняет проведение сравнительного анализа полученных данных, а также решение вопросов классификации и генезиса сапропелей, биологической активности препаратов на их основе.

**Цель исследования** – подробное комплексное изучение особенностей химического состава ОВ сапропеля оз. Глубокое (Татарстан) с привлечением современных физикохимических методов анализа; получение отдельных сапро-

пелевых препаратов и их биологическое тестирование.

**Объекты и методы исследования** – сапропе*л*ь оз. Глубокое (р. Татарстан).

Для установления вещественного состава сапропеля были использованы: элементный, количественный функциональный, дифференциально-термический и дифференциально-термогравиметрический, рентгенофлуоресцентный и рентгенофазовый, эмиссионный спектральный, атомно-абсорбционный анализы, криоскопия, ИК-Фурье и УФ/ВИС-спектроскопия, НЯМР-спектроскопия, колоночная жидкостная и препаративная тонкослойная хроматография, экстракция растворителями различной полярности, гидролиз-щелочной и кислотный.

Результаты и их обсуждение. 1. Технический анализ сапропеля. Сапропель имеет вид уплотненной желеобразной массы, содержание воды – 86%, зольность  $(A^d)$  – 77,1 (% масс. на воздушно-сухой образец), содержание OB – 22,9 (масс. % daf); элементный состав (масс. % daf): C 51.2; H 2.0, N 2.3, O+S 44.5.

Состав минеральной части согласно данным количественного рентгено-флуоресцентного анализа следующий (масс. % от зольной части): MgO - 3.10, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - 7.12, SiO<sub>2</sub> - 36.12, CaO - 28.77, MnO - 0.19, TiO<sub>2</sub> - 0.85, Fe (общ.) - 3.81, K<sub>2</sub>O - 1.21, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - 4.21.

Соотношение основных системоопределяющих компонентов: SiO<sub>2</sub>/ CaO = 1.26; SiO<sub>2</sub>/ Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 9.49; CaO/ Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 7.55.

Современная компонентно-генетическая классификация, согласно полученным данным, позволяет отнести изучаемый сапропель к группе «высокозольные», типу «смешанные», классу «С».

Детализация сведений о составе минеральной части была выполнена с использованием полуколичественного эмиссионного спектрального и атомно-абсорбционного анализов: основа – Ca, Al, Si, Mg, Fe, в большом количестве – Ba, Na, K, Cu; в небольшом – Cr, Co, V, Ti, Mn, в следовых – Sn, Sr, Jn, Ce, Y, Be, Ni, Sc, Pb, W, Pd, Pt.

Химический групповой анализ сапропеля. Выход продуктов экстракции и кислотно-щелочного гидролиза сапропеля составил (масс. % от OB): водорастворимые вещества (ВРВ) – 0.5; битумы – 3.4; легкогидролизуемые вещества (гемицелюлозы) (ЛГВ) – 3.4; уроновые кислоты (УК) – 1.8; гуминовые кислоты (ГК) – 9.5, фульвокислоты (ФК) – 0.3, целлюлоза (Ц) – 1.3, негидролизуемый остаток (НГО)+потери – 2.7.

Для установления качественного и количественного состава гидролизов: ВРВ,  $\Lambda$ ГВ, УК и ФК была привлечена препаративная *тонкослойная хроматография* (TCX) с использованием стандартных соединений.

Среди аминокислот обнаружены: L- $\alpha$ -аланин, лейцин, фенилаланин, валин, глицин, аспарагин, аргинин, лизин, гистидин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, тирозин, цистеин, триптофан, глутамин, серин, изолейцин, треонин.

Максимальное содержание аминокислот характерно (мг/кг сапропеля): для  $\Lambda\Gamma B$  – 6903.0; минимальное для  $\Phi K$  – 251.0

Основу ВРВ составляют лейцин (615,3), аспартиновая (152,2) и глутаминовая (104,5) кислоты, треонин (75,3), (мг/кг сапропеля), как наиболее стабильные при диагенезе. Среди ЛГВ доминируют лейцин (1435,2), аспартин (1215,3), гистидин (2135,3), фенилаланин (501,8), валин (475,3) и глутаминовая кислота (357,2). Доля аминокислот достаточно велика и для УК — 1486,0 (мг/кг, сапропеля) и их гамма ограничена валином (213,5), гистидином (33,5), глутамином (833,4) и глутаминовой кислотой (40,2) (мг/кг сапропеля).

Среди сахаров идентифицированы: арабиноза, Д-галактоза, Д-глюкоза, L-рамноза, лактоза, мальтоза, раффиноза.

Максимальным содержанием сахаров отличаются УК (1624,5), минимальным ВРВ (13,1), (мг/кг сапропеля). Сахара ВРВ представлены, в основном, галактозой, Д-глюкозой, рамнозой, УК-галактозой (галактуроновые кислоты) (837,1), Д-глюкозой (444,2), L-рамнозой (177,3) и арабинозой (99,2), (мг/кг сапропеля); ФК – Д-галактоза (100,5), Д-глюкоза (57,5) и L-рамноза (22,0).

Водорастворимые карбоновые кислоты (ВРК) представлены: щавелевой, янтарной, адипиновой, пимелиновой, винной, яблочной, салициловой, о-фталевой, галловой, феруловой ванилиновой, сиреневой, терефталевой, бензойной, малоновой, метилянарной кислотами.

Максимальным содержанием ВРК отличаются УК (1103,8), минимальным ВРВ - 5,8 (мг/кг сапропеля). ВРК водного экстракта в основном представлены: щавелевой (1,3), янтарной (0,8), салициловой (1,0), бензойной (0,6) и малоновой (0,5) кислотами. В УК доминируют щавелевая (510,5), янтарная (393,2), салициловая (80,3) и метилянтарная кислоты (64,3), (мг/кг сапропеля). Некоторые количества аминокислот, сахаров, ВРК соизвлекается при щелочном гидролизе сапропеля в ходе выделения гуминовых веществ (ГВ), определяя состав их водорастворимой части - ФК. Вероятно, при щелочном гидролизе расщепляются сложноэфирные и амидные связи, посредством которых с макромолекулой ГК связаны аминокислоты и ВРК. Обнаружение моносахаридов (Д-глюкоза, L-арабиноза) может быть следствием гидролиза сложных полисахаридов, фрагментарно включенных в макромолекулу ГК.

Последовательной экстракцией сапропеля в аппарате Сокслета н-тексаном, толуолом, хлороформом, ацетоном и этанолом был получен ряд экстрактов, выход, элементный и количественный функциональный состав, значение средней молекулярной массы, Н/С<sub>(ат)</sub>, стипотетическая молекулярная формула которых представлены в табл.

Таблица

### Характеристика экстрактов

Nº	Экстракт	Выход экстракта, Масс. % от ОВС	Молекулярная масса (М), а.е.м.; эле- ментный (масс. % daf); функциональ- ный состав (мг-экв/г), Н/С <sub>(чт)</sub> ; СО. Гипотетическая молекулярная форму- ла
1	Гексановый	0,5	M 637.8; C 85.8; H 10.6; N 0.1; O+S 3.5 ΦΓ 4.52; KpΓ 0.07; ИЧ 0.74. C45.60H67.60N005; O;So.63; H/C(a1)=1.48; CO= - 1.42
2	Толуольный	0,8	M 333.1; C 83.8; H 13.0; N 0.2; O+S 3.0 ΦΓ 13.65; KpΓ 9.30; KΓ 9.8; XΓ 0.73; ИЧ 0.85. C <sub>23.27</sub> H <sub>43.3</sub> N <sub>0.05</sub> O <sub>3</sub> S <sub>0.63</sub> ; H/C <sub>(27)</sub> =1.86; CO= - 1.81
3	Хлроформный	0,3	M 484.0; C 72.1; H 11.4; N 6.8; O+S 9.7 ΦΓ 17.05; KpΓ 12.32; KΓ 8.25; XΓ 2.61; ИЧ 1.19. C <sub>29.09</sub> H <sub>25.13</sub> N <sub>2.35</sub> O <sub>1.52.94</sub> ; H/C <sub>(av)</sub> =1.90; CO= - 1.70
4	Ацетоновый	0,5	M 583.0; C 76.8; H 11.2; N 2.0; O+S 10.0 ΦΓ 9.64; KpT 9.56; KT 14.48; XΓ 2.39 C37.33H65.33N0.83O(S3.6; H/C <sub>(ex)</sub> =1.75; CO= - 1.55
5	Этанольный	1,3	M 815.0; C 73.4; H 9.3; N 3.1; O+S 14.2 ΦΓ 22.59; KpΓ 13.23; KΓ 3.95; XΓ 4.39; ИЧ 1.20. C49.86H75.74N1.86O.S7.24; H/C(ar)=1.52; CO= - 1.23

Примечание:  $\Phi\Gamma$  – фенольные,  $K\Gamma\Gamma$  – карбоксильные,  $K\Gamma$  – кетонные,  $X\Gamma$  – хиноидные группы,  $M\Psi$  – йодное число, CO – степень окисленности,  $H/C_{(ar)}$  – атомное отношение водорода к углероду

Для экстрактов были сняты ИК-Фурье, УФ/ВИС и НЯНР-спектры, выполнена *хромато-масс-спектрометрия* (ХМС), сравнительный анализ данных которых позволил выявить особенности состава каждого экстракта и ОВ сапропеля в пелом.

ИК-Фурье спектрометрия *гексанового экстракта* позволила идентифицировать в его составе полосы поглощения (п.п.) следующих структурных фрагментов ( $\nu$ , см- $^1$ ):

- алканов с примесью циклоалкановых структур (2975, 2940, 2880, 2860, 1470, 1460, 1380, 1260, 970, 725);
- кратных связей (1680, 1645, 680); циклических спиртов (3500–3300, 1090–1070); ароматические соединения отсутствуют. УФ/ВИС-спектроскопия указала на присутствие в экстракте (нм): ненасыщенных карбоновых кислот и их производных (210, 265); производных фенолов (212, 270); ненасыщенных амидов, лактамов,  $\alpha$ ,  $\beta$ -кетонов (210); хинонов (260); витамина К (260); ацетофенона (280); абиетиновой кислоты (240-250); стероидных производных типа холестадиена и эргостена, тахистерина; кумаринов (220, 276, 311), порфириновых структур (405-410), флавоноидных гликозидов (265-370).

НЯМР-спектроскопия показала присутствие альдегидов со среднестатистической структурой СН<sub>3</sub>(СН<sub>2</sub>)<sub>9</sub>СНО, а также ундецилового спирта: СН<sub>3</sub>(СН<sub>2</sub>)<sub>9</sub>СН<sub>2</sub>ОН, окисление которого ведет к ундециловому альдегиду, а в дальнейшем к ундециловой кислоте, которая присутствует в сапропеле в виде эфира (триплет при 4.02 м.д.).

ИК-Фурье спектрометрия толуольного экстракта указала на наличие в его состава п.п. ( $\nu$ , см- $^1$ ):

- алкановых и циклоалкановых фрагментов (2960, 2925, 2875, 1480, 1445, 1380, 1270, 1260, 970); ароматических циклов (3100-3020; дублет 1600/1500, 1280-1170, 1070-1000, 770-735, 750), которые, в основном, бензольные и нафталиновые;
- сложных эфиров (1190, 1165, 1050), кетонов и карбоновых кислот (1745, 1715, 1710, 1705, 1100),  $\alpha$  и  $\gamma$ -пироновых кислот (1740-1720, 1650-1320, 1680-1650, 1590-1540);
- пиррольных циклов, вероятно, производных хлорофилла (3490, 3150, 3050, 1525, 1040, 750-690); спиртов, углеводов, кратных двойных связей (1650, 1600, 99, 960, 680).

УФ/ВИС-спектрография позволила обнаружить в толуольном экстракте (нм): гиперицины (670, 610-620, 500); пиррольные пигменты (410-540); каротиноиды, флавоноиды, производные фенилкетонов, ненасыщенных кетонов, хинонов, витамина К (260, 280); стероидные дикетоны (260-340); дикетоны дитерпенового ряда (318, 319); β-ионон (300, 340), метоксикумарины (240, 260, 340); производные витамина А; соединения нафталинового ряда (270-285), эргостерин (280, 340, 350). Спектр Н-ЯМР позволяет среднестатистическим алкильным радикалам приписать структуры СН<sub>3</sub>(СН<sub>2</sub>)г- и СН<sub>3</sub>(СН<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; присутствуют большие количества большие количества циклогексановых или циклогексеновых фрагментов.

ИК-Фурье спектроскопия хлороформного экстракта указала на присутствие в нем п.п. (v, см-1):

– интенсивных п.п. алканов и циклоалканов с высоким вкладом кратных связей (2960, 2925, 2875, 3030-3025, 1680, 1480-1445, 1380, 1270, 1260, 970, 680); циклических спиртов (3400, 1810, 1030-1080); серусодержащих соединений (1950). Присутсвуют тетрапиррольные пигменты (3490, 3125-3100, 1600-1500).

УФ/ВИС-спектроскопия позволила идентифицировать (н.м.): производные флавонолов (246, 251); ненасыщенные лактоны и сложные эфиры (200, 222, 240); эргостерин (260, 270, 282), токсистерин (248), супрастерин (250), метоксикумарины (240, 260, 340); производные фенилкетонов, ненасыщенные кетоны, хиноны, витамин К (260, 280), дитерпены

– производные абнетиновой кислоты, стероидные дикетоны (260, 340), хлорофилл «А», «В», «С» (640, 655, 660, 665, 670), производные фенола (265), порфириновые структуры (390-415), моноциклические производные бензола (225, 265).

Среднестатистические алкильные радикалы имеют формулу CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-; содержатся значительные количества карбонильных соединений (сложные эфиры), меньше – производных спиртов (НЯМР-спектроскопия).

ХМС позволила идентифицировать в составе хлороформного экстракта: н-октан, 1-этил-2-метил-циклопентан, н-пропилциклопетан, винилциклогексиловый эфир, этилбензол, о-, п-ксилолы, бензойную кислоту, 1-ундецен-3-уне, 3тридоцен (Z), н-нонан, 1-метил-3-изопропилциклопентан, 7гексадецен (Z), 1-гексадеканол, циклододекан, гексадекан, 3, 7, 11-триметил-1-додеканол, тетрадекановую кислоту, генэйкозен; 9-нонадецен, октакозан, 1-октадецен, 9\_ 10, 14-триметил-2-пентадеканон, окталецен. гентадеканон, бутилундецилфталевый эфир, 1-нонадецен, 10генэйкозен (c, t), 18-норабиетан, 1-октадецин, олеиновую кислоту, 14-метил-8-гексадеканаль (Z), октадекановую кислоту; 9-тетрадеканаль (Z); 9-трикозен (Z); гептадекан; 1,3диметилбутилциклогексан, Z-метилоктакозан, 4, 8, 12, 16тетраметилгептадекан; эйкозановую кислоту, 9-трикозен (Z), триаконтан, пентадеканаль, дегидроабиетиновую кислоту, 2метилтетракозан, декозановую кислоту, генэйкозан, үтокоферол, бетулин, холеста-4.6-диен-3-ол, 2-гексакозан, витамин Е, эргост-5-ен-3-ол, стигмастерол, β-ситостерол.

ИК-Фурье спектроскопия показала ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>), что *ацетоновый экстракт* характеризуется присутствием ароматических структур, а именно производных бензола и нафталина (3100-3020, дублет 1600/1500, 1070-1000, 1280-1170, 770-735, 750).

Значителен вклад сложноэфирных (1190, 1165, 1050) и карбоксильных групп (1745, 1715, 1710, 1705, 1100); кетонов,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -пиронов (1740-1720, 1680-1650, 1650-1620, 1650-1600, 1590-1540). Идентифицированы пиррольные циклы, вероятно, производных хлорофилла (3490, 3525, 3050, 1040 750-690); спирты, возможно, и углеводы (1300-1150, 1150-950, 970, 930, 915, 895, 840, 770); существенен вклад кратных двойных связей (1650, 1600, 990, 960, 680). УФ/ВИС-спектроскопией (н.м) обнаружены порфирины (459, 500-547, 402, 500, 531, 560, 624), возможно, Ni, V-порфирины; индолы, витамин K (270); сопряженные пиррольные циклы типа хлорофиллов, порфиринов (459, 508, 547); хлорофилл «А» (370, 531, 590, 402, 624, 655, 700); хлорофилл «В» (453, 547, 655, 682, 590); хлорофилл «С» (590, 624, 655, 402, 453), каротиноиды, производные витамина А (459, 480-494, 500-547, 560); хлорины (683, 695, 655, 590, 531, 503, 402);  $\pi$ -комплексы металлов с фенольными и хиноидными группировками (459); пигменты пурпурных бактерий (480, 531), антоцианы (487, 509, 531).

Согласно данным НЯМР-спектроскопии в ацетоновом экстракте присутствуют соединения с различными алкильными фрагментами. Отношение интенсивностей метильных и метиленовых протонов позволяют приписать среднестастическому алкильному радикалу структуру СН3(СН2)8-; присутствуют эфирные фрагменты; преобладают -СН2Огруппы.

ИК-Фурье спектроскопия этанольного экстракта позволила установить (v, см⁻¹), что он характеризуется высоким содержанием СН, СН₂, СН₃-групп алканов и в меньшей степени циклоалканов (2980, 2925, 2860, 2740, 1465, 1480, 1450, 1380, 1310, 1260, 980, 730). Отмечены слабые п.п. ароматических фрагментов (3090, 3070, 3015, дублет 1600/1500. серия п.п. в областях 1200-900, 900-650). Средней интенсивности п.п. карбонильных и карбоксильных групп (3100-2500, 2740-2680, 1720-1700, 1315-1280, 960-875); кратных двойных связей (1650, 1605, 970, 960, 680). УФ/ВИС-спектроскопия

указала на наличие (н.м): гиперицина (670), пиррольных пигментов (410-540), каротиноидов, флавоноидов, ненасыщенных карбоновых кислот и их производных (200, 220); бензольных циклов (200, 260), полициклических ароматических соединений, в основном, нафталинового ряда (220, 275, 240, 310, 215), енолов (220, 325), предельных и ненасыщенных кетонов (275-250, 300, 380-385, 365-368).  $\lambda$ -дикетонов, стероидных производных (320), ненасыщенных лактонов и сложных эфиров (205, 220, 240), индолов, витамина К (270), феофитина (500, 515, 660), хромонов (630), производных флавонолов (245, 250, 370); хлорофилла «В» (450, 548, 645); токсистерина (245), супрастерина (250), люминистирина (270-275), тахистерина (268, 280, 295), эргостерина (260, 270, 280, 295). Относительные интенсивности сигналов протонов СН2- и СН3-групп позволяют приписать среднестатистичсекому алкильному радикалу структуры СН3(СН2)8- и СН3(СН2)7-. В области слабых полей в интервале 8,8-7,6 м.д. наблюдается очень широкий сигнал ароматических протонов, характеризующий многообразие индивидуальных соединений (НЯМР-спектроскопия).

2. Химический состав гуминовых кислот (ГК). Выход ГК – 16.6 (масс. % ОМС); средняя молекулярная масса – 1035.8 а.е.м., Ad – 15.6 (масс. %); элементный (масс. % daf): С 47.4, Н 4.5, N3.4, O+S 44.7; функциональный состав (мг-экв/г): ФГ 12.94, КрГ 9.41, КГ 1.51, ХГ 4.07, ИЧ 1.58. в составе минеральной части обнаружены: Mg, Al, Si, Ca, Mn, Ti, Fe, Ba, Cu, Ge, Co, V, Cr, Sn, Ce, Ni, Se, P3M.

В ИК-Фурье спектра ГК идентифицированы п.п. (v, см $^{1}$ ) следующих структурных фрагментов:

- ароматических ядер (3100-3000, дублет 1600/1500, серия п.п. в областях 1200-900, 900-650), которые невысокой степени конденсации (1200-950, 900-656), а именно бензольные и нафталиновые, что также подтверждается отсутствием ярко выраженного максимума (3030), обусловленного валентными колебаниями групп -СН в конденсированных ароматических системах. Однако, отсутствие п.п. (3030) не является однозначным аргументом в пользу чисто алифатической природы ГК, а указывает на высокую степень замещения атомов водорода в шестичленных циклах, что подтверждается серией п.п. (3070-3040, 1500-1460, 1590-1475, 920-650), обусловленных присутствием алкильных заместителей различной длины: ди- и тризамещенные с ненасыщенными двойными связями (3040, 2975, 3080, 1665, 1600, 1415, 1405, 990, 960, 940, 884, 810, 680, 660-810), возможно присутствие терпенов;
- CH-, CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>-групп алкановых и циклоалкановых структур (2975, 2921, 2875, 2854, 2740, 1455, 1450, 1390, 1315, 1260, 980, 745, 720). С учетом весьма слабой интенсивности п.п. (720) длина алкильный цепей незначительная (2925, 2875, 2854, 1460, 990, 720), а именно (CH<sub>2</sub>)<sub>п</sub>, где n≥4;
- карбонильных и карбоксильных групп (2750, 2675, широкие п.п. 3100-2500 и 960-865, 1315-1260), кетонных групп (1740, 1719, 1700, 1685, 1110), в т.ч.: ненасыщенные (1685) и  $\alpha$ -гидроксикетоны (1740-1719, 1665-1617, 1565-1545), карбоновых кислот (3000-2500, 1740, 1719, 1435, 1300-1200), метиловых эфиров жирных кислот с длинной цепью (триплет п.п. 1250, 1213, 1175), эфиров ненасыщенных кислот (1260-1163) и  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасыщенных кислот (1300-1160), сложных эфиров и лактонов (1750, 1740, 1740-1719, 1450-1435, 1345-1360, 1190, 1150, 1050, 790-755), формиатов (1200-1170), ацетатов (1260-1220), алкоксильных групп (2900, 1225-1200, 1070-1020, 810);
- ОН-групп фенолов и спиртов (3650-3595) несвязанная группа -ОН, межмолекулярные (3550-3200) и внутримолекулярные (3570-3450) водородные связи для соединений с одном мостиком; полимеров (3400-3200); деформационные

колебания групп -ОН и валентные С-О фенолов (1405-1315, 1200); первичных (1260-1345, 1050), вторичных (1360-1260, 1100) и третичных спиртов (1405-1315, 1150), стеролов (3040, 1665, 940, 840, 810), в частности, п.п. (3450-3405, 1075, 970, 840, 810) —  $\beta$ -ситостерин; углеводов (920, 895, 940-920, 840, 770), полисахаридов (1075-1050, 755, 745, 477);

– простых эфиров (1150-1060); ароматических и других простых эфиров с группой = С-О- (1260-1220); хинонов (1685-1665) – две группы СО в одном кольце; (1665-1637) – две группы СО в двух кольцах;

– сопряженных пиррольных колец порфиринов, хлорофиллов (3535, 3520, 3490, 3040, 3150, 1520, 1042, 755-680), пиридиновых, хинолиновых, пиперидиновых (3450, 3480-3450, 3370-3300, 1490, 1360-1260, 745) и тиофеновых гетероциклов (3125-3040, 1520, 1050, 865, 840, 755-680), аминокислот (3130-3030, 1665-1617, 1545-1485, 1600-1565); первичных (3500, 3405, 3350, 3180) и вторичных аминов (3450-3405, 3440-3425, 3325-3270, 3180-3140, 1685, 1650), первичных и вторичных амидов (полоса амид – II) (1665-1617, 1565-1520), сульфидов (660-605, 705-565) и дисульфидов (465-415): алифатических (1740-1719) и ароматических альдегидов (2965-2830, 2720, 1410-1685, 1665, 1390).

УФ/ВИС-спектр ГК характерен для присутствия в их составе (н.м.): ненасыщенных карбоновых кислот и их производных (200, 220), нафталиновых колец (212, 220, 240, 270, 310);  $\pi$ -комплексов металлов с фенольными и хиноидными группировками (445-450); каротиноидов, производных витамина А, дикетонов, ненасыщенных кетонов (450-455, 480-495, 415), сопряженных пиррольных циклов, типа порфиринов, хлорофиллов (450, 510, 545), порфиринов (408, 525, 720, 760), бензольных колец (200, 260), хлорофилла «а» (340, 420, 450-455, 495, 645, 685, 700, 710-720), хлорофилла «b» (450-455, 580, 645), хлорофилла «с» (450-455, 645, 685), бактериохлорофилла «а» (475),  $\lambda$ -дикетонов (стероидные и их производные)(340-350, 280), ненасыщенных лактонов и сложных эфиров (200, 220-230, 240).

В ЯМР-Н спектре ГК установлено присутствие парамагнитных частиц, вероятнее всего ионов Fe (II) и Со (III). Широкая п.п. ароматических протонов (от 8,5 до 6,3 м.д.) свидетельствует о присутствии в составе ГК бензольных и нафталиновых колец, несущих в качестве заместителей группы СООR, ОR, Alk.отношение интегральных интенсивностей полос поглощения: (0.83 м.д. – протоны концевых СНз-групп и 1.24 м.д. – протоны СН2-групп) позволяет приписать среднестатистическому алькильному радикалу структуру СН3(СН2)6-. Отношение числа ароматических и алифатических протонов – 13:16.

Таким образом, химический состав ГК достаточно сложный, полифункциональный, включает, преимущественно, неконденсированные ароматические, фурановые и пиррольные гетероциклы, с высоким вкладом алифатических заместителей, циклоалкановых фрагментов, кратные двойные связи.

3. Биологическая активность препаратов на основе сапропеля оз. Глубокое (Татарстан). 3.1. Биологическая активность ГК. Биологическая активность ГК изучалась на музейных штаммах кишечных микроорганизмов: Escherchia coli, Shigella sonnie, C. Freundii, грамположительных кокков – Staphylococcus aureus и грибах рода Candida, а также на высокотребовательном к питательным веществам культур штамм Corynebacterium diphtherial gravis, растущий на средах с добавлением нативного белка крови. Биологическое действие солей ГК изучалось с применением нескольких методик исследования.

Методом «стандартных дисков», рекомендованным Министерством здравоохранения РФ для исследования

биологической активности изучались щелочные растворы ГК исходного сапропеля с концентрациями 3.09, 1.54, 0.77, 0.38 и 0.19 г/л и дебитуминизированного с концентрациями 3.02, 1.52, 0.76, 0.38 и 0.19 г/л. При этом отмечено незначительное увеличение роста микроорганизмов вблизи дисков при концентрациях ГК 3.09 и 3.02 г/л на культуре Staphylococcus aureus.

Было изучено также биологическое действие «водных растворов» солей ГК исходного и дебитуминизированного сапропеля, с концентрацией 0.4% (0.4% раствор гумата калия в 0.05% растворе КОН). На 10 мл питательного агара добавлялись 1 и 3 мл исследуемого раствора. В качестве контроля использовались параллельные посевы идентичных микроорганизмов на питательном агаре. Посев микроорганизмов осуществляли количественно – методом серийных разведений, с высевом по 1000, 100 и 10 микробных клеток. Учет биологической активности проводился визуально по количеству выросших колоний и их морфологии.

Для солей ГК наблюдали усиление роста микроорганизмов, что выражалось в характере колоний. Колонии энтеробактерий, стафилококка и грибов рода *Candida* были крупными (2-3 мм), по сравнению с контролем (1.0-1.5 мм), с характерными свойствами для каждого вида.

Рост высокотребовательного микроорганизма *C. diphtheriae* (токсичный вариант) отмечался только при добавлении в среду гумата калия. В контроле рост отсутствовал.

При исследовании ГК (исходная проба 1), дебитуминизированный сапропель (проба 2) и декальцинированный (проба 30 на штаммах Escherichia coli, Staphylococcus aureus и грибах рода Candida были получены следующие результаты:

- 1. Опыт с  $E.\ coli$  контроль 425 колоний, пробы 1, 2, 3 сливный рост больше 1000 колоний;
- 2. Опыт с *St. aureus* контроль 428 колоний, пробы 1, 2, 3 сливный рост больше 1000 колоний;
- 3. Опыт с грибами рода *Candida*: на всех чашках примерно одинаковое число колоний 420.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что соли ГК обладают стимулирующим действием по отношению к *E. Coli* и *St. Aurenus*. Это можно объяснить присутствием в составе ГК биологически активных веществ, фенольных, хиноидных и карбоксильных групп, стимулирующих рост микроорганизмов в т.ч. и высокотребовательных к питательным веществам.

- 3.2. Биологическое тестирование ВРВ. При исследовании ВРВ исходного (проба 1) и дебитуминизированного сапропеля (проба 2) с использованием штаммов *E. coli, St. aureus* и грибах рода *Candida* получили следующие результаты:
- 1. Опыт с *E. coli* контроль 340 колоний, пробы 1 72, проба 2 102 колоний;
- 2. Опыт с St. aureus контроль 425, проба 1 109, проба 2 210 колоний;
- 3. Опыт с грибами рода *Candida*: на всех чашках примерно одинаковое число колоний 420.

Таким образом, можно констатировать, что ВРВ сапропеля обладают ингибирующим действием на бактерии *E. coli и St. aureus*, обусловленного, по-видимому присутствием терефталевой, бензойной и салициловых кислот.

3.3. Биологическое тестирование ФК. Исследовали параллельно растворы ФК исходного, дебитуминизированного и декальцинированного сапропеля и их солей. Учет биологической активности осуществляли визуально по количеству выросших колоний и их морфологии.

В опытах с ФК отмечалось подавление роста  $E.\ coli$  и  $St.\ aureus$  в 10 раз и более, причем ФК дебитуминизированного сапропеля обладали более выраженными антибактериаль-

ными свойствами. В опытах с калиевыми солями ФК наблюдался сливной рост микроорганизмов.

Соли ФК исходного (проба 1), дебитуминизированного (проба 2) и декльцинированного (проба 3) сапропеля исследовались с использованием штаммов *E. coli* и *St. aureus*:

- 1. Опыт с  $E.\ coli$  контроль 368 колоний, пробы 1, 2, 3 сливный рост больше 1000 колоний;
- 2. Опыт с St. aureus контроль 540 колоний; пробы 1, 2, 3 сливный рост больше 1000 колоний.

Получено подтверждение о необходимости присутствия ионов  $K^*$  в растворе для стимуляции роста микроорганизмов, а также утнетающее влияние ионов  $H^*$ . Высокая биологическая активность солей  $\Phi K$  обусловлена наличием в их составе большого количества галловой, феруловой, янтарной и метилярной кислот, являющихся субстрактом для дыхания различных растительных организмов и микробов.

#### Выводы:

- 1. Впервые получена детальная информация о вещественном составе сапропеля оз. Глубокое (Татарстан).
- 2. Разработана схема последовательной экстракции, кислотно-щелочного гидролиза, препаративной ТСХ исходного сапропеля и отдельных составляющих органического вещества.
- 3. Методами ИК-Фурье, УФ/ВИС, НЯМР-спектроскопии, ХМС в составе сапропеля идентифицированы аминокислоты, сахара, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, флавоноды, н-, изо- и циклоалканы, витамины, производные фенола, нафтолов, хлорофилла, каротиноиды, хиноны, антоцианины, металлопорфирины, большинство из которых имеют тесную генетическую связь с исходным биоматериалом, участвовавшим в сапропелеобразовании, проявляющих высокую биологическую активность.
- 4. Выполнено биологическое тестирование различных сапропелевых препаратов с использованием бактерий St. Aureus, E. Coli, C. Diphythriac gravis, дрожжеподобных грибов рода Candida. Установлен значительный бактерицидный эффект сапропелевых препаратов, сравнимый с таковым для синтетических антибиотиков типа гидрокартизона, преднизолона.

#### Литература

- 1. Потонье  $\Gamma$ . Сапропелита. М: Изд-во журн. нефт. и сланц. хоз., 1920. 45 с.
- 2. Potonie R. Uber die Heilschlamm (Gyttja) Lagerstatte des Schollener Sees Bei Rathenow // Jahrb. D. Preuss. Geolog. Landesanst. Zu Berlin. 1938. Bd. 58
- 3. Винберг Г.Г. Первичная продукция водоемов. Минск: Из-во Академии наук БССР, 329 с.
- 4. Жадин В.И., Герд С.В. Реки, озера и водохранилища СССР, их флора и фауна. М., 1961. С. 273–280.
- 5. Казаков Е.И., Пронина М.В. Химический состав различных форм планктона и бентоса // Тр. лаборатории генезиса сапропеля. 1941. № 2. С. 49–57.
- 6. Ларгин И.Ф., Шадрина Н.И. Геология сапропелевых отложений: (Основы сапропелеведения): Учеб. Пособие: Калинин. политехн. ин-т, 1989. 71 с.
- 7. Балонов И.М. Виды рода Synura Lemm. (Chrysophyta) Волги и ее бассейна (Волга–2) // Биология внутренних вод. 1976а. № 29. С. 16–19.
- 8. Генкал С.И. Атлас диатомовых водорослей планктона р. Волги. СПб: Гидрометеоиздат, 1992. 127 с.
- 9. Каталог растений и животных водоемов бассейна Волги / Отв. ред. В.Н. Яковлев; Ин-т биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина. Ярославль: Изд-во ЯГТУ; 2000. 309 с.

- 10. Казаков Е.И. Генезис и химическая природа пресноводных сапропелей // Тр. ин-та горюч., ископаемых. 1950. Т. 2. С. 253–266.
- 11. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Химический состав и биологическая активность сапропеля оренбургской области (п. Соль-Илецк), генетическая связь с составом сапропелеобразователей // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал).— 2014. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4873.pdf
- 12. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Генетическая связь биологической активности сапропеля астраханской области с исходным растительным и животным материалом // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал).— 2014. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf

#### References

- 1. Poton'e G. Sapropelita. Moscow: Izd-vo zhurn. neft. i slants. khoz.; 1920. Russian.
- 2. Potonie R. Uber die Heilschlamm (Gyttja) Lagerstatte des Schollener Sees Bei Rathenow. Jahrb. D. Preuss. Geolog. Landesanst. Zu Berlin; 1938.
- 3. Vinberg GG. Pervichnaya produktsiya vodoemov. Minsk: Iz-vo Akademii nauk BSSR; 329 s. Russian.
- 4. Zhadin VI, Gerd SV. Reki, ozera i vodokhranilishcha SSSR, ikh flora i fauna. Moscow; 1961. Russian.
- 5. Kazakov EI, Pronina MV. Khimicheskiy sostav razlichnykh form planktona i bentosa. Tr. laboratorii genezisa sapropelya. 1941;2:49-57. Russian.
- 6. Largin IF, Shadrina NI. Geologiya sapropelevykh otlozheniy: (Osnovy sapropelevedeniya): Ucheb. Posobie: Kalinin. politekhn. in-t; 1989. Russian.
- 7. Balonov IM. Vidy roda Synura Lemm. (Chrysophyta) Volgi i ee basseyna (Volga–2). Biologiya vnutrennikh vod. 1976a;29:16-9. Russian.
- 8. Genkal SI. Atlas diatomovykh vodorosley planktona r. Volgi. SPb: Gidrometeoizdat; 1992. Russian.
- 9. Katalog rasteniy i zhivotnykh vodoemov basseyna Volgi / Otv. red. V.N. Yakovlev; In-t biologii vnutrennikh vod im. I.D. Papanina. Yaroslavl': Izd-vo YaGTU; 2000. Russian.
- 10. Kazakov EI. Genezis i khimicheskaya priroda presnovodnykh sapropeley. Tr. in-ta goryuch., iskopaemykh. 1950;2:253-66.
- 11. Platonov VV, Khadartsev AA, Fridzon KYa. Khimicheskiy sostav i biologicheskaya aktivnost' sapropelya orenburgskoy oblasti (p. Sol'–Iletsk), geneticheskaya svyaz' s sostavom sapropeleobrazovateley [Chemical composition and biological activity of sapropel in the orenburg region (v. sol-iletsk), genetic link with the composition of the sapropel formers]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 3];1:[about 8 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2014-1/4873.pdf
- 12. Platonov VV, Khadartsev AA, Fridzon KYa. Geneticheskaya svyaz' biologicheskoy aktivnosti sapropelya astrakhanskoy oblasti s iskhodnym rastitel'nym i zhivotnym materialom [chemical composition and biological activity of sapropel in the orenburg region (v. Sol-Iletsk), genetic link with the composition of the sapropel formers]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 3];1:[about 6 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf