

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 3



*Если не
бегаешь, пока
здоров,
придется
побегать,
когда
заболеешь.
Гораций*

Тематический выпуск:

***“Актуальные вопросы
теории и практики
медицины”***



ISSN 1609-2163

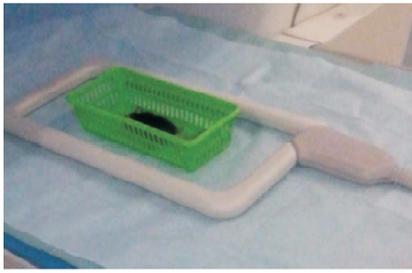


9 771609 216000 >

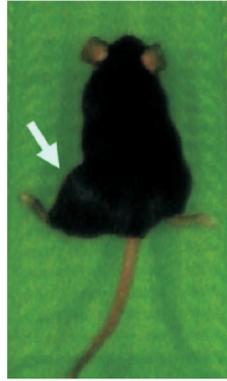
Сентябрь, 2019

September, 2019

**К статье авторов: Власов С.С., Белоусов М.Г., Данилец М.Г., Мильто И.В., Беличенко О.И., Усов В.Ю.
«Визуальная оценка органного распределения коллоидных микрочастиц железа 12-18 мкм
при магнитно-резонансной-томографии у мышей с перевитыми опухолями Льюиса
(экспериментальное исследование)» (С. 85–89)**



А



Б

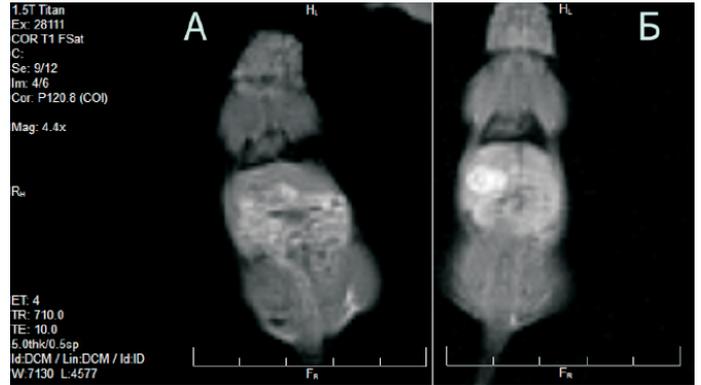


Рис. 2. Картина изменений T1-взвешенного изображения МРТ при введении микрочастиц железа у контрольного животного, без перевитой опухоли, фронтальный срез. А – до введения микрочастиц железа, Б – спустя 5-7 мин после введения. Можно видеть выраженное усиление изображения печени и селезенки, в особенности в области желчного пузыря, слабое усиление изображения в области мышц

Рис. 1. Типичная картина проведения исследования распределения микрочастиц железа у мышей с перевитой саркомой Льюиса. А – общий вид, обзорная картина расположения животного в кровати в катушке высокого разрешения для малых объектов на МР-томографе.

Б – типичное расположение животного (наркотизированной мышки) с перевитой опухолью на левой задней лапке при МРТ- исследовании в лабораторной кровати в катушке, непосредственно во время исследования. Видно свободное расположение животного. Стрелкой указано характерное утолщение задней левой лапки в месте перевитой опухоли

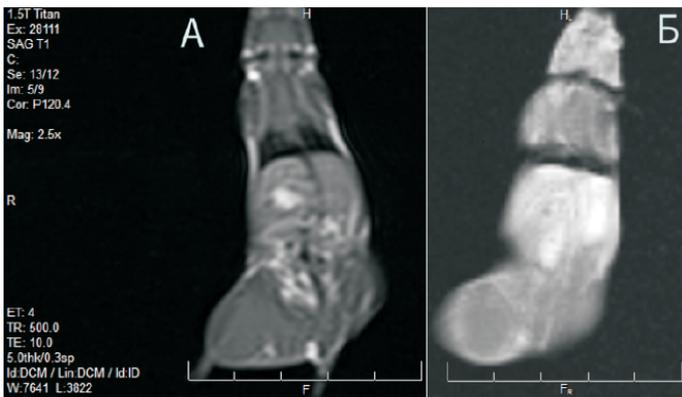


Рис. 3. Картина изменений T1-взвешенного изображения МРТ у животного с перевитой опухолью Льюиса на лапке, фронтальный срез. А – до введения микрочастиц железа, Б – спустя 5-7 мин после введения. Можно видеть выраженное усиление изображения печени и селезенки, а также в области опухоли, преимущественно в периферических отделах, в меньшей степени, но также заметно – центрально

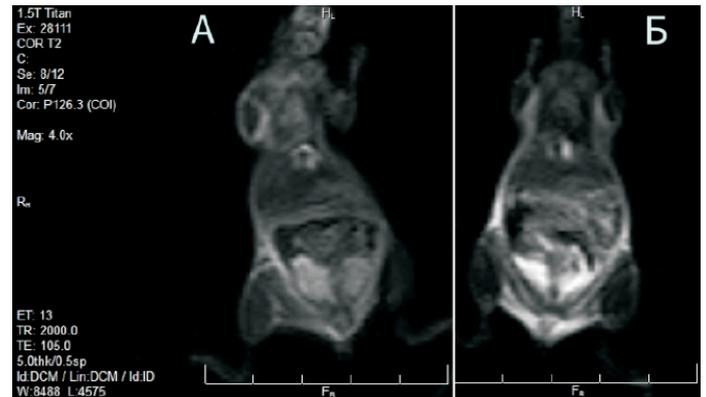


Рис. 4. Картина изменений T2-взвешенного изображения МРТ у контрольного животного, без перевитой опухоли, при введении микрочастиц железа, фронтальный срез. А – до введения микрочастиц железа, Б – спустя 5-7 мин после введения микрочастиц железа внутривенно. Визуализируется умеренное подавление изображения печени после введения микрочастиц железа

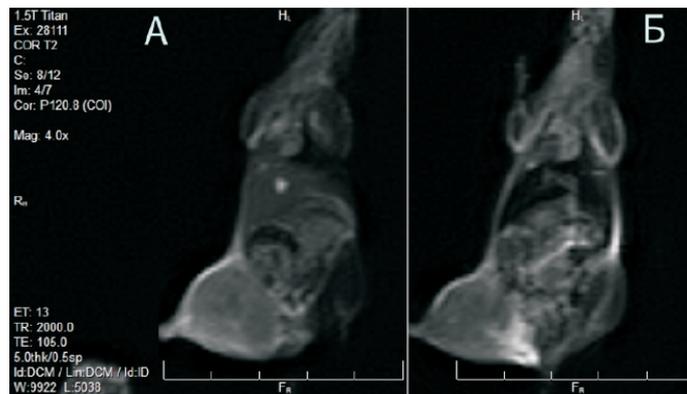


Рис. 5. T2-взвешенное МРТ-изображение мышцы с перевитой саркомой Льюиса, до (А) и после (Б) введения микрочастиц железа. Можно видеть выраженное подавление T2-взвешенного изображения печени и селезенки после введения микрочастиц и умеренное – снижение интенсивности в области опухоли на задней лапке, очагово – неоднородно, преимущественно в периферических отделах

Том 26, № 3, 2019

Периодический теоретический и научно-практический журнал

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 01.12.2015 г. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2017 – 1,487; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 2,034, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

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

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

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

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

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

Главный редактор:

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

Зам. главного редактора:

Есков Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф.-м.н., проф.

(Сургут);

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

Общественный совет:

Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);

Леонов Борис Иванович – д.т.н., проф. (Москва);

Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);

Цкипури Юрий Иванович – д.м.н., проф. (Тула);

Bachmeier Miroslav – медицинский советник Praga2Agenci (Чехия);

Fitzgerald Edward – д.м.н., проф. (США);

Khuchinsky Tadeusz – зав. кафедрой профессор Варшавского университета (Польша);

Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);

Tyminsky Vladimir – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Зав. редакцией: Е.В. Дронова

Редактор: Е.В. Дронова

Перевод: И.С. Данилова

Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

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

ТулГУ, мединститут, тел.: (4872) 73-44-73,

e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,

website: <http://vnmt.ru> (англ.), <http://medtsu.tula.ru> (рус.).

Отпечатано в издательстве ТулГУ

300600, г. Тула, пр. Ленина, 95

Подписано в печать 20.09.2019.

Дата выхода в свет 30.09.2019.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000

Заказ 194у

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);

Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);

Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);

Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);

Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);

Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);

Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);

Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);

Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);

Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);

Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);

Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);

Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);

Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);

Китиашвили Иракий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);

Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);

Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);

Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);

Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);

Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);

Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Никитин Михаил Владимирович – д.м.н. (Геленджик);

Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);

Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);

Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);

Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);

Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);

Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., доцент (Тула);

Хетагурова Алла Константиновна – д.м.н., проф. (Москва);

Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

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

Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Bredikis Jurgis Juozo – д.м.н., эмерит-проф. (Литва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);

Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);

Мидленко Владимир Ильич – д.м.н., проф. (Ульяновск);

Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);

Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);

Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);

Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);

Чамсутдинов Наби Уматович – д.м.н., проф. (Махачкала);

Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);

Taborsky Milosh – PhD (Чехия);

Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

Volume 26, № 3, 2019
**Periodic Theoretical and Scientific –
 Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-50121 from 04.06.2012 and proved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation from 01.12.2015. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2017 is 1,487; The two-year impact factor, citing from all sources, is 2,034, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA) and Scientific electronic library «CyberLeninka».

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

FOUNDERS OF THE JOURNAL:

Tula State University,
 Tula regional branch of the Academy of Medical and Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:

The Russian Academy of 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.

Editor-in-Chief:

Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Deputy Editor-in-Chief:

Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
 Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:

Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula); Leonov B.I. – Doctor of Technical Sciences (Moscow); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Bachmeier Miroslav – Praga2Agenci medical advisor (Czech Republic); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (CIIA); Khuchinsky Tadeusz – head of Department Professor of Warsaw University (Poland); Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria); Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Edited by E.V. Dronova

Editor E.V. Dronova

Translation I.S. Danilova.

Computer make-up and production of original cover

E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

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

Editorial Board:

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

Editorial Council:

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

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

А.Г. Арзумян, А.В. Фомина. Анализ распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей школьного возраста 5

К.Г. Томаева, С.Н. Гайдуков, Е.Н. Комиссарова. Частота встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматотипами 9

Ю.С. Щетинина, О.Д. Константинова, Е.А. Кремлева, М.О. Чернова, Ю.И. Черкасова. Оценка влияния местных бальнеотерапевтических факторов на микроэкологию влажной слизистой на фоне хронического сальпингоофорита в стадии ремиссии 14

Н.С. Моисеева. Эффективность профилактики кариеса зубов с использованием полимерной зубной пасты, модифицированной магнитным полем 18

А.И. Бежин, В.А. Липатов, Э.В. Фрончек, А.Ю. Григорьян, М.Д.З. Наимзада. Применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и хитотрипсина в лечении гнойно-некротических ран 23

Н.А. Долгушина, И.А. Кувшинова, Е.Л. Мицан, Л.А. Яковлева. Гигиеническая оценка влияния йодного дефицита на психофизиологические показатели у детей 29

Ю.А. Ипполитов, Д.Л. Голощанов, П.В. Середин, М.М. Татаринцев, Л.В. Бут, А.Л. Гаврилов-Балабан. Дифференцировка ксеногенного материала и губчатой костной ткани человека на основе структурных и морфологических особенностей для выбора оптимального остеокондуктивного материала 33

В.М. Сокольский, И.З. Китиашвили, И.Ю. Петрова, С.Р. Шамхалов, К.Ю. Мельникова, В.И. Войнова. Система управления многокомпонентной общей анестезии в общехирургическом стационаре 37

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

А.А. Хадарцев, Г.Т. Сухих, В.В. Платонов, И.В. Дунаева, М.В. Волочаева. Химический состав золотарника лекарственного (золотая розга – *solidato virgaurea (canadensis)*, семейство розоцветных) 43

Г.Н. Казакова, Е.С. Панкова, Е.В. Замкова, Л.В. Синдеева, А.В. Зююкина. Морфофункциональные показатели физического развития студентов в свете решения медицинских проблем образовательной миграции 55

Е.В. Семелева, А.М. Шилова, Д.С. Блинов, Е.В. Блинова, С.Я. Скачилова, О.В. Проскурина, О.В. Василькина. Эффективность готовой лекарственной формы вещества ЛХТ-300 в условиях предсердного аритмогенеза 59

М.Р. Бузоева, В.Б. Брин. Влияние мелаксена на функциональное состояние почек в условиях кадмиевой интоксикации на фоне гиперкальциемии 64

С.В. Дутова, Ю.В. Саранчина, О.Ю. Килина, Н.В. Ханарин, Т.С. Кулакова, Ю.А. Евельсон. Интерлейкин 19: роль в атерогенезе и воспалительных процессах, перспективы использования (обзор литературы) 68

Е.Ю. Шаповалова, Т.А. Бойко, Ю.Г. Барановский, И.А. Лугин, Е.И. Купша. Ультроструктурная характеристика компонентов регенерационного гистиона на 12 сутки после трансплантации дермального эквивалента в ишемизированную рану кожи 75

С.Я. Классина, Н.А. Фудин. Влияние произвольного гиповентиляционного дыхания на физическую работоспособность и «удельную физиологическую цену» у спортсменов с различным уровнем тренированности 81

С.С. Власов, М.В. Белоусов, М.Г. Данилец, И.В. Мильто, О.И. Беличенко, В.Ю. Усов. Визуальная оценка органного распределения коллоидных микро-частиц железа 12-18 мкм при магнитно-резонансной томографии у мышей с перевитыми опухолями льюиса (экспериментальное исследование) 85

Н.А. Фудин, С.Я. Классина, Ю.Е. Вагин. Влияние гиповентиляционного дыхания и интенсивной физической работы на уровень сатурации артериальной крови кислородом у квалифицированных спортсменов 90

А.А. Яшин. Как бороться с «тихим убийцей зубов»? Введение в полевую физиотерапию 94

В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян, А.А. Глушко, А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, А.С. Чиряпкин, Е.А. Олохова. *In silico* и *in vivo* исследование влияния производных хромон-3-альдегида на активность и продукцию цитохром с-оксидазы с целью коррекции ишемических состояний 99

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Р.Р. Уразбахтин, Р.Н. Уразбахтин, П.К. Парфирьев. Математическая модель пальцев руки при совершении операции «хват» 103

В.А. Хромушин, К.Ю. Китанина, А.Г. Ластовецкий. Моделирование многофакторных отличий в анализе смертности с использованием специализированной версии алгебраической модели конструктивной логики 107

Р.Н. Живогляд, Н.В. Ивахно, А.А. Чертищев, О.А. Воробей, А.Н. Муравьева, Ю.В. Мнацаканян. Особенности сезонной динамики заболеваемости населения югры с позиции теории хаоса самоорганизации 112

Н.В. Ивахно, О.А. Гумарова, Е.Ю. Лупынина, О.А. Воробей, И.А. Афаневич. Оценка параметров треморограмм с позиций теории хаоса-самоорганизации 117

Н.В. Ивахно, Д.В. Горбунов, К.А. Афаневич, В.В. Хакимова, И.А. Афаневич. Новые методы оценки регистрируемых выборок на однородность 122

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

А.А. Хадарцев. Личность в истории медицины – Даниляк Инна Григорьевна 127

На 1-й странице обложки: «Золотая осень» И. Левитан, 1895

CONTENTS

	Page
SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)	
A.G. Arzumanyan, A.V. Fomina. Analysis of prevalence and structure of dentoalveolar anomalies among school-children	5
K.G. Tomaeva, S.N. Gaidukov, E.N. Komissarova. The incidence of postpartum endometritis in women with different somatotypes	9
J.S. Shchetinina, O.D. Konstantinova, E.A. Kremleva, M.O. Chernova, J.I. Cherkasova. Assessment of local balneotherapy factors on the vagina microecology with chronic salpingo in remission	14
N.S. Moiseeva. Caries prevention efficiency with the use of polymer base toothpaste modified by the magnetic field	18
A.I. Bezhin, V.A. Lipatov, E.V. Fronchek, A.Yu. Grigoryan, M.D.Z. Naimzada. Application chitosan-collagen complex nano-particles of silver and chymotrypsin in the treatment of purulent necrotic wounds	23
N.A. Dolgushina, I.A. Kuvshinova, E.L. Mitsan, L.A. Yakovleva. Hygienic assessment of the impact of iodine deficiency on physiological indicators in children	29
Yu.A. Ippolitov, D.L. Goloshchapov, P.V. Seredin, M.M. Tatarincev, L.V. But, A.V. Gavrilov-Balaban. Comparative characteristics of a xenogenic material and cancellous bone tissue based on structural and morphological features to choose the optimal osteoplastic material	33
V.M. Sokolsky, I.Z. Kitiashvili, I.Yu. Petrova, S.R. Shamkhalov, K.Yu. Melnikova, V.I. Voinova. Management system of multicomponent general anesthesia in a general surgical hospital	37
SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)	
A.A. Khadartsev, G.T. Sukhikh, V.V. Platonov, I.V. Dunaeva, M.V. Volochaeva. Chemical composition golden rosga (solidato virgaurea (canadensis), family of rosecoures)	43
G.N. Kazakova, E.S. Pankova, E.V. Zamkova, L.V. Sindeyeva, A.V. Zyzyukina. Morphofunctional indicators of physical development of students to solve medical problems of educational migration	55
E.V. Semeleva, A.M. Shilova, D.S. Blinov, E.V. Blinova, S.Ya. Skachilova, O.V. Proskurina, O.V. Vasilkina. Efficacy of LHT-300 as a drug in experimental atrial arrhythmogenesis	59
M.R. Buzoeva, V.B. Brin. Melaxen influence on the functional state of the kidneys under conditions of cadmium intoxication on the background of hypercalcemia	64
S.V. Dutova, Yu.V. Saranchina, O.Y. Kilina, N.V. Khanarin, T.S. Kulakova, Yu.A. Yevelson. Interleukin 19: role in atherogenesis and inflammation processes, application prospects (literature review)	68
Ye.Yu. Shapovalova, T.A. Boyko, Yu.G. Baranovskiy, I.A. Lugin, E.I. Kupsha. Ultrastructural characteristic of regenerative histion components for 12 days after transplantation of the dermal equivalent in the ishemized cutaneous wound	75
S.Ya. Klassina, N.A. Fudin. Influence of the arbitrary hypoventilation breath on the physical efficiency and on "physiological price per unit of a time" in athletes with different training levels	81
S.S. Vlasov, M.V. Belousov, M.G. Danilets, I.V. Milto, O.I. Belichenko, W.Yu. Ussov. In vivo animal magnetic resonance imaging of organ distribution of colloid iron 12-18 mkm microparticles in mice with transplanted lewis' tumor	85
N.A. Fudin, S.Ya. Klassina, Yu.E. Vagin. Influence of an hypoventilational breathing and an intensive physical work on a level of arterial blood saturation with oxygen in qualified athletes	90
A.A. Yashin. How to fight the "quiet killing of teeth"? Introduction to field physiotherapy	94
V.M. Rukovitsina, E.T. Oganessian, A.A. Glushko, A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, A.S. Chiriapkin, E.A. Olokhova. In silico and in vivo study of the influence of derivatives chromone-3-aldehyde on the activity and produce cytochrome c oxidase	99
SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)	
R.R. Urazbakhtin, R.N. Urazbakhtin, P.K. Parfiriev. The mathematical model of fingers of the hand while performing operation «grip»	103
V.A. Khromushin, K.Yu. Kitanina, A.G. Lastovetskiy. Modeling of multifactor differences in the analysis of mortality by means of a specialized version of the algebraic model of constructive logic	107
R.N. Zhivoglyad, N.V. Ivakhno, A.A. Chertizhev, O.A. Vorobey, A.N. Muravyova, Yu.V. Mnatsakanyan. Specifics of morbidity of ugra seasonal dynamics at the population from the position of the theory of chaos selforganization	112
N.V. Ivahno, O.A. Gumarova, E.Yu. Lupynina, O.A. Vorobey, I.A. Afanevich. Assessment of the tremorgramm parameters from positions of the theory of chaos-self-organization	117
N.V. Ivakhno, D.V. Gorbunov, K.A. Afanevich, V.V. Khakimova, I.A. Afanevich. New methods of samples estimation on homogeneity	122
SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES	
A.A. Khadartsev. Personality in the history of medicine - danilyak inna grigor'evna	127
On the 1st page of the cover: "Golden autumn" I. Levitan, 1895	

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 614.2

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16239

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И СТРУКТУРЫ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А.Г. АРЗУМАНЯН, А.В. ФОМИНА

Федеральное государственное образовательное автономное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, 10-2, Москва, 117198, Россия, e-mail: agvan-stom@mail.ru

Аннотация. Данная статья посвящена изучению распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей школьного возраста, проживающих в Троицком и Новомосковском АО города Москвы. Результаты анализа распространенности зубочелюстных аномалий свидетельствуют о том, что большинство детей нуждаются в ортодонтической помощи. Те или иные аномалии зубочелюстной системы были выявлены у 76,5% исследуемых. Чаще они наблюдались в возрастной группе 6-9 лет (81,3%). Изучение структуры зубочелюстных аномалий позволило определить нозологические формы, наиболее часто встречающиеся среди детей различных возрастов. Так, преобладающей во всех возрастных группах формой зубочелюстных аномалий явился дистальный прикус. В группе 6-9 лет он был выявлен у 56,2% детей; в группе 10-13 лет – у 45,9%, а среди обследуемых 14-16 лет – у 41,7%. В структуре зубочелюстных аномалий второе место по распространенности после дистального прикуса занимает скученность зубов. При обследовании также были выявлены такие аномалии зубочелюстной системы, как глубокий прикус, перекрестный прикус, мезиальный прикус, открытый прикус, поворот зуба, сверхкомплектные зубы. Кроме того, было установлено, что нередко у детей имеются сочетанные аномалии зубочелюстной системы. В возрастной группе 6-9 лет они наблюдались у 35,3% исследуемых, 10-13 лет – 29,5%, 14-16 лет – 22,4%. При этом определялись сочетания двух, трех, и четырех форм аномалий. Полученные в ходе проведенного исследования данные о распространенности и структуре зубочелюстных аномалий позволяют эффективно планировать профилактические и лечебные мероприятия среди детей школьного возраста.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, распространенность зубочелюстных аномалий, ортодонтия, ортодонтическое лечение.

ANALYSIS OF PREVALENCE AND STRUCTURE OF DENTOALVEOLAR ANOMALIES AMONG SCHOOLCHILDREN

A.G. ARZUMANYAN, A.V. FOMINA

Peoples Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya Str., 6, Moscow, 117198, Russia, e-mail: agvan-stom@mail.ru

Abstract. This article is devoted to the study of the prevalence and structure of dentoalveolar anomalies among school-age children living in the Troitsk and Novomoskovsk Autonomous Districts of Moscow. The results of the analysis of the prevalence of dentoalveolar anomalies indicate that most children need orthodontic care. These or other abnormalities of the dentoalveolar system were detected in 76.5% of the subjects. More often they were observed in the age group 6-9 years (81.3%). The study of the structure of dentoalveolar anomalies allows us to determine the nosological forms most common among children of different ages. Thus, the prevalent form of dentoalveolar anomalies in all age groups was a distal occlusion. It was detected in 56.2% of children in the 6-9 year-old group; in 45.9% - in the group of 10-13 years children; in 41.7% - among the subjects 14-16 years. In the structure of dentoalveolar anomalies, after a distal occlusion the second place in the prevalence is occupied by the crowding of the teeth. During the examination, such abnormalities of the maxillofacial system as deep bite, cross bite, mesial bite, open bite, tooth turn, supercomplete teeth were also revealed. In addition, it was found that often in children there are combined anomalies of the dentoalveolar system. In the age group of 6-9 years, they were observed in 35.3% of the studied, 10-13 years - 29.5%, 14-16 years - 22.4%. At the same time, combinations of two, three, and four forms of anomalies were determined. The data on the prevalence and structure of dentoalveolar anomalies obtained during the study allow us to plan effectively preventive and curative measures among school-age children.

Keywords: dentoalveolar anomalies, prevalence of dentoalveolar anomalies, orthodontia, orthodontic treatment.

Введение. На протяжении последних десятилетий распространенность и структура зубочелюстных аномалий (ЗЧА), их этиология и патогенез, а также профилактика и лечение являются предметом научного и практического интереса организаций здра-

воохранения и, в частности, врачей-стоматологов ортодонтов. Несмотря на значительное развитие методов диагностики и лечения зубочелюстных аномалий, их распространенность среди взрослого и детского населения остается стабильно высокой.

Многие авторы указывают на то, что аномалии зубочелюстной системы, как формирующиеся в детском возрасте, так и приобретённые, приводят к нарушению основных ее функций, среди которых необходимо выделить следующие: функции носового дыхания, глотания, жевания, речи. Повышается распространенность заболеваний тканей пародонта, возрастает кариозное поражение зубов, появляются дисфункции височно-нижнечелюстных суставов [2].

Анализ эпидемиологических данных о распространенности зубочелюстных аномалий на территории России и за рубежом свидетельствует о явной тенденции к их дальнейшему росту [7,9-11,15].

Ряд авторов указывают на выраженную зависимость между возрастом пациентов и частотой встречаемости у них зубочелюстных аномалий: с увеличением возраста увеличивается и количество нуждающихся в ортодонтическом лечении детей [5]. Изучение распространенности и структуры зубочелюстных аномалий у детей разного возраста является неотъемлемой частью планирования профилактических и лечебных мероприятий.

Цель исследования – анализ распространенности и структуры ЗЧА среди детей школьного возраста, проживающих в Троицком и Новомосковском АО г. Москвы.

Материалы и методы исследования. В целях изучения распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей школьного возраста проведено сплошное исследование в период с 2014 по 2017 гг. В исследовании приняли участие 565 обучающихся средней общеобразовательной школы Троицкого и Новомосковского АО г. Москвы. От всех законных представителей несовершеннолетних участников исследования было получено информированное согласие.

В процессе анализа данных все обследованные дети были распределены по трем возрастным группам: 6-9 лет (I период сменного прикуса) – 187 детей; 10-13 лет (II период сменного прикуса) – 207 детей; 14-16 лет (период постоянного прикуса) – 108 детей.

В настоящее время существует множество различных классификаций зубочелюстных аномалий, разработанных авторами для применения в ортодонтической практике. При проведении данного исследования было принято решение использовать классификацию зубочелюстных аномалий, входящую в структуру Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (МКБ-10). Нужно отметить, что данная классификация имеет некоторые особенности, не позволяющие применять ее в настоящем исследовании в полной мере. Так, например, постановка диагноза из разделов «Основные аномалии размера челюстей» (K07.0) и «Аномалии челюстно-черепных соотношений» (K07.1) требуют анализа телерентгенограмм головы в боковой проекции, что не представляется возможным в условиях данного

исследования. В связи с этим, при анализе данных об аномалиях прикуса исследуемых, акцент сделан на описании соотношения зубных дуг (K07.2), которое можно оценить и зарегистрировать во время стоматологического осмотра, не прибегая к дополнительным методам диагностики.

Выборка представлена 565 детьми школьного возраста. Соотношение мальчиков и девочек в различных возрастных группах представлено в табл. 1.

Таблица 1

Соотношение мальчиков и девочек в различных возрастных группах

Пол	Количество детей абс. (%)	Возрастная группа		
		6-9 лет	10-13 лет	14-16 лет
Мальчики	261 (46,2%)	90 (48,1%)	126 (46,5%)	45 (42,1%)
Девочки	304 (53,8%)	97 (51,9%)	145 (53,5%)	62 (57,9%)
Всего	565	187	271	107

Из табл. 1 видно, что доля обследованных девочек (53,8%) незначительно превысила долю мальчиков (46,2%). Средний возраст девочек в общей группе составил $11,0 \pm 2,65$ лет; средний возраст мальчиков – $10,87 \pm 2,52$ лет.

Полученные при обследовании данные регистрировались в специально разработанных нами стоматологических картах, обрабатывались в программе *Excel 10* и анализировались с помощью программного обеспечения *IBM SPSS Statistics 24*.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что распространенность зубочелюстных аномалий в исследуемой группе составляет 76,5%. Анализ распространенности ЗЧА показал, что чаще они были выявлены у детей в возрастной группе 6-9 лет (81,3%). В возрастной группе 10-13 лет распространенность составила 74,8%, а незначительное ее снижение наблюдалось в группе 14-16 лет – 72,2%.

Во всех возрастных группах превалирует дистальный прикус (K07.20). В группе 6-9 лет он был выявлен у 56,2% детей; в группе 10-13 лет – у 45,9%, а среди обследуемых 14-16 лет – у 41,7%.

В структуре зубочелюстных аномалий во всех трех возрастных группах второе место после дистального прикуса занимает скученность зубов. Среди детей 6-9 лет она выявлена у 28,9%, 10-13 лет – 28,5%, 14-16 лет – 24,1%.

Структура зубочелюстных аномалий во всех возрастных группах представлена в табл. 2.

Помимо дистального прикуса и скученности зубов, среди всех видов выявленных зубочелюстных аномалий, во всех трех возрастных группах также часто встречаются глубокий и перекрестный прикус. Распространенность глубокого прикуса в возрастной группе 6-9 лет составила 16,0%, 10-13 лет – 11,1% и 14-16 лет – 6,5%. Перекрестный прикус был выявлен во всех трех возрастных группах в 11,8%, 11,9% и 11,1% случаев соответственно.

Таблица 2

Структура зубочелюстных аномалий в различных возрастных группах

Вид ЗЧА	6-9 лет (n=187)		10-13 лет (n=271)		14-16 лет (n=107)	
	абс.	% [ДИ]	абс.	% [ДИ]	абс.	% [ДИ]
Дистальный прикус (K07.20)	105	56,1 [48,7-63,4]	124	45,9 [39,7-51,9]	45	41,7 [32,6-52,0]
Скученность зубов (K07.30)	54	28,9 [22,5-35,9]	77	28,5 [23,1-34,2]	26	24,1 [16,5-33,5]
Глубокий прикус (K07.23)	30	16,0 [11,1-22,1]	30	11,1 [7,6-15,4]	7	6,5 [2,7-13,0]
Перекрестный прикус (K07.25)	22	11,8 [7,5-17,3]	32	11,9 [8,2-16,3]	12	11,1 [5,9-18,8]
Мезиальный прикус (K07.21)	7	3,7 [1,5-7,6]	8	3,0 [1,3-5,7]	3	2,8 [0,6-8,0]
Открытый прикус (K07.24)	6	3,2 [1,2-6,9]	3	1,1 [0,2-3,2]	2	1,9 [0,2-6,6]
Поворот зуба (K07.32)	4	2,1 [0,6-5,4]	7	2,6 [1,0-5,3]	4	3,7 [1,0-9,3]
Сверхкомплектные зубы (K00.1)	1	0,5 [0,04-2,9]	2	0,7 [0,04-2,6]	1	0,9 [0,04-5,1]

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Как видно из табл. 2, среди детей в возрастных группах 10-13 и 14-16 лет дистальный прикус (K07.20) и глубокий прикус (K07.23) наблюдались реже. Для того, чтобы говорить о достоверном снижении частоты встречаемости аномалий зубочелюстной системы, необходимо изучение большего числа наблюдений. Однако можно говорить о тенденции к снижению доли детей с дистальным и глубоким прикусом при их переходе во вторую и третью возрастную группу. Это может быть связано с тем, что именно дистальный и глубокий прикус могут подвергаться саморегуляции в период пика роста челюстных костей, в частности нижней челюсти, который соответствует пику пубертатного роста. Для девочек это в среднем 12-13 лет, для мальчиков – 14-15 лет [4].

Распространенность зубочелюстных аномалий по нозологическим формам в разных возрастных группах показана на рис.

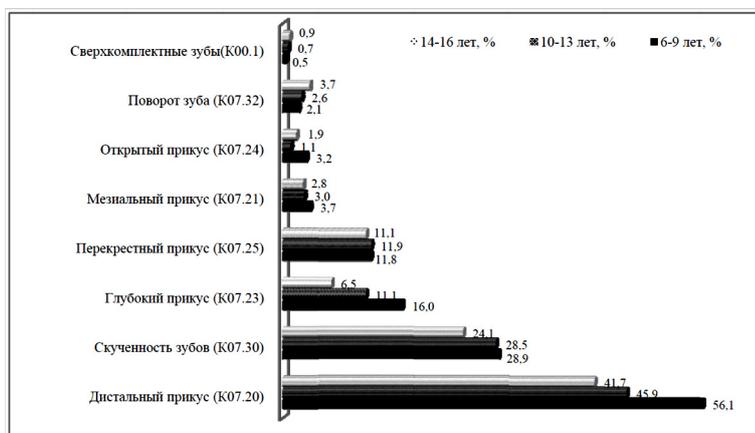


Рис. Распространенность различных ЗЧА в возрастных группах

Результаты исследования свидетельствуют о том, что выявленные аномалии зубочелюстной сис-

темы нередко носили сочетанный характер. В возрастной группе 6-9 лет они наблюдались у 35,3% исследуемых, 10-13 лет – 29,5%, 14-16 лет – 22,4%. При этом определялись сочетания двух, трех, и четырех форм ЗЧА. Наиболее часто встречались сочетания двух аномалий зубочелюстной системы. Они были выявлены среди 25,5% обследуемых. При обследовании школьников наиболее частым явилось сочетание дистального прикуса и скученности зубов – 9,9% (56 детей). Распространенность сочетания дистального и глубокого прикуса составила 4,1%, а дистального и перекрестного прикуса – 3,7%.

Заключение. Результаты данного исследования показали, что распространенность зубочелюстных аномалий среди детей школьного возраста составляет 76,5%. Аномалии зубочелюстной системы чаще были выявлены у детей в возрастной группе 6-9 лет (81,3%). В возрастной группе 10-13 лет их распространенность составила 74,8%, а в группе 14-16 лет – 72,2%.

Во всех возрастных группах преобладающим видом ЗЧА явился дистальный прикус (K07.20). В группе 6-9 лет он был выявлен у 56,2% детей; в группе 10-13 лет – у 45,9%, а среди обследуемых 14-16 лет – у 41,7%. В структуре зубочелюстных аномалий во всех трех возрастных группах второе место после дистального прикуса занимает скученность зубов (K07.30). Среди детей 6-9 лет она выявлена у 28,9%, 10-13 лет – 28,5%, 14-16 лет – 24,1%. Распространенность глубокого прикуса (K07.23) в возрастной группе 6-9 лет составила 16,0%, в группе 10-13 лет – 11,1% и 14-16 лет – 6,5%. Перекрестный прикус (K07.25) был выявлен во всех трех возрастных группах в 11,8%, 11,9% и 11,1% случаев соответственно.

Кроме того, были выявлены различные сочетания зубочелюстных аномалий. В возрастной группе 6-9 лет они наблюдались у 35,3% исследуемых, 10-13 лет – 29,5%, 14-16 лет – 22,4%. Сочетания двух аномалий зубочелюстной системы были выявлены чаще, чем сочетания трех и более. Они были определены у 25,5% обследуемых. Наиболее часто встречалось сочетание дистального прикуса и скученности зубов – 9,9%.

Использование полученных данных о распространенности и структуре зубочелюстных аномалий среди детей различных возрастных групп может способствовать эффективному планированию профилактических и лечебных мероприятий среди детского населения.

Литература / References

1. Гуенкова И.В. Организационные принципы оказания ортодонтической помощи подросткам и взрослым // *Стоматология*. 2004. № 3. С. 58–60 / Gunenkova IV. Organizatsionnye printsiipy okazaniya ortodonticheskoi pomoshchi podrostkam i vzroslym [Organizational principles of orthodontic care for adolescents and adults]. *Stomatologiya*. 2004;3:58-60. Russain.
2. Епифанов А.И. Ситуационный анализ потребности в ортодонтической помощи детского населения малых городов и сельских районов Центральной полосы России:

Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2002. 25 с. / Epifanov AI. Situatsionnyy analiz potrebnosti v ortodonticheskoy pomoshchi detskogo naseleniya malyykh gorodov i sel'skikh rayonov Tsentral'noy polosy Rossii [Situational analysis of the need for orthodontic care for children in small towns and rural areas of Central Russia] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.

3. Ковальский В.Л. Научное обоснование концептуальной модели реформирования стоматологической помощи детскому населению крупных городов: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 248 с. / Koval'skiy VL. Nauchnoe obosnovanie kontseptual'noy modeli reformirovaniya stomatologicheskoy pomoshchi detskomu naseleniyu krupnykh gorodov [Scientific substantiation of the conceptual model of reforming dental care for children in large cities] [dissertation]. Moscow (moscow region); 2001. Russian.

4. Ковальский В.Л. Стоматологическая помощь детскому населению г. Москвы и пути ее реформирования. Под ред. ак. О.П. Щепина. М., 2001. 243 с. / Koval'skiy VL. Stomatologicheskaya pomoshch' detskomu naseleniyu g. Moskvy i puti ee reformirovaniya. Pod red. ak. O.P. Shchepina [Dental care for children in Moscow and ways of its reform. Edited by academician O. P. Shchepin]. Moscow; 2001. Russian.

5. Козлов Д.С. Изучение распространенности зубочелюстных аномалий и деформаций среди детей школьного возраста. Мониторинг проведенного ортодонтического лечения и анализ его эффективности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2009. 22 с. / Kozlov DS. Izuchenie rasprostranennosti zubochehyustnykh anomalii i deformatsiy sredi detey shkol'nogo vozrasta. Monitoring provedennogo ortodonticheskogo lecheniya i analiz ego effektivnosti [To study the prevalence of dentoalveolar anomalies and deformities among school-age children. Monitoring of orthodontic treatment and analysis of its effectiveness] [dissertation]. Voronezh; 2009. Russian.

6. Легович М., Новосел А., Легович А. Изучение ортодонтических аномалий в молочном и постоянном прикусе во временном аспекте // Стоматология. 2001. № 5. С. 54–56 / Legovich M, Novosel A, Legovich A. Izuchenie ortodonticheskikh anomalii v molochnom i postoyannom prikuse vo vremennom aspekte [The study of orthodontic anomalies in the milk and the permanent dentition in terms of time]. Stomatologiya. 2001;5:54-6. Russian.

7. Малыгин Ю.М., Морозова Н.В., Спиваков П.В., Самохина Е.С. Проблема профилактики зубочелюстно-лицевых аномалий у детей в условиях обязательного медицинского страхования. Пути совершенствования последипломного образования специалистов стоматологического профиля и ортодонтии. М., 2002. С. 300-302 / Malygin YuM, Morozova NV, Spivakov PV, Samokhina ES. Problema profilaktiki zubochehyustno-litsevykh anomalii u detey v usloviyakh obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya. Puti sovershenstvovaniya poslediplomnogo obrazovaniya spetsialistov stomatologicheskogo profilya. Aktual'nye problemy ortopedicheskoy stomatologii i ortodontii [The problem of prevention of dentofacial anomalies in children under compulsory health insurance. Ways of improvement of postgraduate education in the dental field. Actual problems of prosthetic dentistry and orthodontics]. Moscow; 2002. Russian.

8. Матвеева Е.А. Клинико-эпидемиологическое обоснование совершенствования ортодонтической помощи детям: Дис. ...к.м.н. Чита: ГОУ ВПО «Читинская ГМА», 2009. 187 с. / Matveeva EA. Kliniko-epidemiologicheskoe obosnovanie sovershenstvovaniya ortodonticheskoy pomoshchi detyam [Clinico-epidemiological substantiation of perfection of orthodontic care of children] [dissertation]. Chita: GOU VPO «Chitinskaya GMA»; 2009. Russian.

9. Минаева И.Н., Малыгин Ю.М. Некоторые проблемы, влияющие на эффективность ортодонтической помощи детям. Пути совершенствования последипломного образования специалистов стоматологического профиля. Актуальные проблемы ортопедической стоматологии и ортодонтии. М., 2002. С. 304–306 / Minaeva IN, Malygin YuM. Nekotorye problemy, vliyayushchie na effektivnost' ortodonticheskoy pomoshchi detyam. Puti sovershenstvovaniya poslediplomnogo obrazovaniya spetsialistov stomatologicheskogo profilya. Aktual'nye problemy ortopedicheskoy stomatologii i ortodontii [Some problems affecting the effectiveness of orthodontic care for children. Ways of improvement of postgraduate education in the dental field. Actual problems of prosthetic dentistry and orthodontics]. Moscow; 2002. Russian.

10. Образцов Ю.Л., Юшманова Т.Н. Динамика частоты и структуры зубочелюстных аномалий у детей Архангельской области за 20 лет // Рос. стоматол. журн. 2001. № 2. С. 29-31 / Obraztsov YuL, Yushmanova TN. Dinamika chastoty i struktury zubochehyustnykh anomalii u detey Arkhangel'skoy oblasti za 20 let [Dynamics of frequency and structure of dentoalveolar anomalies in children of Arkhangel'sk region for 20 years]. Ros. stomatol. zhurn. 2001;2:29-31. Russian.

11. Образцов Ю.Л., Ларионов С.Н. Пропедевтическая ортодонтия. Учебное пособие, 2007. 160 с. / Obraztsov YuL, Larionov SN. Propedevticheskaya ortodontiya. Uchebnoe posobie [Introductory orthodontics. Textbook]; 2007. Russian.

12. Персии Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий. Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. 360 с. / Persii LS. Ortodontiya. Diagnostika i lechenie zubochehyustnykh anomalii. Rukovodstvo dlya vrachey [Orthodontics. Diagnosis and treatment of dental anomalies. Guide for doctors]. Moscow: ОАО «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2004. Russian.

13. Персии Л.С., Косырева Т.Ф. Оценка гармоничного развития зубочелюстной системы. М.: Изд-во «Центр Ортодонт», 1996. 45 с. / Persii LS, Kosyreva TF. Otsenka garmonichnogo razvitiya zubochehyustnoy sistemy [Assessment of harmonious development of dental system]. Moscow: Izd-vo «Tsentr Ortodont»; 1996. Russian.

14. Смолина Е.С., Гуленкова И.В. Современный подход к определению нуждемости детей и подростков в ортодонтическом лечении // Стоматолог-практик. 2007. №1. С. 32–35 / Smolina ES, Gunenkova IV. Sovremennyy podkhod k opredeleniyu nuzhdaemosti detey i podrostkov v ortodonticheskom lechenii [Modern approach to determining the need of children and adolescents in orthodontic treatment]. Stomatolog-praktik. 2007;1:32-5. Russian.

15. Хорошилкина Ф.Я., Малыгин Ю.М., Королькова Н.А. Анализ данных эпидемиологических исследований зубочелюстных аномалий и деформаций за последние 30 лет. Материалы I, II и III Московских ортодонтических науч.- практ. конф. М., 1978. Т.1. С. 3–8 / Khoroshilkina FYa, Malygin YuM, Korol'kova NA. Analiz dannykh epidemiologicheskikh issledovaniy zubochehyustnykh anomalii i defor-matsiy za poslednie 30 let. Materialy I, II i III Moskovskikh ortodonticheskikh nauch.- prakt. konf. [Analysis of data of epidemiological studies of dentoalveolar anomalies and deformities over the past 30 years. Materials I, II and III Moscow orthodontic scientific and practical conference]. Moscow; 1978. Vol. 1. Russian.

Библиографическая ссылка:

Арзуманян А.Г., Фомина А.В. Анализ распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей школьного возраста // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 5–8. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16239.

Bibliographic reference:

Arzumanyan AG, Fomina AV. Analiz rasprostranennosti i struktury zubochehyustnykh anomalii sredi detey shkol'nogo vozrasta [Analysis of prevalence and structure of dentoalveolar anomalies among schoolchildren]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:5-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16239. Russian.

УДК: 611.9, 618.2

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16400

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ СОМАТОТИПАМИ

К.Г. ТОМАЕВА*, С.Н. ГАЙДУКОВ**, Е.Н. КОМИССАРОВА**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

Аннотация. Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматотипами и разработка способа прогнозирования риска развития данной патологии. *Материалы и методы исследования.* Проведено обследование 390 женщин. Из обследованных женщин 110 человек были макросоматического типа телосложения, 173 – мезосоматического, а 107 – микросоматического типа. Проводили соматометрию и соматотипирование по Р.Н. Дорохову у женщин в ранние сроки беременности (в сроке до 9-10 недель гестации). *Результаты и их обсуждение.* Было выявлено, что послеродовой эндометрит достоверно чаще встречался у представительниц макро- и микросоматического типа телосложения по сравнению с женщинами с мезосоматотипами ($p < 0,05$). В ходе множественного регрессионного анализа нами получено уравнение регрессии (формула) для прогностических моделей, с помощью которого прогнозируют развитие послеродового эндометрита у женщин разных соматотипов. *Выводы.* Таким образом, проведение расчетов по представленной формуле, позволяет с достаточно высокой точностью предсказать прогноз возникновения послеродового эндометрита, а также позволяет формировать среди пациентов группы высокого риска по развитию данного заболевания уже в первом триместре беременности при постановке беременной на учет в женской консультации, задолго до родоразрешения, что будет способствовать более эффективной реализации лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению развития послеродового эндометрита.

Ключевые слова: соматотип, послеродовой эндометрит, прогнозирование риска.

THE INCIDENCE OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH DIFFERENT SOMATOTYPES

K.G. TOMAEVA*, S.N. GAIDUKOV**, E.N. KOMISSAROVA**

*North Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

**St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya Str., 2, St. Petersburg, 194100, Russia

Abstract. The research purpose was to study the incidence of postpartum endometritis in women with different somatotypes and to develop a method for predicting the risk pathology. *Materials and methods.* 390 women were examined. There were 110 people with macrosomatotype, 173 – with mesosomatotype, and 107 – with microsomatotype. Somatometry was performed according to technique developed by R.N. Dorokhov for women in early pregnancy (before 9-10 weeks of gestation). *Results.* It was found that postpartum endometritis was significantly more common in representatives of macro-and microsomatic body type compared with women with mesosomatotypes ($p < 0.05$). In the course of multiple regression analysis, we obtained a regression equation (formula) for predictive models, which predicts the development of postpartum endometritis in women of different somatotypes. *Conclusion.* Thus, the calculations according to the presented formula allows us to predict with high accuracy the prognosis of postpartum endometritis, and also to form among patients a high-risk group for the development of this disease in the first trimester of pregnancy when placing a pregnant woman on the account in the women's consultation, long before delivery. It will contribute to more effective implementation of therapeutic and preventive measures to prevent the development of postpartum endometritis.

Keywords: somatotype, postpartum endometritis, risk prediction.

Актуальность. В последнее десятилетие во всем мире отмечается рост послеродовых инфекций. Частота послеродового эндометрита варьирует в связи с отсутствием унифицированных критериев, колеблется в пределах от 2% до 10% и несколько чаще развивается после операции кесарева сечения (от 2,5 до 20%) [1,22]. Частота послеродового эндометрита в популяции составляет 3-8%, при патологических родах – 10-20%, а у женщин с высоким инфекционным риском – 13,3-54,3%. Актуальность проблемы острого эндометрита определяется значимыми финансовыми затратами, возможными осложнениями (перитонит, сепсис, септический шок), кото-

рые могут быть причинами смерти. Не вызывает сомнения, что наиболее действенный путь снижения частоты послеродового эндометрита, лежит в выявлении факторов риска развития данной патологии, в разработке эффективных программ прогнозирования и профилактики [3,14,20].

В связи с этим отечественными и зарубежными учеными ведется активный поиск адекватных и доступных в рутинной акушерской практике алгоритмов и программ по прогнозированию послеродового эндометрита, что позволит проводить своевременную профилактику развития данной патологии задолго до наступления родов. Помимо того, появится

возможность обоснованного перевода беременных, угрожаемых по послеродовому эндометриту, для родоразрешения в более специализированные акушерские стационары, что позволит своевременно оказать адекватную терапию с привлечением высококвалифицированных специалистов. В изученной литературе не обнаружено работ, изучающих значение соматотипа при послеродовом эндометрите, а также прогнозирование риска развития послеродового эндометрита у женщин разных соматотипов. Как известно конституция представляет собой целостность морфологических и функциональных признаков организма, сложившихся на основе наследственных и приобретенных свойств организма. Соматотип служит определяющим фактором многих физических и психических проявлений жизнедеятельности человека. В последнее время, в нашей стране получила широкое применение методика определения соматотипа Р.Н. Дорохова (1985, 1991). В исследованиях этого автора конституциональная диагностика основана на приоритете морфологических признаков, а сама конституция рассматривается как совокупность общей и частной конституций. В основе этой методики соматотипирования – концепция о статистически независимом трехуровневом варьировании морфометрических показателей (оценка габаритного, компонентного и пропорционального уровней варьирования). Соматотип понимается как эквивалент термина «конституция» [9,10,15]. В последние годы накоплен большой материал, свидетельствующий о конституционально-генетической предрасположенности человека к некоторым заболеваниям, о специфике клинической картины в зависимости от типа индивидуальной конституции человека, о различиях в протекании адаптационного процесса при смене климатического и географического региона у лиц с различными соматотипами [6,7,16-18]. Современный конституциональный подход в медицине позволяет повысить качество диагностики с учетом наследственно-генеалогического фона и онтогенетической динамики развития, повысить эффективность первичной и вторичной профилактики заболеваний и обеспечить качественный медицинский прогноз [5,11,13,19].

Учитывая тот факт, что частота послеродового эндометрита остается высокой, **целью исследования** явилось изучение частоты встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматотипами и разработка способа прогнозирования риска развития данной патологии [12].

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 390 женщин. Из обследованных женщин 110 человек были макросоматического типа телосложения, 173 – мезосоматического, а 107 – микросоматического типа. Проводили соматометрию и соматотипирование по Р.Н. Дорохову у женщин в ранние сроки беременности (в сроке до 9-10 недель гестации) [9,10,15]. Проведенное исследование было одномоментным (поперечным) и осуще-

ствлялось на основе научной методологии доказательной медицины [4,21] с соблюдением принципов добровольности и этического, информированного согласия женщин. Исследование прошло экспертизу Этического комитета ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России протокол №5.7 от 08.12.2015 г. Критерием включения женщин в исследование явилось: отсутствие в анамнезе тяжелой соматической патологии, срок беременности до 9-10 недель на момент включения в исследование, одноплодная беременность, информированное согласие женщины на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных представленного нами исследования проведена с применением пакета прикладных программ *STATGRAPHICSPlus 5,0 for Windows* и *SPSS 15,0 for Windows*. Применялись стандартные статистические методы [8], включающие вычисление средних арифметических, стандартных отклонений, стандартных ошибок среднего, множественный регрессионный анализ. Достоверность различий в группах оценивалась с помощью параметрических методов (*t*-критерий Стьюдента), для относительных величин применялся χ^2 -критерий Пирсона. Различия при уровне значимости $p < 0,05$ расценивались как достоверные.

Результаты и их обсуждение. Из обследованных женщин 233 (59,7%) были первородящими, а 157 (40,3%) – повторнородящими. Возраст обследованных женщин колебался от 18 до 38 лет (средний возраст составил $27,5 \pm 2,8$ лет).

Среднее значение веса у женщин макросоматического типа телосложения составило $83,68 \pm 1,62$ кг, роста – $173,69 \pm 0,72$ см, у беременных микросоматического типа – $51,45 \pm 1,36$ кг и $156,92 \pm 0,71$ см, у представительниц мезосоматического типа – $58,62 \pm 1,31$ кг и $166,82 \pm 0,68$ см, соответственно. У женщин макросоматического типа телосложения жировая масса тела составила $33,97 \pm 0,61\%$, мышечная – $34,78 \pm 0,41\%$, у беременных микросоматического типа $22,71 \pm 0,73\%$ и $40,82 \pm 0,51\%$, у пациенток мезосоматического типа – $23,98 \pm 0,58\%$ и $41,56 \pm 0,41\%$, соответственно.

Таблица

Частота встречаемости послеродового эндометрита у обследованных женщин

	Соматотип женщин					
	МаС тип (n=110)		МеС тип (n=173)		МиС тип (n=107)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Пациентки без послеродового эндометрита	101	91,8	170*	98,3	101#	94,4
Пациентки с послеродовым эндометритом	9	8,2	3*	1,7	6#	5,6

Примечание: * – различия между МаС и МеС типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$); # – различия между МеС и МиС типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Нами выявлено, что послеродовый эндометрит (табл.) достоверно чаще встречался у представительниц макро- и микросоматического типа (МаС и МиС) телосложения по сравнению с женщинами с мезосоматотипами (МеС) ($p < 0,05$).

Полученные данные обследованных женщин были занесены в статистическую программу SPSS. С помощью корреляционно-регрессионного анализа выявлена статистически значимая связь вероятности развития послеродового эндометрита с жировой ($r=0,65$; $p < 0,05$), мышечной массой тела ($r=0,62$; $p < 0,05$), соматотипом женщин ($r=0,62$; $p < 0,05$) и с наличием в анамнезе эндометрита после родов и/или аборт ($r=0,67$; $p < 0,05$). Учитывая наличие связи между вышеперечисленными показателями (признаками), в ходе множественного регрессионного анализа нами получено уравнение регрессии (формула) для прогностических моделей, с помощью которого прогнозируют развитие послеродового эндометрита у женщин разных соматотипов: $ВРПЭ = 119,57 - (A \times 51,78) + (B \times 1,09) - (C \times 2,99) + (D \times 69,75)$, где ВРПЭ – вероятность развития послеродового эндометрита (в %), А – соматотип женщины (баллы соматотипирования), В – жировая масса женщины (в %), С – мышечная масса женщины (в %), Д – наличие в анамнезе эндометрита после родов и/или абортов (1 – имелось, 0 – не было).

Согласно общепринятым шкалам [2] риск развития патологического процесса подразделяется на низкий, умеренный и высокий. При получении значения в пределах 0-30% риск развития послеродового эндометрита низкий, в пределах 30-60% – умеренный, в пределах 60-100% – высокий.

В связи с отсутствием достоверной связи между костной массой и послеродовым эндометритом, указанный компонент массы тела не учитывался при получении уравнения регрессии (формулы). В полученную формулу подставляют данные обследуемой женщины и по полученному результату судят о вероятности развития послеродового эндометрита у конкретной обследуемой.

Пример расчета вероятности развития послеродового эндометрита 1. Женщине С., 26 лет, в сроке беременности 6 недель была проведена экспресс-диагностика соматотипа человека по Р.Н. Дорохову с оценкой индекса массы тела.

Антропометрические измерения по общепринятым правилам и методике дали следующие результаты:

1. масса тела – 82 кг;
2. длина тела – 172 см;
3. жировая ткань – 27,76 кг;
4. жировая ткань – 33,85%;
5. мышечная ткань – 27,73 кг;
6. мышечная ткань – 33,82%.

Полученные условные единицы длины и массы тела были занесены в треугольник соматотипирования и был определен соматический тип по габаритному варьированию. У обследованной С. оказался

макросоматический тип (0,62 балла). В анамнезе у пациентки был послеродовый эндометрит после предыдущих родов. ВРПЭ по полученной формуле составила 92,88%.

Пациентка была родоразрешена через естественные родовые пути в сроке гестации 40 недель. Родилась живая доношенная девочка, весом 3240 г, ростом 50,5 см. У роженицы в послеродовом периоде наблюдался эндометрит, т.е. фактические данные соответствовали ранее рассчитанной ВРПЭ.

Пример расчета вероятности развития послеродового эндометрита 2. Женщине К., 25 лет, в сроке беременности 7 недель была проведена экспресс-диагностика соматотипа человека по Р.Н. Дорохову с оценкой индекса массы тела.

Антропометрические измерения по общепринятым правилам и методике дали следующие результаты:

1. масса тела – 59 кг;
2. длина тела – 165 см;
3. жировая ткань – 12,44 кг;
4. жировая ткань – 21,09%;
5. мышечная ткань – 23,14 кг;
6. мышечная ткань – 39,22%.

Полученные условные единицы длины и массы тела были занесены в треугольник соматотипирования и был определен соматический тип по габаритному варьированию. У обследованной К. оказался мезосоматический тип (0,47 баллов). В анамнезе у пациентки не было послеродового эндометрита. ВРПЭ по полученной формуле составила 0,86%.

Пациентка была родоразрешена через естественные родовые пути в сроке гестации 39-40 недель. Родилась живая доношенная девочка, весом 3500 г, ростом 51 см. Ретроспективно было установлено, что у пациентки не наблюдалось послеродового эндометрита, т.е. фактические данные соответствовали ранее рассчитанной ВРПЭ.

Заключение. Таким образом, проведение расчетов по представленной выше формуле, которое можно производить с помощью калькулятора или программы Microsoft Excel, позволяет с достаточно высокой точностью предсказать прогноз возникновения послеродового эндометрита, а также позволяет формировать среди пациентов группы высокого риска по развитию данного заболевания уже в 1-ом триместре беременности при постановке беременной на учет в женской консультации, задолго до родоразрешения, что будет способствовать более эффективной реализации лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению развития послеродового эндометрита.

Литература / References

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство. (Серия «Национальные руководства») / Под редакцией Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 686 с. / Aylamazyan EK. Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. (Seriya

«Natsional'nye rukovodstva»). Pod redaktsiey E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoy [National leadership. (National guidelines series). Edited by E. K. aylamazyan, V. I. Kulakov, V. E. Radzinsky, G. M. Savelyeva]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian.

2. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний, 2007. 140 с. / Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy [Evaluation and prognostic scales in critical state medicine]; 2007. Russian.

3. Аскеров А.А., Сатыбалдиева А.Ж., Муратова Г.К., Маткеримов А.Т. Риски развития эндометрита. В сборнике: Научный форум: Медицина, биология и химия сборник статей по материалам II международной заочной научно-практической конференции, 2016. С. 19–24 / Askerov AA, Satybaldieva AZh, Muratova GK, Matkerimov AT. Riski razvitiya endometrita. V sbornike: Nauchnyy forum: Meditsina, biologiya i khimiya sbornik statey po materialam II mezhdunarodnoy zaочноy nauchno-prakticheskoy konferentsii [The risk of endometritis. In the collection: Scientific forum: Medicine, biology and chemistry collection of articles on the materials of the II international correspondence scientific-practical conference]; 2016. Russian.

4. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера, 2001. 392 с. / Vlasov VV. Vvedenie v dokazatel'nyuyu meditsinu [Introduction to evidence-based medicine]. Moscow: MediaSfera; 2001. Russian.

5. Волков В.Г., Малых Н.Е. Возрастные особенности патологии эндометрия // Вестник новых медицинских технологий. 2000. №3-4. С. 109–110 / Volkov VG, Malykh NE. Vozrastnye osobennosti patologii endometriya [Age peculiarities of endometrial pathology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;3-4:109-10. Russian.

6. Волков В.Г., Сычёва О.Ю., Кузьмина И.В., Савкина Е.А. Медико-социальная характеристика беременных с различной массой тела // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №3. С. 148–149 / Volkov VG, Sycheva OYu, Kuz'mina IV, Savkina EA. Mediko-sotsial'naya kharakteristika beremennykh s razlichnoy massoy tela [Medical and social characteristics of pregnant women with different body weight]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:148-9. Russian.

7. Гайдуков С.Н., Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н., Гайдуков С.Н. Невынашивание беременности у женщин разных типов телосложения // Педиатр. 2016. Т.7, Вып. 4. С. 57–60 / Gaydukov SN, Tomaeva KG, Komissarova EN, Gaydukov SN. Nevynashivanie beremennosti u zhenshchin raznykh tipov teloslozheniya [Miscarriage in women of different body types]. Pediatr. 2016;7(4):57-60. Russian..

8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с. / Gubler EV. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. L.: Meditsina; 1978. Russian.

9. Дорохов Р.Н. Опыт использования оригинальной метрической схемы соматотипирования в спортивно-морфологических исследованиях // Теор. и практ. физ. культ. 1991. №1. С. 14–20 / Dorokhov RN. Opyt ispol'zovaniya original'noy metriceskoy skhemy somatotipirovaniya v sportivno-morfologicheskikh issledovaniyakh [Experience of using the original metric scheme of somatotyping in sports and morphological studies]. Teor. i prakt. fiz. kul't. 1991;1:14-20. Russian.

10. Дорохов Р.Н., Левченко В.А. Компьютерное соматотипирование. Смоленск, 1993. 36 с. / Dorokhov RN, Levchenkov VA. Komp'yuternoe somatotipirovanie [Computer

somatotyping]. Smolensk; 1993. Russian.

11. Каблукова Ю.С., Волков В.Г. Течение беременности и родов у женщин цыганской национальности // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 4. С. 388–394 / Kablukova YuS, Volkov VG. Techenie beremennosti i rodov u zhenshchin tsyganskoй natsional'nosti [The course of pregnancy and childbirth in Roma women]. Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2015;17(4):388-94. Russian.

12. Мартыненко П.Г., Волков В.Г., Хромушин В.А. Прогнозирование преждевременных родов: результаты алгебраического моделирования на основе конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №1. С. 210–213 / Martynenko PG, Volkov VG, Khromushin VA. Prognozirovanie prezhdevremennykh rodov: rezul'taty algebraicheskogo modelirovaniya na osnove konstruktivnoy logiki [Prediction of preterm labor: results of algebraic modeling based on constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;1:210-3. Russian.

13. Николаев В.Г. Методические подходы в современной клинической антропологии // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2007. № 9. С. 1–9 / Nikolaev VG. Metodicheskie podkhody v sovremennoy klinicheskoy antropologii [Methodological approaches in modern clinical anthropology]. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2007;9:1-9. Russian.

14. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Опыт профилактики патологии эндометрия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №3. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-9.pdf> (дата обращения 06.06.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16085/ Pan'shina MV, Khadartseva KA. Opyt profilaktiki patologii endometriya [Experience of prevention endometrial pathology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Jun 06];3[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16085.

15. Петрухин В.Г., Дорохов Р.Н. Спортивная морфология, как прикладная наука. М.: СпортАкадемПресс, 2001. 163 с. / Petrukhin VG, Dorokhov RN. Sportivnaya morfologiya, kak prikladnaya nauka [Sports morphology as applied science]. Moscow: SportAkademPress; 2001. Russian.

16. Сергеев В.С. Конституциональные соматотипы: диагностические и лечебно-профилактические аспекты // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014. № 5. С. 75–105 / Sergeev VS. Konstitutsional'nye somatotipy: diagnosticheskie i lechebno-profilakticheskie aspekty [Constitutional somatotypes: diagnostic, therapeutic and preventive aspects]. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii. 2014;5:75-105. Russian.

17. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Иванова С.А., Виноградов М.В. Оценка состояния внутриутробного плода у женщин различных соматотипов // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. №3. С. 224–226 / Tomaeva KG, Gaydukov SN, Ivanova SA, Vinogradov MV. Otsenka sostoyaniya vnutritrobnogo ploda u zhenshchin razlichnykh somatotipov [Assessment of fetal status in women of different somatotypes]. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2014;3:224-6. Russian.

18. Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н., Гайдуков С.Н. Физическое развитие новорожденных, рожденных от женщин с разными типами телосложения // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2011. Том XVIII, № 2. С. 147–148 / Tomaeva KG, Komissarova EN,

Gaydukov SN. Fizicheskoe razvitiye novorozhdennykh, rozhdennykh ot zhenshchin s raznymi tipami teloslozheniya [Physical development of newborns born to women with different body types]. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova. 2011;XVIII(2):147-8. Russian.

19. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромущин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с. / KHadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, KHadarceva KA, Karaseva YUV, KHromushin VA, Granatovich NN, Gusak YUK, CHukseeva YUV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitacionno-vosstanovitel'nykh tekhnologij v akusherstve: monografiya [Medical and biological aspects of rehabilitation and rehabilitation technologies in obstetrics: monograph]. Pod red. KHadarcevoj K.A. Tula: ООО «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

20. Хадарцева К.А., Панышина М.В. Гистероскопия в оценке состояния эндометрия // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. Т. 10, №5. Р. 830–833 / Khadartseva KA, Pan'shina MV. Gisteroskopiya v otsenke sostoyaniya endometriya [Hysteroscopy in endometrial assessment]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015;10(5):830-3. Russian.

21. Greenhalgh T. How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. 3rd Edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2006. 248 p. / Greenhalgh T. How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. 3rd Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2006.

22. Salim R. Effect of interventions in reducing the rate of infection after cesarean delivery // Am. J Infect. Control. 2011. Vol. 39. P. 73–78 / Salim R. Effect of interventions in reducing the rate of infection after cesarean delivery. Am. J Infect. Control. 2011;39:73-8.

Библиографическая ссылка:

Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н. Частота встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматотипами // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 9–13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16400.

Bibliographic reference:

Tomaeva KG, Gaidukov SN, Komissarova EN. Chastota vstrechaemosti poslerodovogo endometrita u zhenshchin s raznymi somatotipami [The incidence of postpartum endometritis in women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:9-13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16400. Russian.

УДК: 618.12-002-08-031.84-036.66:615.838

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16403

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕСТНЫХ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
НА МИКРОЭКОЛОГИЮ ВЛАГАЛИЩА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНГООФОРИТА В СТАДИИ
РЕМИССИИ**

Ю.С. ШЕТИНИНА*, О.Д. КОНСТАНТИНОВА*, Е.А. КРЕМЛЕВА*, М.О. ЧЕРНОВА*, Ю.И. ЧЕРКАСОВА**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, д. 6, г. Оренбург, 460000, Россия

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» Уральского отделения Российской академии наук, ул. Пионерская, д. 11, г. Оренбург, 460000, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить влияние местных бальнеотерапевтических факторов на лактофлору влагалища на фоне хронического сальпингоофорита в стадии ремиссии. *Материал и методы исследования.* На базе лечебно-оздоровительного учреждения санаторий «Гай» проведено обследование 98 пациенток с хроническим сальпингоофоритом в возрасте от 19 до 36 лет, включающее гинекологический осмотр, кольпоскопию, оценку менструальной и репродуктивной функций, а также изучение микроэкологии влагалища путем комплексного микробиологического исследования вагинального содержимого до и после бальнеотерапии минеральной водой и грязелечения. *Результаты и их обсуждение.* Получены данные, доказывающие позитивное воздействие кислых вод и оригинальных иловых лечебных грязей на процессы восстановления микробиоценоза влагалища, что проявляется более выраженной элиминацией условно-патогенной микрофлоры, повышением содержания лактобактерий в вагинальном отделяемом и нормализацией pH. *Выводы.* Бальнеотерапия минеральной водой и грязелечение санатория «Гай» рекомендуются для восстановления микробиоценоза влагалища при хроническом сальпингоофорите в стадии ремиссии.

Ключевые слова: бальнеотерапия, лактобактерии, хронический сальпингоофорит.

**ASSESSMENT OF LOCAL BALNEOTHERAPY FACTORS ON THE VAGINA
MICROECOLOGY WITH CHRONIC SALPINGO IN REMISSION**

J.S. SHCHETININA*, O.D. KONSTANTINOVA*, E.A. KREMLEVA*, M.O. CHERNOVA*, J.I. CHERKASOVA**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sovetskaya Str., 6, Orenburg, 460000, Russia

**Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis" of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences Pionerskaya Str., 11, Orenburg, 460000, Russia

Abstract. The research purpose was to assess the effect of local balneotherapy factors on the vaginal lactoflora in the presence of chronic salpingoophoritis in remission. *Research methods.* On the basis of the medical and recreational institution Sanatorium "Guy", a survey of 98 patients with chronic salpingoophoritis aged 19 to 36 years was conducted, including a pelvic examination, colposcopy, menstrual and reproductive functions, and a study of the vaginal microecology through a comprehensive microbiological study of vaginal contents before and after balneotherapy with mineral water and mud therapy. *Results.* The obtained data prove the positive effect of acidic waters of complex cationic composition and original silt low mineralized acidic therapeutic mud on the recovery processes of the vaginal microbiocenosis, which is characterized by a more significant elimination of conditionally pathogenic microflora, increased lactic acid bacteria in the vaginal discharge and normalization of pH. *Conclusion.* Balneotherapy with mineral water and mud therapy at the "Guy" sanatorium is recommended for the restoration of vaginal microbiocenosis in chronic salpingoophoritis in remission.

Keywords: balneotherapy, lactobacillus, chronic salpingoophoritis.

Введение. У здоровых женщин под влиянием нормальной микрофлоры влагалища происходит ферментативное расщепление гликогена многослойного плоского эпителия до молочной кислоты, что создает определенную кислотность влагалищного секрета. Изменение pH приводит к нарушению соотношения анаэробной и аэробной микробной флоры во влагалище, уменьшается количество лактобактерий и создаются условия для размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Лактобациллы, колонизирующие слизистую оболочку влагалища, имеют сложные потребности в органических веществах, и нарушение кровоснабжения, трофики слизистой оболочки влагалища вследствие хронических воспалительных заболеваний женских половых органов приводит к гибели лакто-

бацилл, освобождению места для развития грибов и патогенных микроорганизмов – дисбиозов.

При хронических воспалительных заболеваниях женских половых органов бактериоскопические и бактериологические методы исследования не имеют решающего значения. Однако в условиях распространяющегося самолечения самыми разнообразными антибиотиками нарушение вагинального биоценоза становится важным фактором провоцирования обострений заболеваний [6,7,9]. Таким образом, предпринятая нами сравнительная оценка биоценоза влагалища и цервикального канала до и после лечения имеет ключевое значение в анализе эффективности водогрязелечения при сальпингоофорите в стадии ремиссии.

Цель исследования – оценить влияние местных бальнеотерапевтических факторов на лактоф-

лору влагалища на фоне хронического сальпингоофорита в стадии ремиссии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе лечебно-оздоровительного учреждения санаторий «Гай» и кафедры акушерства и гинекологии Оренбургского государственного медицинского университета. Критерии исключения из исследования: общие противопоказания для назначения бальнео- и пелоидотерапии; острые и хронические воспалительные заболевания женских половых органов в стадии обострения; гнойные процессы придатков матки; гормонозависимые заболевания женской половой сферы; маточные кровотечения любой этиологии; беременность; сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Обследовано 98 пациенток с хроническим сальпингоофоритом в возрасте от 19 до 36 лет. Всем пациенткам проводились гинекологический осмотр, кольпоскопия, оценка менструальной и репродуктивной функций. Изучение микроэкологии влагалища включало комплексное микробиологическое исследование вагинального содержимого, которое базировалось на бактериологической и бактериоскопической диагностике мазков вагинального отделяемого, окрашенных по Грамму, до и после лечения. Степень чистоты влагалища определяли по мазкам из заднебокового свода влагалища, окрашенным по Грамму. Препараты исследовали с помощью иммерсионной системы ($\times 900$), подсчитывали количество лейкоцитов и флору влагалищного содержимого. Лактобациллярную степень определяли по *G.G.G. Donders*. Бактериологическое исследование проводили для выделения лактобактерий, используя агаризованный вариант минерально-растительной среды. Культивировали микроорганизмы в аэробных условиях.

В качестве местных бальнеотерапевтических факторов использовались природные маломинерализованные кислые хлоридно-сульфатные сложного катионного состава воды с повышенным содержанием железа, алюминия, меди и оригинальные иловые низкоминерализованные слабосульфидные кислые лечебные грязи «озеро купоросное» санатория «Гай» [5,10]. Пациенткам назначались общие ванны с температурным режимом 36–37°C продолжительностью 15–20 минут, грязевые вагинальные тампоны температурой 40–44°C и продолжительность 30–40 мин., которые сочетали с грязелечением аппликационным методом («труссы») при 40–44°C в течение 15–20 минут. Кроме того, после применения грязевых интравагинальных тампонов проводили орошение лечебной минеральной водой, температурой которой составляла 36–37°C, в течение 15–20 мин. Процедуры проводились через день, курс лечения составил 10–12 сеансов каждой процедуры [1,2,5,11].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программного комплекса *Windows, Statistika 8.0* и *Excel* стандартными статистическими методами оценки после проверки на нормальность распределения данных. Данные представлены в виде среднего арифметического, \pm стандартного отклонения. Для подсчетов использо-

вался метод вариационной статистики с определением достоверности с помощью критерия Стьюдента. При этом достоверными считались отличия при $p < 0,05$ (95%). Корреляционный анализ проведен методом ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследуемых пациенток равен $28,55 \pm 4,2$ года. Большинству женщин от 26 до 36 лет – 73 (74,5%). При этом наблюдается высокий процент (25,5%) женщин в возрасте от 19–25 лет, что является прогностически неблагоприятным.

Обращает на себя внимание высокий показатель экстрагенитальных заболеваний – у 91 (92,9%) пациенток. Наиболее часто отмечались хронические тонзиллит (43,8%), заболевания зубочелюстной системы (38,8%), желудочно-кишечного тракта (23,5%). Таким образом, наблюдается преобладание экстрагенитальной патологии воспалительного характера, что согласуется с данными ряда исследователей [4,8].

При анализе анамнестических данных обследуемых женщин выявлена инфекционная природа этиологического фактора развития сальпингоофорита в 66 (67,3%) случаях. В 32 (32,7%) случаях установить этиологию не удалось. Гонорейную инфекцию в анамнезе имели 7 (7,1%) обследуемых, противотрихомонадное лечение проводилось 10 (10,2%), сочетанное лечение этих двух инфекций получали 5 (5,1%) пациенток. Кроме того, в анамнезе хламидиоз был выявлен у 22 (22,4%) женщин, микоплазмоз и уреоплазмоз – у 16 (16,3%), гарднереллез – у 26 (26,5%). Неоднократная противокандидозная терапия проводилась 47 (48%) пациенткам, противогрибковая – 8 (8,2%).

Средняя длительность сальпингоофорита составила $4,3 \pm 0,25$ лет. Воспалительный анамнез менее 3-х лет наблюдался в 33 (33,7%) случаях, от 3 до 5 лет – в 45 (45,9%), более 5 лет – в 20 (20,4%). Частота обострений более 3-х раз в год имела место у 53 (54,1%) пациенток, 1–2 раза в год – у 33 (33,7%), несколько раз за весь период заболевания – у 12 (12,2%).

Наступление менархе наблюдалось в среднем в $12,6 \pm 1,1$ лет. Регулярный менструальный цикл с периода менархе установился у 77 (78,6%) женщин, длительное становление менструального цикла (от 1 до 3 лет) отмечено у 21 (21,4%).

Хронический сальпингоофорит способствовал нарушению менструальной функции уже через 1,5–3 года от начала заболевания у 87 (88,8%) пациенток. Наиболее часто имели место полименорея – у 28 (28,6%) и гиперменорея – у 17 (17,3%), а также нарушение цикличности менструаций, что согласуется с данными ряда авторов [4,8,12].

Предменструальный синдром был выявлен у всех пациенток (резко выраженный у 22,4%, умеренно выраженный у 34,6%, слабо выраженный у 43%).

При осмотре в зеркалах и проведении кольпоскопии в 8 (8,2%) случаях отмечены явления эктоцервицита, при бимануальном исследовании у всех пациенток установлен преимущественно двусторонний сальпингоофорит в стадии ремиссии. У 17 (17,3%) имела место гипоплазия матки. Относительно положения тела матки в полости малого таза

получены следующие данные: правильное положение у 22 (22,4%) пациенток, отклонение кзади у 43 (43,9%), отклонение в сторону у 28 (28,6%). Физиологическая подвижность матки установлена в 43 (43,9%) случаях, ограничение подвижности – в 33 (33,7%), спайки – в 22 (22,4%).

При оценке функции яичников обследуемых женщин выявлены преобладание недостаточности функции желтого тела (53,1%) и ановуляция (24,5%).

Динамика уровня pH вагинального секрета представлена в табл. 1. При замере до лечения он был выше нормы у 100% пациенток. После курса водогрязелечения отмечалось достоверное понижение уровня pH менее 4,5 у 89 (90,8%) женщин и в 9 (9,2%) случаях сохранялась пониженная кислотность в пределах 4,5-5,5.

Таблица 1

Динамика значений pH вагинальной жидкости до и после лечения у обследуемых пациенток

Уровень pH	Частота встречаемости	
	До лечения	После лечения
< 4,5	0	89 (90,8%)
4,5-5,5	26 (26,5%)	9 (9,2%)
>5,5	72 (73,5%)	0

Исходные результаты определения степени чистоты влагалища у обследуемых пациенток представлены в табл. 2. При анализе данных табл. 2 выявлено абсолютное преобладание дисбиоза влагалища IIВ и III степени (47,9% и 41,8% соответственно) при значительном уменьшении числа больных с I и IIА степенью чистоты влагалищной флоры (10,2%), что свидетельствует о нарушении микробиоценоза влагалища на фоне хронического сальпингоофорита [4,12,13].

Таблица 2

Динамика лактобациллярной степени обсемененности влагалища обследуемых пациенток

Степень обсемененности влагалища	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
I	4	4,1	54	55,1
II А	6	6,1	33	33,7
II В	47	47,9	11	11,2
III	41	41,8	-	-
Итого:	98	100	98	100

Примечание: абс. – абсолютное значение

После проведенного бальнео-грязелечения у большинства женщин (55,1%) нормализовалась лактобациллярная обсемененность влагалища и у 44 женщин улучшилась степень чистоты влагалища до IIА и IIВ при отсутствии пациенток с III степенью. Лактобациллярная степень обсемененности влагалища пациенток после лечения представлена в табл. 2.

Количество лактобактерий в 1 мл. влагалищного отделяемого у обследуемых пациенток до и после лечения представлено в табл. 3. До проводимого лечения у 41,8% обследуемых *Lactobacillus spp.* во влагалищном содержимом не определялись и у 32,6% определялись в количестве 1×10^3 в 1 мл.. После лечения более чем у половины женщин (55,1%) количество

лактобацилл в 1 мл. влагалищного содержимого составило 1×10^8 . Динамика показателей количества *Lactobacillus spp.* во влагалищном содержимом свидетельствовала о положительном влиянии бальнеотерапии, происходило восстановление или существенное повышение уровня молочнокислых бактерий.

Таблица 3

Динамика количество лактобактерий в 1 мл. влагалищного содержимого у обследуемых пациенток (по методу Gould)

<i>Lactobacillus spp.</i>	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Не обнаружены	41	41,8	-	-
1×10^3	32	32,6	-	-
1×10^4	22	22,4	-	-
1×10^5	3	3,2	-	-
1×10^6	-	-	23	23,5
5×10^7	-	-	21	21,4
1×10^8	-	-	54	55,1

Примечание: абс. – абсолютное значение

Динамика показателей вагинального микробиоценоза после лечения, представленная на рисунке, была положительной, статистически значимой ($p < 0,05$).

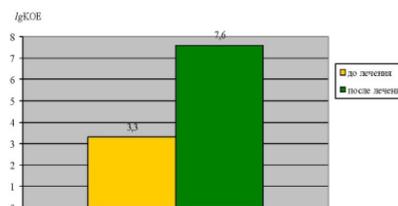


Рис. Уровень *Lactobacillus spp.* До и после лечения по группам. КОЕ/тампон

Получены данные, доказывающие позитивное воздействие кислых хлоридно-сульфатных сложного катионного состава вод с повышенным содержанием железа, алюминия, меди и оригинальных иловых низкоминерализованных слабосульфидных кислых лечебных грязей на процессы восстановления микробиоценоза влагалища, что характеризуется нормализацией pH влагалища, повышением содержания молочнокислых бактерий в вагинальном содержимом и элиминацией условно-патогенной микрофлоры влагалища.

Эффективность действия природных факторов, вероятно, связана с их качественным составом. Данные бальнеологические факторы относятся к кислым минеральным водам и грязям. При их применении происходит снижение pH влагалищной среды, что способствует размножению кислотоустойчивых видов микроорганизмов и ограничению роста других бактерий [1,3,5].

Таким образом, бальнеологические факторы приводят к закислению влагалищной среды, в результате чего создаются благоприятные условия для размножения лактобактерий, которые впоследствии в результате своей жизнедеятельности, ферментативного расщепления гликогена и высвобождения молочной кислоты, самостоятельно поддерживают

pH влагалищного секрета на должном уровне.

Заключение. Бальнеотерапия минеральной водой и грязелечение санатория «Гай» позволяет добиться значительного улучшения микробиоценоза влагалища на фоне хронического сальпингоофорита в стадии ремиссии. Учитывая высокий клинический эффект кислых хлоридно-сульфатных вод и иловых низкоминерализованных слабосульфидных кислых лечебных грязей, рекомендуется их использование для восстановления микробиоценоза влагалища при хроническом сальпингоофорите в стадии ремиссии путем сочетания общих ванн, грязевых вагинальных тампонов, грязелечения аппликационным методом «труссы» и орошения минеральной водой курсом 10-12 сеансов каждой процедуры длительностью 20 минут, один раз в 2-3 года.

Литература / References

1. Антонов Н.П., Маршалкин С.М., Спивак Н.А. Опыт применения сероводородного бальнеолечения в сочетании с низкочастотной магнитотерапией при лечении хронических воспалительных процессов придатков матки // Курортные ведомости. 2006. №4. С. 23–26 / Antonov NP, Marshalkin SM, Spivak NA. Opyt primeneniya serovodorodnogo bal'neolecheniya v sochetanii s nizekchastotnoy magnitoterapiyei pri lechenii khronicheskikh vospalitel'nykh protsessov pridatkov matki [Experience in the use of hydrogen sulfide balneotherapy in combination with low-frequency magnetic therapy in the treatment of chronic inflammatory processes of the uterine appendages]. Kurortnye vedomosti. 2006;4:23-6. Russian.
2. Гафиятуллина Г.Ш., Евтушенко Б.Е., Омельченко В.П., Черникова И.В. Основы физиотерапии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 275 с. / Gafiyatullina GSh, Evtushenko BE, Omel'chenko VP, Chernikova IV. Osnovy fizioterapii [Basics of physiotherapy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian.
3. Зубкова С.М. Механизмы физиологического и лечебного действия бальнеофакторов // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2005. № 5. С. 3–10 / Zubkova SM. Mekhanizmy fiziologicheskogo i lechebnogo deystviya bal'neofaktorov [Mechanisms of physiological and therapeutic action of balneation]. Fizioterapiya, bal'neologiya, rehabilitatsiya. 2005;5:3-10. Russian.
4. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 2007. 160 с. / Kurbanova DF. Vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki [Inflammatory diseases of the uterine appendages]. Moscow: Meditsina; 2007. Russian.
5. Пономаренко Г.Н., Силантьева Е.С., Кондрина Е.Ф. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии. СПб.: НИЦ ВМА, 2008. 192 с. / Ponomarenko GN, Silant'eva ES, Kondrina EF. Fizioterapiya v reproduktivnoy ginekologii [Physical therapy in reproductive gynecology]. SPb: NITs VMA; 2008. Russian.
6. Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Применение препарата «спирамицин-веро» и раствора «анолит» для лечения вульвовагинитов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-10.pdf> (дата обращения 17.02.2016). DOI: 10.12737/18565./ Ranneva LK, Khadartseva KA. Primeneniye preparata «spiramitsin-vero» i

rastvora «anolit» dlya lecheniya vul'vovaginitov [Use of the drug «spiramycin-vero» and the solution «anolyte» for treatment of the vulvovaginitis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Feb 17];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-10.pdf>. DOI: 10.12737/18565.

7. Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Ранняя диагностика неспецифических вульвовагинитов // Сборник статей «Перспективы вузовской науки: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области». Часть 1. Тула: Изд-во ТулГУ, 2016. С. 114–121 / Ranneva LK, Khadartseva KA. Rannaya diagnostika nespetsificheskikh vul'vovaginitov. Sbornik statey «Perspektivy vuzovskoy nauki: k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoy oblasti». Chast' 1. Tula: Izd-vo TulGU, 2016. S. 114-121 [Early diagnosis of nonspecific vulvovaginitis. Collection of articles "Prospects of University science: to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region". Part 1]. Tula: Izd-vo TulGU; 2016. Russian.

8. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. 1008 с. / Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskiy VE, Manukhin IB. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Gynecology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Russian.

9. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с. / KHadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, KHadarceva KA, Karaseva YUV, KHromushin VA, Granatovich NN, Gusak YUK, CHukseeva YUV, Pan'shina MV. Medikobiologicheskie aspekty reabilitacionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve: monografiya [Medical and biological aspects of rehabilitation and rehabilitation technologies in obstetrics: monograph]. Pod red. KHadarcevoj KA. Tula: ООО «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

10. Bender T., Bálint G., Prohászka Z., Tefner I.K. Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary-a systematic review and meta-analysis // Int J Biometeorol. 2013 May 16. / Bender T, Bálint G, Prohászka Z, Tefner IK. Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary-a systematic review and meta-analysis. Int J Biometeorol. 2013 May 16.

11. Falagas M.E., Zarkadoulia E., Rafailidis P.I. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials // Int J Clin Pract. 2009. Vol. 63, №7. P. 1068–1084 / Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2009; 63(7):1068-84.

12. Faro S. Vaginal flora and pelvic inflammatory disease // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 169. P. 470–474 / Faro S. Vaginal flora and pelvic inflammatory disease. J. Obstet. Gynecol. 1993;169:470-4.

13. Ness R.B., Kip K.E., Hillier S.L. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease // Am. J. Epidemiol. 2005. Vol. 162, № 5. P. 585–590 / Ness RB, Kip KE, Hillier SL. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. Am. J. Epidemiol. 2005;162(5):585-90.

Библиографическая ссылка:

Щетинина Ю.С., Константинова Ю.С., Кремлева Ю.С., Чернова М.О., Черкасова Ю.И. Оценка влияния местных бальнеотерапевтических факторов на микроэкологию влагалища на фоне хронического сальпингоофорита в стадии ремиссии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 14–17. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16403.

Bibliographic reference:

Shchetinina JS, Onstantinova OD, Kremleva EA, Chernova MO, Cherkasova JI. Otsenka vliyaniya mestnykh bal'neoterapevticheskikh faktorov na mikroekologiyu vlagalishcha na fone khronicheskogo sal'pingooforita v stadii remissii [Assessment of local balneotherapy factors on the vagina microecology with chronic salpingo in remission]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:14-17. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16403. Russian.

УДК: 616.314-002-084:615.454.1

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16415

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМЕРНОЙ ЗУБНОЙ ПАСТЫ, МОДИФИЦИРОВАННОЙ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ

Н.С. МОИСЕЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия, e-mail: natazarova@yandex.ru

Аннотация. Наиболее важные вопросы современной стоматологии охватывают не только раннюю диагностику, но и профилактику кариеса зубов, в том числе основанную на использовании различных гигиенических продуктов и терапевтических средств. Обычно процессы реминерализации и деминерализации в полости рта находятся в динамическом состоянии, однако при наличии кариесогенных факторов баланс смещается в сторону деминерализации. В случае начального кариеса реминерализация эмали возможна только в определенной степени, а именно, до обратимой степени кариозного поражения. В связи с этим появилась идея о структурных изменениях расходных материалов на полимерной основе, включая зубные пасты, которые будут способствовать минеральному насыщению эмали. Целью исследования явилось повышение эффективности профилактики кариеса на основе активизации метаболических процессов в твердых тканях зубов с использованием лечебно-профилактической зубной пасты, обработанной магнитным полем. В результате экспериментальной части исследования были обнаружены некоторые изменения в полимерной зубной пасте под воздействием магнитного поля, включая микроструктурную модификацию зубной пасты, подтвержденную результатами просвечивающей электронной микроскопии. Результаты клинических исследований позволили оценить эффективность применения полимерной зубной пасты, обработанной магнитным полем в плане повышения эмалевого резистентности и благотворного влияния в отношении ликвидации кариесогенности зубного налета. Полученные результаты способствуют дальнейшему изучению закономерностей изменения физико-механических свойств лечебно-профилактических средств под воздействием магнитного поля в отношении повышения эффективности профилактики кариеса.

Ключевые слова: персонализированная профилактика кариеса зубов, полимерная зубная паста, магнитное поле, просвечивающая электронная микроскопия, ТЭР-тест, кариесогенность зубного налета.

CARIES PREVENTION EFFICIENCY WITH THE USE OF POLYMER BASE TOOTHPASTE MODIFIED BY THE MAGNETIC FIELD

N.S. MOISEEVA

The Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: natazarova@yandex.ru

Abstract. The most important issues of modern dentistry cover not only the early diagnosis, but also dental caries prevention, based on the usage of various hygiene products and therapeutic agents. Usually, the processes of remineralization and demineralization in the oral cavity are in a dynamic state, however, in the presence of cariogenic factors, the balance shifts towards demineralization. In the case of initial caries, enamel remineralization is possible only to a certain extent, namely, to a reversible degree of carious lesion. In this connection, an idea emerged about the structural changes of polymer base consumables, including toothpastes, which will contribute to the mineral saturation of enamel. The research purpose was to increase the effectiveness of caries prevention based on the metabolic activation in the dental hard tissues using therapeutic and prophylactic toothpaste treated with a magnetic field. As a result of the experimental part of the study, some changes were detected in the polymer toothpaste under the influence of a magnetic field, including microstructural modification of the toothpaste, confirmed by the results of transmission electron microscopy (TEM). The results of clinical studies allowed to evaluating the effectiveness of the use of polymer toothpaste treated with a magnetic field in terms of increasing enamel resistance and beneficial effects in relation to the elimination of caries. The obtained results contribute to the further study of the laws governing the changes in the physical and mechanical properties of therapeutic and prophylactic agents under the influence of a magnetic field with respect to improving the effectiveness of caries prevention.

Keywords: personalized prevention of dental caries, polymer toothpaste, magnetic field, transmission electron microscopy (TEM), TER-test, cariogenicity of dental plaque.

Актуальность. В 21 веке кариозная болезнь остается главной проблемой стоматологии из-за высокой распространенности среди мирового населения по данным Всемирной организации здравоохранения [2,6]. В связи с этим первостепенные задачи современной стоматологии охватывают не только раннюю диагностику, но и профилактику кариеса зубов, основанную на использовании различных гигиенических продуктов и терапевтических средств [2,8,9].

Обычно процессы реминерализации и демине-

рализации в полости рта находятся в состоянии динамического равновесия. Однако при наличии кариесогенных факторов баланс смещается в сторону деминерализации. Устойчивость эмали зубов к кариесу зависит от внутренних и внешних факторов, но одним из ведущих является зубной налет. Накопление минеральных компонентов из зубных паст в зубной бляшке является основным фактором, обеспечивающим обменные процессы в эмали, поэтому проницаемость эмали как физиологического показателя

теля резистентности важна для решения проблемы кариеса [2,5,6].

Одно из современных направлений исследований, посвященных профилактике кариеса зубов, основано на известном феномене реминерализации тканей твердых зубов путем возмещения эмалевых минеральных компонентов. Реминерализация основана на адсорбции минеральных компонентов в кариозные участки [2,8]. Критерием эффективности реминерализующих растворов является исчезновение или уменьшение кариозных пятен, снижение прироста кариеса. Возможность активного воздействия реминерализующих препаратов на степень минерализации эмали в настоящее время экспериментально и теоретически доказана [6,8].

С целью реминерализации тканей твердых зубов, а также снижения повышенной гиперчувствительности эмали, многие исследователи [5,6,8] использовали широкий спектр реминерализующих агентов, содержащих необходимые минеральные компоненты, такие как *P, Mg, Ca, F* и т. д., с учетом их совместимости и кариесстатического действия.

Долгое время включение фтора в зубную пасту считалось эффективным методом профилактики кариеса [2,5]. Использование фторидных препаратов основано на различных фундаментальных исследованиях в разных странах [5,6]. Эффект был особенно замечен у детей [2]. Однако в 2000-х годах были проведены исследования, констатирующие, что фтор не внедряется в кристаллическую решетку после 15 лет [2,7].

Результаты исследования морфологии и ультраструктуры, а также микрохимических компонентов тканей твердых зубов, известные с 1953 г. [2,9,10], позволили обнаружить положительное действие на обменные процессы твердых тканей зуба и, в первую очередь, эмали разнообразных компонентов составляющих зубных паст.

Известно, что лечебно-профилактические зубные пасты для профилактики кариеса зубов состоят из разнообразных компонентов, включая полимерные компоненты [3], неорганический наполнитель (кремний, магний, глицерофосфат кальция, диоксид титана и др.), а также антисептические и пенообразующие добавки, составляющие основу этих зубных паст и характеризующие их лечебно-профилактические свойства.

На пути к созданию «идеальной» зубной пасты внедряются новые технологии, улучшающие их физико-химические и физико-механические характеристики. Особое место в направлении улучшения физико-химических характеристик зубных паст на полимерной основе отводится методам направленного изменения морфологии средств на полимерной основе – путем воздействия на них магнитными и электрическими полями [4,9,10].

Цель исследования – повышение эффективности профилактики кариеса зубов на основе активации обменных процессов в твердых тканях зубов при использовании лечебно-профилактической зуб-

ной пасты на полимерной основе, модифицированной магнитным полем.

Материалы и методы исследования. Данное исследование выполняется с 2014 года на базе кафедры факультетской стоматологии, челюстно-лицевой хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко с Воронежским государственным университетом и Воронежским государственным лесотехническим университетом им. Г.Ф. Морозова.

Согласно цели нашего исследования изучен материал, полученный при экспериментальном и клиническом исследовании.

При проведении экспериментальной части исследования нами была изучена зубная паста на полимерной основе *Sensodyne* (*GSK*, Великобритания) содержащая в своем составе минеральные компоненты: кальций, фосфор, кремний и магний в оптимальном для зубов соотношении.

Для реализации цели исследования влияния магнитного поля на микроструктуру и физико-химические свойства зубных паст, в состав которых входят полимеры, была использована специальная установка для обработки полимерных материалов в постоянном магнитном поле [4].

Обработка исследуемой зубной пасты на установке проводилась в следующем порядке. Зубную пасту в заводской упаковке помещали в рабочее пространство установки в постоянном магнитном поле при напряженности 20×10^4 – 24×10^4 А/м в течение 20–25 минут.

Микроскопическую структуру и размер частиц материала зубной пасты исследовали методом *просвечивающей электронной микроскопии* (ПЭМ) на микроскопе «*LIBRA 120 (ZEISS)*» для исследования полимерных образцов в рабочем режиме микроскопа.

В качестве контроля по аналогичной методике исследовали зубную пасту *Sensodyne* (*GSK*, Великобритания), не подвергнутую предварительной обработке магнитным полем.

Проведение экспериментальных исследований позволили определить предпосылки для клинического изучения влияния зубной пасты *Sensodyne* (*GSK*, Великобритания), обработанной магнитным полем, на поверхностный слой эмали зубов.

При проведении клинического исследования нами была отобрана группа пациентов из 62 человек в возрасте от 18 до 35 лет, каждый из которой не имел выраженной сопутствующей патологии и имел минимум 20 интактных зубов. Исследуемый контингент разделили на 2 равные группы (1 – группа исследования пациентов с применением зубной пасты *Sensodyne* (*GSK*, Великобритания) с воздействием магнитного поля, 2 – контрольная группа с применением зубной пасты без магнитного поля).

Дальнейшие исследования предполагали изучение структурных особенностей полимерных зубных паст под воздействием магнитного поля и без него, а также морфо-клинические исследования, включаю-

щие изучение резистентности эмали и кариесогенности зубного налета в результате контролируемой чистки зубов.

Эмалевую резистентность определяли с помощью ТЭР-теста В.Р. Окушко, Л.И. Косаревой (1983). Для этого на очищенную вестибулярную поверхность центрального резца наносили раствор соляной кислоты, затем смывали водой, зуб высушивали, на участок травления наносили 2% раствор метиленового синего. Степень окраски оценивали по эталонной 10-польной шкале синего цвета: 10-30% – прогнозировали высокую устойчивость зубов к кариесу, 40-60% – среднюю, более 70 – низкую устойчивость зубов к кариесу.

Полученные результаты исследований позволяли судить о кариесвосприимчивости и кариесрезистентности эмали зубов у обследуемых пациентов, и определяли предпосылки к развитию начального кариеса (табл. 1).

Также до и после контролируемой чистки зубов определяли кариесогенность зубного налета (ЗН) (J.L. Hardwick, E.V. Manly, 1952). Кислотную активность определяли колориметрическим способом по изменению окраски индикатора метиленового красного. На эмаль зуба наносили 1% раствор глюкозы, далее на поверхность нижних резцов наносили 0,1% водный раствор метиленового красного. Результат окрашивания интерпретировали следующим образом: от желтого до бледно-оранжевого (0-30%) соответствовало отсутствию или низкой степени кариесогенности ЗН; от бледно-оранжевого до красного (40-60%) – средней степени кариесогенности ЗН; от красного-темно-красного (70-100%) – высокой степени кариесогенности ЗН.

В дальнейшем обследованный контингент из 62 человек был разделен на 2 равные группы по 31 человеку (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по группам обследования

Группы исследования	Количество пациентов
1 группа: с использованием зубной пасты с воздействием МП	31 (50%)
2 группа: с использованием зубной пасты без воздействия МП	31 (50%)
Всего	62 (100%)

Пациентам обеих групп была проведена контролируемая чистка зубов с применением лечебно-профилактической зубной пасты *Sensodyne* (GSK, Великобритания) ежедневно в течение 1 месяца. В 1 группе исследования пациентам была назначена контролируемая чистка зубов с применением зубной пасты *Sensodyne* (GSK, Великобритания), предварительно обработанной магнитным полем, 2 группа пациентов была контрольной с применением лечебно-профилактической зубной пасты *Sensodyne* (GSK, Великобритания) без воздействия магнитного поля.

Для статистической обработки результатов ис-

следования был использован стандартный пакет прикладных программ *STATISTICA* 8.0 [1]. В рамках статистики рассчитывались следующие параметры: среднее, стандартная ошибка среднего, минимальное и максимальное значение ряда данных. Для сравнения групп нами был применен непараметрический критерий различия *Kruskal-Wallis* и медианный тест, при этом учитывался эффект множественных сравнений. При обработке статистических данных значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. С помощью просвечивающего электронного микроскопа модели «*LIBRA 120 (ZEISS)*» для исследования полимерных образцов были исследованы микроструктурные характеристики зубной пасты *Sensodyne* (GSK, Великобритания), обработанной магнитным полем и без него (рис. 1).

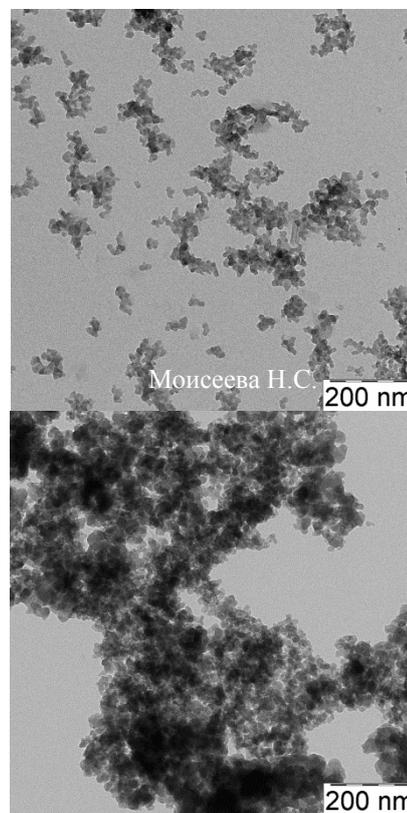


Рис. 1. Результаты ПЭМ зубной пасты *Sensodyne* (GSK, Великобритания) $\times 200$. (А) – без воздействия магнитного поля; (В) – с воздействием магнитного поля

В соответствии с данными просвечивающей электронной микроскопии наблюдались определенные микроструктурные преобразования зубной пасты *Sensodyne* (GSK, Великобритания) после воздействия магнитного поля, такие как укрупнение частиц и уменьшение расстояния между частицами зубной пасты (рис. 1).

Для подтверждения полученных результатов мы проанализировали изменения, происходящие в структуре зубной пасты *Sensodyne* (GSK, Великобритания) после воздействия магнитного поля, вклю-

чающие определение размера частиц и расстояния между ними. Данные представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Таблица 2

Сравнительная характеристика микроструктуры зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания) с воздействием и без воздействия магнитного поля по данным просвечивающей электронной микроскопии

Sensodyne	Размер частиц (n=15)		Расстояние между частицами (n=15)	
	Контрольная группа	Группа исследования	Контрольная группа	Группа исследования
200 nm	15,73±0,32	21,72±0,6	54,8±2,18	12,6±1,01

Примечание: $p < 0,05$

Результаты изменения микроструктуры полимерной зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания) ($\times 200$ нм) по данным табл. 2 и рис. 1 до и после воздействия магнитного поля: в контрольной группе средний размер частиц пасты составлял – 15,73±0,32 нм, а в группе исследования – 21,72±0,6 нм, что говорит об укрупнении частиц материала. Расстояние между частицами зубной пасты до воздействия составляло – 54,8±2,18 нм, а после воздействия – 12,6±1,01 нм, что свидетельствует об уплотнении микроструктуры зубной пасты. Различия между исследуемыми группами по данному признаку являются статистически достоверными ($p < 0,05$).

Таким образом, получен эффект укрупнение частиц и уплотнение микроструктуры зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания) после воздействия магнитного поля.

которые позволили сделать предположение о резистентности эмали зубов у пациентов (табл. 3).

По данным ТЭР-теста в большей степени определялась умеренная резистентность эмали зубов до проведения контролируемой чистки и ее повышение после проведения контролируемой чистки в обеих группах, причем более выраженным был эффект в 1 группе исследования с использованием зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания), облученной магнитным полем. Во 2 группе с использованием зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания) без воздействия магнитного поля значительных изменений выявлено не было (табл. 3).

В результате проведенного исследования оказалось, что у большинства пациентов до проведения контролируемой чистки зубов определялась средняя степень кариесогенности зубного налета и ее снижение после проведения контролируемой чистки зубов в 1 и 2 группах, причем более выраженным был эффект в 1 группе исследования с использованием зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания), облученной магнитным полем, что говорит о благотворном влиянии физических факторов терапии в плане ликвидации кариесогенности зубного налета. Во 2 группе исследования с использованием зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания) без воздействия магнитного поля изменения были выражены незначительно (табл. 3).

Выводы. В проведенном нами исследовании были проанализированы структурные изменения полимерной зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания) под действием магнитного поля. Полученный эффект привел к увеличению размера частиц полимерной основы зубной пасты, доказанный проведенными исследованиями просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

Такая реакция может быть прогнозирована не только в зубной пасте, сходные эффекты были получены при исследовании полимерных восстановительных материалов, обработанных магнитным полем для лечения кариеса зубов [10,11].

Проведение фундаментальных исследований должно базироваться на основе расширенного клинического исследования (ТЭР-тест и кариесогенность зубного налета), позволяющего оценить варианты обменных процессов твердых тканей зуба, что и доказали проведенные нами исследования. Так, согласно ТЭР-тесту, наблюдалось увеличение

резистентности к эмали зуба и снижение кариесогенности зубного налета в 1 группе пациентов с использованием зубной пасты Sensodyne (GSK, Великобритания), обработанной магнитным полем. Результаты проведенных исследований могут найти применение в плане повышения эффективности профилактики кариозного процесса.

Распределение пациентов по данным ТЭР-теста и кариесогенности зубного налета до и после контролируемой очистки зубов

Таблица 3

Вид исследования	Клинические группы	Количество человек		
		До чистки (контрольная группа)	После чистки	
			1 группа с МП	2 группа без МП
Резистентность	0-30%	10 (16,13%)	9 (14,52%)	6 (9,68%)
	30-60%	35 (56,45%)	18 (29,03%)	17 (27,42%)
	60-100%	17 (27,42%)	4 (6,45%)	8 (12,9%)
	Итого	62 (100%)	31 (50%)	31 (50%)
Кариесогенность	0-30%	8 (12,9%)	11 (17,74%)	5 (8,06%)
	40-60%	36 (58,06%)	15 (24,18%)	17 (27,42%)
	70-100%	18 (29,04%)	5 (8,06%)	9 (14,52%)
	Итого	62 (100%)	31 (50%)	31 (50%)

Клинические исследования включали проведение ТЭР-теста у пациентов на начальном этапе обследования, что способствовало выявлению кариесвосприимчивого контингента до применения целенаправленной контролируемой чистки зубов. В ходе исследования была выявлена определенная зависимость между показаниями ТЭР-теста и степенью кариесогенности зубного налета. В таблице представлены результаты ТЭР-теста у обследуемых пациентов,

Литература / References

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Москва: Практика, 1998. 459 с. / Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical statistics]: per. s angl. Moscow: Praktika; 1998. Russian.

2. Золотова Л.Ю., Коршунов А.П. Влияние глубокого фторирования на динамику реминерализации дентина у пациентов с различными уровнями резистентности к кариесу // Институт стоматологии. 2003. №3. С. 56–57 / Zolotova LYu, Korshunov AP. Vliyanie glubokogo ftorirovaniya na dinamiku remineralizatsii dentina u patients s razlichnymi urovnyami rezistentnosti k kariesu [Effect of deep fluoridation on dynamics of dentin remineralization in patients with different levels of resistance to caries]. Institut stomatologii. 2003;3:56-7. Russian.

3. Крыжановский В.К., Бурлов В.В., Панيماتченко А.Д., Крыжановская Ю.В. Технические свойства полимерных материалов: учеб.-справ. пособие. 2-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург: Профессия, 2005. 248 с. / Kryzhanovskij VK, Burlov VV, Panimatchenko AD, Kryzhanovskaja JuV. Tehnicheskie svojstva polimernyh materialov: ucheb.-sprav. Posobie [Technical properties of polymeric materials: proc.-ref. allowance. 2nd ed. and add.]. 2-e izd., ispr. i dop. Sankt-Peterburg: Professija; 2005. Russian.

4. Кунин А.А., Моисеева Н.С., Туровский Я.А. Сравнительная оценка физико-механических прочностных параметров композитных пломбирочных материалов до и после воздействия электромагнитного поля // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №3. С. 164–167 / Kunin AA, Moiseeva NS, Turovskij YAA. Sravnitel'naya ocenka fiziko-mekhanicheskikh prochnostnykh parametrov kompozitnykh plombirovochnyh materialov do i posle vozdeystviya ehlektromagnitnogo polya [Comparative evaluation of physical and mechanical strength parameters of composite filling materials before and after exposure electromagnetic field]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2016;3:164-7. Russian.

5. Artelt H.M. Fluoridpreparate bei der Behandlung über empfindlicher Zahnhalse // Swiss Dent. 1994. Vol. 15, N 4. P. 9–13 / Artelt HM. Fluoridpreparate bei der Behandlung über empfindlicher Zahnhalse // Swiss Dent. 1994;15(4):9-13.

6. Cutress T. Caries preventive effect of high fluoride and xylitol containing dentifrices // J. Dent. Child. 1992. Vol. 59. P. 313–318 / Cutress T. Caries preventive effect of high fluoride and xylitol containing dentifrices // J. Dent. Child. 1992;59:313-18.

7. Dykstra M.J. Biological Electron Microscopy. Theory, Techniques, and Troubleshooting. New York: Plenum Press, 1992. 360 p. DOI: 10.1002/sca.4950150411 / Dykstra MJ. Biological Electron Microscopy. Theory, Techniques, and Troubleshooting. New York: Plenum Press; 1992. DOI: 10.1002/sca.4950150411.

8. Dyonosopulos R. The effect of home-use fluoride gels on glassionomer, compomer and composite resin restorations // Oral Rehabil. 2003. Vol. 30, N 7. P. 683–689 / Dyonosopulos R. The effect of home-use fluoride gels on glassionomer, compomer and composite resin restorations. Oral Rehabil. 2003;30(7):683-9.

9. Kunin A.A., Moiseeva N.S., Mekhantieva L.E. Improving the effectiveness of dental caries prevention using therapeutic toothpastes // EPMA J. 2017. Vol. 8, N1. P. S50. DOI: 10.1007/s13167-017-0108-4 / Kunin AA, Moiseeva NS, Mekhantieva LE. Improving the effectiveness of dental caries prevention using therapeutic toothpastes. EPMA J. 2017;8(1):S50. DOI: 10.1007/s13167-017-0108-4.

10. Moiseeva N.S., Kunin A.A., Shabanov R.A. Electromagnetic influence on microstructural changes in dental filling materials: improvement in physical and mechanical properties // EPMA J. 2017. Vol. 8, N 1. P. S49. DOI: 10.1007/s13167-017-0108-4 / Moiseeva NS, Kunin AA, Shabanov RA. Electromagnetic influence on microstructural changes in dental filling materials: improvement in physical and mechanical properties. EPMA J. 2017;8(1):S49. DOI: 10.1007/s13167-017-0108-4.

Библиографическая ссылка:

Моисеева Н.С. Эффективность профилактики кариеса зубов с использованием полимерной зубной пасты, модифицированной магнитным полем // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 18–22. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16415.

Bibliographic reference:

Moiseeva NS. Effektivnost' profilaktiki kariesa zubov s ispol'zovaniem polimernoy zubnoy pasty, modifitsirovannoy magnitnym polem [Caries prevention efficiency with the use of polymer base toothpaste modified by the magnetic field]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:18-22. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16415. Russian.

УДК: 616-001.4-002.3-08-092.9

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16419

ПРИМЕНЕНИЕ ХИТОЗАН-КОЛЛАГЕНОВОГО КОМПЛЕКСА С НАНО-ЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА И ХИМОТРИПСИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ РАН

А.И. БЕЖИН*, В.А. ЛИПАТОВ*, Э.В. ФРОНЧЕК**, А.Ю. ГРИГОРЬЯН*, М.Д.З. НАИМЗАДА*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

**ООО «Эверс Груп Рус», ул. Флотская, д. 5, Москва, 125493, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить ранозаживляющее свойство хитозан-коллагенового комплекса с наночастицами серебра и химотрипсином при местном воздействии на гнойно-некротическую рану в эксперименте и оценить его токсическое воздействие на печень и почки. *Материалы и методы исследования.* Материалом для исследования послужило раневое покрытие из полиэлектrolитного хитозан-коллагенового комплекса, которое представляло собой высокопористую губку размером 2×0,4 см. Объектом исследования были крысы –самцы породы Вистар, которым моделировалась гнойно-некротическая рана. В ходе исследования были применены следующие методы: планиметрический, бактериологический, гистологический, биохимический, гематологический, статистический. *Результаты и их обсуждение.* При планиметрии ран было отмечено, что к 21 суткам площадь раны сократилась на 98,8 (98,4; 99,2)%. При этом максимальная скорость заживления была на 5-10 и 10-15 сутки и составляла 7 (4,8; 8,2) и 8 (6,3; 10,2)%/сутки соответственно. В анализе крови отмечался лейкоцитоз с лимфоцитозом и гранулоцитопенией. Уровень лейкоцитов и лимфоцитов нормализовался к 21 и 15 суткам соответственно. Обсемененность ран к 21 суткам снижалась более чем в 65 раз от исходного значения. Уровень гидроксипролина в тканях раневого дефекта к 21 суткам возрастал в 2,5 раза от исходного. К 21 суткам при гистологическом исследовании наблюдалось завершение фазы пролиферации и начало процессов ремоделирования плотной волокнистой соединительной ткани с последующим изменением пространственной конфигурации волокнистого каркаса. Проведенное исследование подтвердило эффективность применения раневого покрытия с химотрипсином и нано-частицами серебра в лечении гнойно-некротических ран в эксперименте. *Заключение.* Таким образом, применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином при местном воздействии на гнойно-некротическую рану стимулирует процесс заживления, не оказывает пагубного влияния на печень и почки, и может быть рекомендован для дальнейшего исследования на доклиническом уровне.

Ключевые слова: гнойно-некротическая рана, хитозан-коллагеновый комплекс, химотрипсин, нано-частицы серебра, гидроксипролин, лечение ран.

APPLICATION CHITOSAN-COLLAGEN COMPLEX NANO-PARTICLES OF SILVER AND CHYMOTRYPSIN IN THE TREATMENT OF PURULENT NECROTIC WOUNDS

A.I. BEZHIN*, V.A. LIPATOV*, E.V. FRONCHEK**, A.YU. GRIGORYAN*, M.D.Z. NAIMZADA*

*Kursk State Medical University, K. Marx Str., 3, Kursk, Kursk region, 305041, Russia

**"Evers Group Rus", Flotskaya St., 5, Moscow, 125493, Russia

Abstract. The research purpose was to study the wound-healing property of the chitosan-collagen complex with silver nanoparticles and chymotrypsin at a local effect on the purulent-necrotic wound in the experiment and to evaluate its toxic effect on the liver and kidneys. *Materials and methods.* The material for the study was a wound covering of the polyelectrolyte chitosan-collagen complex, which was a highly porous sponge 2×2×4.4 cm in size. The object of the study was Wistar male rats, which were used to simulate a purulent-necrotic wound. During the study, the following methods were applied: planimetric, bacteriological, histological, biochemical, hematologic, statistical. *Results.* It was noted that by 21 days the wound area had decreased by 98.8 (98.4; 99.2) %. The maximum healing rate was 5-10 and 10-15 days and was 7 (4.8; 8.2) and 8 (6.3; 10.2) % day, respectively. In the analysis of blood was observed leukocytosis with lymphocytosis and granulocytopenia. The level of leukocytes and lymphocytes returned to normal by 21 and 15 days, respectively. Wound contamination by 21 days decreased by more than 65 times from the initial value. The level of hydroxyproline in the tissues of the wound defect by 21 days increased 2.5 times from the original. By 21 days, histological examination showed the completion of the proliferation phase and the beginning of the remodeling process of dense fibrous connective tissue with the subsequent change in the spatial configuration of the fibrous skeleton. The study confirmed the effectiveness of the use of wound dressing with chymotrypsin and silver nano-particles in the treatment of purulent-necrotic wounds in the experiment. *Conclusion.* The use of chitosan-collagen complex with silver nano-particles and chymotrypsin with a local effect on the purulent-necrotic wound stimulates the healing process, does not adversely affect the liver and kidneys, and can be recommended for further research at the preclinical level.

Keywords: purulent-necrotic wound, chitosan-collagen complex, chymotrypsin, silver nano-particles, hydroxyproline, wound treatment.

Введение. Проблема хирургической инфекции мягких тканей имеет широкое распространение не только в России, но и в странах Европы, где ежегодно около 1 млн пациентов госпитализируется по поводу гнойно-воспалительного процесса мягких тка-

ней, что составляет до 40% от всех хирургических пациентов [8,14,15].

Зачастую инфицирование ран наступает и после плановых оперативных вмешательств [7], особое место занимают больные с синдромом диабетиче-

ской стопы (сопровождается некрозом тканей), количество которых только возрастает [12,18]. Факторами, способствующими этому являются: развитие резистентных форм микроорганизмов, появление *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*, чаще всего инфекционный процесс вызывается ассоциациями микроорганизмов, кроме того применение местной формы антибиотика может сопровождаться ростом устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам [8,17].

Сегодня применяются и разрабатываются новые устройства и способы для физического воздействия на рану (УЗ, лазер, отрицательное давление, направленный поток газовых смесей, сорбционно-дренажные устройства [6]), так же совершенствуются методы местного медикаментозного воздействия: биоактивные сорбенты, монтмориллонитовые глины [16], применение биodeградируемых носителей с иммобилизованными лекарственными веществами [13], металлами [10], обладающими антисептическими свойствами, протеолитическими ферментами [11].

Таким образом, совершенствование средств для местного медикаментозного воздействия на гнойно-некротические процессы кожи и мягких тканей представляет большой интерес для современной хирургии.

Цель исследования – изучить ранозаживляющее свойство хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химоотрипсином при местном воздействии на гнойно-некротическую рану в эксперименте и оценить его токсическое воздействие на печень и почки.

Материалы и методы исследования. В качестве материала для исследования было использовано раневое покрытие из полиэлектролитного комплекса состава хитозан: коллаген 2:1, в виде высокопористой губки размером (2×2×0,4) см, способной к биodeградации, с включением коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра и химоотрипсина.

Основные физико-химические характеристики образцов: поверхностная плотность 8-12 мг/см², поглощательная способность по воде (раневому экссудату) 20-30 г/г или 0,2-0,3 мл/см², pH водной вытяжки 5,4-5,6, массовая доля серебра 0,3%, ферментативная активность 15 БТЕ/мг.

Эксперимент *in vivo* выполнен на 50 белых крысах-самцах породы «Вистар» массой 180-200 г, в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N123. Для исследования отбирали животных без внешних признаков заболевания, прошедших карантин в экспериментально-биологической клинике при Курском государственном медицинском университете. Все животные содержались в одинаковых условиях на стандартном пищевом рационе.

Моделирование раны производилось следующим образом: в стерильных условиях под ингаляционным наркозом, на предварительно выбритом участке спины крысы иссекался кожно-подкожный лос-

кут площадью 250 мм², далее с 4 сторон раны производилась инъекция в подкожный слой 0,1 мл 10% кальция хлорида, затем в рану вносился марлевый шарик пропитанный 1 мл миллиардной взвеси следующих штаммов микроорганизмов: *E. coli*, *St. Aureus (MRSA u MRSE)*, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa*, после чего к ране подшивали устройство для защиты ран (патент РФ на полезную модель № 94844). Лечение начинали на 4 сутки после моделирования путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой (при этом устройстве для защиты ран удалялось).

Для объективной оценки скорости заживления раны по изменению ее площади использовали планиметрический метод Л.Н. Поповой (процент уменьшения площади ран от исходного размера, скорость заживления ран).

Бактериологическое исследование включало количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата, выражали в *колониобразующих единицах* (КОЕ/г).

Гистологическое изучение препаратов ран производили после выведения подопытного животного из эксперимента. Забор материала осуществляли путем иссечения участка мягких тканей дна и прилежащего края раны лезвием. Изготавливали срезы кожи и внутренних органов толщиной 5-7 мкм и после окраски гематоксилин-эозином или по Ван-Гизон заключали в среду Биомаунт под покровное стекло.

Световая микроскопия осуществлялась на микроскопе *Leica CME*. Микрофотографирование производили с использованием окуляр камеры *DCM-510*.

Так же было выполнено морфометрическое исследование, заключающееся в следующем: на срезах гистологических препаратов при увеличении ×400, на выбранном участке в пределах раневого дефекта под лейкоцитарно-фибринозным струпом производили подсчет фибробластов, гранулоцитов, лимфоцитов и макрофагов до 100 клеток, полученные результаты выражали в процентах.

Биохимические исследования: производились автоматическим биохимическим анализатором «ACCENT 200» производства компании *PZ CORMAY S.A.* Определяли уровень креатинина, мочевины, АЛТ и АСТ.

Гематологические исследования: производились автоматическим гематологическим анализатором «RT-7600S» версия для ветеринарии производства компании *RAYTO LIFE AND ANALYTICAL SCIENCES CO Ltd.* Определяли следующие показатели: лейкоциты, лимфоциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты.

Для определения концентрации гидроксипролина в образцах использовали колориметрический метод определения продуктов реакции окисленного гидроксипролина и реактива Эрлиха. Оптическую плотность определяли при длине волны 557 нм. Для приготовления стандартов использовали кристаллический гидроксипролин производства *Sigma* (США).

Результаты обработаны статистически с помощью пакета *Microsoft Excel 2010* и *Statistica v. 6.0*. Количественные признаки представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (*Me(25;75)*). При мно-

жественном сравнении использовали *Kruskal-Wallis test*, с последующим сравнением средних рангов по группам. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. На первые сутки начала лечения (четвертые сутки после моделирования раны) отмечался отек вокруг раневого дефекта, мутное отделяемое из ран в количестве 0,2-0,5 мл, присутствовали участки некроза.

ставлены в табл. 1. Было отмечено, что к 21 суткам эксперимента площадь раны сократилась на 98,8 (98,4; 99,2)%. Максимальная скорость заживления приходилась на отрезках 5-10 и 10-15 сутки и составляла 7 (4,8; 8,2) и 8 (6,3; 10,2)%/сутки соответственно.

Исследуемые биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, АЛТ и АСТ) находились в пределах референтных значений, что свидетельствовало об отсутствии пагубного воздействия исследуемого раневого покрытия на печень и почки, об этом же свидетельствовали данные морфологического исследования: в паренхиме исследуемых внутренних органов патологических изменений не обнаружено, структура почечных телец и отделов нефронов сохранена, балочная структура паренхимы печени не изменена.

В табл. 2 представлены данные гематологического исследования. Была отмечена следующая ответная реакция на протекающий гнойно-некротический процесс: на протяжении 10-ти суток у экспериментальных животных нарастал лейкоцитоз (на данные сутки также отмечался пик уровня лимфоцитов), начиная с 15 суток происходило снижение с достижением референтных значений на 21 сутки. При этом с 5 по 21 сутки была зафиксирована гранулоцитопения в центральном кровотоке.

Со стороны «красной» крови наблюдался эритроцитоз на фоне гемоглобинопатии, которая нивелировалась к 21 суткам наблюдения. При этом отмечался подъем уровня гематокрита с нормализацией показателя на 15 сутки. Уровень тромбоцитов был выше уровня референтных значений на 1-10 сутки, однако на 15 и 21 сутки отмечалась нормализация данного показателя. Данные изменения можно трактовать как ответную реакцию на воспалительный процесс и стресс в связи с моделированием раны и проводимым экспериментом.

Таблица 1

Динамика площади (мм²) и процент уменьшения площади ран (%), Me (25;75)

Показатель	1 сутки (n=50)	5 сутки (n=40)	10 сутки (n=30)	15 сутки (n=20)	21 сутки (n=10)
Площадь ран	251 (250; 253)*	219 (200; 238)*	132 (110; 150)	26 (22; 30)	3 (2; 4)
Процент уменьшения площади ран		13,8 (5,9; 20,3)*	47,3 (40; 56,5)*	89,7 (88,1; 91,3)	98,8 (98,4; 99,2)

Примечание: площадь ран: * – на 1 и 5 сутки показатели статистически достоверно отличались от всех остальных суток ($p=0,005$). Процент уменьшения площади ран:

* – на 5 и 10 сутки показатели статистически достоверно отличались от всех остальных суток ($p=0,01$)

Таблица 2

Результаты гематологического исследования, Me (25;75), n=8

Показатель	Единица измерения	Референтные значения	Сутки				
			1	5	10	15	21
Лейкоциты	10 ⁹ /л	5,2-19,0	19,4 (14,4; 24,9)	18,6 (15,9; 19,9)	22,7 (21,8; 23,6)	21,8 (18,9; 26)	12,6 (12,3; 12,6)*@
Лимфоциты	10 ⁹ /л	4,4-16,9	12,9 (9,2; 14,2)	11,1 (10,2; 11,6)	17,2 (13,9; 20,3) [†]	15,7 (14,1; 17,2)	8,6 (8,2; 9,2)*@
Гранулоциты	10 ⁹ /л	2,0-7,8	4,5 (3,4; 5,4)	1,4 (0,9; 1,7)*	1,3 (0,9; 1,5)*	1,8 (1,3; 2,2)	0,8 (0,7; 0,9)*@
Эритроциты	10 ¹² /л	5,3-9,1	5,7 (3,9; 6,4)	9,4 (8,4; 9,9)*	8,2 (7,9; 8,3)	9,5 (9,4; 9,5)*	10,5 (10,2; 11)**
Гемоглобин	г/л	128-176	70 (64; 78)	105,5 (100; 109)	100 (94,5; 104,5)	110 (108; 111,5)*	124,5 (122,5; 125,5)*@
Гематокрит	%	39,3-52,2	22,3 (16,4; 26,8)	38 (35,2; 40,7)*	33,4 (32,8; 33,8)	39,9 (38,9; 40,7)*	43,1 (42,2; 43,5)**@
Тромбоциты	10 ⁹ /л	430-1000	1159 (1021,5; 1227)	1254,5 (1157; 1302,5)	1089,5 (903,5; 1176,5)	907 (825,5; 920,5)**	876 (791; 953)**

Примечание: * – $p=0,04$ при сравнении 1 суток с остальными.
[†] – $p=0,03$ при сравнении 5 суток с 10, 15 и 21. & – $p=0,002$ при сравнении 10 суток с 15 и 21.
 @ – $p=0,049$ при сравнении 15 суток с 21

На пятые сутки лечения наблюдалось незначительное отделяемое из раны светло-желтого цвета, сохранялся отек окружающих тканей, визуальное грануляции отсутствовали. На 10 сутки раневой дефект был покрыт струпом, отек окружающих тканей не отмечался, отделяемого из ран не наблюдалось. На 15 сутки лечения у всех животных отмечалось формирование эпителиального вала по краям раневого дефекта, центр раны покрыт струпом. На 21 сутки лечения раневой дефект имел площадь около 3 мм², покрыт эпителием, по периферии происходил процесс моделирования рубца.

Данные планиметрического исследования пред-

ставлены в табл. 2. Было отмечено, что к 21 суткам эксперимента площадь раны сократилась на 98,8 (98,4; 99,2)%. Максимальная скорость заживления приходилась на отрезках 5-10 и 10-15 сутки и составляла 7 (4,8; 8,2) и 8 (6,3; 10,2)%/сутки соответственно. Исследуемые биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, АЛТ и АСТ) находились в пределах референтных значений, что свидетельствовало об отсутствии пагубного воздействия исследуемого раневого покрытия на печень и почки, об этом же свидетельствовали данные морфологического исследования: в паренхиме исследуемых внутренних органов патологических изменений не обнаружено, структура почечных телец и отделов нефронов сохранена, балочная структура паренхимы печени не изменена. В табл. 2 представлены данные гематологического исследования. Была отмечена следующая ответная реакция на протекающий гнойно-некротический процесс: на протяжении 10-ти суток у экспериментальных животных нарастал лейкоцитоз (на данные сутки также отмечался пик уровня лимфоцитов), начиная с 15 суток происходило снижение с достижением референтных значений на 21 сутки. При этом с 5 по 21 сутки была зафиксирована гранулоцитопения в центральном кровотоке. Со стороны «красной» крови наблюдался эритроцитоз на фоне гемоглобинопатии, которая нивелировалась к 21 суткам наблюдения. При этом отмечался подъем уровня гематокрита с нормализацией показателя на 15 сутки. Уровень тромбоцитов был выше уровня референтных значений на 1-10 сутки, однако на 15 и 21 сутки отмечалась нормализация данного показателя. Данные изменения можно трактовать как ответную реакцию на воспалительный процесс и стресс в связи с моделированием раны и проводимым экспериментом.

Обсемененность ран на 1 сутки составила $3,2 (2,9; 3,4) \times 10^7$ КОЕ/г, с течением времени происходило снижение показателя более чем в 65 раз до $4,9 (3,0; 5,7) \times 10^5$ КОЕ/г на 21 сутки эксперимента (различия статистически значимы), что также говорит о положительном влиянии исследуемого раневого покрытия на процесс заживления моделируемой раны.

При описании микропрепаратов раневых срезов на 1 сутки эксперимента было отмечено, что у всех животных поверхность раны была покрыта фибриновым струпом. Струп инфильтрирован лейкоцитами (нейтрофильными гранулоцитами) с выраженной послойной организацией инфильтрата в струпе. Кратер раны выражен, боковые стенки кратера покрыты

эпидермисом, подворачивающимся под край раны и постепенно истончающимся до 2-1 слоя. Объем раневого кратера заполнен резко отечной грануляционной тканью, на всю толщину которой отмечается расширение плазматических капилляров.

Слой вертикальных сосудистых петель был слабо выражен, основной вид клеток здесь – лейкоциты. Поверх него лежал поверхностный слой грануляций, который представлял собой разрыхленные молодые коллагеновые волокна, находящиеся в фибриноидном экссудате, в котором отмечались нейтрофильные гранулоциты в относительно небольшом количестве. По мере приближения к струпю плотность нейтрофильного инфильтрата резко возрастает. В сосудах фасциального сплетения также отмечалось венозное полнокровие с выраженным феноменом «краевого пула» лейкоцитов.

Таким образом, происходит нарастание выраженности признаков экссудативной фазы воспаления. Грануляционная ткань не зрелая, так как отсутствует или слабо выражена её послойная организация.

К 5 суткам эксперимента у 4 животных из 10 было отмечено распространение инфильтрата вдоль соединительнотканых прослоек далеко в стороны под сохранные участки дермы. Кратер раны заполнен грануляционной тканью с признаками незрелости: отсутствием выраженной послойной организации, выраженным отеком глубоких слоев грануляционной ткани. Регенерирующий эпидермис покрывал стенки края раневого кратера и имел расщепленный / деформированный край. Основной объем грануляций занят незрелыми коллагеновыми волокнами, пространственная ориентация которых соответствовала организации слоя горизонтальных фибробластов.

Глубокий слой грануляций представлял собой популяцию приблизительно параллельно ориентированных юных форм фибробластов, отличающихся от зрелых форм наличием мелкого базофильного ядра, что указывало на их высокий пролиферационный потенциал.

Таким образом, происходило становление процессов, соответствующих разворачивающейся фазы экссудации.

На 10 сутки эксперимента у животных весь объем раневого кратера был полностью заполнен волокнистой соединительной тканью. При окраске гематоксилин-эозином этот объем волокнистой ткани интенсивно базофилен, а при окраске по Ван-Гизон у 3 животных из 10 даже обнаруживались крупные очаги незрелого коллагена. Эти очаги не имели четких границ и расположены практически во всех слоях грануляционной ткани. Во всех случаях регенерирующая волокнистая соединительная ткань заходила достаточно глубоко под края раневого кратера.

В центральных отделах раневого кратера у всех животных дифференцировались слои горизонтальных фибробластов, вертикальных сосудов и поверхностный слой. По всей толщине грануляций в центре раневого кратера отмечались расширенные плазматические капилляры и вены.

Поверхностный слой грануляций в центре раны был покрыт несколькими слоями фибринозного от-

деляемого с различной степенью инфильтрации лейкоцитами, преимущественно нейтрофилами.

Большая часть поверхности грануляций не была покрыта эпидермисом. Там, где он был (края раны) и при условии сформированности базальной мембраны отмечалось резкое ускорение созревания волокнистой стромы и реорганизации соединительной ткани, здесь выявлялись тонкие, зрелые (при окраске по Ван-Гизон) коллагеновые волокна, формирующие волокнистый каркас рыхлой волокнистой соединительной ткани сосочкового слоя дермы. Здесь же выше степень зрелости фибробластов.

Таким образом, фаза экссудации прошла пик и типичная для неё морфологическая картина сохранялась только в поверхностных слоях грануляций в центре раны. Активность пролиферационных процессов нарастала от центра раны к её периферии и от поверхности грануляций – в глубину.

У животных к 15 суткам эксперимента раневой дефект был полностью выполнен волокнистой соединительной тканью. При окраске по Ван-Гизон отчетливо видно, что степень зрелости коллагеновых волокон практически равномерна как по толщине, так и направлению от края к центру. У всех животных имело место «наполнение» краевого эпителиального вала на регенерирующую ткань. Площадь, оставшаяся непокрытой эпидермисом занята струпом.

К 15 суткам фаза экссудации завершена полностью. Имел место разгар пролиферативной фазы воспаления.

На 21 сутки эксперимента у всех животных раневой дефект полностью выполнен плотной волокнистой оформленной соединительной тканью, состоящей из молодых коллагеновых волокон, ориентированных параллельно поверхности раны и по сравнению с интактной *плотной волокнистой соединительной тканью* (ПВСТ) окрашенной слабо базофильно как у краев раны, так и по её центру. При селективной окраске на зрелый коллаген отчетливо виден градиент зрелости коллагеновых волокон от края раны к центру и из глубины к поверхности. Снаружи ПВСТ покрыта полнослойным эпидермисом, лежащим на базальной мембране и формирующим почки роста, из которых восстанавливались производные эпидермиса.

В поверхностных слоях грануляционной ткани фибробласты ориентированы вдоль волокон, а в более глубоких – они разнонаправлены, что следует оценивать как проявление ремоделирования ПВСТ.

Таким образом, происходило завершение фазы пролиферации и начало процессов ремоделирования ПВСТ с последующим изменением пространственной конфигурации волокнистого каркаса.

По данным морфометрического исследования было выявлено, что на первые сутки в тканях ран преобладали лимфоциты и гранулоциты (более 80%), к 10 суткам происходило увеличение количества макрофагов до 55 (46; 73)%, число гранулоцитов и лимфоцитов снижалось до 14 (7; 14)% и 23 (11; 38)% соответственно. В течение 15 и 21 суток происходило увеличение количества фибробластов с 39 (38; 56)% до 78 (74; 80)%, и уменьшение числа макрофа-

гов и лимфоцитов до 5(4; 7)% и 16 (15; 23)% соответственно, количество гранулоцитов составляло 0%.

При определении концентрации гидроксипролина (табл. 3) было отмечено постепенное увеличение данного показателя с 1 по 21 сутки в 2,5 раза, что свидетельствовало об активном синтезе коллагена.

Концентрация гидроксипролина (мкг/мг), Me (25;75)

Показатель	1 сутки (n=10)	5 сутки (n=10)	10 сутки (n=6)	15 сутки (n=5)	21 сутки (n=5)
Гидроксипролин	7,9 (7,2; 9,2)	12,9 (11,7; 13,5)	15,9 (15,4; 16,6)*	18,3 (17,6; 18,7)*	20,1 (19,8; 20,9)**

Примечание: * – $p=0,004$ при сравнении 1 суток с остальными. # – $p=0,04$ при сравнении 5 суток с 10, 15 и 21

Заключение. В результате применения исследуемого нами раневого покрытия в виде хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином происходило заживление гнойно-некротической раны, что обеспечивалось за счет пролонгированного выделения в раневую среду действующих веществ [3,5,9].

Следует отметить, что, при контакте с отделяемым из раны, комплекс переходил в гелеобразное состояние, в свою очередь это обеспечивало оптимальные условия заживления раны во влажной слабощелочной среде, кроме того создавалась защита от вторичного инфицирования раны. В подобных условиях хитозан стимулирует пролиферацию клеток и гистоархитектурную организацию тканей, стимулирует фибробласты и эпителиальные клетки в синтезе фактора роста эндотелия сосудов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, сохраняя уровень активности естественных факторов роста [1,4]. В свою очередь, коллаген стимулирует образование грануляций и способствует быстрому и эффективному росту новой полноценной ткани на месте дефекта, выступая в качестве матрицы для ее роста [2].

Эффективность исследуемого нами раневого покрытия была доказана на основании планиметрического, бактериологического, гематологического, гидроксипролинового, гистологического и морфометрического методов исследования. Содержащийся в составе комплекса химотрипсин способствовал скорейшему лизису некротизированных тканей. Без сомнения его действие давно изучено, однако в нашем исследовании впервые была показана его эффективность при иммобилизации в хитозан-коллагеновом комплексе с нано-частицами серебра. Отсутствие токсического воздействия на печень и почки при ежедневном местном применении раневого покрытия в течение 20 суток было доказано на основании биохимического и гистологического методов исследования, которые не выявили каких-либо отклонений от нормы.

Таким образом, применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином при местном воздействии на гнойно-некротическую рану стимулирует процесс заживления, не оказывает пагубного влияния на печень и почки, и может быть рекомендован для даль-

нейшего исследования на доклиническом уровне.

Литература / References

1. Антонов С.Ф. Материалы для лечения ран и ожогов на основе хитозана. М.: Центр "Биоинженерия", 2013. 394 с. / Antonov SF. Materialy dlja lechenija ran i ozhogov na osnove hitozana [Materials for the treatment of wounds and burns on the basis of chitosan]. Moscow: Centr "Bioinzheneriya"; 2013. Russian.

Таблица 3

2. Берга А.Н., Берга И.В., Хомякова Е.К. Опыт применения коллагеновых повязок и губок Метуракол в хирургической практике // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 17, №22. С. 1248–1252 / Begma AN, Begma IV, Khomyakova EK. Opyt primeneniya kollagenovyh povjazok i gubok Meturakol v hirurgicheskoj praktike [Experience of using collagen dressings and sponge Meturakol in surgical practice]. Russkij meditsinskij zhurnal. 2014;17(22):1248-52. Russian.

3. Гладких П.Г. Эффект наночастиц серебра в отношении биопленок микроорганизмов (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5108.pdf> (дата обращения 25.02.2015). DOI: 10.12737/811 / Gladikh PG. Effekt nanochastits serebra v otnoshenii bioplenok mikroorganizmov (literaturnyj obzor) [Effect of silver nanoparticles on microbial biofilms (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015 [cited 2015 Feb 25];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5108.pdf>. DOI: 10.12737/811.

4. Зудина И.В., Ведяева А.П., Булкина Н.В., Иванов П.В., Альзубаиди А.Ф. Изучение воздействия хитозана на процесс заживления костного дефекта в экспериментах INVIVO и INVITRO // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2016. Т. 2, №16. С. 171–179. DOI.org/10.18500/1816-9775-2016-16-2-171-179 / Zudina IV, Vedyayeva AP, Bulkina NV, Ivanov PV, Alzubaidi AF. Izuchenie vozdejstvija hitozana na process zazhivlenija kostnogo defekta v jeksperimentah INVIVO i INVITRO [Study of the effects of chitosan on the healing process of a bone defect in the INVIVO and INVITRO experiments]. Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya. 2016;2(16):171-9. DOI.org/10.18500/1816-9775-2016-16-2-171-179 Russian.

5. Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Хренов П.А., Честнова Т.В., Бузулуков Ю.П., Анциферова А.Н. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита in vivo // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-21. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf> (дата обращения 30.04.2014). DOI: 10.12737/3865 / Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Khrenov PA, Chestnova TV, Buzulukov YuP, Antsiferova AN. Eksperimental'noe issledovanie antibakterial'noy aktivnosti nanochastits serebra na modeli peritonita i meningoentsefalita in vivo [Experimental study of antibacterial activity of silver nanoparticles on the model of peritonitis and meningoencephalitis in vivo]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Apr 30];1[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf>. DOI: 10.12737/3865.

6. Смотровин С.М., Ославский А.И., Меламед В.Д., Гракович П.Н. Сорбционно-дренажные устройства в комплексном лечении гнойных ран и абсцессов мягких тканей

// Новости хирургии. 2016. Т. 24, №5. С. 457–464. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.457 / Smotryn SM, Aslauskii AI, Melamed VD, Grakovich PV Sorbtsionno-drenazhnyye ustrojstva v kompleksnom lechenii gnojnyh ran i abscessov m'jagkih tkanej [Sorption-drainage Devices in Complex Treatment of Purulent Wounds and Abscesses of Soft Tissues]. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(5):457-64. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.457 Russian.

7. Сонис А.Г., Грачев Б.Д., Столяров Е.А., Ишутов И.В. Профилактика и лечение инфекционных раневых осложнений при протезирующих грыжесечениях // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2014. Т. 1, №2. С. 16–23. DOI.org/10.17650/2408-9613-2014-1-2-16-23 / Sonis AG, Grachev BD, Stolyarov EA, Ishutov IV. Profilaktika i lechenie infektsionnyh ranevykh oslozhnenij pri protezirujushih gryzhesechenijah [Prevention and treatment of infectious wound complications in prosthetic hernia repair]. *Rany i ranevye infekcii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostjuchenka*. 2014;1(2):16-23. DOI.org/10.17650/2408-9613-2014-1-2-16-23 Russian.

8. Третьяков А.А., Петров С.В., Неверов А.Н., Щетинин А.Ф. Лечение гнойных ран // Новости хирургии. 2015. Т. 23, №6. С. 680–687. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.6.680 / Tretyakov AA, Petrov SV, Neverov AN, Shchetinin AF. Lechenie gnojnyh ran [Treatment of Purulent Wounds]. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(6):680-7. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.6.680. Russian.

9. Честнова Т.В., Зилов В.Г., Гладких П.Г., Хадарцев А.А. Сочетанное действие наночастиц серебра, цефтриаксона и метилурацила при гнойном перитоните в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 6. С. 737–741 / Chestnova TV, Zilov VG, Gladkikh PG, Khadartsev AA, Korotkova AS, Buzulukov YP. Sochetannoe deystvie nanochastits serebra, tseftriaksona i metiluratsila pri gnoynom peritonite v eksperimente [Combined Effect of Silver Nanoparticles, Ceftriaxone, and Methyluracil during Experimental Purulent Peritonitis]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(6):777-80. Russian.

10. Archana D., Singh B.K., Dutta J., Dutta P.K. In vivo evaluation of chitosan–PVP–titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material // *Carbohydr Polym*. 2013. Vol. 95(1). P. 530–539. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.03.034 / Archana D, Singh BK, Dutta J, Dutta PK. In vivo evaluation of chitosan–PVP–titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material. *Carbohydr Polym*. 2013;95(1):530-9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.03.034.

11. Dosadina E.E., Savelyeva E.E., Belov A.A. The effect of immobilization, drying and storage on the activity of proteinases immobilized on modified cellulose and chitosan // *Process Biochemistry*. 2018. Vol. 64(1). P. 213–220. DOI.org/10.1016/j.procbio.2017.10.002 / Dosadina EE, Savelyeva EE, Belov AA. The effect of immobilization, drying and storage on the activity of proteinases immobilized on modified cellulose and chitosan. *Process Biochemistry*. 2018;64(1):213-20. DOI.org/10.1016/j.procbio.2017.10.002.

12. Glass G.E., Sheil F., Ruston J.C., Butler P.E. Necrotis-

ing soft tissue infection in a UK metropolitan population // *Ann R Coll Surg Engl*. 2015. Vol. 97(1). P. 46–51. DOI: 10.1308/003588414X14055925058553 / Glass GE, Sheil F, Ruston JC, Butler PE. Necrotising soft tissue infection in a UK metropolitan population. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(1):46-51. DOI: 10.1308/003588414X14055925058553.

13. Jayakumar R., Prabakaran M., Sudheesh Kumar P.T., Nair S.V., Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications // *Biotechnol Adv*. 2011. Vol. 29(3). P. 322–337. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005 / Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar PT, Nair SV, Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol Adv*. 2011;29(3):322-7. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005.

14. Proud D., Holden D., Capstick R., Raiola F.B., Paul E., Khoo A. Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10 – year review // *ANZ J Surg*. 2014. Vol. 84(6). P. 468–472. DOI: 10.1111/ans.12412 / Proud D, Holden D, Capstick R, Raiola FB, Paul E, Khoo A. Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10 – year review. *ANZ J Surg*. 2014;84(6):468-72. DOI: 10.1111/ans.12412.

15. Pulgar S., Mehra M., Quintana A. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008 April 19–22. Barcelona, Spain. ECCMID; 2008 Jun. 821 p. / Pulgar S, Mehra M, Quintana A. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008 April 19–22. Barcelona, Spain. ECCMID; 2008.

16. Shamel K., Ahmad M.B., Yunis W.Z., Rustaiyan A., Ibrahim N.A., Mohsen Z., Abdollahi Y. Green synthesis of silver/montmorillonite/chitosan bionanocomposites using the UV irradiation method and evaluation of antibacterial activity // *J Nanomedicine*. 2010. Vol. 5. P. 877–887. DOI: http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S13632 / Shamel K, Ahmad MB, Yunis WZ, Rustaiyan A, Ibrahim NA, Mohsen Z, Abdollahi Y. Green synthesis of silver/montmorillonite /chitosan bionanocomposites using the UV irradiation method and evaluation of antibacterial activity. *J Nanomedicine*. 2010;5:877-87. DOI: http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S13632.

17. Walter C.J., Dumville J.C., Sharp C.A., Page T. Systematic review and meta-analysis of wound dressings in the prevention of surgical-site infections in surgical wounds healing by primary intention // *Br J Surg*. 2012. Vol. 99(9). P. 1185–1194. DOI: 10.1002/bjs.8812 / Walter CJ, Dumville JC, Sharp CA, Page T. Systematic review and meta-analysis of wound dressings in the prevention of surgical-site infections in surgical wounds healing by primary intention. *Br J Surg*. 2012;99(9):1185-94. DOI: 10.1002/bjs.8812.

18. Wang J.M., Lim H.K. Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review // *Braz J Infect Dis*. 2013. Vol. 18(2). P. 137–143. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.08.003 / Wang JM, Lim HK. Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review. *Braz J Infect Dis*. 2013;18(2):137-43. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.08.003.

Библиографическая ссылка:

Бежин А.И., Липатов В.А., Фрончек Э.В., Григорьян А.Ю., Наимзада М.Д.З. Применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином в лечении гнойно-некротических ран // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 23–28. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16419.

Bibliographic reference:

Bezhin AI, Lipatov VA, Fronchek EV, Grigoryan AYU, Naimzada MDZ. Primenenie khitozan-kollagenovogo kompleksa s nano-chastitsami serebra i khimotripsinom v lechenii gnoyno-nekroticheskikh ran [Application chitosan-collagen complex nano-particles of silver and chymotrypsin in the treatment of purulent necrotic wounds]. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;3:23-28. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16419. Russian.

УДК: 613.954

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ

Н.А. ДОЛГУШИНА, И.А. КУВШИНОВА, Е.Л. МИЦАН, Л.А. ЯКОВЛЕВА

ФГБОУ ВО «Магнитогорский государственный технический университет им. Г.И. Носова»,
пр. Ленина, д. 38, Магнитогорск, 455000, Россия, e-mail: nad-751@mail.ru

Аннотация. В статье приводятся результаты исследования влияния йодного дефицита на психофизиологические показатели детей, проживающих в городе Магнитогорске. Проведена гигиеническая оценка йодного дефицита среди дошкольников города Магнитогорска методом йодурии. Выявлено, что у большинства детей – 61,67% имелся оптимальный уровень потребления йода, у трети детей – 38,33% наблюдался дефицит йода лёгкой и средней степени тяжести. Оценка психофизиологических показателей показала, что дети с нормальным содержанием йода в организме имеют лучшую стрессоустойчивость, у них чаще наблюдаются высокие уровни продуктивности и устойчивости внимания, а также высокие уровни интеллектуального развития по сравнению с детьми, имеющими дефицит йода в организме. Проведённый корреляционный анализ показал, что имеется обратная корреляция между индексом тревожности и содержанием йода в организме детей ($r = -0,64$), наблюдается прямая сильная корреляционная зависимость между уровнями продуктивности и устойчивости внимания и уровнем йода в организме детей ($r = 0,73$ и $r = 0,75$ соответственно), также имеется прямая умеренная корреляционная связь между уровнями интеллектуального развития детей и содержанием йода в их организме ($r = 0,67$). Выявленные причинно-следственные связи и зависимости между психофизиологическими показателями у детей и содержанием йода в их организме позволили заключить, что снижение йода в организме приводит к увеличению уровня личностной тревожности детей, понижению устойчивости и продуктивности внимания, а также к снижению их интеллектуальных возможностей. Предложены профилактические рекомендации.

Ключевые слова: йодный дефицит, йодурия, дети, психофизиологические показатели.

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE IMPACT OF IODINE DEFICIENCY ON PHYSIOLOGICAL INDICATORS IN CHILDREN

N.A. DOLGUSHINA, I.A. KUVSHINOVA, E.L. MITSAN, L.A. YAKOVLEVA

FSB EI “Nosov Magnitogorsk State Technical University”,
Lenin Avenue, 38, Magnitogorsk, 455000, Russian Federation, e-mail: nad-751@mail.ru

Abstract. The article presents the results of a study of the effect of iodine deficiency on the psycho-physiological indicators of children living in the city of Magnitogorsk. A hygienic assessment of iodine deficiency among preschoolers of the city of Magnitogorsk was carried out using the ioduria method. It was revealed that the majority of children – 61.67% had the optimal level of iodine consumption, and one third of the children – 38.33% had a deficiency of iodine of light and moderate severity. Evaluation of psychophysiological indicators showed that children with normal iodine content in the body have better resistance to stress, they are more likely to have high levels of productivity and sustainability of attention, as well as high levels of intellectual development compared to children with iodine deficiency in the body. The correlation analysis showed that there is an inverse correlation between the anxiety index and the iodine content in the body of children ($r = -0.64$), there is a direct strong correlation between the levels of productivity and sustainability of attention and the level of iodine in the body of children ($r = 0.73$ and $r = 0.75$, respectively), there is also a direct moderate correlation between the levels of children's intellectual development and the iodine content in their bodies ($r = 0.67$). The revealed causal relationships and dependencies between psycho-physiological indicators in children and their iodine content allow us to conclude that a decrease in iodine in the body leads to an increase in the level of personal anxiety in children, a decrease in sustainability and productivity of attention, as well as a decrease in their intellectual abilities. We suggested the preventive recommendations.

Keywords: iodine deficiency, urinary iodine, children, psycho-physiological parameters.

Введение. Психическое развитие является одной из важных составляющих здоровья ребёнка. Оно тесно связано с развитием и функционированием центральной нервной системы. В работах многих авторов и в наших исследованиях отмечено, что дефицит йода в организме детей приводит к нарушению функционального состояния центральной нервной системы, обменных процессов, причём чем младше ребёнок, тем более серьёзные негативные последствия отмечаются в состоянии его психического здоровья [1-4,11,13].

Важными психофизиологическими показателями у детей являются уровни личностной тревожности, уровни развития интеллекта, уровни устойчивости и продуктивности внимания. Их изучение позволит оценить психический статус детей, определить степень

влияния йодного дефицита на высшие психические функции и на основе этого разработать комплекс медико-профилактических мероприятий, направленных на улучшение психического здоровья детей.

Цель исследования – изучить влияние йодного дефицита на психофизиологические показатели детей, проживающих в городе Магнитогорске.

Материалы и методы исследования. Выбор методических приёмов определялся в соответствии с целью исследования.

Для оценки адекватности поступления йода у детей города Магнитогорска определяли экскрецию неорганического йода с мочой. Уровень экскреции йода с мочой достаточно точно показывает поступление этого микроэлемента в организм, так как примерно 90% потребляемого с пищей йода выво-

дится с мочой [6]. Перед проведением исследования у детей, их родители подтвердили информацию о том, что никто из детей за 6 месяцев, предшествовавших данному исследованию, не получал лекарственных препаратов йода и тиреоидных гормонов. Также то, что никому из детей за последние 3 месяца не вводили йодсодержащие рентгеноконтрастные соединения, которые способны повлиять на результаты оценки йодурии.

Экскрецию йода с мочой определили у 60 здоровых детей 6 летнего возраста, проживающих в городе Магнитогорске (30 мальчиков и 30 девочек), церий-арсенитовым методом. Для определения уровня йодурии проводили сбор разовых утренних порций мочи, так была установлена высокая корреляция между концентрацией йода в суточной моче и его содержанием в разовой порции [3]. Исследование было выполнено в лаборатории клинической биохимии Эндокринологического Научного Центра РАМН ведущим научным сотрудником к.б.н. М.И. Арбузовой, при участии заведующего лабораторией профессора, д.м.н. А.В. Ильина.

Для суждения о степени выраженности йодного дефицита определяли процентное соотношение детей с разными показателями йода в моче [6].

Психофизиологические показатели были проведены у 60 дошкольников, у которых мы определяли содержание йода в организме. Оценивали уровни личностной тревожности при помощи методики «Выбери нужное лицо», для анализа уровней продуктивности и устойчивости внимания применяли методику «Кольца Ландольта», исследование уровней интеллектуального развития производили, используя методику «Нарисуй человека» [12].

Психологическое тестирование проводили профессиональные психологи дошкольных общеобразовательных учреждениях при непосредственном участии и под руководством авторов. Формулировки заданий были просты, доступны и понятными для испытуемых.

Статистическую обработку результатов исследований проводили на ПЭВМ с использованием стандартных лицензионных программ *Excell for Windows*, *StatSoft Statistica for Windows* версии 6.0. Сравнение групп по категоризованным признакам проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Для установления зависимости между психофизиологическими показателями и содержанием йода в организме детей проведён парный корреляционный анализ методом Пирсона (2002).

Результаты и их обсуждение. Оценку йодного дефицита мы провели у 60 детей дошкольного возраста, данные представлены в табл. 1.

Следовательно, у большинства детей дошкольного возраста выявлен оптимальный уровень потребления йода организмом, причём количество мальчиков и девочек среди них было примерно одинаковым; у трети детей отмечается лёгкий дефицит йода, у 5% детей наблюдался дефицит йода средней степени тяжести, тяжёлого дефицита йода обнаружено не было.

Оценка психофизиологических показателей у детей представлена в табл. 2.

Таблица 1

Частота распределения детей (в %) в зависимости от уровня йодурии

Концентрация йода в моче (медиана, мкг/л)	Выраженность дефицита йода	дети		Всего детей
		мальчики	девочки	
100-200	Оптимальный уровень потребления йода	28,34%	33,33%	61,67%
50-99	Лёгкий дефицит йода	13,33%	20,00%	33,33%
20-49	Дефицит йода средней степени тяжести	3,33%	1,67%	5,00%
Менее 20	Тяжёлый дефицит йода	0%	0%	0%

Таблица 2

Оценка психофизиологических показателей у детей в зависимости от содержания йода в организме

Уровни развития психофизиологических показателей у детей	Распределение детей в зависимости от содержания йода в организме		Значимость различий между группами χ^2, p^*
	Дети с нормальным содержанием йода	Дети с йодным дефицитом	
Личностная тревожность			
Низкий	4 (10,81%)	2 (8,69%)	
Средний	28 (75,68%)	11 (47,83%)	$\chi^2=4,8;$ $p=0,028$
Высокий	5 (13,51%)	10 (43,48%)	$\chi^2=6,8;$ $p=0,01$
Всего	37 (100,00%)	23 (100,00%)	
Продуктивность внимания			
Очень низкий	3 (8,11%)	3 (13,04%)	
Низкий	6 (16,22%)	6 (26,09%)	
Средний	8 (21,62%)	8 (34,78%)	
Высокий	16 (43,24%)	4 (17,39%)	$\chi^2=4,3;$ $p=0,04$
Очень высокий	4 (10,81%)	2 (8,70%)	
Всего	37 (100,00%)	23 (100,00%)	
Устойчивость внимания			
Очень низкий	3 (8,11%)	4 (17,39%)	
Низкий	4 (10,81%)	7 (30,43%)	
Средний	14 (37,84%)	8 (34,78%)	
Высокий	12 (32,43%)	2 (8,70%)	$\chi^2=4,5;$ $p=0,04$
Очень высокий	4 (10,81%)	2 (8,70%)	
Всего	37 (100,00%)	23 (100,00%)	
Интеллектуальное развитие			
Низкий	6 (16,22%)	9 (39,13%)	$\chi^2=4,0;$ $p=0,045$
Средний	7 (18,92%)	10 (43,48%)	$\chi^2=4,2;$ $p=0,04$
Высокий	24 (64,86%)	4 (17,39%)	$\chi^2=7,3;$ $p=0,007$
Всего	37 (100,00%)	23 (100,00%)	

Примечание: * – представлены только статистически значимые различия между группами по критерию χ^2

Таким образом, при оценке психофизиологических параметров у детей было выявлено, что средний уровень личностной тревожности в 1,61 раза чаще наблюдался у детей с нормальным содержанием йода в организме, у них же высокий уровень личностной тревожности был в 3,22 раза реже, чем у детей с йодным дефицитом, различия имели статистическую значимость. По мнению Дрюцкой С.М.,

высокий и низкий уровни личностной тревожности свидетельствуют о недостаточной эмоциональной приспособленности, сниженной адаптированности ребёнка к жизненным ситуациям, что делает его плохо защищённым перед вредным воздействием стресс-факторов, и, в конечном итоге, снижает уровень здоровья [5].

Определение продуктивности и устойчивости внимания у детей показало, что высокая продуктивность и устойчивость внимания встречались в 2,49 и 3,73 раза чаще у детей с нормальным содержанием йода в организме по сравнению с детьми, имеющими йодный дефицит. Таким образом, при дефиците йода в организме у детей происходит замедление скорости основных нервных процессов – возбуждения и торможения и это негативно отражается на высшей регуляции внимания [10].

Оценка интеллектуального развития детей выявила, что у дошкольников с нормальным содержанием йода в организме низкий и средний уровни интеллектуального развития наблюдались в 2,41 и 2,3 раза реже, а высокий уровень интеллектуального развития – в 3,73 раза чаще по сравнению с детьми, имеющими дефицит йода в организме.

Для установления причинно-следственной связи между содержанием йода в организме и значениями психофизиологических показателей проведён корреляционный анализ. Он показал, что имеется обратная умеренная корреляционная связь между индексом личностной тревожности и содержанием йода в организме детей ($r = -0,64$), отмечается прямая сильная корреляционная зависимость между уровнями продуктивности и устойчивости внимания и уровнем йода в организме детей ($r = 0,73$ и $r = 0,75$ соответственно), также имеется прямая умеренная корреляционная связь между уровнями интеллектуального развития детей и содержанием йода в их организме ($r = 0,67$).

Заключение. Таким образом, в результате проведённой гигиенической оценки йодного дефицита среди дошкольников города Магнитогорска выявлено, что у большинства лиц – 61,67% определялся оптимальный уровень потребления йода в организме, при этом среди мальчиков и девочек он был примерно одинаковым: 28,34% и 33,33% соответственно. У трети детей – 38,33% отмечался дефицит йода лёгкой и средней степени тяжести, при этом достоверных статистических различий между мальчиками и девочками установлено не было.

Оценка уровней тревожности у детей показала, что дети с нормальным содержанием йода в организме имеют лучшую стрессоустойчивость по сравнению с детьми, имеющими дефицит йода в организме: у них чаще отмечался средний уровень личностной тревожности, который является оптимальным вариантом реагирования на различные жизненные ситуации и обеспечивает хорошую защищённость детского организма от стресса.

При оценке уровней продуктивности и устойчивости внимания у дошкольников мы подтвердили точку зрения авторов, отмечающих ухудшение показателей внимания у детей, проживающих на йод

дефицитных территориях по сравнению с детьми, живущими в регионах с нормальным содержанием этого микроэлемента [13]. В нашей работе высокие уровни продуктивности и устойчивости внимания у детей с нормальным содержанием йода в организме встречались достоверно чаще по сравнению с детьми, имеющими йодный дефицит.

Полученные нами результаты по оценке интеллектуального развития детей согласуются с данными других исследователей, отмечающих ухудшение показателей умственного развития у населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях [7, 9]. Авторы отмечают, что средние показатели умственного развития населения, проживающего в регионах йодной недостаточности, достоверно (на 15-20%) ниже таковых в регионах без дефицита йода [8]. У детей йодный дефицит на 15-44% снижал познавательные функции у дошкольников и на 9-38% – у школьников [13]. В нашем исследовании низкий и средний уровни интеллектуального развития чаще имели дети с йодным дефицитом, тогда как высокий уровень интеллектуального развития чаще наблюдался у детей с нормальным содержанием этого микроэлемента.

Проведённый нами корреляционный анализ выявил причинно-следственные связи и зависимости между психофизиологическими показателями у детей и содержанием йода в их организме: снижение йода в организме приводит к увеличению уровня личностной тревожности детей, понижению устойчивости и продуктивности внимания, а также к снижению их интеллектуальных возможностей.

В качестве рекомендаций мы предлагаем следующие мероприятия:

1. Психологам дошкольных учреждений проводить оценку психофизиологических параметров у детей с целью выявления начальных неблагоприятных сдвигов в функциональном состоянии центральной нервной системы детей. В дальнейшем проводить консультирование этих детей и выявлять динамику психофизиологических изменений.

2. Включить в региональную систему социально-гигиенического мониторинга оценку психофизиологических параметров организма детей, что позволит своевременно формировать группы риска и проводить в них лечебно-оздоровительные мероприятия.

На базе лечебно-профилактических учреждений с целью повышения резистентности организма рекомендуется проводить медикаментозные (курс витаминов с микроэлементами, курс адаптогенов – элеутерококк, женьшень) и немедикаментозные (фитотерапия, массаж, ЛФК, мануальная терапия) мероприятия дошкольникам, проживающих на экологически неблагоприятных территориях.

Литература / References

1. Долгушина Н.А. Влияние химических факторов окружающей среды на здоровье человека // Актуальные проблемы современной науки, техники и образования: материалы 75-й международной научно-технической конференции. Магнитогорск: Изд-во Магнитогорск. гос.

техн. ун-та им. Г.И. Носова, 2017. Т.2. 329 с. / Dolgushina NA. Vliyanie khimicheskikh faktorov okruzhayushchey sredy na zdorov'e cheloveka. Aktual'nye problemy sovremennoy nauki, tekhniki i obrazovaniya: materialy 75-y mezhdunarodnoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii [The influence of chemical factors of the environment on human health. Actual problems of modern science, technology and education: proceedings of the 75th international scientific and technical conference]. Magnitogorsk: Izd-vo Magnitogorsk. gos. tekhn. un-ta im. G.I. Nosova; 2017. Vol. 2. Russian.

2. Долгушина Н.А., Кувшинова И.А. К вопросу изучения этиологических факторов возникновения заболеваний органов дыхания у детей в промышленных городах // Экология, здоровье и безопасность в современном образовательном пространстве: сборник научных трудов по результатам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. И.А. Кувшиновой, С.В.Петрова, В.А.Чернобровкина и др. Магнитогорск: МГТУ, 2018. С. 28–33 / Dolgushina NA, Kuvshinova IA. K voprosu izucheniya etiologicheskikh faktorov vozniknoveniya zabolevaniy organov dykhaniya u detey v promyshlennykh gorodakh. Ekologiya, zdorov'e i bezopasnost' v sovremennom obrazovatel'nom prostranstve: sbornik nauchnykh trudov po rezul'tatam Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Pod redaktsiey I.A. Kuvshinovoy, S.V.Petrova, V.A.Chernobrovkina i dr. [To the question of studying the etiological factors of respiratory diseases in children in industrial cities. Ecology, health and safety in the modern educational space: collection of scientific papers on the results of the all-Russian scientific and practical conference with international participation. Edited by I.A. Kuvshinova, S.V. Petrov, V.A. Chernobrovkin, etc.]. Magnitogorsk: MG TU; 2018. Russian.

3. Долгушина Н.А., Кувшинова И.А. Оценка йодного дефицита у детей на территории Челябинской области и в городе Магнитогорске // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26628> (дата обращения: 30.08.2017) / Dolgushina NA, Kuvshinova IA. Otsenka yodnogo defitsita u detey na territorii Chelyabinskoy oblasti i v gorode Magnitogorske [Assessment of iodine deficiency in children in the Chelyabinsk region and in the city of Magnitogorsk]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [internet]. 2017 [cited 2018 Avg 30];4. Russian. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26628>.

4. Долгушина Н.А., Мицан Е.Л., Кувшинова И.А. Оценка показателей состояния здоровья дошкольников, проживающих в городе Магнитогорске // Проблемы современного педагогического образования. Сборник научных трудов. Ялта: РИО ГПА, 2018. Вып. 61. Ч.4. С. 89–93 / Dolgushina NA, Mitsan EL, Kuvshinova IA. Otsenka pokazateley sostoyaniya zdorov'ya doshkol'nikov, prozhivayushchikh v gorode Magnitogorske. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. Sbornik nauchnykh trudov [Assessment of health indicators of preschool children living in the city of Magnitogorsk. Problems of modern pedagogical education. Collection of proceedings]. Yalta: RIO GPA; 2018. Vyp. 61. Vol.4. Russian.

5. Дрюцкая С.М., Григорьева Н.Г. Йодная недостаточность как фактор снижения психического и умственного развития ребёнка // Гигиена и санитария. 2005. №1. С. 32–35 / Dryutskaya SM, Grigor'eva NG. Yodnaya

nedostatochnost' kak faktor snizheniya psikhicheskogo i umstvennogo razvitiya rebenka [Iodine deficiency as a factor of decrease of mental and mental development of the child]. Gigena i sanitariya. 2005;1:32-5. Russian.

6. Герасимов Г.А. Йодная лаборатория. Принципы организации работы: Методическое пособие. М., 2005. 46 с. / Gerasimov GA. Yodnaya laboratoriya. Printsipy organizatsii raboty: Metodicheskoe posobie [Iodine lab. Principles of organization of work: Handbook]. Moscow; 2005. Russian.

7. Горбачёв А.Л. Йодный дефицит как медико-социальная проблема (Обзор литературы) // Северо-Восточный научный журнал. 2013. №1. С. 32–37 / Gorbachev AL. Yodnyy defitsit kak mediko-sotsial'naya problema (Obzor literatury) [Iodine deficiency as a medical and social problem (literature Review)]. Severo-Vostochnyy nauchnyy zhurnal. 2013;1:32-7. Russian.

8. Жукова Т.П. Влияние пренатальной йодной профилактики на нервно-психическое развитие детей // Российский педиатрический журнал. 2005. №3. С. 32–36 / Zhukova TP. Vliyanie prenatal'noy yodnoy profilaktiki na nervno-psikhicheskoe razvitie detey [The impact of prenatal iodine prophylaxis on the neuropsychological development of children]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2005;3:32-6. Russian.

9. Кикю П.Ф., Нагирная Л.Н. Проблемы йоддефицитных заболеваний у населения дальневосточного региона (аналитический обзор) // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №2. С. 110–115 / Kikyu PF, Nagirnaya LN. Problemy yoddefitsitnykh zabolevaniy u naseleniya dal'nevostochnogo regiona (analiticheskii obzor) [Problems of iodine deficiency diseases in the population of the far Eastern region (analytical review)]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2011;2:110-5. Russian.

10. Никитина И.Л., Бишарова Г.И. Нейропсихологические и электрофизиологические параметры у детей с эндемическим зобом в йоддефицитном регионе // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49, №3. С. 28–31 / Nikitina IL, Bisharova GI. Neyropsikhologicheskie i elektrofiziologicheskie parametry u detey s endemicheskim zobom v yoddefitsitnom regione [Neuropsychological and electrophysiological parameters in children with endemic goiter in iodine deficiency region]. Problemy endokrinologii. 2003;49(3):28-31. Russian.

11. Семенищенкова Т.А. Гигиенические аспекты формирования преневротических отклонений у старшеклассников // Гигиена и санитария. 2003. №4. С. 34–37 / Semenishchenkova TA. Gigenicheskie aspekty formirovaniya prenevroticheskikh otkloneniy u starsheklassnikov [Hygienic aspects of the formation of neurotic disorders in high school students]. Gigena i sanitariya. 2003. №4. S. 34-7. Russian.

12. Степанов С.С. Диагностика интеллекта методом рисуночного теста [Электронный ресурс]. URL: <https://studfiles.net/preview/5319157/> (дата обращения 14.02.2016) / Stepanov SS. Diagnostics of intelligence by the method of drawing test [Electronic resource]. URL: <https://studfiles.net/preview/5319157/> (accessed 14.02.2016). Russian.

13. Щеплягина Л.А. Познавательные способности детей при йодном дефиците: возможности коррекции // Российский педиатрический журнал. 2006. №4. С. 57–60 / Shcheplyagina LA. Poznavatel'nye sposobnosti detey pri yodnom defitsite: vozmozhnosti korrektsii [Cognitive abilities of children with iodine deficiency: the possibility of correction]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2006;4:57-60. Russian.

Библиографическая ссылка:

Долгушина Н.А., Кувшинова И.А., Мицан Е.Л., Яковлева Л.А. Гигиеническая оценка влияния йодного дефицита на психофизиологические показатели у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 29–32.

Bibliographic reference:

Dolgushina NA, Kuvshinova IA, Mitsan EL, Yakovleva LA. Gigenicheskaya otsenka vliyaniya yodnogo defitsita na psikhofiziologicheskie pokazately u detey [Hygienic assessment of the impact of iodine deficiency on physiological indicators in children]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:29-32. Russian.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КСЕНОГЕННОГО МАТЕРИАЛА И ГУБЧАТОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ СТРУКТУРНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЛЯ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ОСТЕОКОНДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Ю.А. ИППОЛИТОВ*, Д.Л. ГОЛОЩАПОВ*, П.В. СЕРЕДИН*, М.М. ТАТАРИНЦЕВ**, Л.В. БУТ**,
А.Л. ГАВРИЛОВ-БАЛАБАН**

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Университетская пл. 1, Воронеж, 394018, Россия

**ФГБОУ «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
Студенческая ул. 10, Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Целью исследования явилось проведение дифференцировки основных структурных и морфологических особенностей естественных и синтетических биокомпозитов для выбора оптимального остеокондуктивного материала при реализации задач остеозамещения. В работе были выбраны образцы материалов, которые относятся к фосфатам кальция, а именно к гидроксипатиту кальция с разной морфологической организацией – остеокондуктивный материал ксеногенной группы, представляющий собой обработанные костные блоки бедренной кости крупного рогатого скота с органической составляющей коллагена I типа, губчатая кость нижней челюсти человека и биомиметический карбонат-замещенный гидроксипатит кальция, синтезированный с использованием яичной скорлупы птиц. Структура и определение фазового состава неорганической составляющей образцов были изучены методом рентгеновской дифракции. Анализ структурных, молекулярных и морфологических характеристик остеокондуктивных образцов показал, что они не соответствуют в полной мере аналогичным свойствам, характерным для губчатой костной ткани человека. Это создает условия для серьезного ограничения в их практическом применении. Кроме того, обнаруженные в работе особенности в спектроскопических характеристиках нативной кости и ксенографта могут использоваться в диагностических целях, а также при разработке новых остеокондуктивных средств ксеногенного и синтетического происхождения.

Ключевые слова: челюстно-лицевая хирургия, остеозамещение, ксеногенный костный блок, гидроксипатит кальция.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF A XENOGENIC MATERIAL AND CANCELLOUS BONE TISSUE BASED ON STRUCTURAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES TO CHOOSE THE OPTIMAL OSTEOPLASTIC MATERIAL

YU.A. IPPOLITOV*, D.L. GOLOSHCHAPOV*, P.V. SEREDIN*, M.M. TATARINCEV**, L.V. BUT**,
A.V. GAVRILOV-BALABAN**

*Voronezh State University, Universitetskaya Pl. 1, Voronezh, Russia, 394018

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

Abstract. The research purpose was to conduct a comparative analysis the main structural and morphological features of natural and synthetic biocomposites to choosing the optimal osteoplastic material for the purpose of osteorepair. The samples for the analysis were osteoplastic specimens which are calcium phosphates, namely calcium hydroxiapatites with a varying morphological structure, i.e. a xenogenic osteoplastic material which were cattle hip bone blocks, a human spongy lower jaw bone and a biomimetic carbon-replaced calcium hydroxyapatite synthesized using a bird's egg shell. The analysis of the structural, molecular and morphological characteristics of the samples showed that they don't fully correspond to those similar characteristics of a human spongy bone tissue. This fact is severely restrictive in terms of their practical application. In addition, the features of the spectroscopic characteristics of a native bone and xenograft identified throughout the course of the study can be used for diagnostic purposes as well as for the development of new xenogenic and synthetic osteoplastic products.

Keywords: maxillofacial surgery, osteorepair, xenogeneic bone block, calcium hydroxyapatite.

Введение. В настоящее время в стоматологической практике применяются, исследуются и разрабатываются синтетические органоминеральные материалы с качественно различными свойствами для восполнения разнообразных дефектов твердой ткани человеческого организма. Природа таких материалов может быть и чисто синтетической, когда материалы получают, как продукт химической или биогенной реакции, где образцы представляют собой форму обработки биологических объектов. Оба подхода ставят целью создание стоматологических материалов, в том числе для челюстно-лицевой хирургии с максимально близкой структурой, составом и морфологией к твердым тканям человека, что является одним из активно развивающихся направлений современного биоматериаловедения [1,3,5].

Доказано, что наилучшие результаты по интеграции с костной тканью имеют материалы, содержащие в своем составе аналог минеральной составляющей костной ткани человека – гидроксипатит кальция [1,7] и органическую матрицу, используемую для улучшения репаративных процессов и повышения тропности. Комплексные материалы – биокомпозиты, разработанные на основе гидроксипатита кальция, коллагена и хитозана или иной биодegradуемой органической матрицы, имеют ряд преимуществ для стоматологического применения в плане контроля их биоактивности и скорости резорбции [5].

Цель исследования – провести дифференцировку основных структурных и морфологических особенностей естественных и синтетических биокомпо-

зитов для выбора оптимального остеокондуктивного материала для реализации задач остеозамещения.

Материалы и методы исследования. В работе были выбраны образцы материалов, которые относятся к фосфатам кальция, а именно к гидроксипатиту кальция с разной морфологической организацией. Образец №1 – остеокондуктивный материал ксеногенной группы, представляющий собой обработанные костные блоки бедренной кости крупного рогатого скота. Материал содержал в своем составе органическую составляющую, которая относится к коллагену 1 типа, а также сульфатированные гликозаминогликаны, внесенные для ускорения репаративных процессов в очаге остеозамещения [6]. Образец №2 – губчатая кость нижней челюсти человека, состав которой детально описан в литературных источниках [7,9]. Образец №3 – биомиметический карбонат-замещенный гидроксипатит кальция, синтезированный с использованием яичной скорлупы птиц [9]. В работе было исследовано по 7 однотипных образцов каждого вида, полученных в различное время. Представленные в работе экспериментальные данные по каждому типу образца были усреднены по каждой группе для исключения случайных ошибок.

Структура и определение фазового состава неорганической составляющей описанных выше образцов (№1, №2, №3) были изучены методом рентгеновской дифракции. Данный метод дает интегральную оценку атомной структуры неорганических материалов и помогает выявить ее неоднородности, дефекты, искажения, позволяет определить размер нанокристаллов в биологических объектах и наличие примесных фаз, а также установить фундаментальные свойства материалов. Рентгенофазовый анализ выполнен с использованием международной базы данных ICDD (*International Center for Diffraction Data*). Исследование молекулярного состава, в том числе органической составляющей биогенных материалов, проводилось на основе метода инфракрасной-Фурье спектроскопии (спектрометр VERTEX-70, «Bruker», Германия). Определение элементного состава полученных материалов проводилось методом рентгеноспектрального микроанализа на рентгеновском микроанализаторе JED-2200 – приставке к растровому электронному микроскопу JEOL, на котором также исследовалась морфология исследуемых в работе образцов. Особенности поверхности материалов с пористой структурой исследовались методом оптической микроскопии с использованием микроскопа твердомера ПМТ-3 (Россия).

Результаты и их обсуждение. Исследования материалов методом рентгеновской дифрактометрии показали, что ксеногенный материал (образец №1), губчатая кость нижней челюсти человека (образец №2) и синтезированный по разработанной нами методике карбонат-замещенный гидроксипатит кальция (образец №3), имеют структуру гидроксипатита кальция с различными особенностями.

Проведенный анализ позволяет установить, что костная ткань человека и костные блоки, полученные из бедренной кости крупного рогатого скота, содержат искажения в кристаллической структуре в результате дефектов. Эти биологические материалы содержат в своем составе большое количество сторонних ионов и комплексов, которые и приводят к искажениям в структуре биогенного гидроксипатита. Выявлено, что размер нанокристаллов гидроксипатита, по результатам расчетов в образцах костной ткани человека и ксеногенного материала крупного рогатого скота составляет ~10 нм, что меньше, чем в синтезированном карбонат-замещенном гидроксипатите кальция (~35 нм). Этот факт подтверждает известные данные о нанокристаллической природе костного скелета [9]. Метод рентгеновского микроанализа доказывает, что все изученные в работе материалы являются фосфатами кальция с различным соотношением кальция и фосфора (Ca/P). Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [2]. Биологические образцы (№1 и №2) отличаются от синтетического гидроксипатита (образец №3) по содержанию углерода, что является следствием наличия органической составляющей в биогенных материалах. По этой причине содержание кальция и фосфора в образцах №1 и №2 снижено по сравнению с синтетическим образцом №3. Отметим, что в синтетическом гидроксипатите в незначительной концентрации присутствует магний. Это является следствием используемого для синтеза источника гидроксипатита – яичной скорлупы.

Полученные методом ИК-спектроскопии результаты подтвердили данные рентгеноструктурного анализа о том, что в костной ткани человека и в ксеногенном материале крупного рогатого скота основной кристаллической фазой является гидроксипатит кальция (рис. 1).

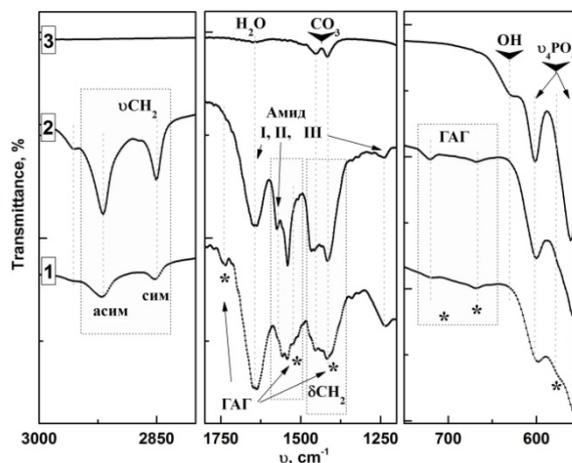


Рис. 1. Выделенные области изменений в ИК-спектрах исследуемых материалов: 1 – ксеногенного материала крупного рогатого скота, 2 – костной ткани человека, 3 – синтезированного гидроксипатита, * – моды, относимые к гликозаминогликанам (ГАГ)

В соответствии с полученными данными в составе синтетических материалов обнаружены амидные группы белка коллагена (Амид I, II, III), присутствующего в нативной костной ткани [4]. Следует отметить, что ксеногенный материал крупного рогатого скота хотя и имеет в своем составе описанные молекулярные группы, однако, в соответствии с экспериментальными данными, их содержание в различных образцах ксенографта является индивидуальным. Исходя из информации об особенностях, имеющихся в ИК-спектрах органических соединений известно, что перераспределение интенсивностей и асимметрия у наблюдаемых в ИК-спектрах колебательных мод соответствует изменениям, происходящим на молекулярном уровне в биологических объектах. Данный факт означает, что в составе ксенографта крупного рогатого скота присутствует не только коллаген I типа, но и обнаруживаются органические структуры другой природы, отсутствующие в нативной костной ткани человека, что, возможно, является следствием производственной обработки ксенографта. В том числе, в спектре образца №1 в областях 550-750 и 1200-1800 см⁻¹ наблюдаются особенности – моды колебаний (рис.1). Данные моды в ИК-спектрах соответствуют сульфатированным гликозаминогликанам, которые добавляются к ксеногенному материалу для улучшения репаративных процессов [4]. Однако сопоставление относительных интенсивностей таких мод колебаний, как коллагена I типа с данными ИК-спектров работ по ксеногенным остеопластическим материалам, имеющим положительную динамику при остеозамещении, приводят к заключению о нарушении состава материала и вопросу о концентрации как остаточного ксеноколлагена, так и сульфатированных гликозаминогликанов [7].

Ввиду разной иерархической организации изучаемых в работе материалов, а также с целью обнаружения остаточных органических волокон у биоконструктивных материалов, исследование морфологии образцов группы №1, №2, №3 провели методом оптической микроскопии и сканирующей электронной микроскопии. Результаты оптической микроскопии (рис. 2) показали, что остеопластический материал крупного рогатого скота отличается морфологическим строением от губчатой костной ткани челюсти человека не только иерархической структурой, но и размерами пор костного матрикса.

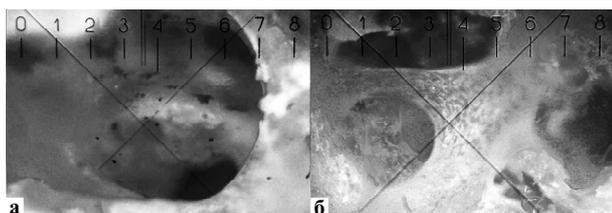


Рис. 2. Изображения, полученные с оптического микроскопа морфологии образцов костной ткани человека (слева) и остеопластических ксеногенных материалов крупного рогатого скота (справа) при увеличении ×120 крат

При рассмотрении образцов №1 и №2 (рис. 2) видно, что в образце костной ткани человека присутствуют сопряженные макропоры с размерами более 500 мкм, в то время как в ксеногенном образце крупного рогатого скота размер пор в среднем колеблется в интервале ~ 120-250 мкм с присутствием включений и меньшей плотностью пор на единицу поверхности. Считается, что для достижения достаточной тропности пористый остеointegrator должен содержать систему взаимосвязанных открытых и сопряженных между собой крупных пор [5,9]. Распределение по размерам этих пор должно находиться в пределах от 50 до 500 мкм – аналогично костной ткани человека. Поэтому отсутствие в ксеногенном материале крупных пор ставит вопрос о применимости остеокондуктивного материала, полученного из бедренной кости животных.

При существенно большем увеличении в ×100000 (рис. 3) в образцах костной ткани человека и ксеногенного материала крупного рогатого скота также обнаруживаются различия. На субмикронном уровне в кости человека присутствуют коллагеноподобные образования с высокой развитостью, в то время как в ксеногенном материале морфология характеризуется наличием существенно более крупных органических образований, являющихся следствием обработки.

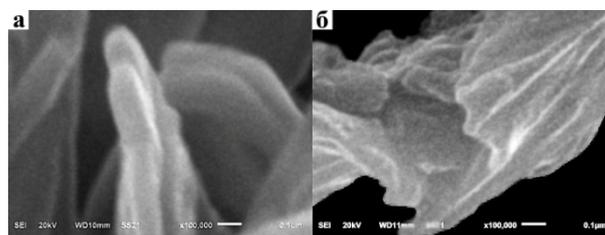


Рис. 3. Микрофотографии сканирующей электронной микроскопии морфологии образцов костной ткани человека (а) и остеопластического ксеногенного материала крупного рогатого скота (б) при увеличении в ×100000 крат

Выводы. Проведенный анализ и сопоставление структурных, молекулярных и морфологических свойств изученных образцов остеокондуктивных материалов показал, что они не соответствуют в полной мере губчатой костной ткани человека, что создает условия для серьезного ограничения в их практическом применении. Выявленные особенности в спектроскопических характеристиках нативной кости и ксенографта крупного рогатого скота, могут использоваться при разработке новых остеointegratorов ксеногенного и синтетического происхождения.

БЛАГОДАРНОСТИ. Исследование в части отработки методики получения биомиметических нанокристаллических модельных материалов на основе гидроксиапатита, воспроизводящих структурные и морфологические особенности эмали и имеющих высокий потенциал реминерализации твердых тканей выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00003).

Литература / References

1. Bone Regeneration of Hydroxyapatite with Granular Form or Porous Scaffold in Canine Alveolar Sockets / Jang S.J., Kim S.E., Han T.S. [et al.] // *In Vivo*. 2017. Vol. 31, № 3. P. 335–341 / Jang SJ, Kim SE, Han TS, et al. Bone Regeneration of Hydroxyapatite with Granular Form or Porous Scaffold in Canine Alveolar Sockets. *In Vivo*. 2017;31(3):335-41.

2. Elemental Analysis of Bone, Teeth, Horn and Antler in Different Animal Species Using Non-Invasive Handheld X-Ray Fluorescence / Buddhachat K., Klinhom S., Siengdee P. [et al.] // *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, № 5. P. e0155458. DOI: 10.1371/journal.pone.0155458 / Buddhachat K, Klinhom S, Siengdee P, et al. Elemental Analysis of Bone, Teeth, Horn and Antler in Different Animal Species Using Non-Invasive Handheld X-Ray Fluorescence. *PLOS ONE*. 2016;11(5):e0155458. DOI: 10.1371/journal.pone.0155458.

3. Fabrication and characterisation of composites materials similar optically and in composition to native dental tissues / Seredin P.V., Goloshchapov D.L., Prutskij T., Ippolitov Y.A. [et al.] // *Results Phys*. 2017. № 7. P. 1086–1094. DOI: 10.1016/j.rinp.2017.02.02 / Seredin PV, Goloshchapov DL, Prutskij T, Ippolitov YA, et al. Fabrication and characterisation of composites materials similar optically and in composition to native dental tissues. *Results Phys*. 2017;7:1086-94. DOI: 10.1016/j.rinp.2017.02.02

4. Figueiredo M.M., Gamelas J.A.F., Martins A.G. Characterization of Bone and Bone-Based Graft Materials Using FTIR Spectroscopy // *Infrared Spectroscopy - Life and Biomedical Sciences*. ed. T. Theophile. In Tech, 2012. P. 315–339. DOI: 10.5772/36379 / Figueiredo MM, Gamelas JAF, Martins AG. Characterization of Bone and Bone-Based Graft Materials Using FTIR Spectroscopy. *Infrared Spectroscopy - Life and Biomedical Sciences*. ed. T. Theophile. In Tech; 2012. DOI: 10.5772/36379

5. Kulakov A.A., Grigor'ian A.S. Reaction of bone tissue elements on synthetic bioresorbable materials based on lactic and glycolic acids // *Stomatologiya (Sofia)*. 2014. Vol. 93, № 4. P. 4–7 / Kulakov AA, Grigor'ian AS. Reaction of bone tissue elements on synthetic bioresorbable materials based on lactic and glycolic acids. *Stomatologiya (Sofia)*. 2014;93(4):4-7.

6. Open-Porous Hydroxyapatite Scaffolds for Three-Dimensional Culture of Human Adult Liver Cells / Finoli A.,

Schmelzer E., Over P. [et al.] // *BioMed. Res. Int.*, 2016. e6040146. DOI: 10.1155/2016/6040146 / Finoli A, Schmelzer E, Over P, et al. Open-Porous Hydroxyapatite Scaffolds for Three-Dimensional Culture of Human Adult Liver Cells. *BioMed. Res. Int*; 2016. e6040146. DOI:10.1155/2016/6040146.

7. Padalhin A., Abueva C.D.G., Jang D.-W., Lee B.-T. Phosphonate-chitosan functionalization of a multi-channel hydroxyapatite scaffold for interfacial implant-bone tissue integration // *J. Mater. Chem. B*. 2017. Vol. 5, № 6. P. 1293–1301. DOI: 10.1039/C6TB03228A / Padalhin A, Abueva CDG, Jang D-W, Lee B-T. Phosphonate-chitosan functionalization of a multi-channel hydroxyapatite scaffold for interfacial implant-bone tissue integration. *J. Mater. Chem. B*. 2017;5(6):1293-301. DOI: 10.1039/C6TB03228A

8. Rapid characterization of glycosaminoglycans using a combined approach by infrared and Raman microspectroscopies / Mainreck N., Brézillon N., Sockalingum G.D. [et al.] // *J. Pharm. Sci*. 2011. Vol. 100, № 2. P. 441–450. DOI: 10.1002/jps.22288 / Mainreck N, Brézillon N, Sockalingum GD, et al. Rapid characterization of glycosaminoglycans using a combined approach by infrared and Raman microspectroscopies. *J. Pharm. Sci*. 2011;100(2):441-50. DOI: 10.1002/jps.22288

9. SEM-EDX Study of the Degradation Process of Two Xenograft Materials Used in Sinus Lift Procedures / Ramírez Fernández M., Gehrke S., Pérez Albacete Martínez C. [et al.] // *Materials*. 2017. Vol. 10, № 5. P. 542. DOI:10.3390/ma10050542 / Ramírez Fernández M, Gehrke S, Pérez Albacete Martínez C, et al. SEM-EDX Study of the Degradation Process of Two Xenograft Materials Used in Sinus Lift Procedures. *Materials*. 2017;10(5):542. DOI:10.3390/ma10050542.

10. Understanding the Crystallinity Indices Behavior of Burned Bones and Teeth by ATR-IR and XRD in the Presence of Bioapatite Mixed with Other Phosphate and Carbonate Phases / Piga G., Goncalves D., Thompson T.J.U. [et al.] // *Int. J. Spectrosc.* 2016. P. 1–9. DOI:10.1155/2016/4810149 / Piga G, Goncalves D, Thompson TJU, et al. Understanding the Crystallinity Indices Behavior of Burned Bones and Teeth by ATR-IR and XRD in the Presence of Bioapatite Mixed with Other Phosphate and Carbonate Phases. *Int. J. Spectrosc.* 2016:1-9. DOI: 10.1155/2016/4810149.

Библиографическая ссылка:

Ипполитов Ю.А., Голощапов Д.Л., Середин П.В., Татаринцев М.М., Бут Л.В., Гаврилов-Балабан Л.В. Дифференцировка ксеногенного материала и губчатой костной ткани человека на основе структурных и морфологических особенностей для выбора оптимального остеокондуктивного материала // *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. №3. С. 33–36. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16480.

Bibliographic reference:

Ippolitov YUA, Goloshchapov DL, Seredin PV, Tatarincev MM, But LV, Gavrilov-Balaban AV. Differentsirovka ksenogennoogo materiala i gubchatoy kostnoy tkani cheloveka na osnove strukturnykh i morfologicheskikh osobennostey dlya vybora optimal'nogo osteokonduktivnogo materiala [Comparative characteristics of a xenogenic material and cancellous bone tissue based on structural and morphological features to choose the optimal osteoplastic material]. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;3:33-36. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16480. Russian.

УДК: 616.12-073.97-71, 612.172

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16486

СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ В ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

В.М. СОКОЛЬСКИЙ*, И.З. КИТИАШВИЛИ**,***, И.Ю. ПЕТРОВА***, С.Р. ШАМХАЛОВ**,****, К.Ю. МЕЛЬНИКОВА****, В.И. ВОЙНОВА**

*ООО «Системы, технологии и сервис», ул. Крупской, д. 6, г. Астрахань, 414000, Россия

**ФГБОУВО «Астраханский государственный медицинский университет», ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

***ГАОУ АО ВО «Астраханский государственный архитектурно-строительный университет», ул. Татищева, д. 18, г. Астрахань, 414056, Россия

****ГБУЗ АО Александрo-Мариинская областная клиническая больница, ул. Татищева, д. 2, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: kitiashvili@mail.ru

Аннотация. В статье приведен анализ современных систем автоматизации процесса многокомпонентной общей анестезии, проанализированы принципы их работы и контролируемые параметры. Стандарты безопасности в современной анестезиологии включают в себя обязательный мониторинг основных жизненно важных функций организма. Традиционно анализируемые параметры гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений, минутный объем кровообращения) и др. не всегда точно отражают суть и причины происходящих изменений, поэтому появляется необходимость быстрого (в режиме реального времени) получения и анализа вычисляемых интегральных физиологических параметров. Рассмотрен вопрос о минимальном наборе отслеживаемых параметров дающих полное представление о текущем состоянии пациента и его потребности в анестезиологическом пособии. Показано, что для наиболее эффективной оценки состояния пациента необходимо контролировать параметры центральной и периферической гемодинамики, транспорта кислорода, уровня седации с использованием метода слуховых вызванных потенциалов, уровня нейромышечной блокады. Приведена разработанная авторами функциональная схема автоматизированной системы для управления процессом многокомпонентной общей анестезии.

Ключевые слова: система автоматизации, гемодинамические параметры, уровень седации, сердечный индекс, анестезиологическое пособие, слуховые вызванные потенциалы.

MANAGEMENT SYSTEM OF MULTICOMPONENT GENERAL ANESTHESIA IN A GENERAL SURGICAL HOSPITAL

V.M. SOKOLSKY*, I.Z. KITASHVILI**,***, I.Yu. PETROVA***, S.R. SHAMKHALOV**,****, K.Yu. MELNIKOVA****, V.I. VOINOVA**

*LLC Systems, Technologies and Service, Krupskaya Str., 6, Astrakhan, 414000, Russia

**FSBEI "Astrakhan State Medical University", Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

***SAEI AE HE "Astrakhan State University of Architecture and Civil Engineering", Tatishchev Str., 18, Astrakhan, 414056, Russia

****SBIHP AO "Alexandro-Mariinsk Regional Clinical Hospital", Tatishchev Str., 2, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: kitiashvili@mail.ru

Abstract. The article provides an analysis of modern automation systems for the process of multicomponent general anesthesia, analyzes the principles of their work and controlled parameters. Safety standards in modern anesthesiology include mandatory monitoring of the basic vital functions of the body. The traditionally analyzed hemodynamic parameters (blood pressure, heart rate, minute volume of blood circulation), etc. don't always accurately reflect the essence and causes of the changes. There is a need for quick (in real time) obtaining and analysis of calculated integral physiological parameters. The authors examined the question of the minimum set of monitored parameters giving a complete picture of the current condition of the patient and his need for anesthetic benefits. It was shown that for the most effective assessment of the patient's condition, it is necessary to control the parameters of central and peripheral hemodynamics, oxygen transport, sedation using the method of auditory evoked potentials, and the level of neuromuscular blockade. The functional diagram of an automated system developed by the authors for controlling the process of multicomponent general anesthesia is presented.

Keywords: automation system, hemodynamic parameters, sedation level, cardiac index, anesthetic aid, auditory evoked potentials.

Введение. Стремительное развитие современных информационно – измерительных и управляющих систем затрагивает практически все сферы деятельности человека, включая медицину. В мировой практике отмечается ежегодный неуклонный рост числа хирургических операций с применением многокомпонентной общей анестезии (МОА). На сегодняшний день большинство длительных хирургических вмешательств осуществляется с использовани-

ем МОА, являющейся самой безопасной для пациента, но при этом самой сложной в реализации. Следствием сложности проведения процесса МОА, его большой длительности и напряженности, являются врачебные ошибки, приводящие к возникновению тяжелых осложнений, а иногда и к смерти пациента. Основными причинами врачебных ошибок (76%) являются невнимательность, усталость и недостаточный опыт.

Стандарты безопасности в современной анестезиологии включают в себя обязательный мониторинг основных жизненно важных функций организма. Традиционно анализируемые параметры гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений, минутный объем кровообращения) и др. не всегда точно отражают суть и причины происходящих изменений, поэтому появляется необходимость быстрого (в режиме реального времени) получения и анализа вычисляемых интегральных физиологических параметров. Во время проведения анестезии врач оказывается перед необходимостью анализа больших массивов быстро меняющейся информации о текущем состоянии пациента. От правильности принятого анестезиологом решения зависит не только благополучный исход анестезии и оперативного вмешательства, но и жизнь пациента.

Для сокращения числа анестезиологических ошибок, снижения информационной и интеллектуальной нагрузки на врача целесообразно использование различных систем автоматизации процесса анестезии. В медицинской сфере в последние годы в разнообразных целях используются роботы. Одни проводят хирургические операции и общую анестезию, как известный на весь мир *DaVinci*, другие просто работают санитарями и помогают мед. сестрам, как гуманоид *MKR-003*.

Рассмотрим историю появления современных систем поддержания процесса общей анестезии.

Первой автоматизацией процесса анестезии можно считать появление на рынке системы поддержания целевой контролируемой инфузии (*target-controlled infusion TCI1996*) для пропофола. Целевая управляемая система введения «*Diprifusor*» была разработана для введения пропофола по целевой концентрации [1]. На основании фармакокинетических параметров пропофола с помощью компьютерного моделирования была получена математическая модель, связывающая скорость инфузии с концентрацией пропофола в крови. Вначале это был отдельный аппаратно-программный комплекс, затем модуль «*Diprifusor*» был сопряжен с инфузионным насосом. Сейчас многие инфузионные насосы опционально имеют возможность вводить препарат по целевой концентрации. Точность поддержания целевой концентрации варьируется и по разным оценкам составляет от 5 до 15%. Сейчас технология *TCI* стала частью рутинных анестезиологических методик для практикующего врача [14].

Устройство седации *SEDASYS®-Computer-Assisted* разработано *Ethicon Endo-Surgery, Inc.*, подразделение группы компаний «Джонсон & Джонсон» [5,11]. Система *SEDASYS* является автоматизированной системой персонализированной доставки пропофола с мониторингом состояния пациента. Система включает в себя стандартные мониторы *ASA* с возможностью контроля CO_2 в конце выдоха. Устройство позиционировалось как инструмент для обеспечения анестезии посредством внутривенного

введения 10мг/мл пропофола в гастроэнтерологии, при эндоскопических процедурах и в проктологии при колоноскопии. *SEDASYS* не обеспечивает глубокой седации или общей анестезии. Система предназначена исключительно для поддержания минимального или умеренного седативного эффекта. *SEDASYS* не может использоваться для пациентов с тяжелыми системными заболеваниями (*ASA3*), которые представляют собой постоянную угрозу для жизни (*ASA4*), т.е. имеют серьезные медицинские проблемы, патологическое ожирение, затрудненное дыхание или апноэ во время сна.

Дозировка и соответственно скорость инфузии рассчитывается на основании фармакокинетических алгоритмов. *SEDASYS* использует первоначальную дозу пропофола (обычно 30-50 мг и меньшую дозу для пожилых пациентов) в течение 3 минут, а затем начинается поддерживающая инфузия пропофола с заранее запрограммированной скоростью (как правило, 50 мкг/кг/мин). Если мониторы обнаруживают признаки чрезмерной седации: падение насыщения кислорода, депрессия частоты дыхания, то инфузия пропофола автоматически прекращается. Кроме того, через определенные промежутки времени система разговаривает с пациентом: просит пациента сжать выносной датчик давления, выполненный в виде груши. Если пациент не реагирует и не сдавливает датчик, делается заключение о высокой текущей степени седации и инфузия пропофола прекращается.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration FDA*) в мае 2013 года разрешило к применению данное устройство [8].

Однако из-за острого конфликта с профсоюзом анестезиологов [6] (угроза массовых сокращений и уменьшения зарплат врачей анестезиологов – самых высокооплачиваемых врачей в США) и весьма ограниченного спектра применения, данное устройство не удержалось на рынке, и 14 марта 2016 года *Johnson&Johnson* заявила о прекращении продаж своей автоматизированной системы седации.

Перейдем к рассмотрению следующей системы автоматизации анестезии с более высоким функционалом. Система создана исследователями из Университета МакГилла в Монреале, получила название «*McSleepy*», способна решать какой анестетик и в каком количестве необходимо ввести пациенту [8,9]. «*McSleepy*» была использована в больнице Монреала для автоматизации процесса анестезии во время операции по удалению простаты, проводимой роботом *DaVinci* [4]. В данной операции были задействованы два специальных робота: робот-анестезиолог «*McSleepy*» и робот-хирург «*DaVinci*». Конечно, они управлялись и контролировались настоящими врачами. Но уникальность операции заключалась в том, что все врачи находились за мониторами, а над пациентом в операционной трудились только роботы.

Система «*McSleepy*» использует для расчета управляющего воздействия три параметра - глубину гипноза (посредством анализа электроэнцефалограммы), уровень интраоперационной ноцицепции (измеряется монитором *Analgoscore TM*), уровень мышечной релаксации (измеряется монитором *Phonomyography TM*). Степень интраоперационной ноцицепции (интегральный показатель боли) выводится на дисплее монитора *Analgoscore TM* в виде показателя с диапазоном изменения от -9 (глубокая анальгезия) до 9 (поверхностная анальгезия) с шагом 1. *Analgoscore TM* производит оценку интраоперационной ноцицепции на основании анализа среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в системе «*McSleepy*», а затем эта оценка используется для дозирования анальгетика ремифентанила.

Используя эти три параметра и собственные алгоритмы, автоматизированная система «*McSleepy*» намного быстрее и точнее, чем человек вычисляет потребность пациента в анестезиологическом пособии, которое вводится пациенту с помощью инфузионных дозаторов, управляемых компьютером с установленной программой «*McSleepy*». Простой и понятный, по словам создателей, интерфейс программы позволяет врачу-анестезиологу полностью контролировать процесс на экране компьютера.

Следующая система автоматизации процесса общей анестезии, на которую следует обратить внимание, это *IControl-RP* робот для анестезии [10]. Рассмотрим работу данного робота. В последние годы были достигнуты значительные успехи в автоматизированной доставке внутривенного анестетика – пропофола и наркотика – ремифентанила. Именно эти препараты были использованы для управления процессом анестезии в рассмотренной ранее системе «*McSleepy*».

Совместное применение этих препаратов вызывает *тотальную внутривенную анестезию* (ТВВА) (*Total Intravenous Anesthesia – TIVA*). *TIVA* представляет собой метод анестезии, используемый как альтернатива применения ингаляционных анестетиков, таких как севофлуран и закись азота. Анестезиологи используют тотальную внутривенную анестезию путем регулирования скорости потока двух отдельных инфузионных насосов, используемых для ввода пропофола и ремифентанила. *IControl-RP* относится к замкнутым системам, которые использует собственные алгоритмы расчета скорости ввода для двух препаратов ремифентанила и пропофола на основании данных об уровне седации, полученных с помощью монитора *NeuroSENSE*, содержания кислорода в крови, кровяного давления, частоты дыхания и сердечных сокращений.

Сравнение функциональных возможностей существующих систем и постановка задачи исследования. В табл. приведен полный перечень параметров, необходимых для оценки состояния пациента и формирования оптимального управляющего воздействия по каждому из используемых во время

анестезии препаратов: К – параметры, которые визуально контролируются врачом, У – параметры, которые учитываются при формировании управляющих воздействий. Управляющими воздействиями являются вид препарата и скорость его введения.

Таблица

Сравнение функциональных возможностей существующих и предлагаемой системногокомпонентной общей анестезии

Параметр	Наименование параметра	Тип параметра	Система « <i>FM Controller</i> »	Система « <i>McSleepy</i> »	<i>IControl-RP</i>	Предлагаемая система
<i>DIA, SYS, APP</i>	Артериальное давление диастолическое, систолическое, пульсовое	измеряемый	К	К	У	У
<i>MAP</i>	Артериальное давление среднее	измеряемый		К	У	У
<i>RR, PR</i>	Частота дыхания, частота пульса	измеряемый	К	К	У	У
<i>HR</i>	Частота сердечных сокращений	измеряемый	К	К	У	У
<i>NB</i>	Нейромышечная блокада	измеряемый		У		У
<i>BIS</i>	биспектральный индекс	измеряемый		У	У	
<i>AEP</i>	Слуховые вызванные потенциалы	измеряемый				У
<i>SpO₂</i>	Сатурация кислорода	измеряемый	К	К	К	У
<i>T</i>	Температура	измеряемый	К	К	К	К
<i>EF</i>	Фракция выброса	расчетный				К
<i>CO</i>	сердечный выброс	расчетный				К
<i>IPV R</i>	Индекс периферического сосудистого сопротивления	расчетный				К
<i>CI</i>	Сердечный индекс	расчетный				У
<i>SV</i>	Ударный объем	расчетный				К
<i>EDV</i>	Конечно-диастолический объем	расчетный				К
<i>ESV</i>	Конечно-систолический объем	расчетный				К
<i>CaO₂</i>	Содержание O ₂ в артериальной крови	расчетный				У
<i>Kj</i>	Концентрация препарата в крови	расчетный	У			У
<i>PRO F</i>	Профиль препарата	табличный	У			У
<i>IPP</i>	Интегральный показатель боли	расчетный		У		У

Как следует из анализа таблицы система «*FM Controller*» позволяет визуально контролировать 8 измеряемых параметров, и только два параметра (концентрация и профиль препарата) учитываются при формировании управляющих воздействий. Сис-

тема управляет скоростью ввода одного препарата. Система «McSleepy» контролирует 9 параметров, но управляющее воздействие формирует на основе трех параметров (уровень нейромышечной блокады, биспектральный индекс и интегральный показатель боли). Система управляет скоростью ввода трех препаратов. Система IControl-RP контролирует 10 параметров, но учитывает для расчета скоростей инфузии двух препаратов уже 9 параметров (артериальное давление диастолическое, систолическое, пульсовое среднее, частота дыхания, частота пульса, частота сердечных сокращений, биспектральный индекс, сатурация кислорода).

Для управления *анестезиологическим пособием* (АП) следует использовать максимальное количество измеряемых параметров, для которых могут быть определены математические модели (выявлены корреляционные связи) позволяющие вычислить потребность пациента в АП в зависимости от текущих измеряемых величин. Чем больше параметров состояния пациента будет учтено при формировании управляющего воздействия, тем точнее может быть определены вид и скорость ввода используемого АП. Таким образом, необходимо определить полный набор отслеживаемых параметров, дающих представление о текущем состоянии пациента, для расчета оптимального объема многокомпонентного АП.

Необходимость мониторинга параметров центральной гемодинамики и транспорта кислорода. Далее, проанализировав работу современных автоматизированных систем, работающих по «замкнутому циклу», рассмотрим критерии, на основании которых системы формируют управляющее воздействие. Проведем исследование достаточности набора анализируемых параметров для получения возможности формирования оптимального управляющего воздействия по каждому из используемых во время анестезии препаратов. Сформулируем критерии формирования персонализированной системы обеспечения процесса многокомпонентной общей анестезии, поднимающей уровень безопасности пациента на качественно новый уровень.

Известно, что полное представление о состоянии системы кровообращения пациента, можно получить, зная параметры не только периферической, но и центральной гемодинамики. Поэтому необходима такая методика представления этих параметров, которая давала бы возможность максимально быстрого их анализа. При этом, как уже говорилось, первичные параметры как периферической (ЧСС, АД), так и центральной гемодинамики (СИ) не являются достаточно информативными для точной диагностики клинической ситуации. В 1994 г. *B. Sramek* предложил оригинальный способ графического представления интегральных параметров центральной и периферической гемодинамики [12,13]. *Sramek* исходил из того, что состояние гемодинамики пациента в целом, *системный гемодинамический статус* (СГС), определяется в основном двумя инте-

гральными параметрами – *средним артериальным давлением* (АДср) для периферической гемодинамики и *сердечным индексом* (СИ) для центральной гемодинамики. Вследствие этого, СГС может быть графически легко представлен одной точкой в двухкоординатной системе «давление- кровотоков». Однако, гемодинамика и ее изменения не существуют сами по себе. Они являются отражением потребностей тканей и органов в доставке кислорода. Поэтому данных гемодинамики, при всей ее важности, недостаточно для оценки состояния организма пациента. Учитывая это, Сокологорский С.В. [2] предложил совместить на одном графике параметры гемодинамики и транспорта кислорода. Одним из наиболее важных показателей последнего является *индекс доставки кислорода* (DO_2I), дающий представление о том, какое количество кислорода доставляется к органам и тканям в единицу времени.

Известно, что индекс доставки кислорода определяется формулой: $DO_2I = CaO_2 \times CI$ (1)

где: CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови, CI – сердечный индекс:

$$CaO_2 = (1.39 \times Hb \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0.0031) \quad (2)$$

где: 1.39 – индекс Гюфнера (*Gyufner constant*) – количество мл кислорода, связываемое 1 граммом гемоглобина; Hb – содержание гемоглобина в крови; SaO_2 – сатурация артериальной крови; PaO_2 – парциальное давление кислорода в плазме крови; 0.0031 – коэффициент растворимости кислорода в плазме крови.

Исходя из вышеизложенного, следует, что для оценки текущего состояния пациента необходимо дополнительно контролировать СИ и DO_2I .

Управляющее воздействие следует формировать с учетом данных центральной и периферической гемодинамики, транспорта кислорода, уровня седации, степени интраоперационной ноцицепции, уровня анальгезии и нейромышечной блокады. Весь комплекс информации о состоянии пациента предоставляется врачу в максимально простой графической форме, все это способствует улучшению качества процесса МОА, снижению количества врачебных ошибок.

Для решения поставленной задачи авторами разработаны:

1. Математические модели: модель изменения концентрации препаратов в крови в процессе МОА, позволяющая комплексно учесть процессы их внутривенного введения, разрушения и выведения, с учетом эффектов запаздывания реакций организма на изменения концентраций препаратов; модель управления физиологическими параметрами пациента путем изменения скорости введения этих препаратов с учетом матриц чувствительности параметров пациента к концентрациям препаратов.

2. Разработаны метод и алгоритм адаптивного управления динамикой внутривенного введения анестезиологического пособия, отличающиеся от известных возможностью управления интенсивностями ввода четырех компонентов общей анестезии:

анальгетика, мышечного релаксанта, анестетика и гипнотика, на основе анализа данных гемодинамики, транспорта кислорода, состояния автономной нервной системы (АНС), уровня седации, степени интраоперационной ноцицепции, уровня анальгезии и нейромышечной блокады.

Функциональная схема управления процессом многокомпонентной анестезии. Функциональная схема реализации метода управления процессом многокомпонентной анестезии представлена на рис. Произведем декомпозицию решаемой задачи управления, разделив ее на несколько более простых, функциональных задач, реализуемых в модулях системы. Начнем с анализа имеющейся информации о пациенте. До начала операции врачом анестезиологом в систему заносятся следующие данные: антропометрические показатели; результаты общего анализа крови, биохимические показатели сыворотки крови. Модуль (9) выполняет функционал прикроватного монитора, монитора контроля уровня седации посредством анализа слуховых вызванных потенциалов (СВП), монитора контроля уровня нейромышечной блокады, монитора контроля состояния АНС. К модулю (9) подключены датчики ЭЭГ и наушники (2) для измерения уровня седации; электроды ЭКГ, манжета, датчик пульсоксиметрии и температуры (3), для вычисления параметров ЭКГ, АНС, давления, температуры, содержания кислорода в крови; акселерометр и электроды стимуляции (4) для измерения уровня нейромышечной блокады.



Рис. Функциональная схема реализации метода управления процессом многокомпонентной анестезии

Модуль (9) на основании полученных данных производит расчет параметров центральной гемодинамики (СИ), периферической гемодинамики (DIA, SYS, MAP, T) транспорта кислорода (SPO₂, DO₂I), уров-

ня седации (AAI), степени интраоперационной ноцицепции (интегральный показатель боли ИПР), состояния АНС, и нейромышечной блокады (НМБ). Функционально используемые препараты разбиты на четыре группы: гипнотики, анальгетики, анестетики и релаксанты. Далее для проведения анестезии анестезиолог производит выбор необходимых препаратов из каждой группы. Работа модуля (16) начинается после анализа выбранных препаратов. Первый этап расчета производится исходя из антропометрических данных пациента и фармакокинетических характеристиках выбранных препаратов в зависимости от продолжительности и объема оперативного вмешательства, исходя из желаемой концентрации препарата в крови. Далее регулирование будет происходить по данным мониторинга (без учета антропометрических данных и фармакокинетических характеристик) с использованием целевых критериев оптимальности, которые рассчитываются в модуле (16). Используя результаты измерений в модуле 15, производится расчет следующих величин: сердечного индекса (CI), сердечного выброса (CO), фракции выброса (EF), ударного индекса (SI), индекса доставки кислорода (DO₂I), ударного объема (SV), индекса работы левого желудочка (ILV), минутного объема кровообращения (MV), индекса периферического сосудистого сопротивления (IPVR). Затем производится построение мультисистемной интегральной номограммы (МИН) [14]. Для построения МИН необходимо рассчитать индекс доставки кислорода воспользовавшись формулами 1 и 2, найти положение точки системного гемодинамического статуса (ТСГС) на основании имеющихся данных о CI и CaO₂.

Исходя из текущего положения ТСГС и результатов расчета целевых критериев оптимальности (16), производим корректировку рассчитанных ранее управляющих воздействий скоростей инфузии четырех препаратов. Скорость введения анестетика и гипнотика регулируется на основании данных о текущей глубине седации, анальгетик дозируется исходя из текущего значения интегрального показателя боли ИПР, состояние АНС, текущих параметров гемодинамики, скорость ввода релаксанта определяется данными уровня НМБ.

Вывод. Определен полный набор отслеживаемых и расчетных параметров, дающих представление о текущем состоянии пациента, для определения оптимального объема многокомпонентного АП.

Управляющее воздействие следует формировать с учетом данных центральной и периферической гемодинамики, транспорта кислорода, уровня

объема многокомпонентного АП.

седации, степени интраоперационной ноцицепции, состояния АНС, уровня анальгезии и нейромышечной блокады. Весь комплекс информации о состоянии пациента предоставляется врачу в максимально простой графической форме – мультисистемной интегральной номограммы.

Разработана функциональная схема управления процессом многокомпонентной анестезии, которая включает следующие модули: модуль измерения и расчета параметров гемодинамики, транспорта кислорода, степени седации, интраоперационной ноцицепции, состояния АНС, модуль анализа текущих показателей и построения мультисистемной интегральной номограммы, модуль расчета анестезиологического пособия, четыре модуля для расчета скорости ввода анестезиологических препаратов, модуль анализа критических ситуаций.

Литература / References

1. Бунятян А.А., Флеров Е.В., Стамов В.И., Толмачев К.М. Тотальная внутривенная анестезия пропофолом (диприваном) по целевой концентрации // Вестн. интенс. терап. 1999. №1. С. 3–11 / Bunyatyan AA, Flerov EV, Stamov VI, Tolmachev KM. Total'naya vnutrivennaya anesteziya propofolom (diprivanom) po tselevoiy kontsentratsii [Total intravenous anesthesia with propofol (Diprivan) at target concentration]. Vestn. intens. terap. 1999;1:3-11. Russian.
2. Сокологорский С.В. Способ графического представления интегральных параметров гемодинамики и транспорта кислорода // Вестник интенсивной терапии. 2001. №1. С. 3–12 / Sokologorskiy SV. Sposob graficheskogo predstavleniya integral'nykh parametrov gemodinamiki i transporta kisloroda [Method of graphic representation of integral parameters of hemodynamics and oxygen transport]. Vestnik intensivnoy terapii. 2001;1:3-12. Russian.
3. Сокольский В.М., Кантемиров В.И. Система управления процессом многокомпонентной общей анестезии на основе измерения текущих физиологических параметров // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 1. / Sokol'skiy VM, Kantemirov VI. Sistema upravleniya protsessom mnogokomponentnoy obshchey anestezii na osnove izmereniya tekushchikh fiziologicheskikh parametrov [Process control system of multicomponent General anesthesia based on the measurement of current physiological parameters]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012;1. Russian.
4. Davinci and mcsleepy team up for a prostatectomy (электронный pecyrc) <https://www.popsci.com/technology/article/2010-10/worlds-first-all-robot-surgery-performed-montreal> (дата обращения 24.06.2018) / Davinci and mcsleepy team up for a prostatectomy [internet]. [cited 2018 Jun 24]. Available from: <https://www.popsci.com/technology/article/2010-10/worlds-first-all-robot-surgery-performed-montreal>.
5. Goudra, Basavana Gouda Singh, Preet Mohinder. SEDASYS, sedation, and the unknown // Journal of Clinical Anesthesia. 2014. Vol. 26, Issue 4. P. 334–336 / Goudra, Basavana Gouda Singh, Preet Mohinder. SEDASYS, sedation, and the unknown. Journal of Clinical Anesthesia. 2014;26(4):334-6.
6. J&J to Stop Selling Automated Sedation System Sedasys. URL: <https://www.wsj.com/articles/j-j-to-stop-selling-automated-sedation-system-sedasy-1457989723> / J&J to Stop Selling Automated Sedation System Sedasys [intertet]. <https://www.wsj.com/articles/j-j-to-stop-selling-automated-sedation-system-sedasy-1457989723>
7. J&J's Ethicon Endo-Surgery wins FDA approval for Sedasys computer-assisted anesthesia device (электронный pecyrc). URL: <https://www.massdevice.com/26314> / J&J's Ethicon Endo-Surgery wins FDA approval for Sedasys computer-assisted anesthesia device [internet]. Available from: <https://www.massdevice.com/26314>.
8. McSleepy: Automated Anesthesia System (электронный pecyrc). URL: https://www.medgadget.com/2008/05/mcsleepy_automated_anesthesia_system.html / McSleepy: Automated Anesthesia System [internet]. Available from: https://www.medgadget.com/2008/05/mcsleepy_automated_anesthesia_system.html
9. McSleepy: New automated anesthesia system gives drugs, monitors patient // OR Manager. 2008. Vol. 24, No. 7. / McSleepy: New automated anesthesia system gives drugs, monitors patient. OR Manager. 2008;24(7).
10. Robotanesthesia—aiin medicine (электронный pecyrc). URL: <https://theanesthesiaconsultant.com/robotanesthesia/> / Robotanesthesia—aiin medicine [internet]. available from: <https://theanesthesiaconsultant.com/robotanesthesia/>.
11. Sedasys Computer-Assisted Personalized Sedation System Clinical User Guide/Operator's Manual (Электронный pecyrc). URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080009c.pdf / Sedasys Computer-Assisted Personalized Sedation System Clinical User Guide/Operator's Manual [internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080009c.pdf (дата обращения 24.06.2018)
12. Sramek B.B. Hemodynamic and Pump-performance Monitoring by Electrical Bioimpedance New Concept // Problems in Respiratory Care. 1989. Vol. 2, № 2. P. 274–290 / Sramek BB. Hemodynamic and Pump-performance Monitoring by Electrical Bioimpedance New Concept. Problems in Respiratory Care. 1989;2(2):274-90.
13. Sramek B.B. Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output // CritCareMed. 1994. Vol. 22, No8. P. 1337–1339 / Sramek BB. Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output. CritCareMed. 1994;22(8):1337-9.
14. Talmage D. Egan; Target-Controlled Drug Delivery: Progress toward an Intravenous “Vaporizer” and Automated Anesthetic Administration // Anesthesiology. 2003. Vol. 99, No 5. P. 1214–1219 / Talmage D. Egan; Target-Controlled Drug Delivery: Progress toward an Intravenous “Vaporizer” and Automated Anesthetic Administration. Anesthesiology. 2003;99(5):1214-9.

Библиографическая ссылка:

Сокольский В.М., Китиашвили И.З., Петрова И.Ю., Шамхалов С.Р., Мельникова К.Ю., Войнова В.И. Система управления многокомпонентной общей анестезии в общехирургическом стационаре // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 37–42. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16486.

Bibliographic reference:

Sokol'skiy VM, Kitiashvili IZ, Petrova IYu, Shamkhalov SR, Mel'nikova KYu, Voynova VI. Sistema upravleniya mnogo-komponentnoy obshchey anestezii v obshchekhirurgicheskom stacionare [Management system of multicomponent general anesthesia in a general surgical hospital]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:37-42. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16486. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 615.322

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16358

**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЗОЛОТАРНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО
(ЗОЛОТАЯ РОЗГА – *SOLIDATO VIRGAUREA (CANADENSIS)*, СЕМЕЙСТВО РОЗОЦВЕТНЫХ)**

А.А. ХАДАРЦЕВ^{**}, Г.Т. СУХИХ^{***}, В.В. ПЛАТОНОВ^{*}, И.В. ДУНАЕВА^{**}, М.В. ВОЛОЧАЕВА^{***}

^{*} ООО «Террапроминвест», ул.Переконская, д. 5б, Тула, 300045, Россия

^{**} ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д.128, Тула, 300028, Россия

^{***} ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д. 4, Москва, 109004, Россия

Аннотация. Впервые выполнено подробное исследование химического состава этанольного экстракта золотарника лекарственного канадского методом хромато-масс-спектрометрии и рентгено-флуоресцентного анализов. В этанольном экстракте идентифицировано 87 соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, структурно-групповой состав, согласно последнему в нём (мас. % от экстракта) 43,24 – стероидных соединений; 19,88 – спиртов; 15,11 – углеводов; 8,16 – карбоновых кислот; 3,71; 1,83; 4,08; 0,25 и 1,64 – альдегидов, кетонов, эфиров, фенолов, соответственно гетероциклических производных фурана, бензофурана, аминов. Среди стероидных соединений доминируют: *Lup-20 (29)-en-3-ol, acetate (3,β); Betulin, Lupeol, trifluoroacetat, 9,19 – cyclolanostan-3-ol, 24-methylene-(3,β); Betulin aldehyde, α-Amyrin, 24-Noroleana-3,12-diene, 9,19-cycloergost-24(28)-cn-3-ol, 4,14 -dimethyl-acetat, Cholesterol, Vitamin E, Drim-7-en-11-Ol*. Карбоновые кислоты на 73,2 (мас. % от суммы кислот) представлены – *Hexadecanoic acid* и *14,63 -9-Eicosenoic acid*. В составе углеводов значительна доля терпенов (*α-cubebene, α- и β-copaene, Isoledene*), циклоалканов, n-алканов от C₉ до C₃₅, для эфиров характерно участие в их образовании уксусной, адипиновой, фталевой и серной кислот; спирты – от C₉ до C₃₀ достаточно сложного строения.

Ключевые слова: золотарник лекарственный, хромато-масс-спектрометрия, рентгено-флуоресцентный анализ.

CHEMICAL COMPOSITION GOLDEN ROSGA (*SOLIDATO VIRGAUREA (CANADENSIS)*, FAMILY OF ROSECOURS)

A.A. KHADARTSEV^{**}, G.T. SUKHIKH^{***}, V.V. PLATONOV^{*}, I.V. DUNAeva^{**}, M.V. VOLOCHAEVA^{***}

^{*} LLC Terraprominvest, Perekopskaya St., 5b, Tula, 300045, Russia

^{**} FSBEI HPE “Tula State University”, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

^{***} FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I.Kulakov”, Oparin Str., 4, Moscow, 109004, Russia

Abstract. For the first time, a detailed study was carried out of the chemical composition of the ethanol extract of Canadian goldenrod by chromatography-mass spectrometry and X-ray fluorescence analyzes. In the ethanol extract, 87 compounds were identified for which the quantitative content was determined, mass spectra and structural formulas, structural group composition were obtained, according to the latter (wt.% of the extract) 43.24 - steroid compounds; 19.88 - alcohols; 15.11 - hydrocarbons; 8.16 - carboxylic acids; 3.71; 1.83; 4.08; 0.25 and 1.64 - aldehydes, ketones, esters, phenols, respectively, heterocyclic derivatives of furan, benzofuran, amines. Among steroid compounds dominate *Lup-20 (29)-en-3-ol, acetate (3,β); Betulin, Lupeol, trifluoroacetat, 9,19 – cyclolanostan-3-ol, 24-methylene-(3,β); Betulin aldehyde, α-Amyrin, 24-Noroleana-3,12-diene, 9,19-cycloergost-24(28)-cn-3-ol, 4,14 -dimethyl-acetat, Cholesterol, Vitamin E, Drim-7-en-11-Ol*. Carboxylic acids at 73.2 (wt.% of the total acid) are Hexadecanoic acid and 14.63 -9-Eicosenoic acid. The hydrocarbons contain a significant proportion of terpenes (*α-cubebene, α- and β-copaene, Isoledene*), cycloalkanes, n-alkanes from C₉ to C₃₅; esters are characterized by the participation of acetic, adipic, phthalic and sulfuric acids in their formation; alcohols - from C₉ to C₃₀ of a rather complex structure.

Keywords: medicinal goldenrod, chromato-mass spectrometry, X-ray fluorescence analysis.

Цель исследования – заполнить пробел в сведениях о химическом составе золотарника канадского лекарственного, «золотой розги», который до настоящего времени изучен довольно поверхностно, на примере изучения его методами хромато-масс-

спектрометрии и рентгено-флуоресцентного анализов; определить качественный состав и количественное содержание соединений, рассчитать структурно-групповой состав этанольного экстракта, получить масс-спектры и структурные формулы иден-

тифицированных соединений, оценить фармакологическую активность препаратов с учётом особенностей их химического состава.

Введение. Химический состав золотарника лечебного канадского («золотой розги») изучен довольно поверхностно, поэтому в доступных источниках [1-11] подаётся лишь констатация по содержанию определённых групп действующих веществ: санонины, алкалоиды, флавоноиды, эфирные масла, гликозиды, терпеноиды.

Золотарник обладает болеутоляющим, ранозаживляющим, спазмолитическим действием, применяется для лечения желчнокаменной болезни, холецистита, заболеваний почек и мочевого пузыря, гнойных ран, язв и фурункулов, предстательной железы, мочевыводящих путей, что в первую очередь актуально для пожилых людей; оказывает противобактериальное действие, позволяя использовать его при заболеваниях и нарывах дёсен, их кровотечении, различных бактериальных повреждениях слизистой рта, как вспомогательное средство при цинге, избавлении от сезонной аллергии на амброзию и маргаритки. Противомикробные свойства золотарника нашли своё применение в лечении акне и фурункулёза; подходит для людей с нарушением обменных веществ, приводя их в норму.

Материалы и методы исследования. Сырьём «золотой розги» являются цветущие соцветия, срезаемые в первой неделе августа, высушенные в пучках в защищённом от солнца месте.

Исчерпывающая экстракция сырья осуществлялась этанолом с массовой долей 95% в аппарате Со-склета. Полученный экстракт освобождался от этанола в вакуумном роторном испарителе RE-52AA Rotary Evaporator, остаток взвешивался, после чего выполнялись хромато-масс-спектрометрия и рентгено-флуоресцентный анализы.

Условия анализа: хромато-масс-спектрометрия осуществлялась с использованием газового хроматографа GC-2010, соединённого с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11.

Идентификация и количественное определение содержания соединений проводились при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Рентгено-флуоресцентный анализ концентрированного спиртового раствора экстракта проведён на Shimadzu Energy Dispersive X-ray Fluorescence spectrometer модели EDX-8000.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма спиртового экстракта золотарника лекарственного канадского («золотая розга») приведена на рис. 1.

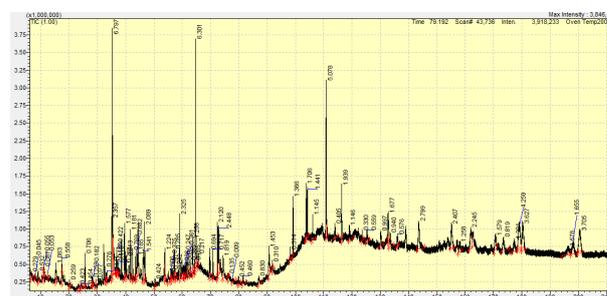


Рис. 1. Хроматограмма

Качественный состав и количественное содержание соединений идентифицированных в этанольном экстракте приведен в табл., результаты которой были использованы для расчёта структурно-группового состава его (табл.).

Таблица

Список соединений

№	Retention time	Area %	Compound Name
1	6.657	0.28	<i>p</i> -Xylene
2	7.905	0.05	Ethanamine, 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-
3	9.058	0.53	Cyclohexanone
4	10.898	0.06	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one
5	11.169	0.09	Furan, 2-pentyl-
6	12.577	0.05	3,6-Nonadien-1-ol, (E,Z)-
7	15.359	1.08	Cyclohexanamine, N-3-butenyl-N-methyl-
8	17.355	0.56	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-
9	20.212	0.26	Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one, 4,6,6-trimethyl-, (1S)-
10	23.322	0.42	Benzofuran, 2,3-dihydro-
11	24.157	0.45	2-Pentene, 3-ethyl-4,4-dimethyl-
12	25.624	0.71	Acetic acid, 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester
13	28.117	0.25	2-Methoxy-4-vinylphenol
14	28.370	0.18	2,4-Decadienal, (E,E)-
15	29.545	0.08	.alpha.-Cubebene
16	32.867	0.28	Bicyclo[2.2.1]heptane, 2-cyclopropylidene-1,7,7-trimethyl-
17	33.332	0.14	.alpha.-Copaene
18	35.071	2.36	.beta.-copaene
19	35.276	6.76	Germacrene D
20	36.563	0.19	(1S,4aR,8aS)-1-Isopropyl-7-methyl-4-methylene-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalene
21	36.754	0.42	isoledene
22	37.041	0.42	Spiro[androst-5-ene-17,1'-cyclobutan]-2'-one, 3-hydroxy-, (3.beta.,17.beta.)-
23	37.375	0.28	Ethyl 6,9,12,15,18-heneicosapentaenoate
24	39.561	1.58	1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]-
25	40.249	0.51	Salvial-4(14)-en-1-one
26	41.694	1.18	2-((2R,4aR)-4a,8-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalen-2-yl)prop-2-en-1-ol
27	42.459	0.77	Isospathulenol
28	43.567	0.88	2-(4a,8-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalen-2-yl)-prop-2-en-1-ol
29	44.084	1.18	Glaucyl alcohol

Продолжение таблицы

№	Retention time	Area %	Compound Name
30	46.206	1.54	(1R,7S,E)-7-Isopropyl-4,10-dimethylenecyclodec-5-enol
31	46.688	2.09	(1R,2R,4S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetricyclo[4.4.0.0 ^{2,7}]decan-4-ol
32	50.327	0.42	1-((1S,3aR,4R,7S,7aS)-4-Hydroxy-7-isopropyl-4-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)ethanone
33	53.818	1.22	6-(p-Tolyl)-2-methyl-2-heptenol, trans-
34	55.043	0.81	Eudesma-4(15),7-dien-1.beta. -ol
35	55.944	0.38	Lanceol, cis
36	56.210	0.30	2-[4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexa-1,3,5-trienyl]cyclohex-1-en-1-carboxaldehyde
37	57.190	0.78	But-3-enal, 2-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-
38	57.730	0.24	9-Eicosyne
39	59.097	2.32	1,1,4,7-Tetramethyldecahydro-1H-cyclopropa[e]azulene-4,7-diol
40	60.403	0.24	Hexadecen-1-ol, trans-9-
41	60.710	0.25	((4aS,8S,8aR)-8-Isopropyl-5-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2-yl)methanol
42	61.078	0.38	2,2,6-Trimethyl-1-(3-methylbuta-1,3-dienyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol
43	61.965	0.36	Dihydro-isosteviol methyl ester
44	62.774	0.39	Ylangenal
45	63.668	1.26	9-Eicosenoic acid, (Z)-
46	64.419	0.26	Alloaromadendrene oxide-(1)
47	64.738	6.30	n-Hexadecanoic acid
48	65.631	0.22	Pentadecanoic acid
49	69.685	0.69	1-Hexadecanol
50	70.806	0.72	Phytol
51	72.452	2.12	1,8,11-Heptadecatriene, (Z,Z)-
52	72.837	2.45	cis-9-Hexadecenal
53	74.397	1.82	Ethyl iso-allocholate
54	76.176	0.14	Heptacos-1-ene
55	77.813	0.01	6.beta.Bicyclo[4.3.0]nonane, 5.beta.-iodomethyl-1.beta.-isopropenyl-4.alpha.,5.alpha.-dimethyl-,
56	79.891	0.45	Adipic acid, butyl tridec-2-yn-1-yl ester
57	81.484	0.46	10s,11s-Himachala-3(12),4-diene
58	87.075	0.83	(E)-3-Methyl-5-((1R,4aR,8aR)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)pent-2-enoic acid
59	90.648	1.45	1-Naphthalenemethanol, 1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2,5,5,8a-tetramethyl-
60	91.844	0.31	(-)-Isolongifolol, acetate
61	98.047	0.31	Heneicosane
62	99.149	1.37	Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester
63	103.755	1.71	Drim-7-en-11-ol
64	104.193	1.44	.alpha.-Santalol
65	106.088	1.15	Pentatriacontane
66	110.857	5.08	1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-(+/-)-
67	114.016	0.40	1-Ethyl-12-oxatetracyclo[5.2.1.1(2,6).1(9,11)]dodecane
68	116.333	1.94	2-methylhexacosane
69	119.018	1.15	Glycerol tricaprilate
70	123.489	0.33	Sulfurous acid, pentadecyl 2-propyl ester
71	125.263	0.56	Androsta-1,4-diene-3,17-dione
72	130.188	1.00	Cholesterol
73	132.745	1.68	Dotriacontane, 1-iodo-
74	133.505	0.94	Vitamin E
75	135.991	0.58	2-(Decanoxyloxy)propane-1,3-diyl dioctanoate
76	143.655	2.80	9,19-Cycloergost-24(28)-en-3-ol, 4,14-dimethyl-, acetate, (3.beta.,4.alpha.,5.alpha.)-
77	155.140	2.41	24-Noroleana-3,12-diene
78	158.071	1.26	Dimethyl(bis[(4,8,8-trimethyldecahydro-1,4-methanoazulen-9-yl)methoxy])silane
79	162.013	2.24	.alpha.-Amyrin
80	170.734	1.58	24-Norursa-3,12-diene
81	173.551	0.82	Lup-20(29)-en-3-one
82	177.384	1.20	Betulinaldehyde
83	179.161	4.26	Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-
84	180.402	3.63	Lupeol, trifluoroacetate
85	196.422	1.58	9,19-Cyclolanostan-3-ol, 24-methylene-, (3.beta.)-
86	198.150	1.66	Naphthalene, decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethylidene)-, (4aR-trans)-
87	200.582	3.71	Betulin

Химический состав органического вещества золотарника лекарственного канадского, согласно данным хромато-масс-спектрометрии определяется наличием следующих групп соединений (масс. % от экстракта): (43,24) стероидные соединения; спирты (19,88); углеводороды (15,11); сложные эфиры (4,08); карбоновые кислоты (8,61); альдегиды (3,71); кетоны (1,83); фенолы (0,25); производные фурана, бензофурана, аминов (1,64).

В составе стероидных соединений доминируют: *Lupeol*, *trifluoroacetat* (8,45); *Betulin* (8,63); *Lup-20(29)-en-3-ol*, *acetat* (9,91); *24-Noroleana-3,12-diene* (5,61); *9,19-Cycloergost-24(28)-en-3-ol*, *4,14-dimethyl-*, *acetat* (6,51), *Drim-7-en-11-ol* (3,98); *Germacrene D* (15,73); *Betulin aldehyd* (2,79); *24-Norursa-3,12-diene* (3,68); *α-Amyrin* (5,21); *Vitamin E* (2,19) (масс от % суммы стероидов). Основу углеводородов составляют n-алканы (от C₉ до C₂₇) – (33,62); циклоалканы (25,15); терпены (*α-cubebene*, *α-u-β-copaene*, *Isolodene*) (19,85), алкены (17,94); алкины (1,59); арены (1,66) (мас. % от суммы углеводородов); карбоновые кислоты, на долю которых приходится (8,61 мас.% от экстракта) на 73,20 и 14,63 (мас. % от карбоновых кислот) представлены *n-Hexadecanoic acid* и *9-Eicosenoic acid*, соответственно. Основу альдегидов представляет *cis-9-Hexadecenal* (66,64) и *But-3-enal*, *2-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-* (21,02) (мас.% от альдегидов).

Состав спиртов весьма сложный: присутствуют предельные 1-*Hexadecanol* (C₁₆), непредельные: *3,6-Nonadien-1-ol*, (*E,Z*), *Hexadecen-1-ol*, *trans-9*, *Glaueryl alcohol*; *1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol*, *2,6,10,15,19,23-hexamethyl-(all-E)-(+/-)-* (C₃₀O) – спирты; производные азулена; *1,1,4,7-Tetramethyl-decahydro-1H-cyclopropa[e]azulene-4,7-diol*; *1H-cyclopropa[e]azulen-7-ol*, *decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-*, [*1ar-(1a.a., 4a.a., 7.β., 7a.β., 7b.α)*]; пергидронафталина. Фенолы представлены лишь одним соединением – *2-Methoxy-4-vinylphenol*.

В образовании сложных эфиров участвуют уксусная, адипиновая, фталиевая и серная кислоты, например: *Acetic acid*, *1,1,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]prept-2-yl ester*; *Adipic acid*, *butyl tridec-2-yn-1-yl ester*; *phthalic acid*, *di(2-propylpentyl) ester*; *sulfurous acid*, *pentadecyl 2-propyl ester*.

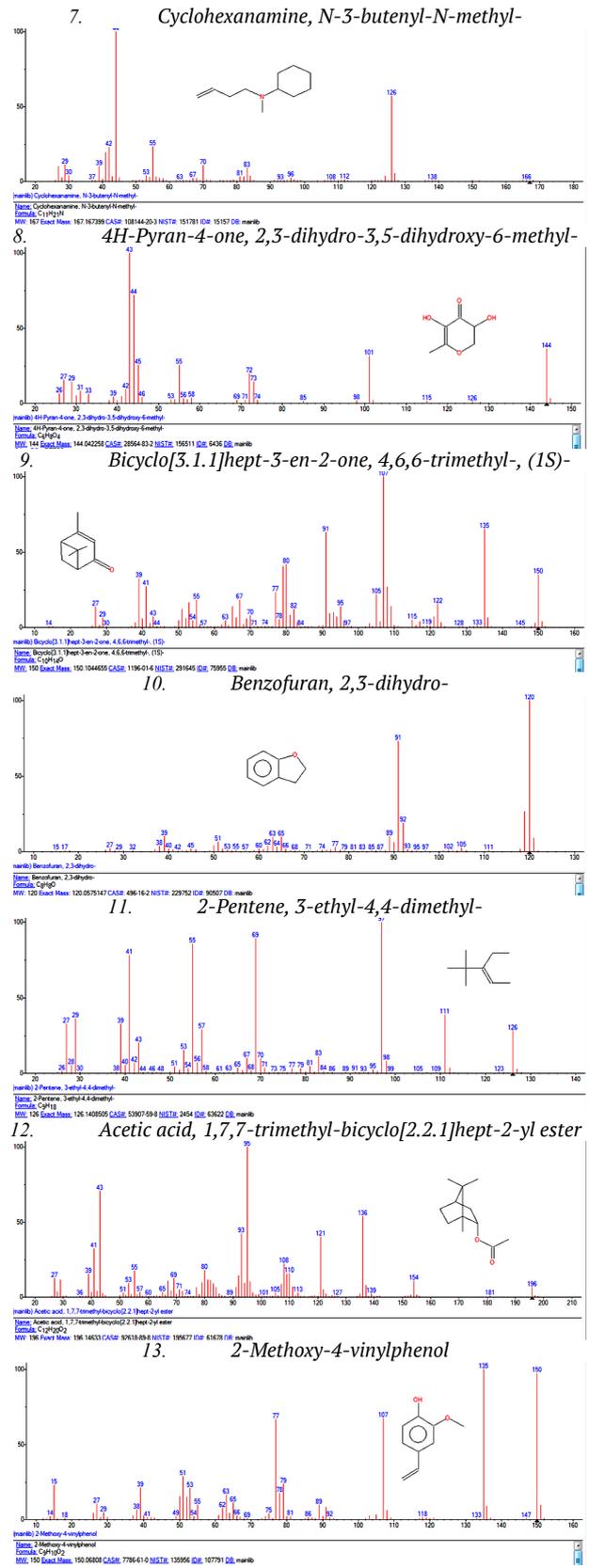
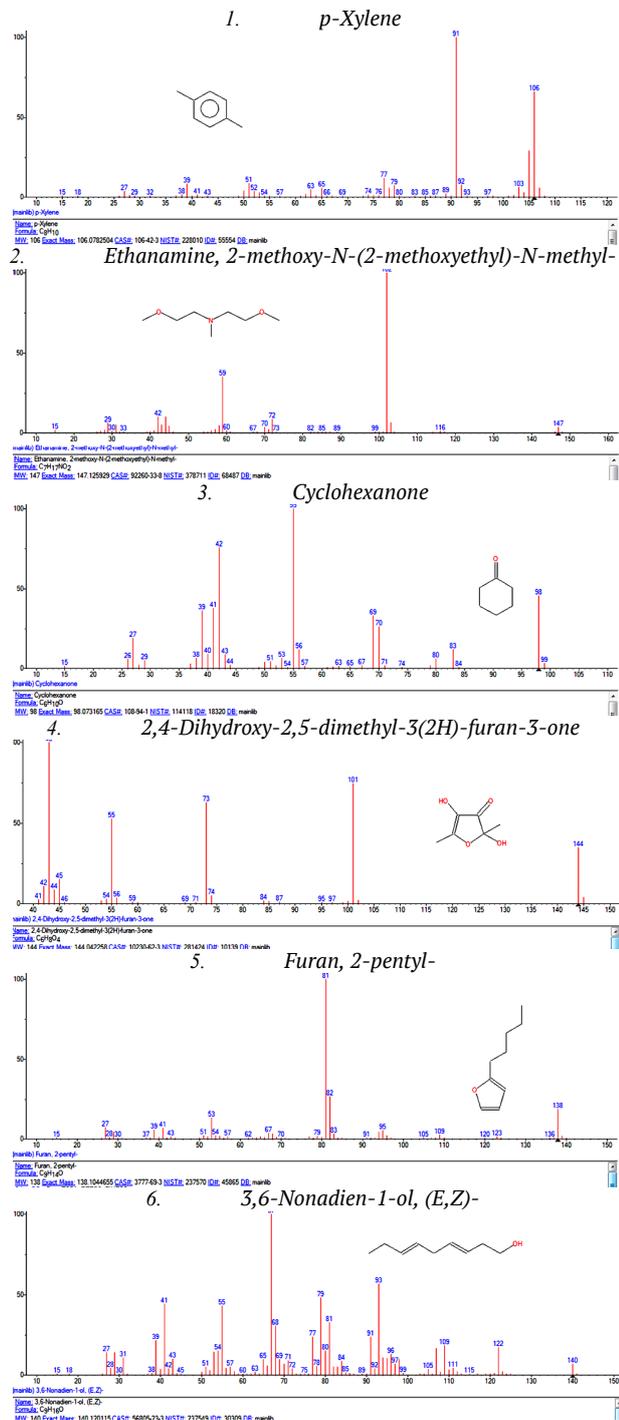
Кроме того, идентифицированы: *Ethanamin*, *2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl*; *Cyclohexanamin*, *N-3-butenyl-N-methyl*, *Furan*, *2-pentyl*, *Benzofuran*, *2,3-dihydro*, составляющие в сумме 1,6,4 % (мас. % от экстракта).

Рентгено-флуоресцентный анализ концентрированного спиртового экстракта золотарника канадского позволил обнаружить медь, никель, кремний, серу, кальций, магний, алюминий, а также палладий.

Анализ результатов хромато-масс-спектрометрии указывает на достаточно сложный вещественный состав золотарника лекарственного канадского, которым можно подтвердить лекарственные свойства его, указанные в литературных источниках [1-11]. В то же время, принимая во внимание наличие в этанольном экс-

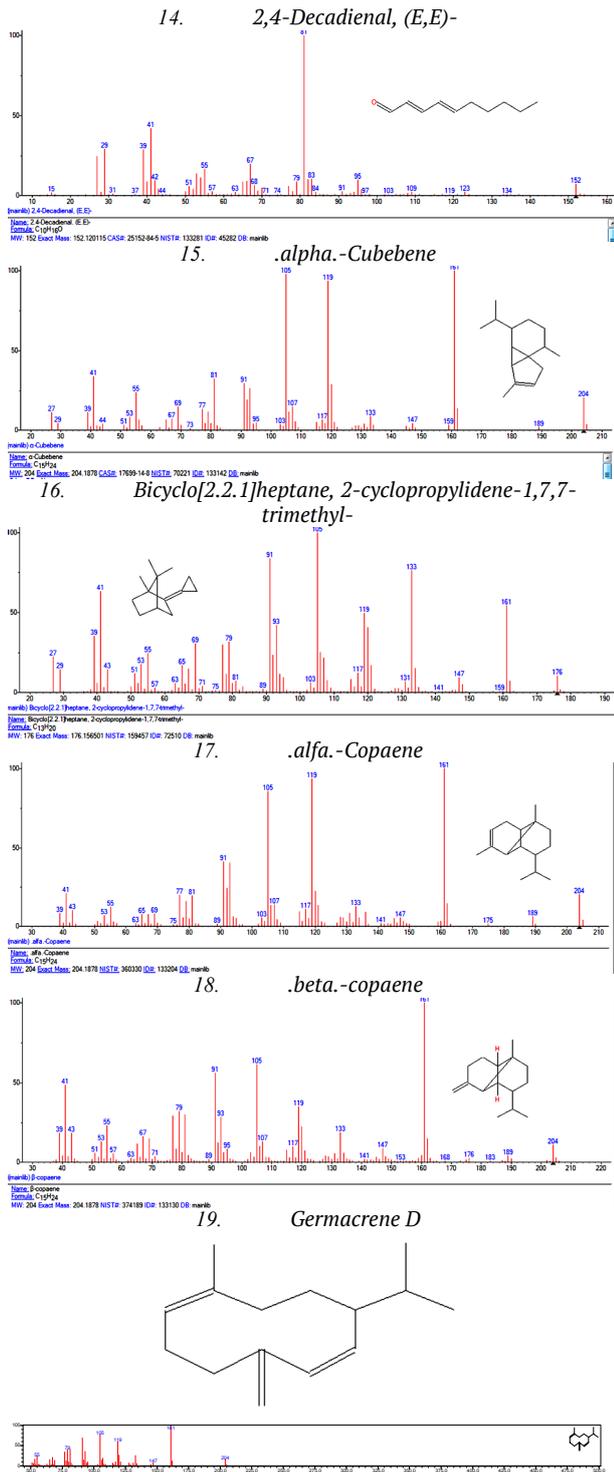
тракте золотарника значительных количеств стероидных соединений, терпенов, азуленов, сложных по структуре спиртов, производных пирана, фурана, аминов позволяет предположить и о возможности применения препаратов на основе золотарника при лечении некоторых видов онкологии, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Структуры идентифицированных соединений приведены на рис. 2.

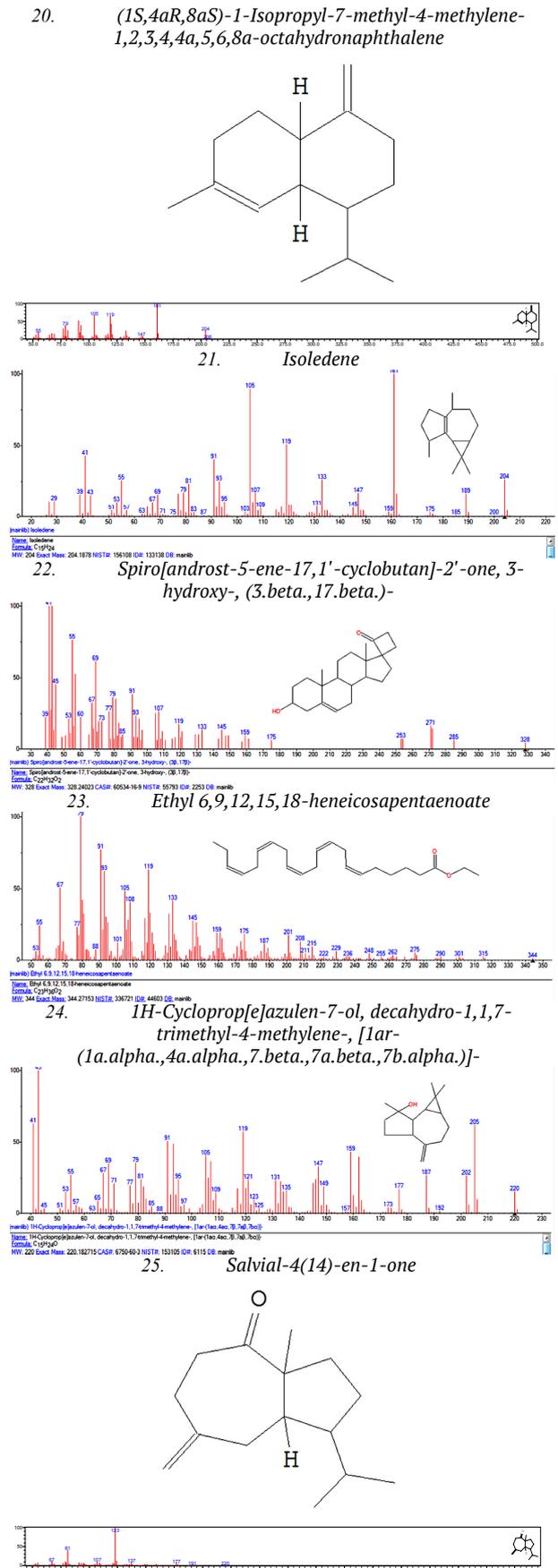


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

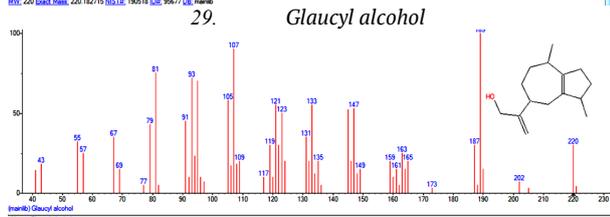
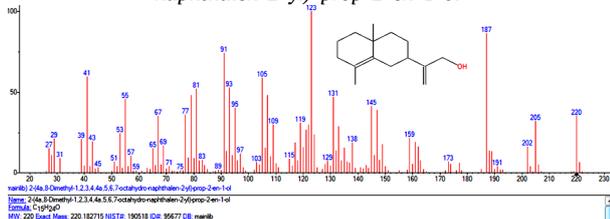
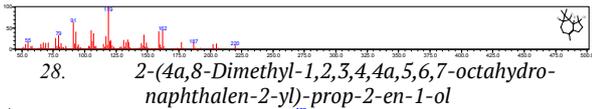
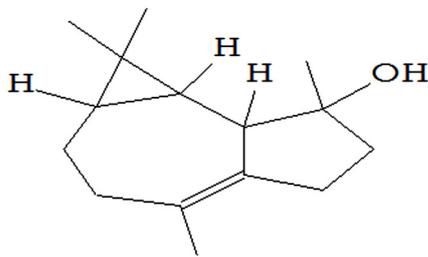
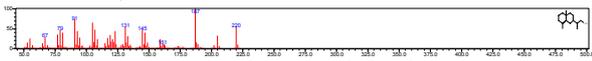
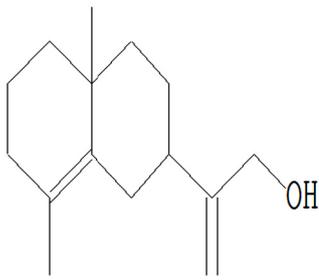


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

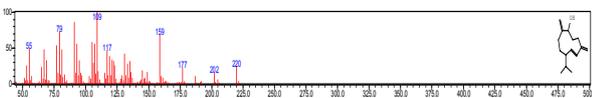
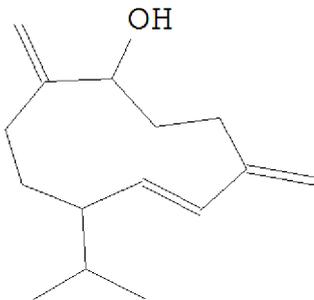


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

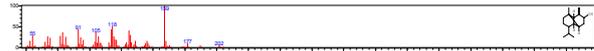
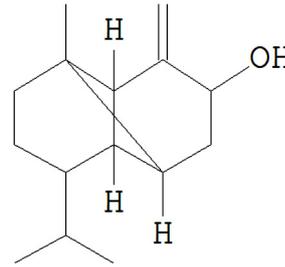
26. 2-((2*R*,4*aR*)-4*a*,8-Dimethyl-1,2,3,4,4*a*,5,6,7-octahydronaphthalen-2-yl)prop-2-en-1-ol



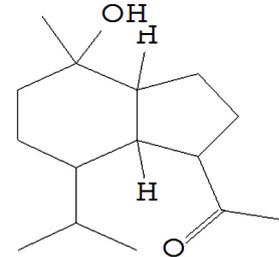
30. (1*R*,7*S*,*E*)-7-Isopropyl-4,10-dimethylenecyclodec-5-enol



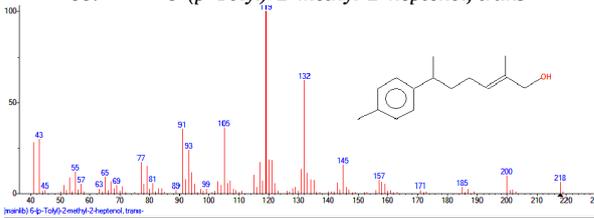
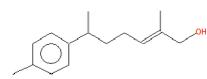
31. (1*R*,2*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetricyclo[4.4.0.0^{2,7}]decan-4-ol



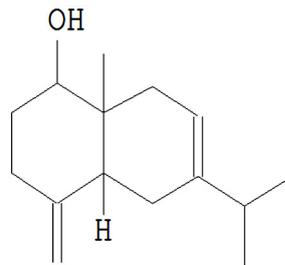
32. 1-((1*S*,3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-4-Hydroxy-7-isopropyl-4-methyloctahydro-1*H*-inden-1-yl)ethanone



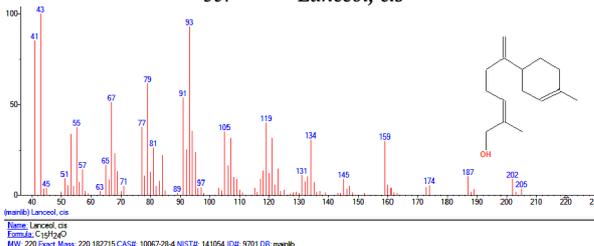
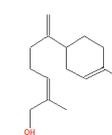
33. 6-(*p*-Tolyl)-2-methyl-2-heptenol, trans-



34. Eudesma-4(15),7-dien-1.β. -ol

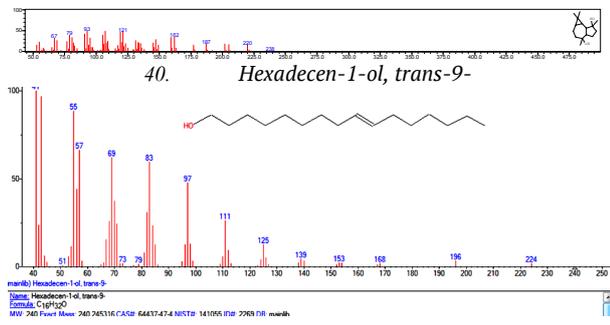
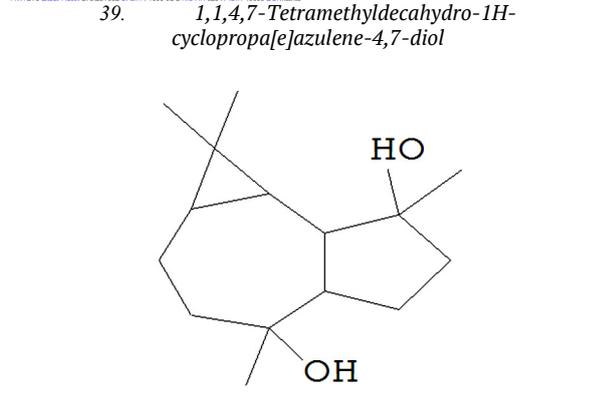
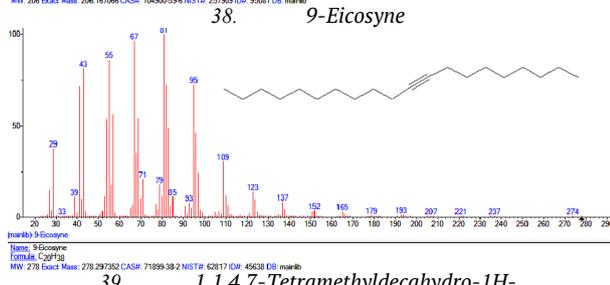
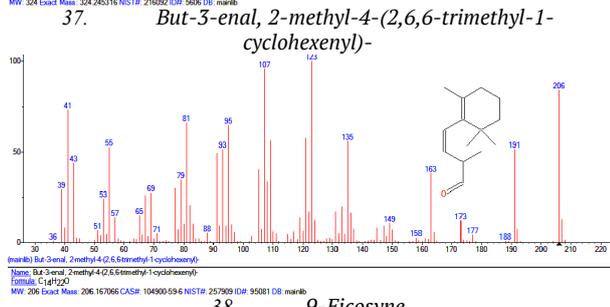
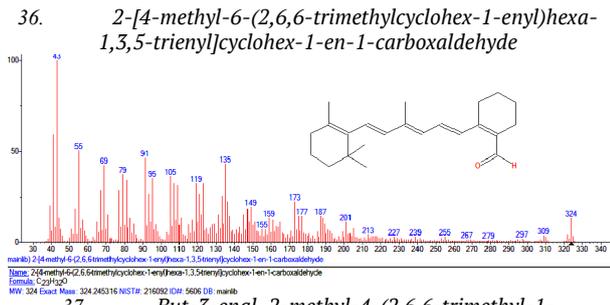


35. Lanceol, cis

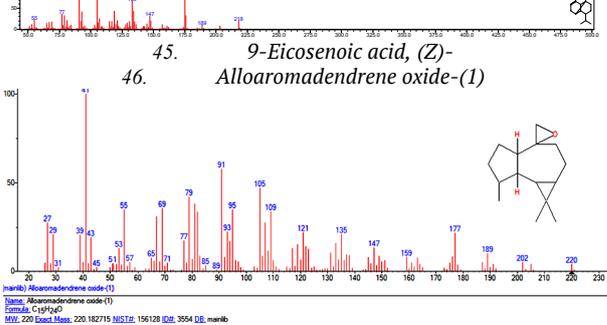
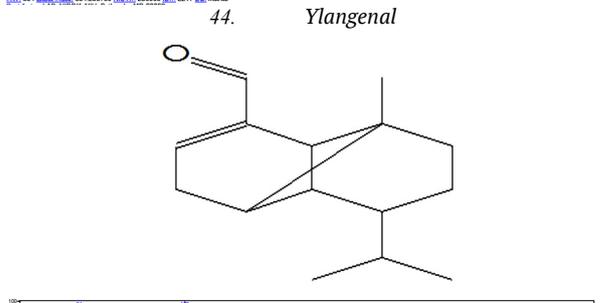
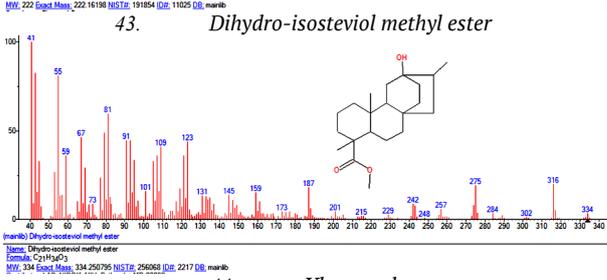
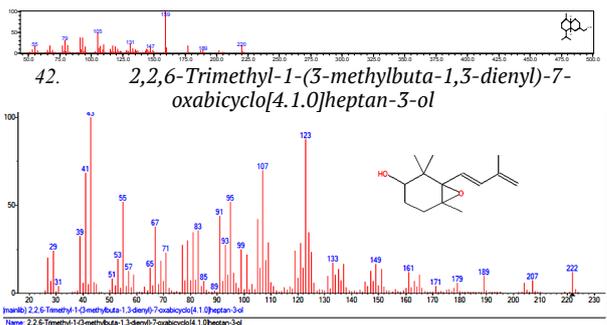
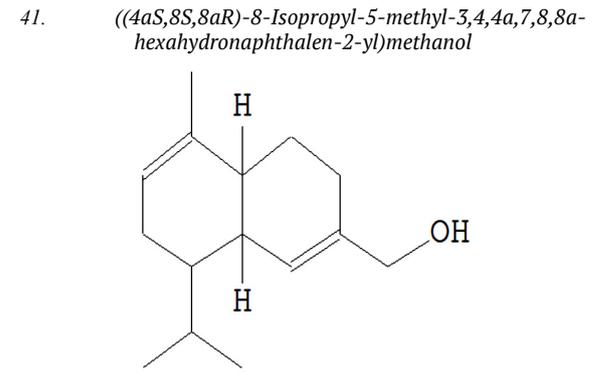


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

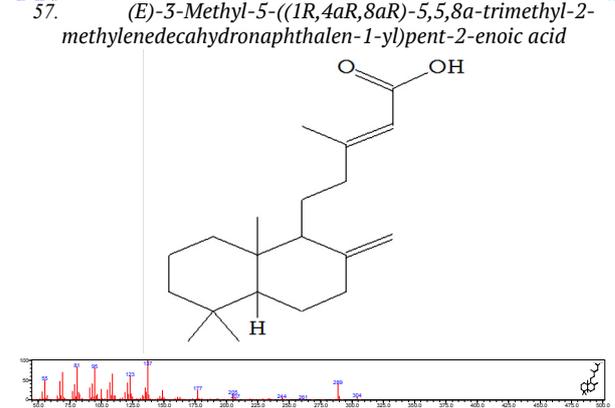
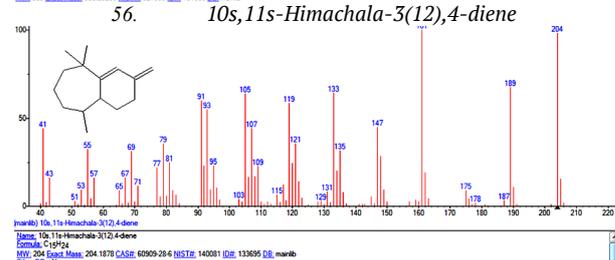
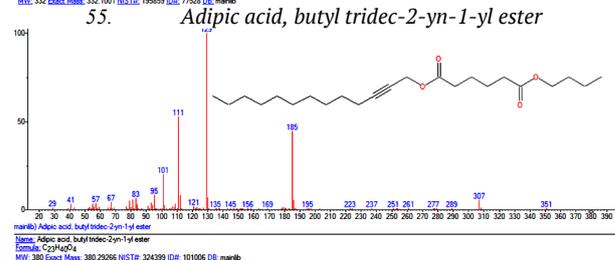
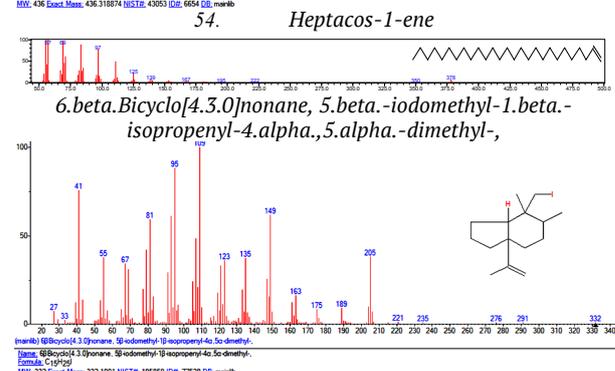
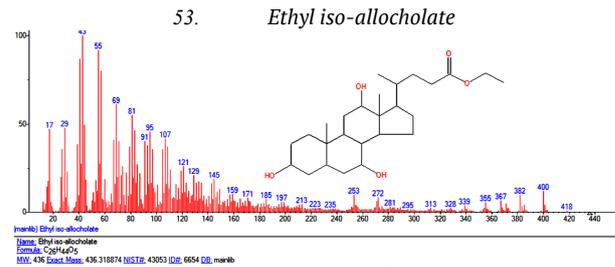
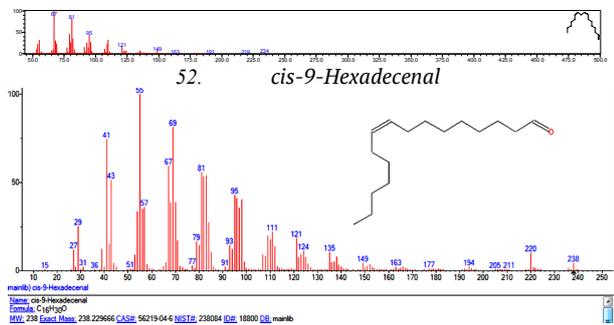
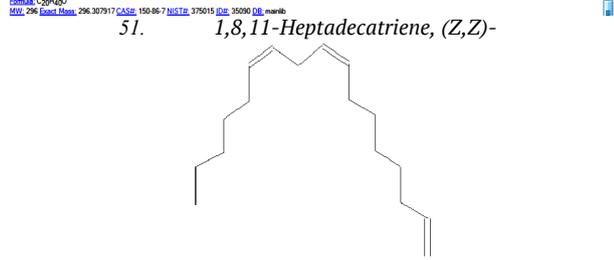
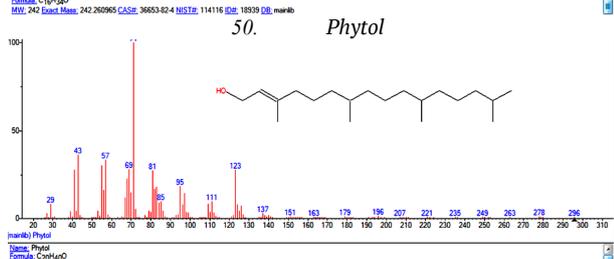
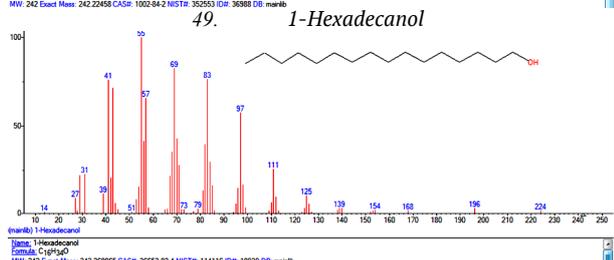
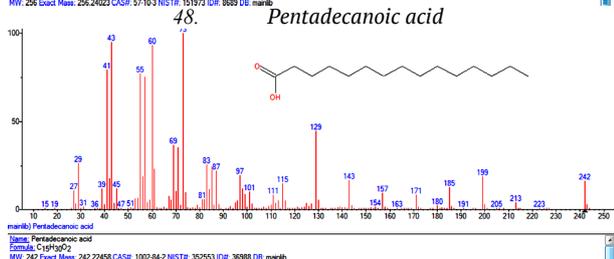
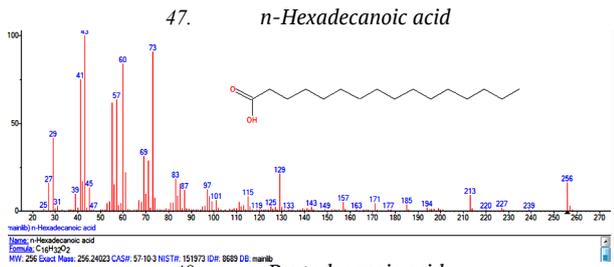
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

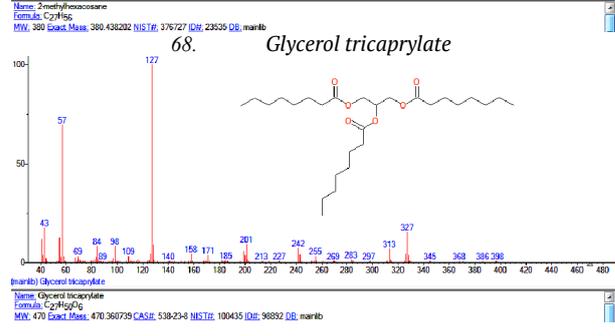
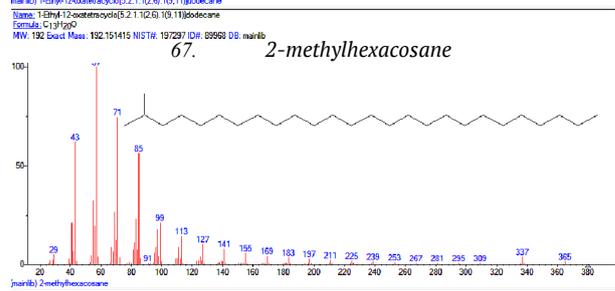
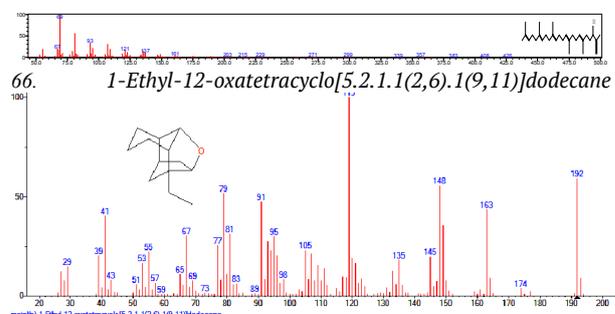
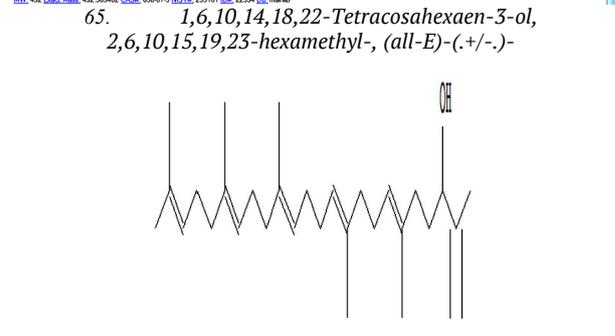
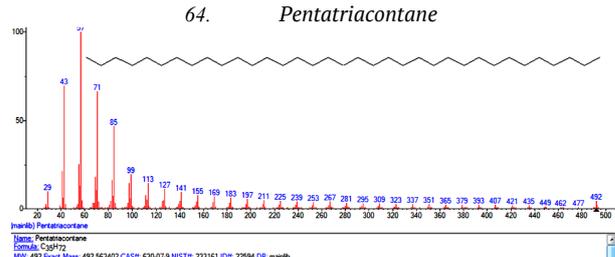
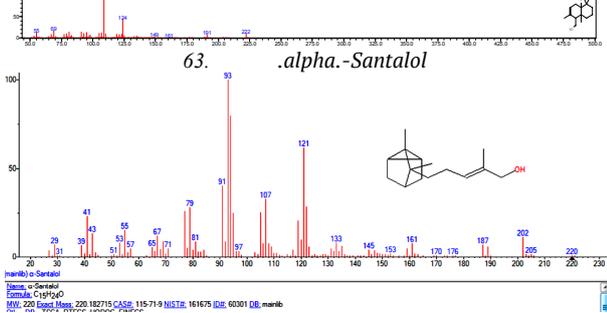
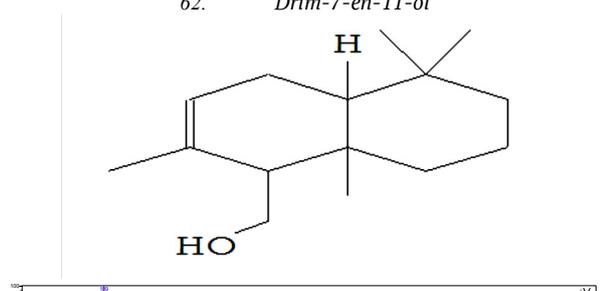
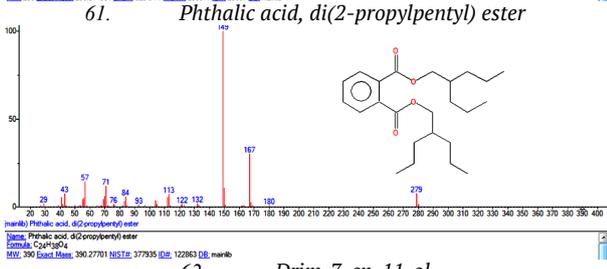
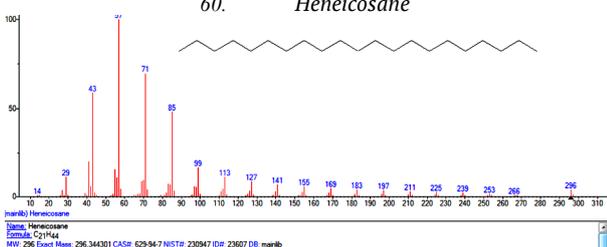
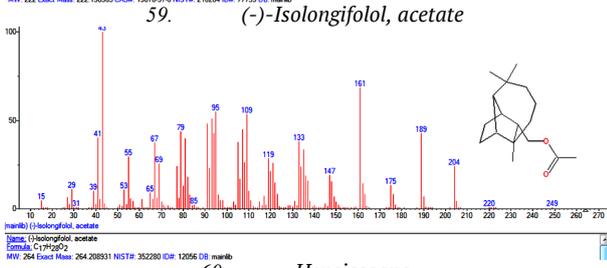
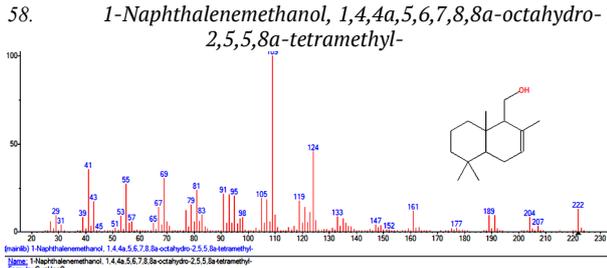


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного



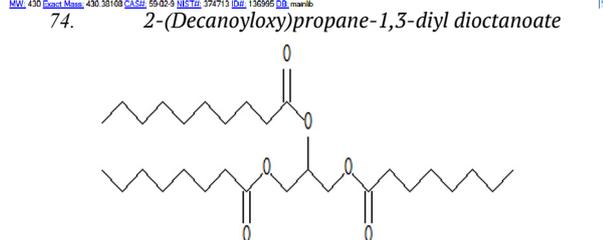
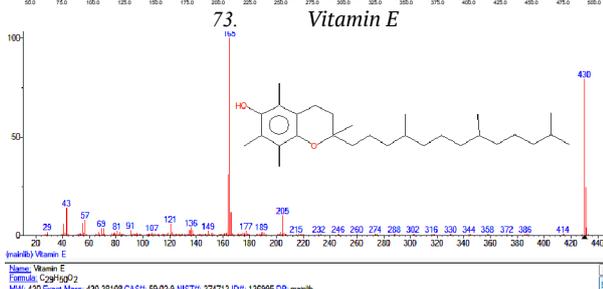
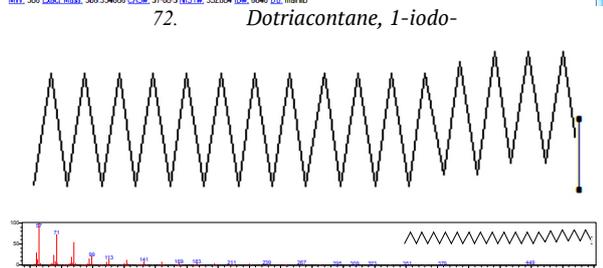
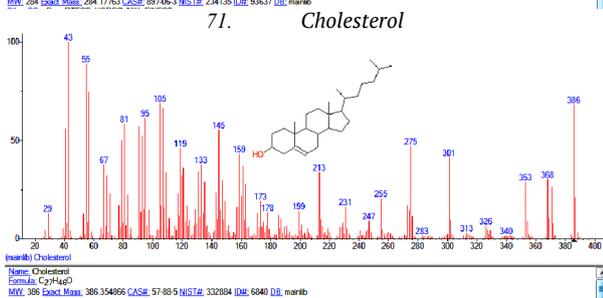
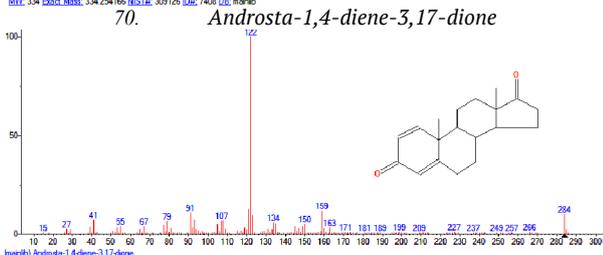
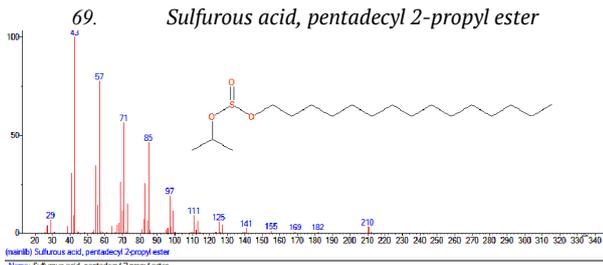
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

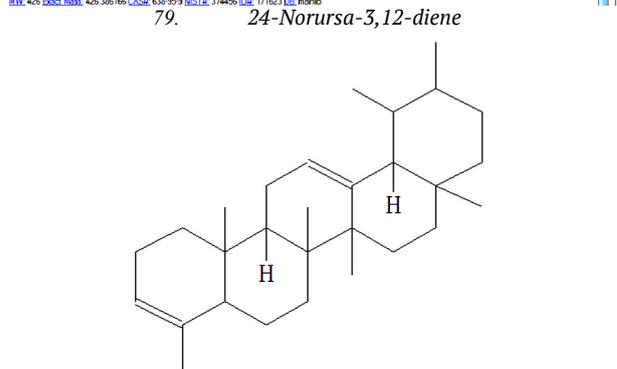
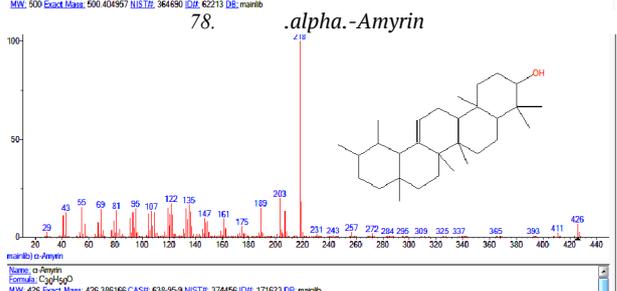
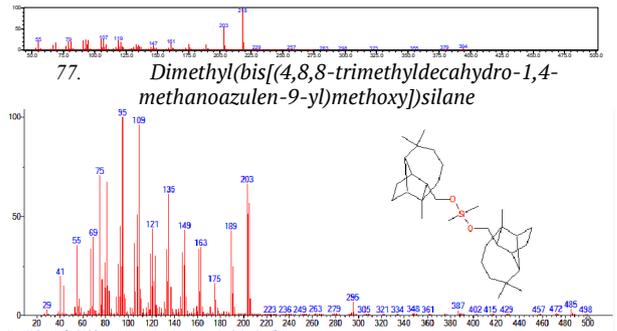
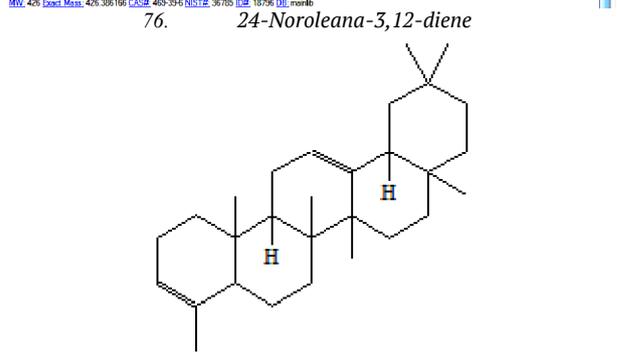
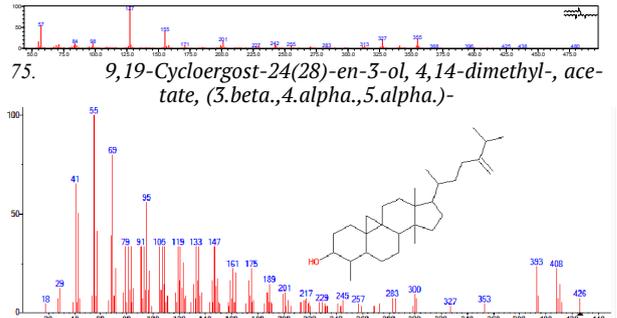


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

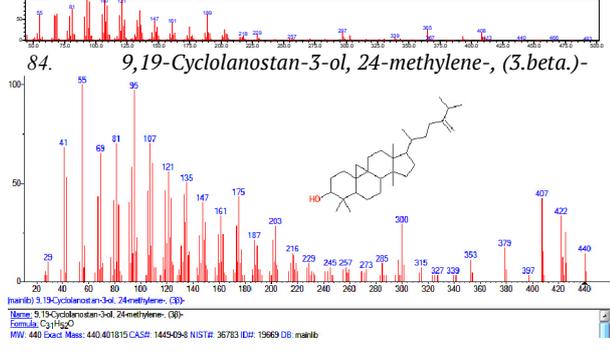
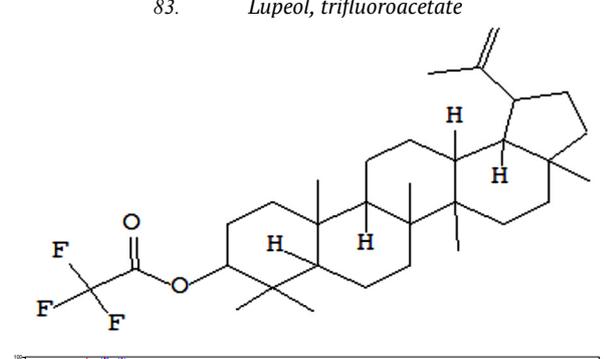
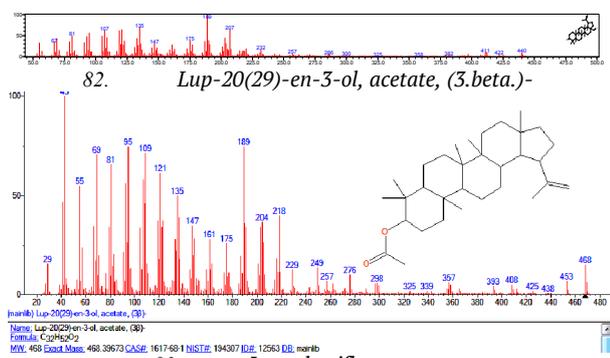
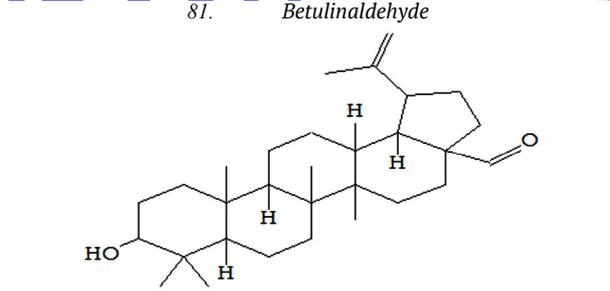
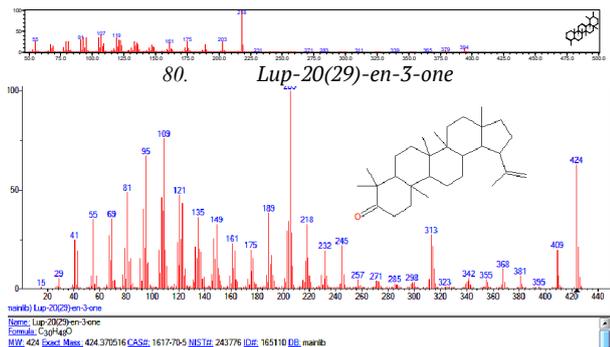
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

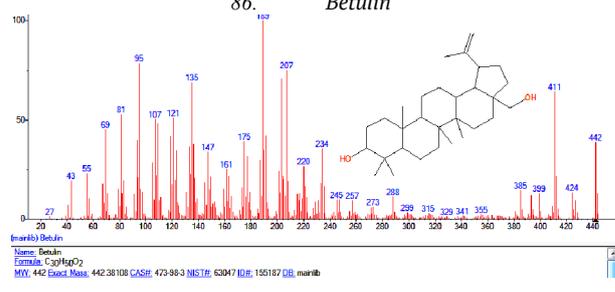
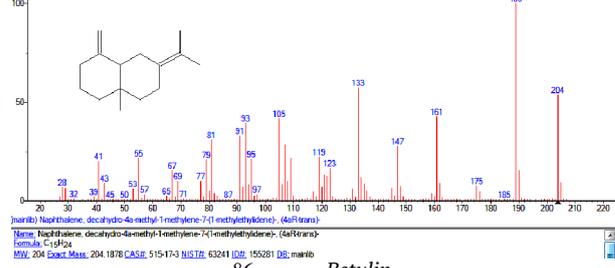


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

85. *Naphthalene, decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethylidene)-, (4aR-trans)-*



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений золотарника лекарственного

Заключение. Впервые комплексом современных физико-химических методов, включая хромато-масс-спектрометрию, ИК-Фурье и УВ/ВИС, рентгено-флуоресцентную спектроскопию выполнено подробное исследование особенностей вещественного состава золотарника лечебного канадского. Определен качественный состав и количественное содержание 87 индивидуальных соединений, рассчитан структурно-групповой состав этанольного экстракта, получены масс-спектры и структурные формулы каждого соединения. Основу этанольного экстракта составляют стероидные соединения, углеводороды, при доминировании терпенов, азуленов, пергидронафталинов, n-алканов, спирты, карбоновые кислоты.

С учётом данного химического состава сделано предположение о возможности использования препаратов на основе золотарника лечебного канадского при лечении различных видов сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, коррекции иммунитета, тонизировании нервной системы, повышении артериального давления и т.п.

Литература / References

1. Балицкий К.П., Коронцова А.П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 375 с. / Balitskiy KP, Korontsova AP. Lekarstvennyye rasteniya i rak [Medicinal plants and cancer]. Kiev: Naukova dumka; 1982. Russian.
2. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с. / Vinogradov TA, Gazhev BN. Prakticheskaya fitoterapiya. Seriya «Polnaya entsiklopediya» [Practical herbal medicine. A series of "Complete encyclopedia"]. Moscow: «OLMA-PRESS»; SPb.: Izdatel'skiy dom «Neva», «Veleri SPD»; 1998. Russian.
3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука, 1990. 328 с. / Georgievskiy VP,

Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologicheski aktivnye veshchestva lekarstvennykh rasteniy [Biologically active substances of medicinal plants]. Novosibirsk: Nauka; 1990. Russian.

4. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата: Наука, 1993. 172 с. / Goryaev MI, Sharipova FS. Rasteniya, obladayushchie protivopukholevoy aktivnost'yu [Plants with antitumor activity]. Alma-Ata: Nauka; 1993. Russian.

5. Народная медицина. URL: <https://narod-lekar.ru/zolotarnik-obyknovennyj-lechebnye-svoystva/> / Folk medicine [internet]. Russian. Available from: <https://narod-lekar.ru/zolotarnik-obyknovennyj-lechebnye-svoystva>

6. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии, 2005. 520 с. / Nikonov GK, Manuylov BM. Osnovy sovremennoy fitoterapii [Basics of modern herbal medicine]; 2005. Russian.

7. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с. / Noveyshaya entsiklopediya

domashney meditsiny [The newest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.

8. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с. / Popov AP. Lekarstvennye rasteniya v narodnoy meditsine [Medicinal plants in folk medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.

9. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. 283 с. / Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Medicinal plant products]. Moscow: GEOTAR–MED; 2002. Russian.

10. Середин Р.М., Соколов С.Д. Лекарственные растения и их применение. Ставрополь, 1973. 342 с. / Seredin RM, Sokolov SD. Lekarstvennye rasteniya i ikh primenenie [Medicinal plants and their application]. Stavropol'; 1973. Russian.

11. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с. / Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Tselebnye travy [Medicinal herb]. Alma-Ata: Kaynar; 1994. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадартцев А.А., Сухих Г.Т., Платонов В.В., Дунаева И.В., Волочаева М.В. Химический состав золотарника лекарственного (золотая розга – *solidato virgaurea (canadensis)*, семейство розоцветных) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 43–54. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16358.

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Sukhikh GT, Platonov VV, Dunaeva IV, Volochaeva MV. Khimicheskiy sostav zolotarnika lekarstvennogo (zolataya rozga – *solidato virgaurea (canadensis)*, semeystvo rozotsvetnykh) [Chemical composition golden rosga (*solidato virgaurea (canadensis)*, family of rosecoures)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:43-54. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16358. Russian.

УДК: 572.51:378.172

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16420

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ СТУДЕНТОВ В СВЕТЕ РЕШЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ МИГРАЦИИ

Г.Н. КАЗАКОВА*, Е.С. ПАНКОВА*, Е.В. ЗАМКОВА**, Л.В. СИНДЕЕВА**, А.В. ЗЮЗЮКИНА**

*ФГБОУ ВО Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева,
ул. Ады Лебедевой, д. 89, г. Красноярск, 660049, Россия

**ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия

Аннотация. В статье представлена сравнительная характеристика исходного уровня физического развития таджикских и русских студентов мужского пола. Цель исследования - выявление особенностей показателей антропометрии и состава тела как критериев уровня физического развития юношей на примере уроженцев Республики Таджикистан. Материалы и методы исследования. Основную группу обследованных составили юноши таджикской национальности, поступившие в высшие учебные заведения г. Красноярска (n=305), группу сравнения – русские юноши – уроженцы Красноярского края (n=300). Используются методы антропометрии с последующей индексной оценкой физического развития и соматотипированием, анализ состава тела методом биоимпедансометрии, функциональная оценка уровня физического состояния по Е.А. Пироговой, статистические методы. Результаты и обсуждение. Юноши таджикской национальности характеризуются меньшей длиной и массой тела в сравнении с русскими, преимущественно среднеширокой и широкой грудной клеткой, а также прямоугольной формой корпуса. Среди уроженцев Таджикистана преобладает центральный соматотип (20,2±1,6%), а среди русских – эндоморфный (21,0±1,7%). По содержанию жировой ткани в организме юноши таджикской национальности несколько превосходили русских, при этом абсолютная и относительная мышечная масса была у таджиков значительно меньше. Среди таджикских молодых мужчин редко регистрировалось пониженное содержание активной клеточной массы и выявлен более высокий уровень основного обмена в сравнении с русскими. По величине индекса Е.А. Пироговой значимых отличий между таджиками и русскими выявлено не было.

Ключевые слова: студенты, физическое развитие, антропометрия, биоимпедансометрия, соматотип.

MORPHOFUNCTIONAL INDICATORS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF STUDENTS TO SOLVE MEDICAL PROBLEMS OF EDUCATIONAL MIGRATION

G.N. KAZAKOVA*, E.S. PANKOVA*, E.V. ZAMKOVA**, L.V. SINDEYEVA**, A.V. ZYUZYUKINA**

*Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafyev,
Ada Lebedeva Str., 89, Krasnoyarsk, 660049, Russia, e-mail: kazakova_gn@kspu.ru

**Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky of the Ministry of Healthcare of Russia
Partizan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia, e-mail: lsind@mail.ru

Abstract. The article presents a comparative characteristic of the initial level of physical development of Tajik and Russian male students. The purpose of the study is to identify the characteristics of indicators of anthropometry and body composition as criteria for the level of physical development of young men by the example of natives of the Republic of Tajikistan. Material and research methods. The main group of the surveyed were young men of Tajik ethnicity who entered higher educational institutions of the city of Krasnoyarsk (n = 305). The control group consisted of 300 Russian young men permanently residing in the Krasnoyarsk region. The methods of anthropometry with the subsequent index assessment of physical development and somatotyping, the analysis of body composition by bioimpedancometry, the functional assessment of the level of physical condition according to E.A. Pirogov, statistical methods. Results and discussion. Tajik youths are characterized by shorter length and body weight in comparison with Russians, mostly medium wide and broad chest and rectangular hull shape. Among the natives of Tajikistan, the central somatotype prevails (20.2±1.6%), and among Russians - endoectomorphic somatotype prevails (21.0±1.7%). In terms of the content of adipose tissue in the body of a young man of Tajik ethnicity, they somewhat outnumbered Russian men, while the absolute and relative muscle mass was significantly lower among the Tajiks. Among Tajik young men, a low content of active cell mass is rarely recorded and a higher level of basal metabolic rate is detected in comparison with Russian men. In terms of the Pirogov index, no significant differences were found between Tajiks and Russian men.

Keywords: students, physical development, anthropometry, bioimpedancometry, somatotype.

Введение. В современных условиях отмечается существенное увеличение случаев образовательной миграции из бывших республик СССР в высшие учебные заведения различных городов Российской Федерации. Для многих молодых людей получение образования в России рассматривается не только как возможность личностного роста и самореализации в будущей профессии, но и получения неоспоримого лингвистического и социального опыта [4,8]. На сегодняшний день основным «донором» образова-

тельных мигрантов являются страны Центральной Азии. Число иностранных студентов, прибывших в Россию из Республики Таджикистан, неуклонно возрастает год от года. В данном процессе проявляется четкая заинтересованность с обеих сторон [7].

Физическое развитие и функциональное состояние жизненно важных органов и систем организма является неотъемлемой частью целостной многомерной оценки здоровья человека. Несмотря на то, что проблема физического развития считается

достаточно полно изученной, можно констатировать, что данный вопрос в большей мере касается детского и подросткового возраста. Однако известно, что физические возможности человека независимо от возраста тесно сопряжены с общим уровнем здоровья и в юношеском возрастном периоде могут выступать в качестве мощного индикатора функционального состояния и адаптационного потенциала молодых людей в период перехода от школьного образования к университетскому [1,9].

Цель исследования – выявить особенности показателей антропометрии и состава тела как критериев уровня физического развития юношей на примере уроженцев Республики Таджикистан.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 305 юношей в возрасте 17-19 лет, которые родились и получили среднее образование в Республике Таджикистан, по завершению которого были зачислены в высшие учебные заведения города Красноярска (аграрный, педагогический и медицинский университеты). Исследование проводилось в начале учебного года (первая декада сентября). Всем обследованным выполнена стандартная антропометрия по схеме В.В. Бунака в модификации Э.Г. Мартиросова с соавт. [5]. Использован набор антропометрических инструментов, изготовленных в ООО «Вереск» (г. Красноярск, Россия) и прошедших проверку в государственном региональном центре стандартизации, метрологии и испытаний по Красноярскому краю. На основании измерительных признаков рассчитывали следующие индексы физического развития: индекс массы тела (ИМТ), индекс относительной ширины грудной клетки и определяли форму корпуса. Соматотипирование проведено по методике Хит-Картера [3].

Помимо классической антропометрии 106 юношам проведена биоимпедансометрия с целью оценки состава тела, а именно жировой массы, скелетно-мышечной массы, активной клеточной массы (АКМ) и уровня основного обмена. Данное обследование проводилось с помощью биоимпедансного анализатора состава тела и водных секторов организма ABC-01 Медасс (Москва, Россия) с использованием одноразовых биоадгезивных электродов с покрытием Ag/AgCl.

Всем юношам было произведено измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, после чего по методу Е.А. Пироговой [2] оценивали уровень физического состояния по пяти степеням: низкая, ниже средней, средняя, выше средней, высокая.

Группу сравнения составили студенты-первокурсники русской национальности в количестве 300 человек. Данная группа студентов являлась уроженцами Красноярска и центральных районов Красноярского края. В отношении их использованы аналогичные методы исследования.

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе SPSS Statistics 22,0. Для каж-

дого количественного признака была рассчитана медиана (Me), первый и третий квартили (LQ; UQ). Значимость различий оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Оценка межгрупповых различий качественных признаков проведена с использованием критерия χ^2 . Различия признавались статистически значимыми при уровне p равном 0,05 и менее.

Результаты и их обсуждение. Традиционно базовыми критериями физического развития человека считаются длина и масса тела, а также их соотношение. Длина тела таджикских юношей составила 171,0 [167,5; 175,2] см, масса тела – 64,1 [59,8; 70,1] кг. Это значимо меньше, чем в группе русских студентов – 178,0 [173,0; 182,0] см и 67,8 [60,9; 77,0] кг соответственно ($p < 0,001$).

Анализ массо-ростовых соотношений показал, что у юношей-таджиков нормальная масса тела регистрируется чаще, чем в выборке русских юношей. Среди представителей таджикских студентов лица без отклонений массы тела от нормы составили 86,8±1,9%, в то время как среди русских – 71,4±2,0%. Такие различия вызваны различной распространенностью в группах дефицита массы тела. Если среди таджиков низкие значения ИМТ были единичными (1,6±0,7%), то в группе сравнения частота встречаемости низкой массы тела достигала 11,9±1,8%. Избыточная масса тела в основной группе и в группе сравнения регистрировалась практически с одинаковой частотой – 11,6±1,9 и 12,6±1,8% соответственно. Ожирение как крайняя форма отклонения массы тела от нормы выявлена у 4,1% русских юношей, в то время как у таджиков случаев ожирения не было зарегистрировано.

Как известно, большая часть территории Республики Таджикистан географически находится в районах среднегорья и высокогорья. Такие условия проживания неизменно приводят к формированию особого адаптивного типа, связанного с хронической гипоксией. Признаком высокогорного адаптивного типа можно считать увеличение размеров грудной клетки, что объективно подтверждается результатами исследования (рис. 1). Этнические различия выявлены также по форме корпуса (рис. 2).

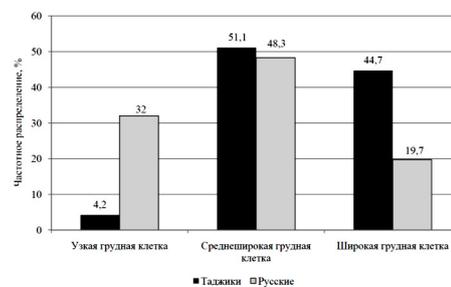


Рис. 1. Частота встречаемости типов грудной клетки в зависимости от этнической принадлежности

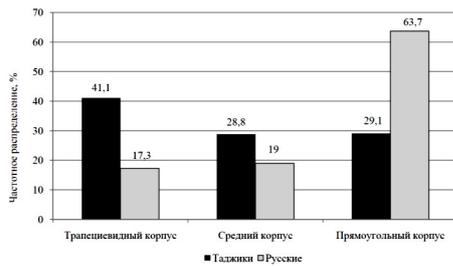


Рис. 2. Частота встречаемости форм корпуса в зависимости от этнической принадлежности

По величине индекса относительной ширины грудной клетки юноши-таджики значительно превосходили русских. Несмотря на то, что среднеширокая грудная клетка одинаково часто встречалась как среди таджиков, так и среди русских, крайние ее варианты были четко сопряжены с этнической принадлежностью. Узкая грудная клетка совершенно не характерна для таджиков и выявлена лишь у $4,2 \pm 1,1\%$ обследованных, в то время как у русских такая грудная клетка выявлялась в 7,6 раза чаще – в $32,0 \pm 2,7\%$ наблюдений ($\chi^2=94,8$; $p<0,001$). Частота встречаемости широкой грудной клетки у таджиков составила $44,7 \pm 2,5\%$, что в 2,3 раза чаще, чем у русских – $19,7 \pm 2,4\%$ ($\chi^2=43,5$; $p<0,001$).

Средний и прямоугольный корпус у юношей таджикской национальности выявлялся с равной частотой – $28,8 \pm 1,5\%$ и $29,1 \pm 1,6\%$ соответственно. Преобладающей же формой корпуса среди таджиков был трапециевидный ($41,1 \pm 2,2\%$). Трапециевидная и средняя формы корпуса у русских выявлялись значительно реже ($17,3 \pm 1,4\%$ и $19,0 \pm 1,5\%$ соответственно) при этом прямоугольная форма корпуса существенно преобладала ($63,7 \pm 2,4\%$).

Соматотипирование по методике Хит-Картера выявило у таджикских юношей преобладание компонента эндоморфии (балл эндоморфии в среднем составил $2,9$ [$2,8-3,1$], эктоморфии – $2,7$ [$2,5-2,8$], мезоморфии – $2,1$ [$1,9-2,2$]). В то же время у русских эктоморфный компонент преобладал, составив $3,2$ [$3,0-3,4$] при этом балл эндоморфии был равен $2,6$ [$2,4-2,8$], а мезоморфии – $1,9$ [$1,8-2,1$]. Различным сочетанием баллов эндо-, мезо- и эктоморфии обусловлены этнические различия частотного распределения соматотипов. Следует отметить, что данная методика соматотипирования подразумевает существование большого числа типов телосложения, и некоторые из них, такие как сбалансированный эндоморфный, мезо-эндо тип и эндомезоморфный тип встречаются крайне редко. Среди юношей таджикской национальности наиболее распространенными оказались центральный тип ($20,2 \pm 1,6\%$), мезоэндоморфный тип ($14,9 \pm 1,5\%$) и эндоэктоморфный тип ($14,2 \pm 1,5\%$). У русских юношей распределение соматотипов было иным. Наиболее часто встречался эндоэктоморфный тип ($21,0 \pm 1,7\%$), мезоэктоморфный тип и эктоэндоморфный типы (по $13,7 \pm 1,5\%$).

Оценка состава тела методом биоимпедансометрии также показала наличие этнических особенностей ряда показателей. Абсолютная жировая масса у представителей таджикской национальности составила $9,4$ [$8,9-9,9$] кг, у русских $8,5$ [$7,6-9,4$] кг, относительная жировая масса, выраженная в процентах от общей массы тела, в зависимости от этнической принадлежности составила $14,6$ [$14,0-15,2$] и $13,1$ [$12,2-13,9$] у таджиков и русских соответственно. Скелетно-мышечная масса у юношей таджикской национальности была значительно ниже и составила в среднем $29,1$ [$28,7-30,5$] кг, в то время как у русских $34,2$ [$32,8-35,9$] кг ($p<0,001$).

Среди параметров, определяемых методом биоимпедансометрии, особая роль принадлежит АКМ. Она представляет собой суммарную массу мышц, внутренних органов и нервной ткани. Процентное содержание АКМ у мужчин в норме составляет не менее 53% от тощей массы (массы тела без жировой ткани). АКМ является косвенным показателем двигательной активности, и если ее значения не достигают нормального порога, речь идет о так называемом гиподинамическом телосложении [6]. Выявлено, что гиподинамическое телосложение не характерно для таджиков – лишь у 5 юношей ($1,6 \pm 0,3\%$) относительное содержание АКМ составило менее 53% . При этом у русских низкая АКМ регистрировалась значительно чаще, составив $11,3 \pm 1,9\%$.

При анализе уровня основного обмена выявлено, что мужчины таджикского этноса имели более высокие значения данного показателя, как в абсолютных килокалориях, так и в перерасчете на величину площади поверхности тела ($1748,5 \pm 5,8$ ккал/сут и $996,9 \pm 2,8$ ккал/м² соответственно). У русских молодых мужчин данный показатель был ниже ($1538,0 \pm 7,68$ ккал/сут и $849,43 \pm 4,9$ ккал/м² соответственно).

Индекс Е.А. Пироговой, или уровень физического состояния, относится к функциональным показателям, характеризующим баланс между параметрами санитарной конституции (длиной и массой тела) и базовыми показателями деятельности сердечно-сосудистой системы (артериальным давлением и частотой сердечных сокращений). В табл. 1 представлены результаты оценки данного индекса.

Таблица

Этнические особенности уровня физического состояния юношей

Уровни физического состояния	Таджики	Русские	Значимость различий
Высокий	$3,6 \pm 1,1\%$	$4,7 \pm 1,2\%$	$\chi^2=0,436$; $p=0,509$
Выше среднего	$31,1 \pm 2,6\%$	$32,6 \pm 2,7\%$	$\chi^2=0,244$; $p=0,622$
Средний	$45,0 \pm 2,8\%$	$38,7 \pm 2,8\%$	$\chi^2=1,024$; $p=0,312$
Ниже среднего	$18,1 \pm 2,2\%$	$18,3 \pm 2,2\%$	$\chi^2=0,003$; $p=0,956$
Низкий	$3,2 \pm 1,0\%$	$5,7 \pm 1,3\%$	$\chi^2=1,942$; $p=0,164$

Как среди таджиков, так и среди русских, крайние варианты физического состояния (высокий и низкий) встречались очень редко. В основном регистрировались средний и выше среднего уровни. Одна-

ко по частоте встречаемости того или иного уровня физического состояния статистически значимых отличий между таджиками и русскими выявлено не было.

Заключение. В ходе работы был создан своеобразный морфофункциональный «портрет» уроженцев Республики Таджикистан, получающих высшее образование в России на начальном этапе обучения. Молодые мужчины таджикской национальности характеризуются меньшей длиной и массой тела, среднеширокой и широкой грудной клеткой, а также прямоугольной формой корпуса, преобладанием центрального соматотипа и высоким содержанием в организме активной клеточной массы.

Литература / References

1. Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Хадарцев А.А., Цкипури Ю.И., Фризен В.Э. Уровень адаптации студентов различных факультетов вуза // В сб.: Международная научно-практическая конференция "Здоровье студентов". М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 1999. С. 85 / Venevtseva YuL, Mel'nikov AKh, Khadartsev AA, Tskipuri YuI, Frizen VE. Uroven' adaptatsii studentov razlichnykh fakul'tetov vuza. V sb.: Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Zdorov'e studentov" [The level of adaptation of students of different faculties of the University. In sat.: international scientific and practical conference "Health of students"]. Moscow: Izd-vo Rossiyskogo universiteta družby narodov; 1999. Russian.

2. Возницкая О.Э. Определение уровня физического состояния индивидуума // Актуальные вопросы восстановительного лечения, оздоровления, спортивной медицины. Сборник научных работ. Челябинск: ЧелГМА, 2008. С. 32–37 / Voznickaya OE. Opredelenie urovnya fizicheskogo sostoyaniya individuum [Determination of the physical condition of the individual]. In: Aktual'nye voprosy vosstanovitel'nogo lecheniya, ozdorovleniya, sportivnoy mediciny (Sbornik nauchnyh работ). Chelyabinsk; 2008. Russian.

3. Колесников В.А., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Анисимова А.В., Година Е.З. О новом протоколе оценки соматотипа по схеме Хит-Картера в программном обеспечении биоимпедансного анализатора состава тела // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2016. №4. С. 4–13 / Kolesnikov VA, Rudnev SG, Nikolaev DV, Anisimova AV, Godina EZ. O novom protokole ocenki somatotipa po skheme Hit-Kartera v programmnom obespechenii bioimpedansnogo analizatora sostava tela [On the new protocol for the assessment of the somatotype according to the Heath-Carter scheme in the software of the bioimpedance body composition analyzer]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya. 2016;2:4-13. Russian.

4. Леонтьева Э.О. Социально-исторические факторы китайской образовательной миграции в Россию // Регионалистика. 2018. №4. С. 35–40 / Leont'eva EO. Social'no-

istoricheskie faktory kitajskoj obrazovatel'noj migratsii v Rossiyu [Socio-historical factors of Chinese educational migration to Russia]. Regionalistika. 2018;4:35-40. Russian.

5. Мартиросов Э.Г., Руднев С.Г., Николаев Д.В. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе. М.: Физическая культура, 2010. 120 с. / Martirosov EG, Rudnev SG, Nikolaev DV. Primenenie antropologicheskikh metodov v sporte, sportivnoy medicine i fitnese [The use of anthropological methods in sports, sports medicine and fitness]. Moscow: Fizicheskaya kul'tura; 2010. Russian.

6. Николаев Д.В., Берсенева Е.Ю., Измайлова О.В., Мингазова Э.М., Руднев С.Г., Старунова О.А. О возможностях биоимпедансного скрининга организованных коллективов // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. Сборник научных работ. М., 2012. С. 163–168 / Nikolaev DV, Berseneva EYu, Izmajlova OV, Mingazova EHM, Rudnev SG, Starunova OA. O vozmozhnostyah bioimpedansnogo skringinga organizovannykh kollektivov [About the possibilities of bio-impedance screening of organized groups]. In: Diagnostika i lechenie narushenij regulyatsii serdechno-sosudistoy sistemy (Sbornik nauchnyh работ). Moscow; 2012. Russian.

7. Погодаев Н.П. Владение русским языком как условие адаптации студентов-мигрантов из Таджикистана в университетском пространстве Томска // Вестник Томского государственного университета. Философия. Социология. Политология. 2015. №1. С. 91–103 / Pogodaev NP. Vladenie russkim yazykom kak uslovie adaptatsii studentov-migrantov iz Tadjikistana v universitetskom prostranstve Tomsk [Russian ownership as a condition of the adaptation of migrant students from Tajikistan to the university space of Tomsk]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Filosofiya. Sociologiya. Politologiya. 2015;1:91-103. Russian.

8. Серафимович А.Е. Образовательная миграция и обучение иностранных студентов: современное состояние, тенденции развития // Юридическое образование и наука. 2018. №1. С. 19–23 / Serafimovich AE. Obrazovatel'naya migratsiya i obuchenie inostrannykh studentov: sovremennoe sostoyanie, tendentsii razvitiya [Educational migration and training of foreign students: current status, development trends]. Yuridicheskoe obrazovanie i nauka. 2018;1:19-23. Russian.

9. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Фризен В.Э., Каинов В.А., Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Морозов В.Н., Рыбакова В.В., Никаноров Б.А., Венкина И.В. Возможности управляющих воздействий на функциональные системы организма человека. Под ред. А.А.Хадарцева и В.Э.Фризена. Тула: ТулГУ, НИИ НМТ, 1999. 208 с. / Khadartsev AA, Fudin NA, Frizen VE, Kainov VA, Venevtseva YuL, Mel'nikov AKh, Morozov VN, Rybakova VV, Nikanorov BA, Venkina IV. Vozmozhnosti upravlyayushchikh vozdeystviy na funktsional'nye sistemy organizma cheloveka. Pod redaktsiyey A.A. Khadartseva i V.E. Frizena [The possibilities of control actions on the functional systems of the human body. Edited by A. A. Hadartsev and V. E. Friesen]. Tula: TulGU, NII NMT; 1999. Russian.

Библиографическая ссылка:

Казакова Г.Н., Панкова Е.С., Замкова Е.В., Синдеева Л.В., Зюзюкина А.В. Морфофункциональные показатели физического развития студентов в свете решения медицинских проблем образовательной миграции // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 55–58. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16420.

Bibliographic reference:

Kazakova GN, Pankova ES, Zamkova EV, Sindeyeva LV, Zyuzyukina AV. Morfofunktsional'nye pokazateli fizicheskogo razvitiya studentov v svete resheniya meditsinskikh problem obrazovatel'noy migratsii [Morphofunctional indicators of physical development of students to solve medical problems of educational migration]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:55-58. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16420. Russian.

УДК: 615.2

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16425

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ВЕЩЕСТВА ЛХТ-300 В УСЛОВИЯХ ПРЕДСЕРДНОГО АРИТМОГЕНЕЗАЕ.В. СЕМЕЛЕВА*, А.М. ШИЛОВА**, Д.С. БЛИНОВ*, Е.В. БЛИНОВА*^{***}, С.Я. СКАЧИЛОВА**, О.В. ПРОСКУРИНА**, О.В. ВАСИЛЬКИНА*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, 430005, Россия, e-mail: bev-saransk@yandex.ru

**Акционерное общество (АО) «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», ул. Кирова, д. 23, г. Старая Купавна, 142450, Россия

^{***}Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/1, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация. Цель исследования: изучить особенности антиаритмического действия третичного, содержащего остаток глютаминовой кислоты, производного диметилфенилацетамида в виде готовой жидкой лекарственной формы для в/в введения при предсердном аритмогенезе. *Материалы и методы исследования:* трепетание предсердий вызывали у беспородных крыс-самцов весом 180–220 г аппликацией 5% раствора ацетилхолина хлорида и последующим механическим раздражением правого предсердия. ЛХТ-300 вводили в/в за 10 минут до или через 10 минут после развития аритмии в дозе 3,8 мг/кг. Эффект сравнивали с атропином. Фибрилляцию предсердий вызывали у наркотизированных (уретан, 800 мг/кг) самцов собак-биглей весом 5–8 кг электрической стимуляцией предсердия после разрушения синоатриального узла. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Тьюки после проверки нормальности распределения в каждой экспериментальной группе. *Результаты и их обсуждение:* в опытах на нелинейных крысах с ацетилхолиновым трепетанием предсердия установлено, что в/в введение готовой лекарственной формы третичного производного диметилфенилацетамида ЛХТ-300 в дозе 3,8 мг/кг приводит к снижению эктопической активности предсердной аритмии как при профилактическом, так и при купирующем введении. При этом, в отличие от атропина, вещество не способно полностью подавлять аритмию. На модели фибрилляции предсердий у собак в/в введение ЛХТ-300 со скоростью 0,015 мг/кг в мин не приводило к полному подавлению эктопической активности ни у одного животного в группе. В среднем через 69 мин после начала введения ЛХТ-300 происходило подавление частоты эктопических сокращений более, чем на 50%. Накопленная доза составила 1,0 мг/кг или 69,3% от высшей терапевтической дозы для собак. Средняя продолжительность действия ЛХТ-300 составила 57 мин. *Выводы:* ЛХТ-300 в виде готовой лекарственной формы обладает низкой эффективностью в условиях формирования предсердной аритмии электроимпульсного и ацетилхолинового генеза.

Ключевые слова: ЛХТ-300, антиаритмическая активность, предсердная аритмия, ацетилхолин, лидокаин, атропина сульфат.

EFFICACY OF LHT-300 AS A DRUG IN EXPERIMENTAL ATRIAL ARRHYTHMOGENESISE.V. SEMELEVA*, A.M. SHILOVA**, D.S. BLINOV**, E.V. BLINOVA*^{***}, S.YA. SKACHILOVA**, O.V. PROSKURINA**, O.V. VASILKINA*

*National Research Ogarev Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Russia, e-mail: bev-saransk@yandex.ru

**All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety, 23 Kirov Str., StarajaKupavna, Russia

^{***}Sechenov University, 119991, 8/1 Trubetzkaya Str., Moscow, 142450, Russia

Abstract. *Research purpose* was to study the anti-arrhythmic action of a tertiaryglutamic acid-containing derivative of dimethylphenylacetamide LHT-300 as a liquid drug for intravenous administration in atrial arrhythmogenesis. *Material and methods:* Atrial flutter was induced in outbred male rats weighing 180–220 g by application of a 5% acetylcholine chloride and subsequent mechanical stimulation of the right atrium. LHT-300 was administered intravenously 10 minutes before or 10 minutes after the development of arrhythmia at a dose of 3.8 mg / kg. The effect was compared with atropine. Atrial fibrillation was modeled in anesthetized (urethane, 800 mg / kg) male beagle dogs weighing 5–8 kg by electrical stimulation of the atrium after sinoatrial node. The significance of differences was assessed using the Tukey test after checking the normality of the distribution in each experimental group. *Results:* in experiments in nonlinear rats with acetylcholine-induced atrial flutter, we found out that intravenous administration of the tertiary derivative of dimethylphenylacetamide LHT-300 as a drug at a dose of 3.8 mg / kg led to a decrease in the ectopic activity of atrial arrhythmias in both prophylactic and treatment administration. At the same time, unlike atropine, the substance is not able to completely suppress the arrhythmia. On the atrial fibrillation model in dogs, intravenous 0.015 mg / kg per minute administration of LHT-300 did not lead to the complete suppression of ectopic activity in all the group animals. On average, 69 minutes after the start of LHT-300 administration, the frequency of ectopic heart rate was suppressed by more than 50%. The LHT-300 accumulated dose was 1.0 mg / kg or 69.3% of the highest therapeutic dose for dogs. The average duration of LHT-300 antiarrhythmic action was 57 minutes. *Conclusions:* LHT-300 as a liquid drug had low efficiency in atrial arrhythmias by both electric and acetylcholine genesis.

Keywords: LHT-300, anti-arrhythmic activity, atrial arrhythmia, acetylcholine, lidocaine, atropine sulfate.

Введение. Несмотря на многочисленные ограничения и нежелательные эффекты антиаритмические лекарственные средства вот уже более 100 лет применяются для профилактики и лечения нарушений ритма сердечной деятельности и до сих пор продолжают оставаться основой современного лечения аритмий во всем мире [6], вдохновляя исследователей на поиск более привлекательных молекул. Краеугольным камнем, определяющим и терапевтическую активность, и профиль безопасности антиаритмического лекарственного средства, является механизм его действия – совокупность функциональных изменений внутриклеточного гомеостаза и межклеточного взаимодействия, влекущая развитие фармакологических эффектов. В начале 2000-х годов в нашей стране была синтезирована серия молекул, представляющая собой производные *диметилфенилацетамида* (ДФА, лидокаина) [4]. Главным мотивом начала работ в данном направлении послужила невысокая продолжительность фармакологического действия препарата, и, как следствие, невозможность его применения с профилактической целью в рамках курсового приема готовой лекарственной формы [7].

Химическая модификация известного антиаритмического и местноанестезирующего лекарственного средства осуществлялась с точки зрения экономической эффективности и оптимальной технологии химического синтеза. Это привело к получению третичных производных ДФА в которых при неизменном основании менялся анионный фрагмент молекулы на остаток amino- или карбоновой кислоты. Продукты химической модификации ДФА в течение ряда лет изучались учеными Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ [4], Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва [5], Тверского государственного медицинского университета. Было установлено, что модификация анионного фрагмента молекулы ДФА ведет к снижению острой токсичности получаемого вещества при парентеральных путях введения и, при сохранении исходной антиаритмической активности лидокаина, увеличивается продолжительность фармакологического эффекта [5]. В частности, подобные выводы были сделаны при исследовании производного, содержащего в качестве анионного фрагмента остаток *L*-глутаминовой кислоты, в то же время, некоторые вещества, в частности с остатками аргинина, ацетил-цистеина и др. не имели никаких преимуществ перед структурным аналогом, более того, теряли антиаритмическую активность. Также было отмечено, что увеличение продолжительности действия сопровождается оптимизацией гемодинамического профиля молекул. Несмотря на то, что параллельно с изучением эффектов соединений, выдвигались различные суждения о возможных механизмах их антиаритмического действия, законченного и логично выстроенного исследования на этот счет проведено

не было, что и обусловило актуальность выполнения настоящего исследования.

В рамках реализации мероприятий *федеральной целевой программы* (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» была создана *готовая жидкая лекарственная форма* (ГЛФ) ЛХТ-300 для в/в введения.

Цель исследования – изучить особенности антиаритмического действия третичного, содержащего остаток глутаминовой кислоты, производного ДФА в виде готовой жидкой лекарственной формы для внутривенного введения при предсердном аритмогенезе.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено с соблюдением требований приказа Минздрава России №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Европейской конвенции по защите позвоночных животных, основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Протоколы лабораторных экспериментов прошли этическую экспертизу на совместном заседании Локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» и биоэтической комиссии АО «ВНЦ БАВ» (27 июля 2017 года, протокол №7). Объектом исследования явилась готовая жидкая лекарственная форма ЛХТ-300 – 2% раствор во флаконах по 10 мл, изготовленная в отделе химии, технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «ВНЦ БАВ» (Россия), серия 1 с.

Ацетилхолиновую предсердную аритмию воспроизводили по *ScherfuChick* [9] в нашей модификации. Опыты выполнены на 36 половозрелых нелинейных крысах-самцах весом 180-220 г., полученных в филиале «Андреевка» *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»* (ФГБУН НЦБМТ ФМБА) России. Животных с помощью интубационного набора переводили на *искусственную легочную вентиляцию* (ИВЛ). Под изофлурановым наркозом, даваемым с помощью наркозной приставки к аппарату ИВЛ для мелких грызунов «*ТОРО*» («*KentScientific*», США), катетеризировали хвостовую вену; грудную клетку вскрывали в левом четвертом межреберье, проводили перикардотомию, обнажали сердце. *Электрокардиограммы* (ЭКГ) регистрировали неинвазивным методом при помощи системы *ВІОРАС-160* (США). Для генерации эктопии в область между верхней и нижней полыми венами помещали ватную турунду размером 1,5 на 1,5 мм, смоченную приготовленным рабочим 5% раствором ацетилхолина гидрохлорида (*Sigma-Aldrich*, Германия). По прошествии 30 с проводили индукцию аритмии, механически раздражая миокард в области ушка правого предсердия с помощью анатомического пинцета. ГЛФ ЛХТ-300 вводили в вену хвоста с помощью электронного микродозатора (*KentScientific*, США) в

дозе 3,8 мг/кг, что составляло 2,5% от показателя ЛД₁₀₀, определенного для данного пути введения [2] в объеме 1 мл. В качестве препарата сравнения использовали атропина сульфат (официальный 0,1% раствор в ампулах по 1 мл производства ООО «Опытный завод «Государственный научный центр лекарственных средств», Украина), который вводили крысам в дозе 0,05 мг/кг (2,5% от показателя ЛД₁₀₀) и объеме 1 мл в/в. Животным контрольных групп в/в вводили эквивалентный объем 0,9% раствора хлорида натрия. Были проведены две серии опытов: в одной из них исследуемую ГЛФ и препарат сравнения вводили животным в профилактическом режиме – за 10 мин до воспроизведения аритмии, во второй – через 10 мин после генерации эктопии. Каждая группа состояла из 6 крыс.

Антиаритмическую активность ГЛФ ЛХТ-300 на модели трепетания предсердий оценивали на собаках породы Бигль обоего пола весом 5–8 кг, полученных в филиале «Электрогорский» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России по [3]. У наркотизированных (800 мг/кг уретана в/в) и находящихся на управляемом дыхании (аппарат ИВЛ для собак *UgoBasile*, Италия) животных осуществляли электрокоагуляцию синоатриального узла. После записи исходной электрограммы (ВЮРАС-160, США), стимулировали предсердия прямоугольными импульсами продолжительностью 5 мс с частотой 15 Гц. Через 30 мин после формирования трепетания предсердия начинали в/в инфузионное введение ГЛФ или препарата сравнения с помощью двухканального программируемого инжектора до достижения антифибриляторного эффекта со скоростью 1% от *высшей терапевтической дозы* (ВТД) [3] в минуту, но не более ВТД. Таким образом, максимальная длительность инфузии не превышала 100 мин. В качестве препарата использовали новокаиномид («Новокаиномид», раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 100 мг/мл в ампулах по 5 мл, производитель АО «Мосхимфармпрепараты», Россия), лидокаина гидрохлорид («Лидокаин», официальный раствор 20 мг/мл в ампулах по 2 мл производства «Эгис», Венгрия). Регистрировали количество животных с полным и частичным подавлением эктопической активности, длительность фармакологического эффекта, накопленную эффективную дозу и долю, которую она составляет от высшей терапевтической (в %). В каждой группе было по 5 собак.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики [1], использовали параметрический критерий множественного сравнения Тьюки. Нормальность распределения определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа (ANOVA). Использовали пакет программ по статистике *BioStat*. Достоверность различий определяли при вероятности ошибки менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Ацетилхолиновая предсердно-желудочковая диссоциация дефор-

мировала комплекс QRS. У животных, не получавших фармакологического воздействия, в среднем нарушение ритма сердца продолжалось на протяжении 512±28 с, после чего следовало самопроизвольное восстановление синусового ритма с частотой сердечных сокращений в среднем на 8–12% ниже исходных значений. В/в медленное (в течение 3 мин) профилактическое введение препарата сравнения атропина сульфата в дозе 0,05 мг/кг предотвращало формирование нарушения ритма сердца во всех наблюдениях (рис.). Следует заметить, что механическая стимуляция ушка предсердия вызывала эпизоды предсердной экстрасистолии, которые, однако, ни у одного животного не были триггерами фибрилляции / трепетания предсердий. Введение крысам в вену ГЛФ ЛХТ-300 в дозе 3,8 мг/кг сопровождалось статистически значимым сокращением продолжительности экспериментального нарушения ритма сердечной деятельности, не достигавшего, однако, уровня атропина сульфата.

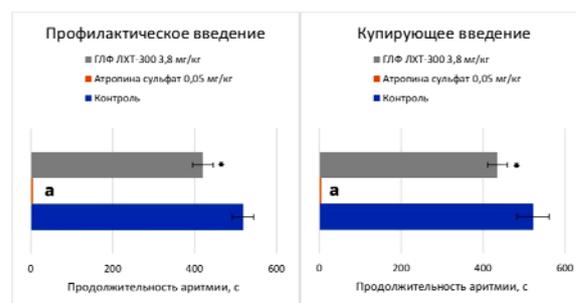


Рис. Продолжительность ацетилхолинового трепетания предсердий на фоне внутривенного введения ГЛФ ЛХТ-300 и препарата сравнения

Примечание: * – различия при сравнении с контролем статистически достоверны при $p < 0,05$; ^a – различия при сравнении с контролем и ГЛФ ЛХТ-300 статистически достоверны при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Тьюки)

Для наиболее детального суждения о холинергическом эффекте производного ДФА его ГЛФ и препарат сравнения вводили также через 10 мин после генерации предсердной аритмии (рис.). Как хорошо видно из представленных на рисунке данных, динамика эффекта атропина сульфата не отличалась от профилактического режима введения: во всех наблюдениях препарат сравнения эффективно купировал нарушение ритма. Повторные механические раздражения ушка правого предсердия не стимулировали генерации эктопии ни у одного животного в группе препарата сравнения. Третичное производное ДФА ЛХТ-300 в виде ГЛФ при в/в медленном введении в той же дозе, в которой оно было изучено при профилактическом режиме, не купировало развившуюся аритмию ни у одного животного, однако при сравнении с контролем снижало продолжительность нарушения ритма. При статистическом анализе результатов с использованием критерия Тьюки в условиях доказанности нормального распределения была получена достоверность различий как с контрольной группой

животных, так и с группой препарата сравнения.

Таблица

Характеристика антиаритмического эффекта ГЛФ ЛХТ-300 на модели трепетания предсердий у собак

Исследуемая группа	Количество животных			Время начала эффекта, мин <i>M±m</i>	Длительность эффекта, мин <i>M±m</i>	Накопленная доза, мг/кг <i>M±m</i>	В % от ВТД <i>M±m</i>
	в опыте	с ПАЭ	с ЧАЭ				
Новокаинамид	5	5	0	57±3	85±3	13,7±0,6	56,5±2,6
Лидокаин	5	0	5	72±4*	17±1*	1,7±0,1	70,8±4,5
ГЛФ ЛХТ-300	5	0	5	69±4	57±5 ^a	1,0±0,1	69,3±3,3

Примечание: * – различия при сравнении с группой «Новокаинамид» статистически значимы при $p < 0,05$; ^a – различия при сравнении с группами «Новокаинамид» и «Лидокаин» статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Тьюки); ПАЭ – полный антиаритмический эффект (ПАЭ); частичный антиаритмический эффект (ЧАЭ)

На модели трепетания предсердий у собак в контрольной группе электроимпульсная стимуляция миокарда предсердий прямоугольными импульсами с частотой 15 Гц и длительностью 5 мс вызывала формирование устойчивой фибрилляции или трепетания предсердий, что на электрограмме, полученной с пищеводного электрода, визуализировалось как волны $f - f$. В/в инфузия референтного антиаритмического лекарственного средства новокаинамида со скоростью 0,243 мг/кг в мин через 30 мин после формирования трепетания предсердий сопровождалась полным подавлением эктопической активности в среднем на 58-й минуте введения. Накопленная доза препарата составила в среднем 13,7 мг/кг, что равнялось 56,5% от *высшей терапевтической дозы* (ВТД) препарата сравнения. Длительность антиаритмического эффекта новокаинамида составила в среднем 85 мин (табл.). Второе референтное антиаритмическое лекарственное средство лидокаина гидрохлорид вводили животным в/в в виде инфузии со скоростью 0,024 мг/кг в мин. Полного подавления эктопической активности при введении препарата достичь не удалось вплоть до достижения высшей терапевтической дозы 2,4 мг/кг через 100 мин непрерывного введения. При этом следует отметить, что в среднем к 72 мин инфузии происходило снижение эктопической активности на 50% и более во всех наблюдениях (табл.). Накопленная доза препарата составила 1,7 мг/кг или 70,8% от ВТД. Восстановление исходной эктопической активности происходило в среднем на 17 минуте после прекращения инфузионного введения лидокаина гидрохлорида. ГЛФ ЛХТ-300 вводили животным в бедренную вену через катетер с помощью программируемого электронного инжектора со скоростью 0,015 мг/кг в мин. Полное подавление эктопической активности не наблюдали ни у одного животного в группе. В среднем через 69 мин после начала введения ГЛФ происходило подавление частоты эктопических сокращений более, чем на 50%. Накопленная доза ГЛФ, таким образом, составила 1,0 мг/кг или

69,3% от ВТД ФС для собак (табл.). Средняя продолжительность действия ГЛФ составила 57 мин.

Выводы. Таким образом, на модели трепетания предсердий у собак эффективность ГЛФ третичного производного диметилфенилацетамида ЛХТ-300 по подавлению элетроимпульсного трепетания предсердий не достигала уровня референтного антиаритмического лекарственного средства новокаинамида и была сопоставима с лидокаином. Нами также установлена невысокая активность ГЛФ ЛХТ-300 на модели ацетилхолиной аритмии у крыс, проявлявшаяся в небольшом снижении эктопической активности. Полученные нами результаты в этой части хорошо коррелируют с результатами работы Pless *et al.*, изучавших влияние лидокаина и его аналогов на парасимпатическую нервную систему, и также не обнаруживших атропиноподобного действия веществ [8,9]. Следовательно, мы можем заключить, что в механизме кардиотропного действия ГЛФ третичного производного диметилфенилацетамида отсутствуют антихолинергические элементы.

Литература / References

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: «Практика», 1999. 467 с. / Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical and biological statistics]. Moscow: «Praktika»; 1999. Russian.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. М.: Издательский дом "Русский врач", 2003. С. 20–24 / Gus'kova TA. Toksikologiya lekarstvennykh sredstv [Toxicology of drugs]. Moscow: Izdatel'skiy dom "Russkiy vrach"; 2003. Russian.
3. Методические рекомендации по доклиническому изучению антиаритмических лекарственных средств / Галенко-Ярошевский П.А., Каверина Н.В., Камкин А.Г. [и др.]. Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. С. 385–417 / Galenko-Yaroshevskiy PA, Kaverina NV, Kamkin AG, et al. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu antiaritmicheskikh lekarstvennykh sredstv. Rukovodstvo po doklinicheskomu izucheniyu lekarstvennykh sredstv. Pod red. AN Mironova [Guidelines for preclinical study of antiarrhythmic drugs. Guide to preclinical study of drugs. Edited by AN Mironov]. Moscow: Grif i K; 2012. Russian.
4. Производные 2-диэтиламино-2',6'-диметилфенил-ацетамида, проявляющие антиаритмическую активность / Сернов Л.Н., Блинов Д.С., Скачилова С.Я., Костин Я.В. [и др.] // Хим.-фарм. журнал. 2005. Т. 39, № 7. С. 65–67 / Sernov LN, Blinov DS, Skachilova SYa, Kostin YaV, et al. Proizvodnye 2-dietilamino-2',6'-dimetilfenil-atsetamida, proyavlyayushchie antiaritmicheskuyu aktivnost' [Derivatives of 2-diethylamino-2',6'-of dimethylphenylacetate exhibiting antiarrhythmic activity]. Khim.-farm. zhurnal. 2005;39(7):65-7. Russian.
5. Сравнительное изучение токсичности и антиаритмической активности некоторых органических соединений диметилацетамида / Блинов Д.С., Сингх Л.Н., Елизарова Ю.Н., Блинова Е.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77, № 5. С. 20–22 / Blinov DS, Singkh LN, Elizarova YuN, Blinova EV, et al. Sravnitel'noe izuchenie toksichnosti i antiaritmicheskoy aktivnosti nekotorykh organicheskikh soedineniy dimetilatsetamida [Comparative study of toxicity and antiarrhythmic activity of

some organic compounds of dimethylacetamide]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2014;77(5):20-2. Russian.

6. Castro U.V., Toquero R.J., Fernandez L.J. Preventing recurrences: classic and modern antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation // *Cardiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 4, No. 1. P. 130–138 / Castro UV, Toquero RJ, Fernandez LJ. Preventing recurrences: classic and modern antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation // *Cardiol. Pharmacol.* 2015;4(1):130-8.

7. Collinsworth K.A., Kalman S.M., Harrison S.M. The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug // *Circulation.* 1974. Vol. 50. P. 1217–1231 / Collinsworth KA,

Kalman SM, Harrison SM. The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug. *Circulation.* 1974;50:1217-31.

8. Galpin J.D., Pless S.A., Frankel A., Ahern C.A. Molecular basis for class Ib antiarrhythmic inhibition of cardiac sodium channels // *Nat. Commun.* 2011. Vol. 2. P. 351 / Galpin JD, Pless SA, Frankel A, Ahern CA. Molecular basis for class Ib antiarrhythmic inhibition of cardiac sodium channels. *Nat. Commun.* 2011;2:351.

9. Scherf D., Chick F.B. Abnormal cardiac rhythms caused by acetylcholine // *Circulation.* 1951. Vol. 3. P. 764 / Scherf D, Chick FB. Abnormal cardiac rhythms caused by acetylcholine. *Circulation.* 1951;3:764.

Библиографическая ссылка:

Семелева Е.В., Шилова А.М., Блинов Д.С., Блинова Е.В., Скачилова С.Я., Проскурина О.В., Василькина О.В. Эффективность готовой лекарственной формы вещества ЛХТ-300 в условиях предсердного аритмогенеза // *Вестник новых медицинских технологий.* 2019. №3. С. 59–63. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16425.

Bibliographic reference:

Semeleva EV, Shilova AM, Blinov DS, Blinova EV, Skachilova SYa, Proskurina OV, Vasilkina OV. Effektivnost' gotovoy lekarstvennoy formy veshchestva LKhT-300 v usloviyakh predserdnogo aritmogeneza [Efficacy of LHT-300 as a drug in experimental atrial arrhythmogenesis]. *Journal of New Medical Technologies.* 2019;3:59-63. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16425. Russian.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАКСЕНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ КАДМИЕВОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

М.Р. БУЗОЕВА*, В.Б. БРИН**

*ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: buzoevamarina@mail.ru

**ГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия

Аннотация. В работе была исследована возможность профилактического использования мелатонина в условиях интрагастрального и подкожного введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии, особенности распределения и степень накопления кадмия в костях и ткани почек, содержание его в плазме крови. Экспериментальную модель гиперкальциемии у крыс линии Вистар получали внутрижелудочным введением витамина D₃ (препарат «Аквадетрим») через зонд в желудок в дозировке 3000 ЕД/100 г массы тела на протяжении 30 дней. Сульфат кадмия вводили интрагастрально и/или подкожно в дозе 0,5 мг/кг (в пересчете на металл) ежедневно на протяжении одного месяца. В качестве профилактического средства использовался синтетический аналог гормона эпифиза – «Мелаксен», который вводили также внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг. Исследования показали, что нефротоксическое действие сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии проявляется в увеличении спонтанного диуреза, за счет угнетения канальцевой реабсорбции воды, возрастания выведения с мочой электролитов и протеинурии. Профилактическое применение мелатонина наиболее выражено в условиях подкожного введения сульфата кадмия на фоне измененного кальциевого гомеостаза, что проявляется в восстановлении объема спонтанного диуреза, нормализует калийурез, способствует понижению выведения кальция, уменьшает степень протеинурии, способствует уменьшению содержания кадмия в костях, почках и плазме крови.

Ключевые слова: тяжелые металлы, сульфат кадмия, гиперкальциемия, нефротоксичность, мелатонин.

MELAXEN INFLUENCE ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF CADMIUM
INTOXICATION ON THE BACKGROUND OF HYPERCALCEMIA

M.R. BUZOEVA*, V.B. BRIN**

*Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushkinskaya Str. 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: buzoevamarina@mail.ru

**North Ossetia State Medical Academy, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania Vladikavkaz, 362025, Russia

Abstract. In the research work possibility of prophylactic use of melatonin in conditions of intragastric and subcutaneous introduction of cadmium sulfate on the background of hypercalcaemia, features of distribution and accumulation of cadmium of bones and renal tissue, its content in blood plasma were studied. Experimental model of hypercalciemia in Wistar rats was created by intragastric introduction of vitamin D₃ (drug «Aquadethrim») through a probe into a stomach at a dose of 3000iu /100g during 30 days. Cadmium sulfate was administered intragastrally and / or subcutaneously at a dose of 0.5 mg/kg (calculated by metal) daily during 1 month. Syntetic analogue of pineal gland hormone – Melaxen, wich was infused also intragastically at a dose 10mg/kg was used as a prophylaxis. Research showed that nephrotoxic action of cadmium sulfate on the background of experimental hypercalcaemia produced an increase in spontaneous dieresis, due to the inhibition tubular water reabsorption, increase in electrolyte excretion with urine and proteinuria. Prophylactic use of melatonin is most prominent in conditions of subcutaneous injections of cadmium sulfate on the background of disturbed calcium homeostasis. It manifests in restoration of volume of spontaneous dieresis, normalization of potassium – uresis, contributes to the decrease in calcium excretion, reduces proteinuria, decreases cadmium content in bones, kidneys and blood plazma.

Keywords: heavy metals, cadmium sulfate, hypercalcemia, nephrotoxicity, melatonin.

Введение. Потребности современного общества обуславливают широкое развитие промышленности и, следовательно, приводят к загрязнению окружающей среды тяжелыми металлами. Одним из наиболее известных и опасных является кадмий. Превышение содержания этого металла в организме приводит к поражению различных систем и органов, в частности почек и печени, [3,6] дыхательных путей, системы кроветворения [7]. Поскольку кадмий накапливается в организме и повреждает почечную ткань, следовательно он активно воздействует на электролитный обмен, в частности на обмен кальция, приводя к повышенному выведению его из организма [4,5]. Ранее нами было показано [1], что интрагастральное введение сульфата кадмия на фоне экспериментально созданной гиперкальциемии имело не однозначную степень повреждающего воз-

действия на функциональное состояние почек и его накопление в тканях животных. В некоторых работах [2] показывается регуляторная роль мелаксена на водоелектролитовыделительную функцию почек в условиях интоксикации сульфатом кадмия. Поскольку вопрос о поиске эффективных методов профилактики кадмиевой интоксикации на сегодняшний день остается открытым, в этой работе мы решили проследить эффекты мелаксена на функции почек на фоне введения сульфата кадмия в условиях гиперкальциемии, учитывая известный физиологический антагонизм кадмия и кальция.

Цель исследования – изучение профилактического влияния мелатонина на функции почек крыс в условиях кадмиевой интоксикации на фоне экспериментальной гиперкальциемии.

Материалы и методы исследования. Работа

проведена на крысах самцах линии Вистар массой 200–300 г., разделенных на 6 групп ($n=60$): 1) фоновые (интактные) животные; 2) группа с интрагастральным введением сульфата кадмия (контроль №1); 3) группа с подкожным введением сульфата кадмия (контроль №2); 4) крысы с гиперкальциемией (витамин D_3) + интрагастрально сульфат кадмия; 5) крысы с гиперкальциемией (витамин D_3) + подкожно сульфат кадмия 5); крысы с гиперкальциемией (витамин D_3) + интрагастрально сульфат кадмия + мелаксен; 6) крысы с гиперкальциемией (витамин D_3) + подкожно сульфат кадмия + мелаксен.

Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Гиперкальциемия достигалась с помощью введения витамина D_3 (препарат «Аквадетрим»), который вводился интрагастрально ежедневно в дозировке 3000 ЕД/100 г массы тела. Раствор сульфата кадмия в дозировке 0,5 мг/кг массы (в пересчете на металл) вводили подкожно и/или интрагастрально, ежедневно в течение месяца. В качестве препарата мелатонина использовался синтетический аналог гормона шишковидной железы «Мелаксен» фирмы *Unipharm-USA*. Мелаксен вводили с помощью зонда в желудок в дозировке 10 мг/кг, ежедневно 1 раз в сутки, в течение 30 дней. Исследовали электролито- и водовыделительную функции почек при спонтанном шестичасовом диурезе: объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации, относительную канальцевую реабсорбцию воды, уровень экскреции катионов (калия, натрия, кальция), определяли содержание белка в моче. Содержание натрия и калия в сыворотке и моче определяли методом пламенной фотометрии на автоматизированном пламенном фотометре «ФАП-2». Содержание креатинина и кальция в (моче) определяли спектрофотометрически (СФ-26) с помощью набора «Кальций-Арсенazo-Агат», «Креатинин-Агат», «Агат-Мед», (Москва Россия). Содержание белка определяли спектрофотометрически (СФ-26). Концентрацию ионизированного кальция в цельной крови определяли с помощью аппарата АЭК-1, содержание общего кальция плазмы крови измеряли спектрофотометрически с помощью аппарата *PV1251C-26*. Измерение САД и ЧСС животных осуществляли неинвазивным способом с помощью системы неинвазивного измерения параметров «Систола». Эксперименты осуществляли в соответствии с «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-ой статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). По истечении срока эксперимента животные забивались под тиопенталовым наркозом для исследования тканей и плазмы. Перед определением элементов в костной ткани проводилась минерализация проб по ГОСТ 26929 и приготовление испытуемого раствора по ГОСТ 30178-96. В полученном растворе содержание кальция определяли после предварительного

разведения с помощью спектрофотометра, кадмий – на атомно-абсорбционном спектрофотометре («Квант-АФА»). Статистическая обработка результатов исследования, исходя из количества выборок и нормального распределения рядов сравнения, установленного по критерию Шапиро-Уилка ($W_f > W_m$), проводилась с применением критерия « t » Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prism 6.1*. О наличии факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05. Линейный коэффициент корреляции Пирсона (r -Pearson) вычисляли, применяя пакет программ *Microsoft (EXCEL)*. Для расчетов и построения графиков использовались программы *MICROSOFT EXCEL*.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что внутрижелудочное и подкожное введение сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии, так же как и изолированное использование соли кадмия, увеличивало ($p < 0,001$) относительно фонового уровня, объем спонтанного диуреза, что было вызвано снижением ($p < 0,001$) канальцевой реабсорбции воды (рис. 1). Ежедневное применение мелатонина в качестве профилактического средства в течение 30-ти дней как внутрижелудочного так и подкожного введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии снижало выраженность токсического влияния металла на основные процессы мочеобразования, что проявлялось в виде уменьшения диуреза, вследствие восстановления канальцевой реабсорбции воды относительно значений групп животных, получавших только кадмий и кадмий на фоне гипервитаминоза D_3 (рис. 1). Профилактическая активность мелатонина была более выраженной при подкожном введении металла. При этом скорость клубочковой фильтрации характеризовалась относительным ($p < 0,05$), относительно фоновых значений, уменьшением во всех экспериментальных группах животных.

Электролитовыделительная функция почек экспериментальных животных, получавших мелатонин на фоне внутрижелудочного и подкожного введения сульфата кадмия на фоне гипервитаминоза D_3 характеризовалась повышением выведения натрия относительно фоновых значений и понижением относительно значений при изолированном введении металла, экскреция калия восстанавливалась до фоновых значений, а экскреция кальция уменьшалась, и наиболее выражено при внутрижелудочном применении кадмия, относительно значений в группе животных, получавших сульфат кадмия на фоне гипервитаминоза D_3 (табл. 1). Протеинурия в условиях применения мелатонина на фоне интоксикации кадмием с экспериментальной гиперкальциемией была достоверно выше фоновых значений, но понижалась относительно показателей контрольных групп животных. Наименьшая степень протеинурии наблюдалась при подкожном введении металла (табл. 1). Аналогичные изменения были характерны и для содержания белка в плазме крови опытных крыс, получавших дополнительно мелатонин (рис. 2).

Высокий положительный коэффициент корреляции ($r=0,93$) $p < 0,007$ наблюдался между уменьше-

нием содержания белка в плазме крови крыс с кадмиевой интоксикацией на фоне гипервитаминоза *D* и содержанием общего кальция в крови в группе с сочетанным введением мелатонина (рис. 2,3). Увеличение содержания ионизированного кальция в группе животных получавших металл на фоне гиперкальциемии имело обратную корреляционную связь ($r=-0,87$) $p<0,05$ со снижением содержания белка в плазме крови крыс, получавших мелатонин.

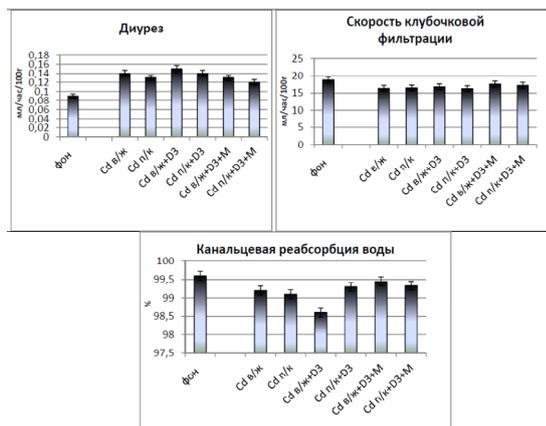


Рис. 1. Влияние интрагастрального введения мелатонина на водовыделительную функцию почек на фоне введения сульфата кадмия в условиях гиперкальциемии (*Cd* в/ж- группа с внутрижелудочным введением сульфата кадмия; *Cd* п/к- группа с подкожным введением сульфата кадмия; *Cd* в/ж+*D*₃- группа с внутрижелудочным введением сульфата кадмия и витамина *D*₃; *Cd* п/к+*D*₃- группа с подкожным введением сульфата кадмия и витамина *D*₃; *Cd* в/ж+*D*₃+*M*- группа с внутрижелудочным введением сульфата кадмия, витамина *D*₃ и мелатонина)

Таблица 1

Влияние мелатонина на электролитовыделительную функцию почек и экскрецию белка у крыс в условиях кадмиевой интоксикации на фоне гиперкальциемии

Условия опыта	Стат. показат.	Экскреция			
		натрий	калий	кальций	белок
		мкмоль/час/100 г			мг/час/100 г
фон	$M \pm m$	12,4±0,14	6,1±0,15	0,22±0,01	1,3±0,04
<i>CdSO</i> ₄ в/жел	$M \pm m$	14,1±0,12	5,7±0,07	0,34±0,02	2,34±0,03
	<i>p</i>	*)	°)	*)	*)
<i>CdSO</i> ₄ п/к	$M \pm m$	14,3±0,09	5,5±0,08	0,35±0,03	2,23±0,02
	<i>p</i>	*)	*)	*)	*)
<i>CdSO</i> ₄ + <i>D</i> ₃ в/ж	$M \pm m$	13,4±0,17	6,7±0,13	0,42±0,01	2,5±0,05
	<i>p</i>	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)
<i>CdSO</i> ₄ + <i>D</i> ₃ п/к	$M \pm m$	13±0,12	6,4±0,08	0,44±0,01	2,4±0,04
	<i>p</i>	*)**)	*)**)	*)**)	*)
<i>CdSO</i> ₄ в/ж+ <i>D</i> ₃ + <i>M</i>	$M \pm m$	13,03±0,17	6±0,15	0,26±0,002	1,7±0,03
	<i>p</i>	*)**)	°°°)	*)***)***)	*)***)***)
<i>CdSO</i> ₄ п/к+ <i>D</i> ₃ + <i>M</i>	$M \pm m$	13,1±0,18	5,9±0,1	0,31±0,02	1,6±0,04
	<i>p</i>	*)°°)	***))	*)***))	*)***))

Примечание: (*), (°)- достоверное ($p<0,001$ и $p<0,05$) изменение по сравнению с фоном; (**), (°°)- достоверное ($p<0,001$ и $p<0,05$) изменение относительно группы с изолированным введением сульфата кадмия; (***) (°°°)- достоверное ($p<0,001$ и $p<0,05$) изменение относительно группы с введением сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии

Мелатонин в условиях и внутрижелудочного и

подкожного введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии способствовал достоверному ($p<0,001$) повышению относительно значений групп животных, изолированно получавших металл, содержания общего кальция как в цельной крови, так и в плазме (рис. 3). При этом концентрация ионизированного кальция также повышена в этих средах. Увеличение содержания ионизированного кальция в плазме крови животных контрольных групп имело положительную корреляционную связь ($r=0,92$) $p<0,04$ с увеличением экскреции кальция у животных, получавших дополнительно мелаксен.

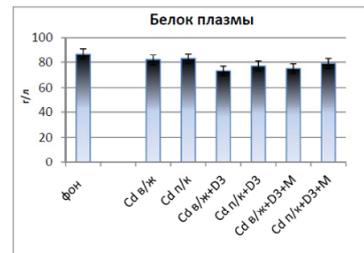


Рис. 2. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина на содержание белка в плазме крови под влиянием введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии

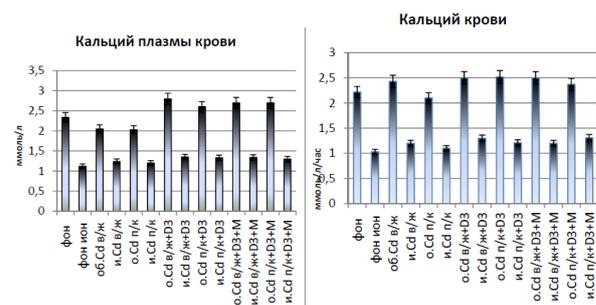


Рис. 3. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина на содержание кальция в цельной крови и плазме на фоне внутрижелудочного введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии. (./°- общий кальций; .../и- ионизированный кальций)

Применение мелатонина в условиях кадмиевой интоксикации на фоне экспериментального гипервитаминоза *D*₃ способствовало уменьшению содержания кальция в трубчатых костях крыс, однако было отмечено и снижение ($p<0,001$) содержания кадмия в них, по сравнению с группами животных, не получавших антиоксидант (рис. 4). Увеличение, по сравнению с фоном, содержания кадмия в костях животных получавших сульфат кадмия на фоне гиперкальциемии имело обратную степень корреляции ($r=-0,89$) $p<0,05$ с уменьшением содержания кальция в костях крыс с сочетанным введением мелатонина.

Накопление кадмия в тканях почек опытных крыс, получавших мелатонин на фоне кадмиевой интоксикации с искусственной гиперкальциемией было меньше, ($p<0,001$) чем в у животных с введением кадмия на фоне гипервитаминоза *D*₃ (рис. 5).

Содержание кадмия в плазме крови крыс под влиянием введения мелатонина в условиях использования кадмия на фоне гиперкальциемии оказалось достоверно ниже ($p<0,001$) контрольных показате-

лей (рис. 5).

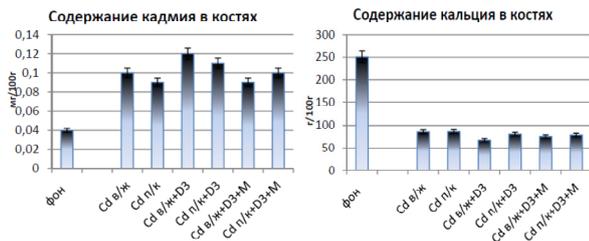


Рис. 4. Содержания кадмия и кальция в бедренных костях крыс

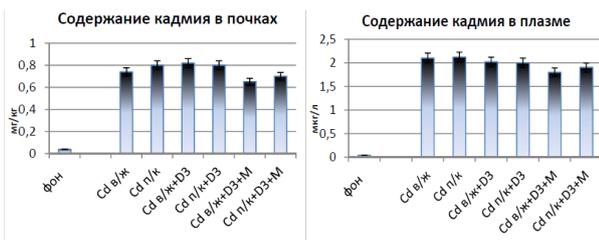


Рис. 5. Изменения содержания кадмия в почках и плазме крови крыс

Заключение. Профилактическое применение мелатонина в условиях кадмиевой интоксикации на фоне экспериментальной гиперкальциемии:

- наиболее оптимально при подкожном использовании сульфата кадмия, восстанавливает уровень спонтанного диуреза, за счет нормализации канальцевой реабсорбции воды;
- стабилизирует калийурез при обоих путях введения металла;
- в наибольшей степени при внутрижелудочном использовании сульфата кадмия способствует понижению выведения кальция относительно животных с изолированным введением металла;
- одинаково уменьшает степень протеинурии при обоих способах введения сульфата кадмия;
- способствует более выраженному при внутрижелудочном пути введения металла уменьшению содержания кадмия в костях, почках и плазме крови.

Литература / References

1. Бузоева М.Р., Брин В.Б. Некоторые эффекты сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 121–126. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16273 / Buzoeva MR, Brin VB. Nekotorye efekty sul'fata kadmiya na fone eksperimental'noj giperkal'ciemii [Some effects of cadmium sulfate on experimental hypercalcemia]. Vestnik novykh

medicinskih tekhnologij. 2018;4:121-6. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16273. Russian.

2. Брин В.Б., Митчиев А.К., Митчиев К.Г. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №2. С. 194–195 / Brin VB, Mitciev AK, Mitciev KG. Sposob korrekcii nefrotoksicheskogo dejstviya kadmiya v eksperimente [Method of correction of nephrotoxic action of cadmium in experiment]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2011;2:194-5. Russian.

3. Киреева Е.П. Связь начального поражения почек с экологически обусловленной нагрузкой организма свинцом и кадмием и его профилактика (эпидемиологическое и экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2007. 20 с. / Kireeva EP. Svyaz' nachal'nogo porazheniya pochek s ekologicheski obuslovennoy nagruzkoj organizma svintsom i kadmiem i ego profilaktika (epidemiologicheskoe i eksperimental'noe issledovanie) [The relationship of primary renal disease with environment-related load of the body lead and cadmium and its prevention (epidemiological and experimental study)] [dissertation]. Ekaterinburg; 2007. Russian.

4. Хадарцева М.П. Влияние внутрижелудочного и подкожного введения сульфата кадмия на электролитовыводительную функцию почек при экспериментальном гипervитаминозе Д // Медицинский вестник Северного Кавказа. Ставрополь. 2011. №3. С. 64–67 / KHadarceva MP. Vliyanie vnutrizheludochnogo i pod-kozhnogo vvedeniya sul'fata kadmiya na elektrolito-vodovydritel'nyuyu funkciyu pochek pri eksperimental'nom gipervitamine D [Effect of intragastric and subcutaneous administration of cadmium sulfate on electrolyte-water excretion renal function in experimental hypervitaminosis D]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. Stavropol'. 2011;3:64-7. Russian.

5. Masato O., Atsushi M., Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury // The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication. 15 Jan. 2016 / Masato O, Atsushi M, Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury. The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication. 15 Jan; 2016.

6. Nam H.K., Young Y.H., Kyu-Beck L. Environmentmetal Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General population // Journal of Korean Medical Science. 2015. No 30 (3). P. 272–277 / Nam HK, Young YH, Kyu-Beck L. Environmentmetal Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General population. Journal of Korean Medical Science. 2015;30(3):272-7.

7. Young J.S., Ji E.L., Dae H.L. Prevalence and Relationship of Iron Deficiency Anemia with Blood Cadmium and Vitamin D Levels in Korean Women // Journal of Korean Medical Science. 2015. No 31. P. 25–32 / Young JS, Ji EL, Dae HL. Prevalence and Relationship of Iron Deficiency Anemia with Blood Cadmium and Vitamin D Levels in Korean Women. Journal of Korean Medical Science. 2015;31:25-32.

Библиографическая ссылка:

Бузоева М.Р., Брин В.Б. Влияние мелаксена на функциональное состояние почек в условиях кадмиевой интоксикации на фоне гиперкальциемии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 64–67. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16433.

Bibliographic reference:

Buzoeva MR, BrinVB. Vliyanie melaksena na funktsional'noe sostoyanie pochek v usloviyah kadmievoj intoksikacii na fone giperkal'ciemii [Melaxen influence on the functional state of the kidneys under conditions of cadmium intoxication on the background of hypercalcemia]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:64-67. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16433. Russian.

**ИНТЕРЛЕЙКИН 19: РОЛЬ В АТЕРОГЕНЕЗЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ,
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
(обзор литературы)**

С.В. ДУТОВА, Ю.В. САРАНЧИНА, О.Ю. КИЛИНА, Н.В. ХАНАРИН, Т.С. КУЛАКОВА, Ю.А. ЕВЕЛЬСОН

ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова»,
ул. Ленина, д. 92, Абакан, 655017, Россия, e-mail: coluria@mail.ru

Аннотация. В обзоре обобщены современные данные о роли интерлейкина 19 в атерогенезе и патогенезе других заболеваний, в основе которых лежат воспалительные процессы. Дана общая характеристика интерлейкина 19. Приведены убедительные доказательства защитного действия интерлейкина 19 при атеросклерозе, заключающегося в активации путей поляризации *Th2* лимфоцитов и *M2* макрофагов, регулировании липидного метаболизма макрофагов и снижении способности гладкомышечных клеток сосудов к пролиферации и трансформации в пенные клетки. Рассмотрена возможность стимуляции с помощью *IL-19* экспрессии мышечно-специфичной микро РНК в гладкомышечных клетках в качестве новой терапевтической мишени для борьбы с сосудистыми воспалительными заболеваниями. Представлен анализ результатов отечественных и зарубежных исследований по оценке протективного действия интерлейкина 19 при колите, сердечной недостаточности, нейромиелите зрительного нерва, небактериальном остеомиелите, ишемическом инсульте. Описаны факты, свидетельствующие и о значительной роли интерлейкина 19 в прогрессировании диабетической нефропатии, псориаза, миастении, в активной стадии язвенного колита. Представленные в обзоре данные опубликованы в крупных отечественных и зарубежных научных журналах, большинство из которых цитируются в базах данных *Scopus* и *Web of Science*.

Ключевые слова: атеросклероз, иммунопатогенез, цитокины, интерлейкин 19.

**INTERLEUKIN 19: ROLE IN ATHEROGENESIS AND INFLAMMATION PROCESSES, APPLICATION PROSPECTS
(literature review)**

S.V. DUTOVA, Yu.V. SARANCHINA, O.Y. KILINA, N.V. KHANARIN, T.S. KULAKOVA, Yu.A. YEVELSON

Katanov Khakass State University, 92, Lenin Str., Abakan, 655017, Russia, e-mail: coluria@mail.ru

Abstract. The review summarizes modern information about the role of interleukin 19 in atherogenesis and the pathogenesis of other diseases based on an inflammatory processes. The general characteristic of interleukin 19 is given. The evidence of the protective effect of interleukin 19 in atherosclerosis involves an activation of polarization pathways of *Th2* lymphocytes and *M2* macrophages, the macrophages lipid metabolism regulation and a decrease in the ability of vascular smooth muscle cells towards proliferation and transformation into foam cells are convincing. The possibility with the help of *IL-19* muscle-specific micro RNA expression's stimulation in smooth muscle cells as a new therapeutic target for the control of vascular inflammatory diseases is considered. The analysis of the results of domestic and foreign researches about the protective interleukin 19 effect in colitis, heart failure, the optic nerve neuromyelitis, non-bacterial osteomyelitis, ischemic stroke is presented. There are also some facts that indicate the significant role of interleukin 19 in the progression of diabetic nephropathy, psoriasis, myasthenia gravis, in the active stage of ulcerative colitis. Results presented in the review are published in major domestic and foreign scientific journals, most of which are cited in the *Scopus* and *Web of Science* databases.

Keywords: atherosclerosis, immune pathogenesis, cytokines, interleukin 19.

Введение. Сывороточный уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при атеросклеротическом поражении сосудов разной локализации в настоящее время изучен достаточно хорошо [1,2,10,11,43]. Некоторые из цитокинов – интерлейкины (*IL*) 6, 8, 9, 17 и фактор некроза опухоли альфа (*Tumor Necrosis Factor alpha, TNF α*) – даже рекомендованы в качестве маркеров тяжести и обратимости поражений сосудов [3,35,42]. Имеются данные и о содержании цитокинов в атеросклеротических бляшках (АСБ) и его корреляции с состоянием стабильности и особенностями морфологии АСБ [9,16,19,30,36]. Тем не менее, вопросы о роли цитокинов в атерогенезе и возможности их использования для иммунотерапии атеросклероза (АС) остаются дискуссионными.

Данные экспериментальных исследований с использованием моделей животных и результаты анализа цитокинового профиля пациентов показывают,

что при АС происходит поляризация иммунного ответа в сторону активации *Th1* лимфоцитов (подтип *T*-лимфоцитов, преимущественно способствующих развитию клеточного иммунного ответа). Синтезируемые ими провоспалительные цитокины усиливают миграцию иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов) в очаг иммунного воспаления, стимулируют пролиферацию, миграцию и рост гладкомышечных клеток; способствуют апоптозу иммунных клеток в составе АСБ, усиливают их дестабилизацию и разрушение. Эксперименты с ингибированием провоспалительных цитокинов показывают замедление процессов развития и прогрессирования АС [4,7,13,14,17,23]. Изучению роли противовоспалительных цитокинов, синтезируемых *Th2* лимфоцитами (подтип *T*-лимфоцитов, преимущественно способствующих развитию гуморального иммунного ответа), также посвящено множество работ, но оценка их роли в иммунопатогенезе АС является

противоречивой [20,23,37]. Поэтому, дальнейшее исследование функций атеропротективных цитокинов, анализ их содержания в сыворотке крови и в АСБ является необходимым и актуальным. Это позволит получить новые данные, которые можно будет использовать и для дальнейшего развития теории иммунопатогенеза АС, и для повышения эффективности его фармакотерапии путем включения в схему лечения противовоспалительных и антицитокиновых препаратов. Одним из перспективных противовоспалительных цитокинов является интерлейкин 19 (*IL-19*) [12,15].

Общая характеристика *IL-19*. *IL-19* принадлежит к семейству цитокинов интерферона/интерлейкина 10, содержит 177 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 20 кД. Он по структуре близок к *IL-10* (примерно на 25% гомологичен по аминокислотам), но не связывается с рецептором *IL-10*. *IL-19* в норме, в основном, секретируется моноцитами; в условиях воспалительного процесса также выделяется кератиноцитами, гладкомышечными и эпителиальными клетками дыхательных путей. Экспрессия *IL-19* усиливается после обработки моноцитов бактериальными липополисахаридами, его синтез стимулируют также *IL-4* или *IL-13* и тормозит интерферон гамма (*Interferon gamma, INF γ*). *IL-19* повышает функциональную активность моноцитов и макрофагов, индуцирует продукцию моноцитами *IL-6* и *TNF α* и их апоптотическую гибель. Участвует в регуляции воспалительных реакций, изменяя соотношение *Th1/Th2* в сторону *Th2* в результате угнетения выработки *INF γ* и усиления продукции *IL-4* и *IL-13*, усиливает синтез клетками внутриклеточных белковых факторов-регуляторов апоптоза (молекул *bcl-2*). Кроме того, *IL-19* влияет на дифференцировку *Th*-клеток, вызывая секрецию *IL-10* и дополнительный синтез самого себя через активацию гетеродимерного комплекса, состоящего из цитокиновых рецепторов класса II: альфа и бета рецепторов *IL-20* (*Interleukin-20 receptor subunit alpha, IL-20R α* ; *Interleukin-20 receptor subunit beta, IL-20R β*). *IL-19* связывается с *IL-20R β* , который затем взаимодействует с *IL-20R α* , с образованием сигнального рецепторного комплекса. *IL-20R α* экспрессируется в плаценте, сердце, коже, слюнных железах, предстательной железе и тестикулах. Экспрессия *IL-20R β* ограничена кожей, яичками и предстательной железой. Экспрессия обоих рецепторов при псориазе усиливается на кератиноцитах, иммунных и эндотелиальных клетках. Повышенный уровень *IL-19* в сыворотке наблюдается при астме и септическом шоке. *IL-19* продуцируется в местах воспаления, в частности, при сосудистых нарушениях [5,6,8,38]. *IL-19* оказывает влияние на модуляцию ответа *T*-лимфоцитов при нематодозе. Отсутствие или снижение уровня *IL-19* и *IL-24* у инфицированных пациентов приводит к увеличению числа *T*-хелперов и *T*-киллеров 1 подтипа (*Th1/Tc1*) и/или *T*-хелперов и *T*-киллеров, продуцирующих *IL-17*

(*Th17/Tc17*) и значительному уменьшению числа *T*-хелперов, *T*-киллеров 2 подтипа и регуляторных *T*-лимфоцитов 1 подтипа (*Th2/Tc2, Tr1*) и/или *T*-лимфоцитов, продуцирующих *IL-9* (*Th9/Tc9*) [18].

Установлено, что *IL-19* участвует в межклеточной передаче сигнала при иммунном ответе и местном воспалительном процессе при *системной красной волчанке* (СКВ). Была исследована потенциальная корреляция между функциональным однонуклеотидным полиморфизмом SN *IL19 rs2243188* и проявлением СКВ, частота аллеля *C* в *rs2243188* оказалась ниже в выборке пациентов с СКВ. Были выявлены существенные различия в уровнях *IL-19* в сыворотке крови у пациентов с разной стадией заболевания [34].

Тем не менее, функции и возможности использования этого цитокина не вполне исследованы и описаны.

Роль *IL-19* в атерогенезе. Существует мнение, что дефицит *IL-19* может вызвать активацию пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток (*Vascular Smooth Muscle Cells, VSMC*) и синтеза провоспалительных цитокинов (включая *IL-1 β* и *TNF α*). Это предположение подтверждено исследованиями с использованием нокаутных по *IL-19* мышей [23,25]. Полученные данные позволили авторам предположить возможность использования *IL-19* в качестве мощного супрессора развития АС.

В настоящее время появились новые факты, подтверждающие это предположение. Целью исследования группы ученых Медицинских Университетов Филадельфии и Нью-Йорка в 2016 году явилось определение возможности экзогенного *IL-19* снижать прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и описание возможных молекулярных механизмов действия этого противовоспалительного цитокина. Мышам, нокаутным по рецептору липопротеинов низкой плотности (*LDLR -/-*), давали кормом с повышенным содержанием холестерина в течение 12 недель, затем вводили рекомбинантный *IL-19* (животным контрольной группы – фосфатно-буферный солевой раствор) в течение еще 8 недель. Авторы статьи считают, что *IL-19* остановил прогрессирование АС, так как только у мышей контрольной группы констатировали увеличение числа макрофагов на 54%. Кроме того, при анализе атеросклеротических поражений сосудов у мышей экспериментальной группы (получавших *IL-19*), выявили ключевые показатели регрессии АС: уменьшение общего числа макрофагов и увеличение содержания маркеров макрофагов фенотипа *M2* (участвуют в иммунных реакциях *Th2* типа, стимулируют процессы пролиферации и ангиогенеза). Дополнительные исследования показали, что *IL-19* способствует активации основных путей, ведущих к поляризации иммунного ответа в сторону увеличения числа *Th2* лимфоцитов и *M2* макрофагов: сигнальных белков-активаторов транскрипции (*Signal transducer and activator of transcription, STAT3, STAT6*),

транскрипционного *Kruppel 4* подобного фактора (*Krüppel-like factor 4*) и ядерных рецепторов гамма, активируемых пероксисомными пролифераторами (*Peroxisome proliferator-activated receptors gamma*, *PPAR γ*). Поэтому *IL-19* может уменьшать индуцированное цитокинами воспаление *in vivo*. Таким образом, авторы описали новую роль *IL-19* в регулировании липидного метаболизма макрофагов с помощью γ -рецепторной регуляции поглощения холестерина, зависимой от пероксисомных пролифераторов, а также увеличения оттока холестерина, опосредованного АТФ-связывающим кассетным транспортером (*ATP-binding cassette transporter*, *ABCA1*). Эти факты свидетельствуют о том, что *IL-19* может останавливать прогрессирование АСБ, регулируя как роль макрофагов в воспалении, так и метаболизм липидов макрофагов [25].

Результаты еще одного исследования показали важную роль *IL-19* в пролиферации и трансформации *VSMC*. Именно трансформация *VSMC* в пенные клетки приводит к увеличению размера АСБ и снижению их стабильности, является ключевым, но недостаточно понимаемым этапом атерогенеза. Авторы статьи установили, что *IL-19* индуцирует экспрессию мышечно-специфичной микроРНК (*miR133a*) в *VSMC*. По мнению авторов, *miR133a* может уменьшать экспрессию белкового адаптера рецептора липопротеинов низкой плотности 1 (*Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1*, *LDLRAP1*) – адаптерного белка, который необходим для интернализации рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDL*). Таким образом, *IL-19* уменьшает накопление липидов в *VSMC* и поглощение ими окисленных *LDL* в *miR133a*-зависимом механизме. Исследователи доказали, что *LDLRAP1* экспрессируется в АСБ и неоинтимальном слое *VSMC* мышей и участках артерий человека, поврежденных атеросклеротическим процессом. Возможность стимуляции экспрессии *miR133a* в *VSMC* с помощью *IL-19* доказывает неизвестную ранее связь между метаболизмом сосудистых липидов и воспалением и может рассматриваться в качестве новой терапевтической мишени для борьбы с сосудистыми воспалительными заболеваниями [26].

Еще один факт, свидетельствующий о важной роли *IL-19* в процессе пролиферации *VSMC*, описан в работе *Herman A. et al.* [27]. Авторы приводят доказательства того, что противовоспалительный *IL-19* снижает функцию мРНК-связывающего белка (*mRNA-Stability Protein HuR*) в *VSMC* человека, что, возможно, снижает их способность к пролиферации.

При анализе многочисленных современных данных о роли цитокинов в иммунных процессах, связанных с атеросклерозом, полученных с помощью животных модельных систем, *Dipak P. Ramji u Thomas S. Davies* (2015) отмечают, что *IL-19* действительно способствует уменьшению проявлений АС. В настоящее время экспериментально установлены следующие механизмы противоатерогенного дейст-

вия *IL-19*: *Th2*-поляризация иммунного ответа, уменьшение адгезии лейкоцитов, подавление экспрессии генов провоспалительных цитокинов, снижение неоинтимальной гиперплазии путем уменьшения активации *VSMC* [22].

Роль *IL-19* в аутоиммунных воспалительных процессах и регуляции ангиогенеза. Существуют данные о защитном действии *IL-19* при заболеваниях, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные воспалительные процессы. *Fujimoto Ya. et al* (2017) установлено, что *IL-19* играет важную роль в патогенезе хронического воспалительного процесса в кишечнике, связанного с хронической дисрегуляцией местного иммунного ответа в слизистой оболочке. Известно, что *IL-19* нокаутные мыши более восприимчивы к врожденным и опосредованным *T*-клетками колитам. В данном исследовании оценивали воспалительный процесс в кишечнике у мышей с дефицитом *IL-19*, индуцированный оксазолоном. Проводили анализ потери массы тела, гистологических изменений толстой кишки, цитокинпродуцирующей активности клеток лимфатических узлов в условиях культивирования. У животных описывали обострение вызванного оксазолоном колита, отмечали перенос *T*-клеток в толстую кишку, увеличение продукции *IgE* и количества циркулирующих эозинофилов. Обострение индуцированного оксазолоном воспаления толстой кишки у *IL-19* нокаутных мышей сопровождалось увеличением продукции *IL-4* и *IL-9* клетками лимфатических узлов. Авторы предполагают, что *IL-19* может представлять потенциальную терапевтическую мишень для лечения колитов [24].

Для проверки гипотезы о кардиозащитном действии *IL-19* были проведены исследования на модели трансгенных *IL-19* нокаутных мышей с доминантной сердечной недостаточностью, анализировали функциональные показатели сердца (эхокардиография) и выживаемость животных. Авторы подчеркивают, что *IL-19* является кардиозащитным в этой модели, так как выживаемость и функциональные свойства сердечной мышцы были достоверно выше в контрольной группе животных с доминантной сердечной недостаточностью, способных к продукции этого цитокина. Также авторы установили, что *IL-19* экспрессируется в уменьшенном количестве у самок трансгенных мышей по сравнению с мышцами-самцами, следовательно, он опосредует половые особенности функционирования сердечной мышцы [21].

При анализе содержания в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с нейромиелином зрительного нерва 102 цитокинов и 34 хемокинов *Sidler D. et al* (2017) установили защитную роль *IL-19* в патогенезе этого аутоиммунного заболевания центральной нервной системы [43]. Глубокая дисрегуляция цитокинового профиля, в частности, снижение продукции *IL-10* и *IL-19*, показана также для патогенеза хронического небактериального

рецидивирующего мультифокального остеомиелита [28]. В основе патогенеза псориаза и *атопического дерматита (AD)* лежит дефектное поддержание *AD*-специфического *T-хелпера тина 2 (Th2)* и специфичных к псориазу клеток *Th17* в коже, при этом происходит снижение экспрессии некоторых цитокинов, в том числе и *IL-19* (при псориазе) [39].

Описаны защитные эффекты *IL-19* при других формах воспалительного процесса, в частности, при ишемии головного мозга вследствие воспаления после инсульта. Интересные результаты получили китайские ученые *Xie W., Fang L., Gan Sh., Xuanb H.* (2016). Мышам внутрибрюшинно вводили рекомбинантный мышинный *IL-19* в дозе 10 нг/г веса в день после моделирования инсульта с помощью переходящей окклюзии средней мозговой артерии. Объем инфаркта оценивали по окраске претрифенилтетразолий хлоридом и неврологическим показателям. Активность воспалительного процесса оценивали с использованием количественной полимеразной цепной реакции, иммунохимии и флуоресцентной сортировки клеток в реальном времени. У экспериментальных животных объем инфаркта в 72 часа после инсульта был значительно меньше, фокальная неврологическая оценка была значительно лучше. Введение животным *IL-19* заметно ослабляло экспрессию мРНК *TNF α* и *IL-6*, уменьшало количества микроглии, макрофагов, *CD4⁺* и *CD8⁺* *T*-лимфоцитов, *B*-лимфоцитов и блокировало активацию макрофагов и нейтрофилов в ишемизированном участке мозга. Авторы предполагают, что *IL-19* уменьшал последствия инсульта у мышей, возможно, путем ингибирования инфильтрации и активации иммунных клеток и путем подавления экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Таким образом, *IL-19* может явиться новым лекарственным препаратом для ограничения нейровоспаления после инсульта [46].

Следует отметить, что в научных статьях встречаются и сведения об активной роли *IL-19* в развитии воспалительных процессов. Так, повышение уровня экспрессии *IL-19* характерно для активной стадии язвенного колита. Это было установлено при исследовании биоптатов пациентов с активным язвенным колитом (по сравнению с биоптатами пациентов с язвенным колитом в стадии ремиссии). К тому же, активность язвенного колита была ослаблена при моделировании патологического процесса у инбредных мышей, нокаутных по гену *IL-19*. Авторы этот факт связывают с уменьшением числа макрофагов, продуцирующих *IL-6* в воспаленном участке толстой кишки. Авторы также описывают увеличение экспрессии *IL-19* при нарушении эпителиального барьера толстой кишки животных декстраном. Таким образом, авторы утверждают, что повышенная экспрессия *IL-19* кишечными макрофагами может способствовать развитию воспалительного процесса в кишечнике [40,44].

В другом исследовании было показано, что *IL-19* принимает участие в воспалительном процессе при

диабетической ангиопатии и может играть важную роль в прогрессировании диабетической нефропатии. Это было установлено при исследовании 200 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (109 мужчин и 91 женщина). Сывороточный уровень *IL-19* прямо коррелировал с содержанием *C*-реактивного белка, цистатина *C*, гликозилированного гемоглобина *A1c* и уровнем экскреции альбумина в моче ($r=0,623$, $0,611, 0,591$ и $0,526$ соответственно, $p<0,01$). В результате многопараметрического логистического регрессионного анализа уровня *IL-19* ($p=0,01$) показали независимую связь с наличием ангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [31–33].

Также при анализе сывороточного уровня цитокинов у пациентов с аутоиммунной миастенией Гравис (критерий – наличие антител к рецепторам ацетилхолина) отмечено достоверное увеличение содержания *IL-19*, *IL-20*, *IL-28A* и *IL-35* по сравнению с показателями здоровых людей ($p<0,05$) [41].

Точная роль *IL-19* в иммунопатогенезе псориаза не ясна, но предполагается, что он усиливает эпидермальный гиперпластический процесс, способствует миграции кератиноцитов и усиливает синтез фактора роста кератиноцитов [45]. При анализе роли одного из представителей суперсемейства *TNF* – индуктора апоптоза *TNFSF12 (TNF-related weak inducer of apoptosis, TWEAK)* в иммунопатогенезе атопического дерматита и псориаза, было установлено, что возможна регуляция экспрессии *IL-19*. *TWEAK* в эксперименте индуцировал синтез этого цитокина кератиноцитами или дермальными фибробластами непосредственно или в синергии с сигнальными *T*-хелперными цитокинами (*IL-13* и *IL-17*) при любом из описываемых заболеваний [39].

Известно, что неоваскуляризация и воспаление являются независимыми биологическими процессами, но могут быть связаны в ответе на травму. Важную роль *IL-19* в регуляции ангиогенеза подтверждают результаты моделирования этого процесса с помощью аортальной кольцевой модели ангиогенеза инбредных мышей, нокаутных по гену *IL-19*, и культивируемых гладкомышечных клеток человека. Авторы публикации определили, что, в отсутствие тканевой гипоксии, *IL-19* оказывает прямое проангиогенное действие на кольца аорты, индуцируя экспрессию ангиогенного гена. Кроме того, *IL-19* в эксперименте стимулировал экспрессию ангиогенных цитокинов макрофагами, выделенными из костного мозга. Таким образом, авторы исследования пришли к выводу, что *IL-19* может способствовать ангиогенезу в отсутствие гипоксии двумя различными механизмами: 1) прямым воздействием на сосудистые клетки и 2) косвенным способом – путем стимуляции макрофагов [29]. Кроме того, в другой публикации описана положительная корреляция между уровнем *IL-19* и ангиопоэтина-2, выявленная при обследовании 240 пациентов с сахарным диабетом II типа [32].

Заключение. Таким образом, к настоящему

времени появились новые экспериментальные данные о важной роли *IL-19* в регуляции воспаления – патологического процесса, лежащего в основе патогенеза большинства социально-значимых заболеваний. Использование защитного действия *IL-19* в терапии АС и других заболеваний обосновано и перспективно. Наличие противоречий в оценке его защитных свойств диктует необходимость проведения дальнейших комплексных исследований, включающих определение как его сывороточного содержания, так и уровня локальной экспрессии.

Результаты получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (задание № 17.9545.2017/БЧ)

Литература / References

1. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 2. С. 5–9 / Bespalova ID, Rjazanceva NV, Kaljuzhin VV. Sistemnoe vospalenie v patogeneze metabolicheskogo sindroma i associirovannyh s nim zabojevanij [Systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013;2:5-9. Russian.
2. Данилова М.А. Показатели системного воспаления сыворотки крови у пациентов в атеросклеротическом поражением сонных артерий // Ульяновский медико-биологический журнал. 2015. № 1. С. 35–39 / Danilova MA. Pokazateli sistemnogo vospalenija syvorotki krovi u pacientov v ateroskleroticheskim porazheniem sonnyh arterij [Indicators of systemic inflammation of blood serum in patients with atherosclerotic lesions of carotid arteries]. Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2015;1:35-9. Russian.
3. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Новикова И.В. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы) // Остеопороз и остеопатия. 2011. № 3. С. 33–35 / Ershova OV, Belova KJu, Novikova IV. Rol' citokinov v razvitii serdechno-sosudistyh zabojevanij i osteoporoz (obzor literatury) [The role of cytokines in the development of cardiovascular osteoporosis and osteoporosis (literature review)]. Osteoporoz i osteopatii. 2011;3:33-5. Russian.
4. Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе // Патогенез. 2014. Т. 12, № 1. С. 21–35 / Karagodin VP, Bobryshev JuV, Orehov AN. Vospalenie, immunokompetentnye kletki, citokiny – rol' v aterogeneze [Inflammation, immunocompetent cells, cytokines - a role in atherogenesis]. Patogeneze. 2014;12(1):21-35. Russian.
5. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. / Kozlov VA, Borisov AG, Smirnova SV, Savchenko AA. Prakticheskie aspekty diagnostiki i lechenija immunnyh narushenij: rukovodstvo dlja vrachej [Practical aspects of the diagnosis and treatment of immune disorders: a guide for doctors]. Novosibirsk: Nauka; 2009. Russian.
6. Лекции по иммунологии [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://estnauki.ru/biology>. / Lekcii po immunologii [Lectures on immunology]. Electronic resource. Access mode: <http://estnauki.ru/biology>.
7. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Аржников В.В., Терехов И.В. Продукция цитокинов, растворимых форм ко-стимуля-торных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микроволновой терапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf> (дата обращения 10.02.2016). DOI: 10.12737/18560 / Logatkina AV, Bondar' SS, Arzhnikov VV, Terekhov IV. Produktiya tsitokinov, rastvorimykh form kostimulya-tornykh molekul i okisi azota u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa na fone nizkointensivnoy mikrovolnovoy terapii [The condition of the production of cytokines, soluble costimulatory molecules, intracellular signaling pathways and nitric oxide in patients with coronary heart disease on the background of low-intensity microwave therapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Feb 10];1[about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf>. DOI: 10.12737/18560.
8. Описание набора реагентов [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.biochemmack.ru/Opisanie_nabora_reagentov [Description of the kit of reagents]. Electronic resource. Access mode: <https://www.biochemmack.ru>
9. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153, № 2. С. 150–153 / Ragino JuI, Chernjavskij AM, Polonskaja JaV. I. Aktivnost' vospalitel'nogo processa v raznyh tipah nestabil'nyh ateroskleroticheskikh bljashek [The activity of the inflammatory process in various types of unstable atherosclerotic plaques]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2012;153(2):150-3. Russian.
10. Синеглазова А.В. Интерлейкин 1β и коронарный атеросклероз у женщин больных ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 3. С. 64 / Sineglazova AV. Interlejkin 1β i koronarnyj ateroskleroz u zhenshhin bol'nyh revmatoidnym artritom [Interleukin 1β and coronary atherosclerosis in women with rheumatoid arthritis]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012;3:64. Russian.
11. Синеглазова А.В., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Ведущие провоспалительные цитокины и атеросклероз при ревматоидном артрите у женщин // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9, № 2. С. 105–109 / Sineglazova AV, Mezenceva EA, Nikushkina KV. Vedushhie provospalitel'nye citokiny i ateroskleroz pri revmatoidnom artrite u zhenshhin [Leading proinflammatory cytokines and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in women]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2015;9(2):105-9. Russian.
12. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т.61, № 6. С. 380–384 / Terekhov IV, Bondar' SS, Khadartsev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnykh faktorov protivovirusnoy zashchity pri vnebol'nichnoy pnevmonii v otsenke effektiv nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya [Laboratory determination of intracellular antiviral protection factors in community-acquired pneumonia in the assessment of the effects of low-intensity microwave radiation]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2016;61(6):380-4. Russian.
13. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и pod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (дата обращения 17.09.2016). DOI: 12737/21557 / Terekhov IV, Khadartsev AA, Bondar' SS,

Voevo-din AA. Ekspressiya toll- i nod-podobnykh retseptorov, uroven' v mononuklearnykh kletkakh tsel'noy krovi regulatorynykh faktorov protivovirusnoy zashchity i produktsiya interferona pod vliyaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlu-cheniya chastotoy 1 GGts [Expression the toll- and nod-like receptors, the levels in mononuclear cells whole blood, regulatory factors of antiviral defense and interferon production product under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 Sep 17];3 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf>. DOI: 12737/21557.

14. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741 / Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funktsional'noe sostoyanie kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i ego korrektsiya SVCh-izlucheniem [Functional state of whole blood cells in community-acquired pneumonia and its correction by microwave radiation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10(4):737-41. Russian.

15. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С., Бондарь Н.В. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 12. С. 97–102 / Khadartsev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar' SS, Bondar' NV. Vliyanie ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na kontsentratsiyu v plazme krovi tsitokinov i vazoaaktivnykh molekul u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i arterial'noy gipertoniei [Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on plasma concentrations of cytokines and vasoactive molecules in patients with coronary heart disease and arterial hypertension]. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(12):97-102. Russian.

16. Шишкина В.С., Челомбитко М.А., Ефремова Ю.Е. Цитокины про- и противовоспалительной субпопуляций макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека // Кардиологический вестник. 2014. Т. 9, № 4. С. 62–72 / Shishkina VS, Chelombit'ko MA, Efremova JuE. Citokiny pro- i protivospalitel'noy subpopuljatsij makrofagov i ih znachenie v formirovanii i stabilizatsii ateroskleroticheskikh bljashkek v sonnyh arterijah cheloveka [Cytokines of pro and anti-inflammatory subpopulations of macrophages and their importance in the formation and stabilization of atherosclerotic plaques in carotid arteries]. Kardiologicheskij vestnik. 2014;9(4):62-72. Russian.

17. Alexopoulos N., Kaggi D. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis // Atherosclerosis. 2014. Vol. 233, № 1. P.104–112 / Alexopoulos N, Kaggi D. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2014;233(1):104-12.

18. Anuradha R., Munisankar S., Dolla Ch. Modulation of CD4(+) and CD8(+) T-Cell Function by Interleukin 19 and Interleukin 24 During Filarial Infections // Journal of infectious diseases. 2016. Vol. 213, № 5. P. 811–815 / Anuradha R, Munisankar S, Dolla Ch. Modulation of CD4(+) and CD8(+) T-Cell Function by Interleukin 19 and Interleukin 24 During Filarial Infections. Journal of infectious diseases. 2016;213(5):811-5.

19. Auguet T., Aragonès G., Guiu-Jurado E. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque // BMC Cardiovasc Disord. 2016. Vol. 16, No1. P.149–156 / Auguet T, Aragonès G,

Guiu-Jurado E. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16(1):149-56.

20. Bobryshev Y.V., Ivanova E.A., Chistiakov D.A. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis // BioMed Research International. 2016. P. 1–13. / Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. BioMed Research International. 2016:1-13.

21. Bruns D.R., Ghincea A.R., Ghincea Ch.V. Interleukin-19 is cardioprotective in dominant negative cyclic adenosine monophosphate response-element binding protein-mediated heart failure in a sex-specific manner // World journal of cardiology. 2017. Vol. 9, № 8. P. 673–684 / Bruns DR, Ghincea AR, Ghincea ChV. Interleukin-19 is cardioprotective in dominant negative cyclic adenosine monophosphate response-element binding protein-mediated heart failure in a sex-specific manner. World journal of cardiology. 2017;9(8):673-84.

22. Dipak P. Ramji, Thomas S. Davies Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets // Cytokine & Growth Factor Reviews. 2015. Vol. 26. P. 673–685 / Dipak P Ramji, Thomas S. Davies Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2015;26:673-85.

23. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis // Biochemistry (Moscow). 2016. Vol. 81, №11. P. 1358–1370 / Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. Biochemistry (Moscow). 2016;81(11):1358-70.

24. Fujimoto Ya., Azuma Ya.-T., Matsuo Yu. Interleukin-19 contributes as a protective factor in experimental Th2-mediated colitis // Naunyn-schmiedebergs archives of pharmacology. 2017. Vol. 390, № 3. P. 261–268 / Fujimoto Ya, Azuma Ya-T, Matsuo Yu. Interleukin-19 contributes as a protective factor in experimental Th2-mediated colitis. Naunyn-schmiedebergs archives of pharmacology. 2017;390(3):261-8.

25. Gabunia Kh., Ellison S., Kelemen Sh. IL-19 Halts Progression of Atherosclerotic Plaque, Polarizes, and Increases Cholesterol Uptake and Efflux in Macrophages // American journal of pathology. 2016. Vol. 186, №5. P. 1361–1374 / Gabunia Kh, Ellison S, Kelemen Sh. IL-19 Halts Progression of Atherosclerotic Plaque, Polarizes, and Increases Cholesterol Uptake and Efflux in Macrophages. American journal of pathology. 2016;186(5):1361-74.

26. Gabunia Kh., Herman A.B., Ray M. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLR1. and reduces oxLDL uptake in VSMC // Journal of molecular and cellular cardiology. 2017. Vol. 105. P. 38–48 / Gabunia Kh, Herman AB., Ray M. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLR1. and reduces oxLDL uptake in VSMC. Journal of molecular and cellular cardiology. 2017;105:38-48.

27. Herman A., Haines D., Autieril M.V. The Anti-Inflammatory Cytokine IL-19 Reduces mRNA-Stability Protein HuR Function in Human Vascular Smooth Muscle Cells // Conference materials «Experimental Biology Meeting» (San Diego, CA, April 02-06, 2016) / Herman A, Haines D, Autieril MV. The Anti-Inflammatory Cytokine IL-19 Reduces mRNA-Stability Protein HuR Function in Human Vascular Smooth Muscle Cells. Conference materials «Experimental Biology Meeting» (San Diego, CA, April 02-06, 2016).

28. Hofmann S. R., Schnabel A., Rösen-Wolff A. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies // Journal of rheumatology. 2016. Vol. 43, №11. P. 1956–1964 / Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. Journal of

rheumatology. 2016;43(11):1956-64.

29. Kako F., Gabunia Kh., Ray M. Interleukin-19 induces angiogenesis in the absence of hypoxia by direct and indirect immune mechanisms // American journal of physiology-cell physiology. 2016. Vol. 310, №11. P. C931–C941 / Kako F, Gabunia Kh, Ray M. Interleukin-19 induces angiogenesis in the absence of hypoxia by direct and indirect immune mechanisms. American journal of physiology-cell physiology. 2016;310(11):C931-41.

30. Lebastchi A.H., Lingfeng Q., Salman F.K. Activation of Human Vascular Cells Decreases their Expression of Transforming Growth Factor-beta // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219, No 2. P. 417–424 / Lebastchi AH, Lingfeng Q, Salman FK. Activation of Human Vascular Cells Decreases their Expression of Transforming Growth Factor-beta. Atherosclerosis. 2011;219(2):417-24.

31. Li L., Jiang X-G., Hu J.-Y. The association between interleukin-19 concentration and diabetic nephropathy // BMC nephrology. 2017. Article number: 65. / Li L, Jiang X-G, Hu J-Y. The association between interleukin-19 concentration and diabetic nephropathy. BMC nephrology. 2017. Article number: 65.

32. Li L., Yu ZH.-Q., Hu J.-Y. Association between interleukin-19 and angiotensin-2 with vascular complications in type 2 diabetes // Journal of diabetes investigation. 2016. Vol. 7, №6. P. 895–900 / Li L, Yu ZH-Q, Hu J-Y. Association between interleukin-19 and angiotensin-2 with vascular complications in type 2 diabetes. Journal of diabetes investigation. 2016;7(6):895-900.

33. Li L., Yu ZH.-Q., Qian L. Interleukin-19 and angiotensin-2 can enhance angiogenesis of diabetic complications // Journal of diabetes and its complications. 2016. Vol. 30, №2. P. 386–387 / Li L, Yu ZH-Q, Qian L. Interleukin-19 and angiotensin-2 can enhance angiogenesis of diabetic complications. Journal of diabetes and its complications. 2016;30(2):386-7.

34. Lin J.R., Qin H.H., Wang Y. Analysis of interleukin 19 serum levels and single nucleotide polymorphisms in systemic lupus erythematosus // Genetics and molecular research. 2016. Vol. 5, №2. Article number: 15028007 / Lin JR, Qin HH, Wang Y. Analysis of interleukin 19 serum levels and single nucleotide polymorphisms in systemic lupus erythematosus. Genetics and molecular research. 2016;5(2):Article number: 15028007.

35. Min X., Lu M., Tu S. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease // BioMed Research international. 2017. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/4013685/abs/> / Min X, Lu M, Tu S. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. BioMed Research international [internet]. 2017. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/4013685/abs/>

36. Profumo E., Buttari B., Tosti M.E. Plaque-infiltrating T lymphocytes in patients with carotid atherosclerosis: an insight into the cellular mechanisms associated to plaque destabilization // J Cardiovasc Surg (Torino). 2013. Vol. 54, No3. P. 349–357 / Profumo E, Buttari B, Tosti ME. Plaque-infiltrating T lymphocytes in patients with carotid atherosclerosis: an insight into the cellular mechanisms associated to plaque destabilization. J Cardiovasc Surg (Torino). 2013;54(3):349-57.

37. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic

targets // Cytokine & Growth Factor Reviews. 2015. Vol. 26. P. 673–685 / Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2015;26:673-85.

38. Rutz S., Wang X., Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines-from host defence to tissue homeostasis // Nat Rev Immunol. 2014. Vol. 14, No12. P. 783–795 / Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines--from host defence to tissue homeostasis. Nat Rev Immunol. 2014;14(12):783-95.

39. Sidler D., Wu P., Herro R. TWEAK mediates inflammation in experimental atopic dermatitis and psoriasis // Nature communications. 2017. Vol. 8. Article number: 15395. / Sidler D, Wu P, Herro R. TWEAK mediates inflammation in experimental atopic dermatitis and psoriasis. Nature communications. 2017;8. Article number: 15395.

40. Steinert A., Linas I., Kaya B. The Stimulation of Macrophages with TLR Ligands Supports Increased IL-19 Expression in Inflammatory Bowel Disease Patients and in Colitis Models // Journal of immunology. 2017. Vol. 199, №7. P. 2570–2584 / Steinert A, Linas I, Kaya B. The Stimulation of Macrophages with TLR Ligands Supports Increased IL-19 Expression in Inflammatory Bowel Disease Patients and in Colitis Models. Journal of immunology. 2017;199(7):2570-84.

41. Uzawa A., Kanai T., Kawaguchi N. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis // Scientific Reports 6. 2016. Article number: 25886. / Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. Scientific Reports 6. 2016. Article number: 25886.

42. von Vietinghoff S., Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation.cytokine // Growth factor Rev. 2010. Vol. 21, No 6. P. 463–469 / von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation.cytokine. Growth factor Rev. 2010;21(6):463-9.

43. Wang Y., Zhou Y., Sun X. Cytokine and Chemokine Profiles in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder // Neuroimmunomodulation. 2016. Vol. 23, №5-6. P. 352–358 / Wang Y, Zhou Y, Sun X. Cytokine and Chemokine Profiles in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neuroimmunomodulation. 2016;23(5-6):352-8.

44. Wenwen Y., Yanli S., Lin Z. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris // International journal of Medical Sciences. 2017. Vol. 14, I. 2. P. 181–190 / Wenwen Y, Yanli S, Lin Z. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. International journal of Medical Sciences. 2017;14(I. 2):181-90.

45. Witte E., Kokolakis G., Witte K. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis // J. Invest. Dermatol. 2014. Vol.134. P. 2757–2767 / Witte E, Kokolakis G, Witte K. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. J. Invest. Dermatol. 2014;134:2757-67.

46. Xie W., Fang L., Gan Sh., Xuanb H. Interleukin-19 alleviates brain injury by anti-inflammatory effects in a mice model of focal cerebral ischemia // Brain research. 2016. Vol. 1650. P. 172–177 / Xie W, Fang L, Gan Sh, Xuanb H. Interleukin-19 alleviates brain injury by anti-inflammatory effects in a mice model of focal cerebral ischemia. Brain research. 2016;1650:172-7.

Библиографическая ссылка:

Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Килина О.Ю., Ханарин Н.В., Кулакова Т.С., Евельсон Ю.А. Интерлейкин 19: роль в атерогенезе и воспалительных процессах, перспективы использования (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 68–74. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16311.

Bibliographic reference:

Dutova SV, Saranchina YuV, Kilina OY, Khanarin NV, Kulakova TS, Yevelson YuA. Interleukin 19: role in atherogenesis and inflammation processes, application prospects (literature review). Journal of New Medical Technologies. 2019;3:68-74. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16311. Russian.

УДК: 611-018.2+611-013:616-003.93

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16424

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ РЕГЕНЕРАЦИОННОГО ГИСТИОНА НА 12 СУТКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДЕРМАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА В ИШЕМИЗИРОВАННУЮ РАНУ КОЖИ

Е.Ю. ШАПОВАЛОВА, Т.А. БОЙКО, Ю.Г. БАРАНОВСКИЙ, И.А. ЛУТИН, Е.И. КУПША

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, бул. Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия

Аннотация. Ультраструктурные особенности грануляционной ткани при репарации ишемизированных кожных ран на фоне трансплантации тканевых конструкций с ксеногенными фибробластами остаются мало изученными. Целью исследования было изучение ультраструктурной характеристики компонентов регенерационного гистиона на 12 сутки после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами в ишемизированную рану кожи. Исследование выполнено на 14 мышах линии C57/B1 в возрасте 4–6 месяцев. В хирургическую модельную ишемизированную кожную рану в лопаточной области трансплантировали дермальный эквивалент с ксеногенными фибробластами. Биоптаты фиксировали глутаральдегидом на фосфатном буфере и заливали по стандартной методике. Ультратонкие срезы изготавливались на ультратоме УМТП-7, окрашивались толуидиновым синим, контрастировались цитратом свинца и уранилацетатом. Ультратонкие срезы изучались в электронном микроскопе «Selmi» (Украина) при ускоряющем напряжении 125 кВ. Морфологическое исследование полутонких срезов проводили с помощью светооптического микроскопа OLIMPUS CX-31 с цифровой камерой OLIMPUS 35050Z. На 12-е сутки репарации модельной ишемизированной раны всех групп грануляционная ткань периферических и центральных участков существенно отличается по своему ультрамикроскопическому строению. Обнаруживаются достоверные различия между количеством, размерами клеток регенеративного гистиона и занимаемой ими площадью. После трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами количество клеток увеличивается, средняя площадь клетки и средняя площадь всех клеток уменьшается. В грануляционной ткани центральных и периферических участков, в отличие от контрольной группы, не имеется признаков отека, отмечается отсутствие нейтрофилов и активная деградация макрофагов, что свидетельствует о низком уровне воспалительной реакции. В центре заживающей раны обнаруживаются двуядерные миофибробласты с высоким уровнем синтетической активности. По периферии раны на фоне трансплантации ксеногенных фибробластов грануляционная ткань находится в начальной стадии ремоделирования, в ней преобладают миофибробласты, обеспечивающие контрактацию раны.

Ключевые слова: ишемизированная рана, кожа, грануляционная ткань, регенерационный гистион, дермальный эквивалент, фибробласт.

ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTIC OF REGENERATIVE HISTION COMPONENTS FOR 12 DAYS AFTER TRANSPLANTATION OF THE DERMAL EQUIVALENT IN THE ISHEMIZED CUTANEOUS WOUND

YE.YU. SHAPOVALOVA, T.A. BOYKO, YU.G. BARANOVSKIY, I.A. LUGIN, E.I. KUPSHA

V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, Lenin bul., 5/7, Simferopol, Russia, 295051.

Abstract. Ultrastructural features of granulation tissue during repair of ischemic cutaneous wounds against the background of transplantation of tissue constructs with xenogenic fibroblasts remain poorly studied. The research purpose was to study the ultrastructural characteristics of the components of the regeneration histion on the 12th day after dermal equivalent transplantation with xenogenic fibroblasts in the ischemic wound of the skin. The study was performed on 14 mice of the C57 / B1 line aged 4–6 months. The dermal equivalent with xenogenic fibroblasts was transplanted in the surgical model ischemic skin wound in the scapular region. The biopsy was fixed with glutaraldehyde on phosphate buffer and was embedded by the standard procedure. Ultrathin sections were made on the UMT-7 ultratome, stained with toluidine blue, contrasted with lead citrate and uranyl acetate. Ultrathin sections were studied in an electron microscope "Selmi" (Ukraine) at an accelerating voltage of 125 kV. Morphological examination of semithin sections was carried out with the OLIMPUS CX-31 light-optical microscope with the OLIMPUS digital camera Z5050Z. On the 12th day of repair of the model ischemic wound of all groups, the granulation tissue of the peripheral and central regions differs significantly in their ultramicroscopic structure. There are significant differences between the number, size of cells of the regenerative histion and the area occupied by them. After dermal equivalent transplantation with xenogenic fibroblasts, the number of cells increases, the average area of the cell and the average area of all cells decreases. In the granulation tissue of the central and peripheral regions, in contrast to the control group, occurs active degradation of macrophages, there are no signs of edema, there are no neutrophils, which indicates a low level of inflammatory reaction. In the center of the healing wound, there are two-nucleated myofibroblasts with a high level of synthetic activity. On the background of transplantation of xenogenic fibroblasts on the periphery of the wound the granulation tissue is in the initial stage of remodeling. Here dominated myofibroblasts, which provide contracting of the wound.

Keywords: ischemic wound, skin, granulation tissue, regenerative histion, dermal equivalent, fibroblast.

Лечение ишемизированных длительно незаживающих кожных дефектов все еще остается важной медицинской проблемой [4]. С этой целью предложено и применяется с различной степенью успеха множество различных медикаментозных, физиоте-

рапевтических и хирургических методов как изолированно, так и в различных сочетаниях [2]. На сегодняшний день предложен принципиально новый путь оптимизации течения раневого процесса на основе разрабатываемого метода заместительной

клеточной терапии [5]. При этом введение дополнительных клеточных источников мезенхимного происхождения в область повреждения является методом выбора и не противоречит теоретическим положениям об эволюционно закрепленной тканевой детерминации [5,6,9]. В хронической ране первая фаза раневого процесса – фаза воспаления обычно затягивается и тогда одновременно могут присутствовать признаки всех трех фаз раневого процесса [8]. Поиск средств сокращения сроков воспаления выявил, что человеческие дермальные фибробласты являются источником адипонектина, который действует как активный противовоспалительный цитокин и индуцирует продукцию противовоспалительных факторов, таких как *IL-10* и *IL-1RA* [1,12]. В дерме кожи обнаруживается так называемая обычная рыхлая неоформленная соединительная ткань, где коллаген 1-го типа является основным белковым компонентом, а фибробласты – главный клеточный пул, в основном ответственный за его биосинтез и ремоделирование. Создание на основе этих главных компонентов искусственного конструкта – дермального эквивалента явилось важным шагом в лечении длительно незаживающих ишемизированных ран, позволяющего выполнить дефект кожного покрова и создать оптимальные условия для пролиферации и функционирования основных клеточных элементов регенеративного гистиона кожи [7]. Однако сведения об ультраструктурных особенностях клеточных элементов этого гистиона на фоне трансплантации дермального эквивалента единичны и редки, что обуславливает актуальность проведенного исследования.

Цель исследования состояла в изучении ультраструктурной характеристики компонентов регенерационного гистиона на 12 сутки после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами в ишемизированную рану кожи.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 14 четырех-шести месячных мышей линии *C57/B1*, которые содержались в виварии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группу по 7 особей в каждой. Эксперименты проводили со следованием всем принципам гуманности, содержащихся в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), и в соответствии с «Правилами выполнения работ с привлечением экспериментальных животных». Мышам в обеих группах стандартно операционным путем формировали кожную ишемизированную рану в лопаточной области [3]. Для экспериментальной группы дермальные фибробласты были получены ферментативным путем и культивированы в среде *DMEM F12 (Lonza)*. Клетки второго пассажа использовали для формирования дермального эквивалента. Дермальный эквивалент готовили на основе коллагена первого типа из крысиных хвостов. Стерильный 0,34М раствор *NaOH* объединяли с концентрированной ($\times 10$) питательной средой 199 в соотношении 1:1.

Полученную смесь соединяли с охлажденным раствором коллагена, после чего добавляли суспензию фибробластов в питательной среде *DMEM F12*, содержащей 10% эмбриональной сыворотки (*HuClone*). Полученную смесь инкубировали при 37°C в инкубаторе до полной полимеризации геля [11]. Готовый тканеинженерный конструкт трансплантировали в кожную ишемизированную рану мышей экспериментальной группы [11].

На 12-й день после операции у мышей всех групп интраоперационно иссекали образовавшийся рубец и фиксировали глютаральдегидом на фосфатном буфере. Подготовка материала для ультрамикроскопического исследования проводилась по стандартной методике. Ультратонкие срезы изготавливались на ультратоме УМТП-7 (Украина), окрашивались толуидиновым синим, контрастировались цитратом свинца и уранилацетатом. Ультратонкие срезы изучались в электронном микроскопе "Selmi" (Украина) при ускоряющем напряжении 125 kV.

Морфологическое исследование полутонких срезов проводили с помощью светооптического микроскопа *OLIMPUS CX-31* с цифровой камерой *OLIMPUS 35050Z*. Площадь срезов, площадь клеток и их количество в дерме биоптатов измеряли с помощью программы "ImageJ" при увеличении объектива 40 и окуляра 10 по 50 замеров в каждой группе. Полученные цифровые данные (выраженные в пикселях) были переведены в мкм при помощи деления пикселей на коэффициенты, специально для этого выведенные: объективы $\times 10$ – 6379251, $\times 40$ – 98911797. Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения *MS Office Excel 2007*, аналитического пакета приложения *STATISTICA Enterprise (StatSoft Inc., США)*, с привлечением возможностей программы «*STATGRAPH 5.1*» («*Microsoft*», США). Рассчитывали среднюю арифметическую и стандартную ошибку средней. Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна-Уитни с уровнем значимости $p=0,05$. Сравнения площади, занимаемой клетками, в биоптатах экспериментальной группы проводили по отношению к контрольной группе или внутри групп в процентах.

Результаты и их обсуждение. У мышей контрольной группы самопроизвольное отпадение силиконового кольца было зафиксировано в среднем на $12,4 \pm 0,10$ сутки после операции по созданию модельной раны. В нашем предыдущем сообщении описана световая микроскопическая картина биоптата рубца без лечения и после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами после окраски срезов гематоксилином и эозином и по Вейгерту-Ван-Гизон [10]. Отмечено строение развивающегося эпидермиса, коллагенообразование и ангиогенез в грануляционной ткани.

В настоящем исследовании изучена ультраструктурная организация регенеративного гистиона грануляционной ткани в центральных и периферичес-

ких участках биоптата рубцов контрольной и экспериментальной групп.

На периферии биоптатов контрольной группы на электроннограммах имеются признаки экстрацеллюлярного отёка, преимущественно локализованные вокруг активных фибробластов с множественными отростками. Заметно активное взаимодействие фибробластов с макрофагами. В зоне клеточных контактов образуются ламеллоподии. В межклеточном веществе заметны продольные и поперечные срезы протофибрилл коллагена. Присутствуют гемокапилляры соматического типа с отёком базальной мембраны и фибробластами, окружающими сосуды. Во всех клетках видны накопительные резидуальные тельца, и отёк ядра. Встречаются активные малые лимфоциты с хорошо выраженными ядерными порами и расширениями гранулярной ЭПС возле ядра, что свидетельствует об активном биосинтезе белков.

В центральных участках биоптата в грануляционной ткани рядом с активными фибробластами часто встречаются нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты и макрофаги, что свидетельствует о не преодоленной полностью воспалительной реакции. Межклеточное вещество отечно и содержит протофибриллы коллагена. Ядра фибробластов имеют глубокие инвагинации и хорошо развитую гранулярную ЭПС, обеспечивающие высокую синтетическую активность этих клеток.

В полутонких срезах биоптатов контрольной группы отмечается существенная разница в размерах и количестве клеток регенеративного гистиона между центральным и периферическими участками. В центральной части клетка в среднем занимает на 10,53% большую площадь по сравнению с периферическими участками (табл.). Общая средняя площадь, занимаемая клетками в центре на 13,64% меньше, чем на периферии.

Таблица

Площадь клетки и средняя площадь всех клеток в биоптатах мышей контрольной и экспериментальной групп

Грануляционная ткань дермы	Периферические участки биоптата		Центральный участок биоптата	
	Средняя площадь клетки в мкм	Средняя площадь всех клеток в %	Средняя площадь клетки в мкм	Средняя площадь всех клеток в %
Контрольная группа	48,37±0,14	12,41±0,05	54,06±0,12	10,92±0,10
Экспериментальная группа	43,42±0,12	10,88±0,02	49,77±0,15	9,88±0,02

У мышей экспериментальной группы после трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами силиконовое кольцо отделилось от заживающей раны на 11,2±0,10 сутки.

В полутонких срезах биоптатов экспериментальной группы отмечается увеличение количества клеток как в центральном, так и периферических

участках (рис. 1А и рис. 1Б). При этом средняя площадь клетки уменьшается на 11,40% по сравнению с контрольной группой в периферических участках и на 8,61% в центре.

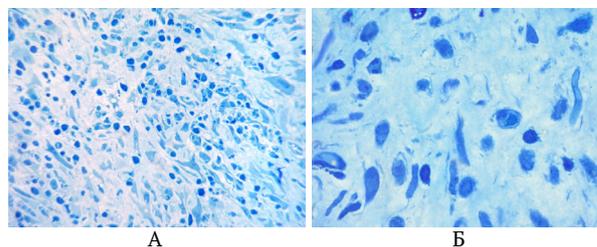


Рис. 1. Биоптат кожи мыши после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами (экспериментальная группа). Окраска толуидиновым синим (полутонкие срезы). Увеличение ×1000. А – периферический участок биоптата. Б – центральный участок биоптата.

Средняя площадь всех клеток на периферии уменьшается на 10,46% и на 10,52% в центре по сравнению с нелеченной группой. Вместе с тем сохраняется дисбаланс по средней площади клетки и средней площади всех клеток между центром и периферии после трансплантации дермального эквивалента за счет большего количества клеток регенерационного гистиона в периферических участках, что можно объяснить естественной способностью заживления раны с периферии к центру. При этом активнее этот процесс течет после закрытия раны дермальным эквивалентом с ксеногенными фибробластами, стимулирующим активное коллагенообразование в грануляционной ткани.

В центральных участках биоптатов мышей экспериментальной группы на фоне трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами присутствует хорошо развитая грануляционная ткань с межклеточным веществом, характеризующимся преобладанием бесструктурного мелкодисперсного матрикса над оформленным фибриллярным компонентом. При этом, отмечается тенденция преимущественного расположения фибрилл в зоне прилегания к отросткам фибробластов. Отек отсутствует.

Имеются макрофаги с морфологическими признаками высокой функциональной активности: многочисленные длинные, изогнутые и тонкие псевдоподии, «червевидные» инвагинации в цитолемму, обилие сложных эндосом/гетеролизосом. В ядре эухроматин, гетерохроматин и ядерные поры, видно ядрышко.

Активные фибробласты составляют преимущественный пул клеток в центре биоптата и локализируются в том числе и рядом с гемокапиллярами. Их ядра вытянутые, с преобладанием эухроматина, много ядерных пор, активно развита гранулярная ЭПС, митохондрии и встречаются немногочисленные остаточные тельца. Заметно множество коллагеновых протофибрилл. Видны этапы фибрилlogenеза (внутриклеточный и внеклеточный) В эндотелиоцитах гемокапилляров заметны множественные пиноцитозные пузырьки и протрузии, что указывает

на соматический тип капилляра и высокий обмен веществ в зоне фибриллогенеза.

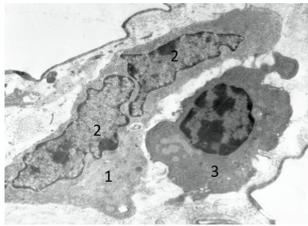


Рис. 2. Миофибробласт (1) с двумя ядрами (2) и плазмоцит (3) в центральном участке биоптата после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами (экспериментальная группа). Электронная микрофотография. Ув. $\times 4000$

Нами был обнаружен двуядерный миофибробласт, который тесно контактирует с плазмоцитом (рис. 2). В составе миофибробласта присутствуют интрацеллюлярные актиновые филаменты, снаружи — экстрацеллюлярные тонкие фибриллы. Профили гранулярной ЭПС — узкие, с локальными расширениями, заполненные однородным содержимым средней электронной плотности. В цитоплазме миофибробласта визуализированы объемные эндосомы. Плазмоцит содержит типично хорошо развитые гранулярной ЭПС и комплекс Гольджи. На поверхности плазмоцита, обращенной к миофибробласту, отмечаются множественные мелкие выпячивания каплевидной формы не достигающие миофибробласта и длинные цитоплазматические выросты контактирующие с ним. Межклеточное вещество характеризуется локальными участками фибриллогенеза. Преобладание эухроматина указывают на высокий уровень биосинтетических процессов и в фибробластах и в плазмоците.

Изменчивость и молекулярное ремоделирование являются ключевыми механическими особенностями обычной соединительной ткани, в которой коллаген и другие молекулы межклеточного вещества могут растягиваться, скользить и подвергаться устойчивой реорганизации относительно друг друга [18]. Дермальный эквивалент, как коллагеновая матрица, отличается от монослоя коллагена во многих отношениях: жесткостью, топографической организацией потенциальных мест адгезии и плотностью адгезии. Когда фибробласты взаимодействуют с коллагеновой матрицей дермального эквивалента — в отличие от плоских поверхностей — клетки проникают в вещество матрицы и запутываются матричными фибриллами, ремоделируя матрицу как локально, так и глобально для достижения гомеостаза. Здесь преобладают фибробласты с ведущими дендритными расширениями, мигрирующие по всему объему дермального эквивалента. Они развивают дендритную сеть, связанную предположительно щелевыми переходами [13,14], аналогичную соединенной дендритной сети остеоцитов — других клеток соединительной ткани. В этом случае влияние трансплантированных ксеногенных фибробластов на процессы образования грануляционной ткани могут быть

самыми причудливыми и, как показывают исследования последних лет, очень эффективными в плане скорости и эффективности заживления ишемизированных ран [7]. Появление двуядерных фибробластов у мышечной ткани, имеющих признаки высокой функциональной активности, является очень интересным фактом не описанным ранее. Возможно, двуядерность — иллюзия из-за глубокой инвагинации кариолеммы, которая является щелью, но в этом случае это также признак очень высокой функциональной активности клетки, спровоцированной трансплантацией дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами. Ряд исследователей сходятся во мнении, что при повреждениях органов и тканей существует такое явление как пластичность, заключающаяся в слиянии мезенхимальных стволовых клеток с клетками органа-мишени [16]. Клеточная пластичность признана фундаментальной чертой биологии ткани и может иметь решающее значение для выживания организма. Недавние исследования выявили неоднородность и пластичность дермальных фибробластов внутри кожи, что важно для тканевой инженерии [17]. Вероятно также, что трансплантированные ксеногенные фибробласты не самостоятельно сливаются с аутологичными фибробластами, так как известно, что для проявления пластичности *in vivo* необходимы определенные факторы, секретируемые поврежденным органом, которые мобилизуют стволовые клетки (т.е. вызывают высвобождение стволовых клеток из их естественных ниш в организме и попадание в кровоток) и способствуют их миграции по направлению к поврежденному органу и его последующей колонизации. Согласно такого рода представлениям, одним из таких факторов возможно является, выделяемый ксеногенными фибробластами, *SDF-1* [17]. Двуядерные фибробласты в центральной зоне биоптата с неполно сформированным межклеточным веществом высоко активны скорее всего за счет тетраплоидности. В многочисленных экспериментах доказано, что поддержание субстрата является основополагающим для завершения цитокинеза в нетрансформированных фибробластах. Нетрансформированные фибробласты, подвергающиеся митозу в суспензии, продуцируют двуядерные тетраплоидные клетки из-за дефектного сужения борозды, что приводит к неполному делению клеток [15]. Бинуклеарные клетки сохраняют неактивный статус *p53* и способны усиленно секретировать компоненты межклеточного вещества в фазу *G1* и *S*. Однако бинуклеарные клетки останавливаются в *G2*, накапливают *p53* и не могут проникать в митоз, так как после одного периода клеточного цикла не регистрируются тетраплоидные метафазы [19]. Интересно, что после сохранения в фазе *G2* клеточного цикла, большая часть бинуклеарных фибробластов становятся стареющими [19]. Ингибирование активного функционирования и вход в старение после цитокинеза может представлять собой важный механизм контроля роста грануляционной ткани и последующего рубцевания.

На периферии биоптатов также обнаруживается хорошо развитая грануляционная ткань, находящаяся в начальной стадии ремоделирования. Встречаются многочисленные миофибробласты, лежащие в зонах упорядоченного расположения фибрилл. В клетках множество вакуолей, фаголизосом и лизосом, есть окаймленные ямки на стадии формирования пузырька, гетерофаголизосомы на начальной стадии слияния содержимого гидролазного пузырька с субстратом, остаточные тельца, наличие ламеллоподий указывают на процесс резорбции межклеточного вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани. В отростках миофибробластов хорошо видна гранулярная ЭПС, визуализируются полости включающие, в некоторых случаях, помимо бесструктурного матрикса – фибриллярный компонент. Также наблюдаются случаи разрыва и прямого контакта содержимого вакуолей с межклеточным веществом. Прослеживается деградация части клеток путём некроза.

Происходит прогрессивное уменьшение количества макрофагов. На электронных микрофотографиях хорошо заметны макрофаги с признаками дисфункции: фрагментация гетерохроматина с примембранной локализацией – преапоптозная стадия, глубокие инвагинации кариолеммы, множественные элетронносветлые вакуоли различных размеров занимающие более половины площади клетки. Также имеются макрофаги в состоянии фагоцитоза при резорбции межклеточного вещества. Участки межклеточного вещества окружающего капилляры характеризуются преобладанием аморфного компонента и слабой организацией волокнистого компонента. Капилляры заполнены бесструктурным содержимым. Эндотелиоциты их стенки с признаками высокой резорбционной активности. Многочисленные выпячивания обращены в просвет сосуда (на поперечном сечении в толстой части клеток создают «мозаичность»), с базальной стороны имеются пиноцитозные пузырьки.

Закключение. На 12-е сутки репарации модельной ишемизированной раны всех групп грануляционная ткань периферических и центральных участков существенно отличается по своему ультрамикроскопическому строению. Обнаруживаются достоверные различия между количеством, размерами клеток регенеративного гистиона и занимаемой ими площадью. После трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами количество клеток увеличивается, средняя площадь клетки и средняя площадь всех клеток уменьшается. В грануляционной ткани центральных и периферических участков, в отличие от контрольной группы, не имеется признаков отека, отмечается отсутствие нейтрофилов и активная деградация макрофагов, что свидетельствует о низком уровне воспалительной реакции. В центре заживающей раны обнаруживаются двуядерные миофибробласты с высоким уровнем синтетической активности. По периферии раны на фоне трансплантации ксеногенных фибробластов

грануляционная ткань находится в начальной стадии ремоделирования, в ней преобладают миофибробласты, обеспечивающие контракцию раны.

Работа поддержана проектом «Сеть академической мобильности «РНИЭМ»» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» и выполнена с использованием инфраструктуры НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД» (г. Москва) и ФГБУН «Институт цитологии РАН» (г. Санкт-Петербург)

Литература / References

1. Алексеева Н.Т., Глухов А.А., Остроушко А.П. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. Т. 5, № 3. С. 601–608 / Alekseeva NT, Gluhov AA, Ostroushko AP. Rol' kletok fibroblasticheskogo differona v processe zazhivleniya ran [The role of fibroblast differon cells in the process of wound healing]. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2012;5(3):601-8. Russian.
2. Андреев Д.Ю., Абрамова Н.В., Блинова М.И., Пинаев Г.П. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013. Т. 172, № 1. С. 104–107 / Andreev DYu, Abramova NV, Blinova MI, Pinaev GP. Jefferektivnost' kozhnoj plastiki i dermal'nogo jekvivalenta v lechenii obshirnyh jazv goleni smeshannogo geneza [Effect of treatment of extensive ulcers of the tibia of mixed origin by cutaneous plastic and dermal equivalent]. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2013;72(1):104-7. Russian.
3. Барановский Ю.Г., Ильченко Ф.Н., Шаповалова Е.Ю. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. Т. 1, № 2. С. 259–261 / Baranovskiy YuG, Ilchenko FN, Shapovalova YeYu. Sposob modelirovaniya troficheskoy jazvy u laboratornyh myshej v opytnoj modeli [Method of modeling trophic ulcers in laboratory mice in the experimental model]. Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii. 2016;1(2):259-61. Russian.
4. Глухов А.А., Аралова М.В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 6. С. 673–679 / Gluhov AA, Aralova MV. Patofiziologija dlitel'no nezazhivajushhih ran i sovremennye metody stimuljatsii ranevogo processa [Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulation of the wound process]. Novosti hirurgii. 2015;23(6):673-79. Russian.
5. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2008. 380 с. / Danilov RK. Раневой процесс: гистогенетические основы. [Wound process: histogenetic basis]. SPb.: WMEDA named after S.M. Kirov; 2008. Russian.
6. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с. / Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noj meditsine: Monografiya. Pod redaktsey A.N. Lishchuka [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph. Edited by A. N. Lischuk]. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.
7. Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные конструкторы кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, №1. С. 198–218 / Meleshina AV, Bystrova AS, Rogovaya OS, Vorotelyak EA, Vasiliev AV, Zagaynova EV. Tkaneinzhenernye konstrukty kozhi i ispol'zovanie stvolovyh kletok dlja sozdaniya kozhnyh jekvivalentov (obzor) [Tissue-engineered skin constructs and

application of stem cells for creation of skin equivalents (review)]. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017;9(1):198-218. Russian.

8. Федоров Д.Н., Ивашкин А.Н., Васильев А.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах // *Арх. патол.* 2002. № 1. С. 8–11 / Fedorov DN, Ivashkin AN, Vasil'ev AV. Morfologicheskaja i immunogistohimicheskaja harakteristika reparativnyh processov v dlitel'no nezazhivajushih ranah [Morphological and immunohistochemical characteristics of reparative processes in long-term non-healing wounds]. *Arh patol.* 2002;1:8-11. Russian.

9. Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Иванов Д.В., Гонтарев С.Н., Яшин А.А., Луценко В.Д., Татьянаенко Т.Н., Семикопенко А.В., Савин Е.И., Митюшкина О.А. Медико-биологические аспекты клеточных технологий: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2013. 288 с. / Khadartsev AA, Subbotina TI, Ivanov DV, Gontarev SN, Yashin AA, Lutsenko VD, Tat'yanenko TN, Semikopenko AV, Savin EI, Mityushkina OA. Mediko-biologicheskie aspekty kletochnykh tekhnologiy: Monografiya. Pod redaktsey A.A. Khadartseva [Medical and biological aspects of cellular technologies: Monograph. Edited by A. A. Khadartsev]. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ЗАО «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2013. Russian.

10. Шаповалова Е.Ю., Бойко Т. А., Барановский Ю.Г., Харченко С.В., Юнси Г.А. Морфологическая характеристика заживления ишемизированной экспериментальной раны на 12 сутки после применения ауто- и гетерофибробластов и дермального эквивалента // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017. Т. 62, № 8, Ч. 3. С. 51–55 / Shapovalova YeYu, Boyko TA, Baranovskiy YuG, Harchenko SV, Junsii GA. Morfologicheskaja harakteristika zazhivlenija ishemizirovannoj jeksperimental'noj rany na 12 sutki posle primeneniya auto- i geterofibroblastov i dermal'nogo jekvivalenta [Morphological characteristics of healing of an ischemic experimental wound on the 12th day after application of auto- and hetero-fibroblasts and dermal equivalent]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2017;62(8, III):51-5. Russian.

11. Юдинцева Н.М., Самусенко И.А., Блинова М.И., Пинаев Г.П. Дермальный эквивалент на основе фибрина и восстановление соединительной ткани в результате его трансплантации на раны экспериментальных животных // Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные исследования и перспективы клинического применения / Под редакцией В.А. Ткачука. М.: Литтерра, 2009. С. 209–221 / Judinceva NM, Samusenko IA, Blinova MI, Pinaev GP. Dermal'nyj jekvivalent na osnove fibrina i vosstanovlenie soedinitel'noj tkani v rezul'tate ego transplantacii na rany jeksperimental'nyh zhivotnyh [Dermal equivalent on the basis of fibrin and restoration of connective tissue as a result of its

transplantation on the wounds of experimental animals]. *Autologichnye stvolovye kletki: jeksperimental'nye issledovaniya i perspektivy klinicheskogo primeneniya*. Moscow: Litterra; 2009. Russian

12. Esfahani M., Movahedian A., Baranchi M. Adiponectin: An adipokine with protective features against metabolic syndrome // *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2015. № 18. P. 430–442 / Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M. Adiponectin: An adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2015;18:430-42.

13. Grinnell F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices // *Trends Cell Biol.* 2003. № 13. P. 264–269 / Grinnell F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. *Trends Cell Biol.* 2003;13:264-9.

14. Kuffer C., Kuznetsova A.Y., Storchova Z. Abnormal mitosis triggers p53-dependent cell cycle arrest in human tetraploid cells // *Chromosoma*. 2013. №122. P. 305–318 / Kuffer C, Kuznetsova AY, Storchova Z. Abnormal mitosis triggers p53-dependent cell cycle arrest in human tetraploid cells. *Chromosoma*. 2013;122:305-18.

15. Marco De Santis P., Gonzalez L., Ascenzi S., Cundari E., Degrassi F. Tetraploid cells produced by absence of substrate adhesion during cytokinesis are limited in their proliferation and enter senescence after DNA replication // *Cell Cycle*. 2016. Vol. 15, N 2. P. 274–282 / Marco De Santis P, Gonzalez L, Ascenzi S, Cundari E, Degrassi F. Tetraploid cells produced by absence of substrate adhesion during cytokinesis are limited in their proliferation and enter senescence after DNA replication. *Cell Cycle*. 2016;15(2):274-82.

16. Paksa A., Rajagopal J. The epigenetic basis of cellular plasticity // *Curr Opin Cell Biol.* 2017. N 49. P. 116–122. DOI: 10.1016/j.ceb.2018.01.003 / Paksa A, Rajagopal J. The epigenetic basis of cellular plasticity. *Curr Opin Cell Biol.* 2017;49:116-22. DOI: 10.1016/j.ceb.2018.01.003.

17. Roh J.L., Lee J., Kim E.H., Shin D. Plasticity of oral mucosal cell sheets for accelerated and scarless skin wound healing // *Oral Oncol.* 2017. N 75. P. 81–88. DOI: 10.1186/1476-4598-11-64 / Roh JL, Lee J, Kim EH, Shin D. Plasticity of oral mucosal cell sheets for accelerated and scarless skin wound healing. *Oral Oncol.* 2017;75:81-8. DOI: 10.1186/1476-4598-11-64.

18. Silver F.H., Siperko L.M., Seehra G.P. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue // *Skin Research and Technology*. 2002. Vol. 8. P. 1–21 / Silver FH, Siperko LM, Seehra GP. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. *Skin Research and Technology*. 2002;8:1-21.

19. Thulabandu V., Chen D., Atit R.P. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing // *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2018. N 7. P. 2. DOI: 10.1002/wdev.307 / Thulabandu V, Chen D, Atit RP. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2018;7:2. DOI: 10.1002/wdev.307.

Библиографическая ссылка:

Шаповалова Е.Ю., Бойко Т.А., Барановский Ю.Г., Лугин И.А., Купша Е.И. Ультроструктурная характеристика компонентов регенерационного гистона на 12 сутки после трансплантации дермального эквивалента в ишемизированную рану кожи // *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. №3. С. 75–80. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16424.

Bibliographic reference:

Shapovalova YeYu, Boyko TA, Baranovskiy YuG, Lugin IA, Kupsha EI. Ul'trastrukturnaya kharakteristika komponentov regeneratsionnogo gistona na 12 sutki posle transplantatsii dermal'nogo ekvivalenta v ishemizirovannuyu ranu kozhi [Ultrastructural characteristic of regenerative histon components for 12 days after transplantation of the dermal equivalent in the ishemized cutaneous wound]. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;3:75-80. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16424. Russian.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОЛЬНОГО ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННОГО ДЫХАНИЯ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И «УДЕЛЬНУЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ ЦЕНУ» У СПОРТСМЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ТРЕНИРОВАННОСТИ

С.Я. КЛАССИНА, Н.А. ФУДИН

*ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия,
e-mail: klassina@mail.ru*

Аннотация. Статья посвящена изучению влияния произвольного гиповентиляционного дыхания на физическую работоспособность и «удельную физиологическую цену» у спортсменов с различным уровнем тренированности. В обследовании приняли участие 25 юношей-добровольцев, имеющих различный уровень тренированности. Испытуемые были разделены на 2 группы: тренированные (11 человек) и нетренированные (14 человек). Обучение испытуемых методике произвольного гиповентиляционного дыхания проводили 3 раза в неделю по 1,5-2.0 часа в течение 4 недель. До и после обучения вышеуказанной методике все испытуемые принимали участие в 2-х однотипных обследованиях, где им было предложено выполнить нагрузочное тестирование на велоэргометре в работе до отказа (160 Вт). Состояние испытуемых исследовали в покое и при нагрузочном тестировании. Регистрировали ЭКГ и пневмограмму, измеряли время физической работы до отказа, оценивали «физиологическую цену» выполненной работы и «удельную физиологическую цену», измеряли задержки дыхания на вдохе. Показано, что гиповентиляционное дыхание, как стимулятор физической работоспособности, в большей степени адресовано испытуемым с более высоким уровнем тренированности. Тренированные испытуемые характеризуются более высокой гипоксической устойчивостью, высоким уровнем физической работоспособности, а их кардиореспираторная система более экономична. После обучения гиповентиляционному дыханию их низкая «удельная физиологическая цена» еще более снижается, а, следовательно, рост показателей ЧСС и ЧД происходит медленнее, что позволяет испытуемому работать дольше. Полагаем, что «удельная физиологическая цена» отражает степень тренированности испытуемого и может использоваться в качестве прогностического критерия физической работоспособности.

Ключевые слова: гиповентиляционное дыхание, физическая работоспособность, «удельная физиологическая цена», уровень тренированности.

INFLUENCE OF THE ARBITRARY HYPOVENTILATION BREATH ON THE PHYSICAL EFFICIENCY AND ON “PHYSIOLOGICAL PRICE PER UNIT OF A TIME” IN ATHLETES WITH DIFFERENT TRAINING LEVELS

S.YA. KLASSINA, N.A. FUDIN

*P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya Str., 8, Moscow, 125315, Russia,
e-mail: klassina@mail.ru*

Abstract. The article is devoted to studying the influence of arbitrary hypoventilation breath on a physical efficiency and on “physiological price per unit of a time” in athletes with different of training levels. The survey involved 25 young volunteers with different training levels. The subjects were divided into 2 groups: trained (11 people) and untrained (14 people). The subjects were trained in the arbitrary hypoventilation breath technique of 3 times a week for 1.5-2.0 hours for 4 weeks. Before and after training for this methodology, all subjects took part in 2 similar examinations, where they were asked to perform load testing on a bicycle ergometer in work before failure (160 W). The condition of the subjects was investigated at rest and under load testing. The ECG and pneumogram were recorded, the time of physical work to failure and breath hold on inspiration were measured, the “physiological price” of the work performed and the “physiological price per unit of a time” were assessed. It is shown that hypoventilation respiration, as a stimulator of physical performance, is more addressed to subjects with a higher training level. Trained subjects are characterized by a higher hypoxic resistance, a high level of physical efficiency, and their cardiorespiratory system is more economical. After hypoventilation breath training their low “physiological price per unit of a time” decreases more and, a cardiac and breath rhythm increase more slowly, that subjects may work longer. We believe that the «physiological price per unit of a time” reflects the degree of subject's training and can be used as a prognostic criterion of their physical efficiency.

Keywords: hypoventilation breath, physical efficiency, “physiological price per unit of a time”, level of training.

Поиск эффективных способов повышения физической работоспособности спортсменов, апеллирующих к физиологическим механизмам саморегуляции, до сих пор не потерял своей актуальности. К такого рода способам можно отнести гиповентиляционные дыхательные тренировки, направленные на формирование произвольного гиповентиляционного дыхания [5,7]. Установлено, что обучение спортсмена произвольному гиповентиляционному дыханию (ГВД) повышает устойчивость к вентиляторной и двигательной гипоксии, снижает частоту и минутный объем дыха-

ния, делая дыхание более «экономичным», интенсифицирует кровообращение [4,6-9]. Однако до сих пор неясно, как обучение ГВД сказывается на работоспособности и «физиологической цене» выполненной работы у тренированных и нетренированных спортсменов [2,10,11].

Цель исследования – изучение влияния произвольного гиповентиляционного дыхания на физическую работоспособность и «удельную физиологическую цену» у спортсменов с различным уровнем тренированности.

Материалы и методы исследования. В обследовании

довании приняли участие 25 человек (лица мужского пола в возрасте 18-20 лет), причем 11 из них были квалифицированными спортсменами (тренированные – Тр), а остальные 14 человек лишь периодически занимались физической культурой (тренированные – НТр). Каждый из них был дважды обследован, и в обоих случаях им было предложено выполнить нагрузочное тестирование на велоэргометре в работе до отказа (мощность нагрузки 160 Вт), причем в 1-ый раз до обучения ГВД, во 2-ой раз – после обучения ГВД (рис. 1).

В основе обучения ГВД лежали дыхательные тренировки, направленные на формирование у испытуемых уреженного дыхания. Процесс обучения производился на основе словесного инструктирования. Занятия проводили 3 раза в неделю по 1,5-2 часа в течение 4-х недель по схеме: вдох – 1,2 с, выдох – 1,5 с, пауза после выдоха от 7 до 10 с. В остальные дни испытуемые закрепляли навыки ГВД самостоятельно, выполняя задержки дыхания на вдохе 3 раза в день [7,12].

В процессе обследования испытуемые пребывали в следующих состояниях: «исходный фон» (2,5 мин), «разминка» (1 мин), «тестовая физическая нагрузка до отказа» при мощности 160 Вт, «восстановление» (6 мин.), «завершающий фон» (2,5 мин.). Схема обследований представлена на рис. 1.

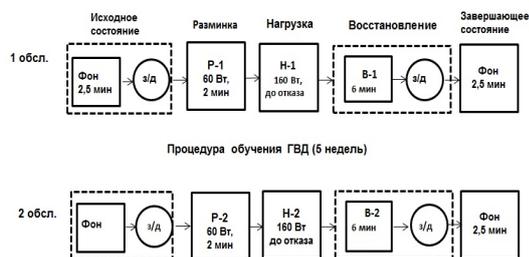


Рис. 1. Схема обследований

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «Sports Art 5005», а само тестирование велось под контролем ЭКГ и пневмографии (компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр-8», «Нейрософт», Иваново). Скорость вращения педалей была постоянной и составляла 1 об/с. Измерение скорости производили с помощью прибора «SIGMA – bc-509» (Germany), датчик которого крепился к педали велоэргометра.

На основе ЭКГ и пневмографии оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и частоту дыхания (ЧД, 1/мин), измеряли время физической работы до отказа (Т-отк, с). Расчетным путем оценивали «физиологическую цену» работы до отказа по формуле: $\rho = \sqrt{\sigma_{чсс}^2 + \sigma_{чд}^2}$, где $\sigma_{чсс}$ и $\sigma_{чд}$ – относительные сдвиги ЧСС и ЧД в момент отказа от нагрузки по отношению к исходному фону (в процентах) [3].

Кроме того, в исходном и завершающем фоне измеряли АД (мм. рт. Ст.) по методу Короткова, задержки дыхания на вдохе (з/д, с). При этом все обследуемые были заблаговременно проинформиро-

ваны о характере предлагаемого эксперимента и дали письменное согласие на участие в исследованиях. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета «Statistica 10». Достоверность различия одноименных показателей определяли на основе *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Анализ экспериментальных данных показал, что обучение ГВД способствует достоверному повышению времени задержек дыхания на вдохе (з/д,с). Так, у нетренированных испытуемых после обучения ГВД среднее время задержек дыхания на вдохе повысилось с $59,0 \pm 4,0$ до $115,1 \pm 8,0$ с ($p < 0,05$), а у тренированных – с $61,0 \pm 8,3$ до $152,8 \pm 9,2$ с ($p < 0,05$). Таким образом, обучение ГВД способствует повышению гипоксической устойчивости у испытуемых, причем у тренированных испытуемых это носит более выраженный характер.

Повышение гипоксической устойчивости является надежной предпосылкой повышения физической работоспособности испытуемых. На рис. 2 представлены гистограммы средних значений времени работы до отказа у испытуемых с различной степенью тренированности.

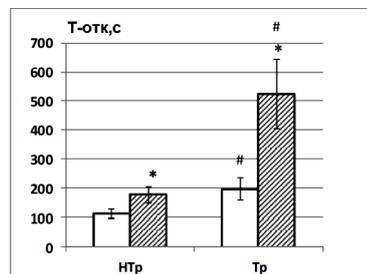


Рис. 2. Средние значения временной длительности физической работы до отказа (Т-отк,с) в момент отказа от выполнения тестовой физической работы до (белые столбики) и после (заштрихованные столбики) обучения ГВД у нетренированных (НТр) и тренированных (Тр) испытуемых.

Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень статистической значимости различия показателя до и после обучения ГВД.
– $p < 0,05$ уровень статистической значимости межгруппового различия показателя

Видно, что обучение испытуемых ГВД способствовало достоверному повышению времени физической работы до отказа (Т-отк) как у НТр испытуемых – с $113,8 \pm 17,1$ до $177,5 \pm 32,0$ с ($p < 0,05$), так и у Тр – с $198,0 \pm 37,2$ до $546,2 \pm 144,4$ с ($p < 0,05$) (рис. 2).

В табл. 1 представлены средние значения «физиологической цены» до и после обучения ГВД у тренированных и нетренированных испытуемых. Видно, что до обучения ГВД у нетренированных испытуемых среднее значение «физиологической цены» ($\rho, \%$) было существенно больше, чем у тренированных испытуемых ($p < 0,05$). После обучения

ГВД «физиологическая цена» у НТр испытуемых имела лишь слабую тенденцию к росту, а у Тр – она существенно и достоверно увеличивалась ($p < 0,05$) (табл. 1). Полагаем, что повышение «физиологической цены» у тренированных испытуемых обусловлено тем, что после обучения ГВД тренированные испытуемые работали до отказа существенно дольше, а потому и «физиологическая цена» выполненной работы у них была выше. Таким образом, ГВД, как стимулятор физической работоспособности, в большей степени адресовано испытуемым с более высоким уровнем тренированности.

Таблица 1

Среднее значение «физиологической цены» (ρ , %) до и после обучения ГВД у нетренированных (НТр) и тренированных (Тр) испытуемых

До/после обучения ГВД	НТр	Тр
	$M \pm m$	$M \pm m$
до	133,1 \pm 10,2	108,8 \pm 8,2#
после	134,1 \pm 9,6	131,5 \pm 9,0*

Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень статистической значимости различия показателя до и после обучения ГВД.
– $p < 0,05$ – уровень статистической значимости межгруппового различия показателя

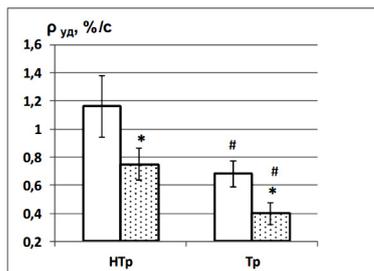


Рис. 3. Средние значения «удельной физиологической цены» ($\rho_{уд}$, %/с) в момент отказа от выполнения тестовой физической работы до (белые столбики) и после (заштрихованные столбики) обучения ГВД у нетренированных (НТр) и тренированных (Тр) испытуемых.
Примечание: * – $p < 0,05$ уровень статистической значимости различия показателя до и после обучения ГВД.
– $p < 0,05$ уровень статистической значимости межгруппового различия показателя

Поскольку «физиологическая цена» зависит от длительности выполнения физической работы, нами введено понятие «удельной физиологической цены», отражающей среднюю величину прироста «физиологической цены» в единицу времени ($\rho_{уд}$, %/с). Расчет «удельной физиологической цены» работы до отказа производили по формуле: $\rho_{уд} = \rho / T\text{-отк}$ (%/с).

Динамика «удельной физиологической цены» представлена на рис. 3.

Видно, что после обучения ГВД у испытуемых обеих групп «удельная физиологическая цена» достоверно снижается ($p < 0,05$). Так, тренированные испытуемые при выполнении физической нагрузки до отказа исходно имели более низкую «удельную физиологическую цену» ($p < 0,05$), которая после обучения ГВД существенно снижалась ($p < 0,05$) (рис. 3). Отсюда следует, что после обучения ГВД временная

длительность физической работы до отказа будет тем больше, чем меньше «удельная физиологическая цена». В пользу этого свидетельствовал факт наличия достоверной корреляционной связи между показателями $T\text{-отк}$ и $\rho_{уд}$ ($r = -0,875$, $p < 0,05$) у тренированных испытуемых после обучения ГВД. Полагаем, что это может быть обусловлено тем, что у Тр испытуемых в силу их более высокого уровня спортивной подготовки прирост показателей ЧСС и ЧД происходил медленнее, что при физической работе до отказа позволяло им работать дольше.

Известно, что у тренированных спортсменов ЧСС и ЧД в покое ниже, чем у нетренированных, а при физической нагрузке отмечается меньший уровень рабочих сдвигов различных функций [1]. В табл. 2 представлены относительные сдвиги фоновых показателей ЧСС и ЧД после обучения ГВД.

Таблица 2

Средние значения относительных сдвигов фоновых показателей ЧСС (уд/мин) и ЧД (1/мин) после обучения ГВД

Показатели	НТр	Тр
ЧСС	3,1	0,5
ЧД	-6,4 *	-8,2 *

Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень статистической значимости сдвига показателя после обучения ГВД

Тот факт, что тренированные испытуемые были более адаптированы к физической нагрузке, а после обучения ГВД еще и имели более высокую гипоксическую устойчивость, отразилось на величине сдвигов их показателей. Как видно из табл. 3 прирост ЧСС у них был невысоким (0,5%), а урежение ЧД после гипоксической тренировки было достоверно больше (-8,2%, $p < 0,05$), что и обусловило снижение «удельной физиологической цены». Следовательно, тренированные испытуемые характеризуются не только более высоким уровнем физической работоспособности, но и их деятельность более экономична. Таким образом, «удельная физиологическая цена» может использоваться в качестве прогностического критерия степени тренированности испытуемого.

Заключение. ГВД, как стимулятор физической работоспособности, в большей степени адресовано испытуемым с более высоким уровнем тренированности. Тренированные испытуемые характеризуются более высокой гипоксической устойчивостью, высоким уровнем физической работоспособности, их кардиореспираторная система более экономична. После обучения ГВД их низкая «удельная физиологическая цена» еще более снижается, а, следовательно, рост показателей ЧСС и ЧД происходит медленнее, что позволяет испытуемому работать дольше. Полагаем, что «удельная физиологическая цена» отражает степень тренированности испытуемого и может использоваться в качестве прогностического критерия физической работоспособности.

Литература / References

1. Земцова И.И. Спортивная физиология. М.: Олимпийская литература, 2010. 494 с. / Zemtsova I.I. Sportivnaya fiziologiya [Sports physiology]. Moscow: Olimpiyskaya literatura; 2010. Russian.

2. Классина С.Я. Продолжительность физической работы до отказа и ее "физиологическая цена" у испытуемых с различной направленностью изменения легочной вентиляции после курса гиповентиляционных тренировок // Спортивная медицина: наука и практика. 2018. Т. 8, № 3. С. 28–33 / Klassina S.Ya. Prodolzhitel'nost' fizicheskoy raboty do otказа i ee "fiziologicheskaya tsena" u ispytuemykh s razlichnoy napravlennoy izmeneniya legochnoy ventilyatsii posle kursa gipoventilyatsionnykh trenirovok [The duration of physical work to failure and its "physiological price" in subjects with different directions of changes in pulmonary ventilation after a course of hypoventilation training]. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2018;8(3):28–33. Russian.

3. Классина С.Я. Физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен в процессе тренировки на велоэргометре // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т.21, №3. С. 122–126 / Klassina S.Ya. Fiziologicheskaya model' sotsial'nogo vzaimodeystviya trener-sportsmen v protsesse trenirovki na veloergometre [Physiological model of social interaction coach-athlete in the process of training on the Bicycle Ergometer]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;3:122–6. Russian.

4. Классина С.Я., Фудин Н.А. Влияние произвольного гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими нагрузками на кардиореспираторные показатели человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 142–148. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16055 / Klassina S.Ya, Fudin NA. Vliyanie proizvol'nogo gipoventilyatsionnogo dykhaniya v sochetanii s fizicheskimi nagruzkami na kardiorespiratornye pokazateli cheloveka [The effect of arbitrary hypoventilation breathing in combination with physical activity on human cardiorespiratory parameters]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018;2:142-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16055. Russian.

5. Фудин Н.А. Газовый гомеостазис (произвольное формирование нового стереотипа дыхания). / Под общей редакцией К.В. Судакова. Тула: «Тульский полиграфист», 2004. 216 с. / Fudin NA. Gazovyy gomeostazis (proizvol'noe formirovanie novogo stereotipa dykhaniya). Pod obshchey redaktsiyey K.V. Sudakova [Gas homeostasis (arbitrary formation of a new stereotype of breathing). Under the General editorship of K. V. Sudakov]. Tula: «Tul'skiy poligrafist»; 2004. Russian.

6. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Гиповентиляционное дыхание как средство повышения физической работоспособности человека при физической работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2016. №12. С. 55–57 / Fudin NA, Klassina S.Ya, Vagin YuE. Gipoventilyatsionnoe dykhanie kak sredstvo povysheniya fizicheskoy rabotosposobnosti cheloveka pri fizicheskoy rabote do otказа [Hyperventilation breathing as a means of improving physical performance of a person during physical work to failure]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2016;12:55-7. Russian.

7. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е., Пигарева С.Н. Физиологические эффекты влияния гиповентиляционного дыхания на кардиореспираторную и мышечную систему человека при физической работе до отказа // Спортив-

ная медицина: наука и практика. 2016. Т. 6, №3. С. 22–28 / Fudin NA, Klassina S.Ya, Vagin YuE, Pigareva SN. Fiziologicheskie efekty vliyaniya gipoventilyatsionnogo dykhaniya na kardiorespiratornyuyu i myshechnuyu sistemu cheloveka pri fizicheskoy rabote do otказа [Physiological effects of hypoventilation breathing on the cardiorespiratory and muscular system of a person during physical work to failure]. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2016;6(3):22-8. Russian.

8. Фудин Н.А., Классина С.Я. Влияние гиповентиляционного дыхания на кардиореспираторные показатели у лиц с различным исходно-преобладающим вегетативным тонусом при выполнении физической работы до отказа // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 128–134 / Fudin NA, Klassina S.Ya. Vliyanie gipoventilyatsionnogo dykhaniya na kardiorespiratornye pokazateli u lits s razlichnym iskhodno-preobladayushchim vegetativnym tonusom pri vypolnenii fizicheskoy raboty do otказа [The influence of hypoventilation breathing on cardiorespiratory parameters in individuals with different initial predominant vegetative tone when performing physical work to failure]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;3:128-34. Russian.

9. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Гиповентиляционное дыхание как средство повышения физической работоспособности человека при физической работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2016. № 12. С. 55–57 / Fudin NA, Klassina S.Ya, Vagin YuE. Gipoventilyatsionnoe dykhanie kak sredstvo povysheniya fizicheskoy rabotosposobnosti cheloveka pri fizicheskoy rabote do otказа [Effects of hypoventilation breathing on physical working capacity during exercise to failure]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2016;12:55-7. Russian.

10. Фудин Н.А., Классина С.Я., Пигарева С.Н., Вагин Ю.Е. Произвольное формирование гиповентиляционного дыхания на фоне физических упражнений как средство повышения выносливости человека к интенсивной физической нагрузке // Вестник спортивной науки. 2018. № 3. С. 41–45 / Fudin NA, Klassina S.Ya, Pigareva SN, Vagin YuE. Proizvol'noe formirovanie gipoventilyatsionnogo dykhaniya na fone fizicheskikh upravneniy kak sredstvo povysheniya vyносливости cheloveka k intensivnoy fizicheskoy nagruzke [Arbitrary formation of hyperventilation breathing on the background of physical exercise as a means of increasing human endurance to intense physical activity]. Vestnik sportivnoy nauki. 2018;3:41-5. Russian.

11. Фудин Н.А., Классина С.Я., Пигарева С.Н., Вагин Ю.Е. Сочетанное влияние гиповентиляционных и физических упражнений на степень мышечного утомления при работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2018. № 10. С. 10–12 / Fudin NA, Klassina S.Ya, Pigareva SN, Vagin YuE. Sochetannoe vliyanie gipoventilyatsionnykh i fizicheskikh upravneniy na stepen' myshechnogo utomleniya pri rabote do otказа [Combined effect of hypoventilation and exercise on the degree of muscle fatigue when working to failure]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2018;10:10-2. Russian.

12. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва: ООО Издательство «Спорт», 2018. 320 с. / Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v fizicheskoy kul'ture i sporte [Medical and biological technologies in physical culture and sport]. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Sport»; 2018. Russian.

Библиографическая ссылка:

Классина С.Я., Фудин Н.А. Влияние произвольного гиповентиляционного дыхания на физическую работоспособность и «удельную физиологическую цену» у спортсменов с различным уровнем тренированности // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 81–84. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16430.

Bibliographic reference:

Klassina S.YA, Fudin NA. Vliyanie proizvol'nogo gipoventilyatsionnogo dykhaniya na fizicheskuyu rabotosposobnost' i «udel'nyuyu fiziologicheskuyu tsenu» u sportsmenov s razlichnym urovnem trenirovannosti [Influence of the arbitrary hypoventilation breath on the physical efficiency and on "physiological price per unit of a time" in athletes with different training levels]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:81-84. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16430. Russian.

УДК: 616.13.002.2-004.6

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16505

ВИЗУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОРГАННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛЛОИДНЫХ МИКРОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА 12-18 МКМ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ-ТОМОГРАФИИ У МЫШЕЙ С ПЕРЕВИТЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЬЮИСА (экспериментальное исследование)

С.С. ВЛАСОВ*, М.В. БЕЛОУСОВ*, М.Г. ДАНИЛЕЦ**, И.В. МИЛЬТО*, О.И. БЕЛИЧЕНКО***, В.Ю. УСОВ****,*****

*ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет,
Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия

**НИИ фармакологии ТНИМЦ РАН, ул. Ленина, д. 5, г. Томск, 534050, Россия

***НИИ спортивной медицины Российского Государственного Университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Сиреневый бульвар, д. 4, г. Москва, 105122, Россия

****Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
пр. Ленина, д. 30, г. Томск, 634050, Россия

*****НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия

Аннотация. Целью настоящего исследования была магнитно-резонансная томографическая оценка картины органного распределения микрочастиц коллоидного железа размерами 12-18 мкм, полученных осаждением из коллоидного раствора, при внутривенном введении нормальным контрольным и мышам с перевитыми опухолями – саркомой Льюиса. При введении внутривенно более 2×10^6 микрочастиц в объеме 0,2 мл в изотоническом физиологическом растворе, значимой задержки введенного ферромагнитного контраста в области легочного русла не отмечено. Органное накопление микрочастиц обеспечивало достоверное усиление интенсивности изображений T1-взвешенной и подавление T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Наибольшее накопление микрочастиц коллоидного железа после внутривенного введения отмечено в области печени, селезенки и перевитой опухоли Льюиса. При оценке накопления микрочастиц коллоидного железа по величине индекса усиления магнитно-резонансной томографии, рассчитываемого как $ИУ = \frac{Инт.МРТ_{Микрочастицы}}{Инт. МРТ_{исходн}}$ в T1-взвешенном режиме, они составили соответственно для периферической части опухоли $1,39 \pm 0,06$, для печени $2,07 \pm 0,21$, и для селезенки $1,78 \pm 0,17$. Таким образом, коллоидные микрочастицы железа размерами 12-18 мкм могут быть использованы для экспериментальной магнитно-резонансной томографической ферромагнитной визуализации опухолей и паренхимы печени.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, микрочастицы коллоидного железа, ферромагнитное контрастирование, саркома Льюиса.

IN VIVO ANIMAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF ORGAN DISTRIBUTION OF COLLOID IRON 12-18 MKM MICROPARTICLES IN MICE WITH TRANSPLANTED LEWIS' TUMOR

S.S. VLASOV*, M.V. BELOUSOV*, M.G. DANILETS**, I.V. MILTO*, O.I. BELICHENKO***, W.YU. USSOV****,*****

*Siberian State Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

**Institute of Pharmacology of the Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Lenin Str., 5, Tomsk, 634050, Russia

***Research Institute of Sport Medicine of Russian National State University of Fitness, Sport, Youth and Tourism, Sirenevyy Boulevard, 4, Moscow, 105122, Russia

****National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin Str., 36, Tomsk, 634050, Russia

*****Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Kooperativnyi 5, Tomsk, 634009, Russia

Abstract. It was carried out the MRI study of organ distribution of colloid microparticles of iron of size 12-18 μm , when intravenously administered in normal control mice and in mice with transplanted tumors – sarcoma of Lewis. With the injection of over 2×10^6 of microparticles in a volume of 0.2 ml in isotonic saline no significant uptake over the area of lungs was seen. Organ accumulation of microparticles provided significant enhancement in the intensity of T1-weighted MRI scans and the suppression of the T2-weighted MRI. The maximum accumulation of colloid microparticles of iron was seen in the liver, spleen and Lewis transplanted tumor. When quantifying the enhancement using the enhancement index as $IE = \frac{(\text{Int. MRI})_{\text{microparticles}}}{(\text{Int. MRI})_{\text{baseline}}}$ in T1 – weighted mode, they were, respectively, for the peripheral part of the tumor 1.39 ± 0.06 , for the liver 2.07 ± 0.21 , and for the spleen 1.78 ± 0.17 . Thus, 12-18 μm iron microparticles can be employed for ferromagnetic enhancement in experimental magnetic resonance imaging of tumors and liver in mice.

Keywords: magnetic resonance imaging, colloid microparticles of iron, ferromagnetic contrast enhancement, Lewis' sarcoma.

Введение. Магнитно-резонансная томографическая диагностика злокачественных новообразований представляет собой одно из важнейших направлений развития лучевой диагностики в целом [8]. При этом контрастное усиление злокачественных опухолей при магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет не только визуализировать анато-

мическую структуру опухоли, но и оценить ее физиологические свойства. Наряду с парамагнитными контрастными растворимыми препаратами – комплексами Gd и Mn, в последнее время заметное значение приобретают препараты на основе наночастиц [12], в первую очередь – наночастиц железа. При этом более крупные микрочастицы – практиче-

ски не используются, поскольку уже при размерах более 25-30 мкм устойчиво задерживаются в легких [11]. Между тем представляется целесообразным наряду с наночастицами различной внутренней структуры и с поверхностями различного характера использовать и микрочастицы меньших размеров, близких к размерам эритроцита, т.е. способных проходить без значимой задержки через микроциркуляторное русло легких при внутривенном введении. Таких работ пока не встречается, что придает особый интерес экспериментальному исследованию кинетики малых микрочастиц в организме.

Цель исследования. На материале микрочастиц железа размерами 12-18 мкм в эксперименте на мышцах с перевитой опухолью Льюиса изучить их органное распределение, в сравнении с нормальными контрольными животными и оценить возможность диагностического использования.

Материалы и методы исследования. Исследованные в данной работе микрочастицы железа размером 12-18 мкм были получены методом контролируемого осаждения из коллоидного раствора, как представлено ранее [4]. Важнейшей особенностью используемой технологии является то, что полученные микрочастицы не представляют собой единой кристаллической структуры, как при получении нано- и микрочастиц методом взрыва металлофрагментов в газовой атмосфере [7], а являются рыхлым коллоидным конгломератом, полученным при осаждении из раствора, доступным для биотрансформации и вовлечения в метаболизм железа в организме, в отличие от практически недоступных для макрофагов и других иммунокомпетентных клеток и клеток печени микрочастиц $Fe-C$, FeO и Fe_2O_3 , получаемых перемалыванием окалина или взрывом микропроволочек в газовой среде [7].

Исследование накопления коллоидных микрочастиц железа (МЧЖ) было проведено у восьми лабораторных мышей с перевитыми опухолями (саркомой Льюиса), все массой до 50-65 г, линейные инбредные. Масса опухоли составляла 5-7 г и во всех случаях располагалась на задней лапке мыши. Типичный пример расположения опухоли представлен на рис. 1Б*. В качестве контрольной группы выступали семь интактных здоровых животных тех же весовых параметров.

Всем животным препарат вводился в хвостовую вену в объеме 0,2 мл взвеси МЧЖ в физрастворе, в количестве не менее 2×10^6 частиц на инъекцию. Во время исследования животные были наркотизированы препаратом *Телазол*, с внутримышечным его введением, как предписано производителем. Сканирование проводили с помощью высокопольного МР-томографа *Toshiba Titan Vantage*, производства *Toshiba Medical Co.* (в настоящее время — *Canon Medical Co.*). При этом животное в состоянии медикаментозного сна на спонтанном дыхании помещалось целиком в удобной пластмассовой «кроватьке» в

квадратную четырехканальную радиочастотную катушку для малых объектов, при сканировании животного во всех случаях находилось в изоцентре магнитного поля томографа (рис. 1А).

Сканирование выполнялось в $T1$ -взвешенном спин-эхо режиме, с подавлением изображения жировой клетчатки, при параметрах сканирования $TR = 500$ мс, $TE = 10 - 15$ мс, и $T2$ -взвешенном режиме при $TR=2000$ мс, $TE=100$ мс, в матрицу 256×256 , при размере поля зрения 15×15 см и толщине среза 3-5 мм, при нулевом межсрезовом расстоянии. МРТ-сканирование выполнялось до и на 5-7 мин после внутривенного введения МЧЖ. Поглощение МЧЖ нормальными и патологическими анатомическими структурами при МР-томографии оценивалось зрительно как качественное изменение в интенсивности изображений МРТ, и количественно, для исследуемых областей (опухоль, противоположная нормальная конечность, селезенка, печень, область легких, головной мозг), с расчетом *индекса усиления (ИУ) МРТ*, как отношение средних интенсивностей $T1$ - и $T2$ -взвешенных изображений на элемент изображения: $ИУ = (Инт. МРТ) МЧЖ / (Инт. МРТ) исходн.$

Результаты и их обсуждение. При визуальной оценке у животных без перевитой опухоли введение МЧЖ вызывало заметное усиление интенсивности $T1$ -взвешенных изображений МРТ преимущественно в области печени и селезенки, и практически не изменяло их в области легких, слегка усиливало в области легких, почек, и в минимальной степени — мышц и головного мозга, как представлено на рис. 2.

При введении МЧЖ мышам с перевитой опухолью Льюиса оказывалось (табл. 1), что наряду с примерно теми же изменениями со стороны внутренних органов и мышц, что и у контрольных животных, происходило выраженное усиление $T1$ -взвешенного изображения МРТ в области опухоли, преимущественно в периферических отделах, и умеренно, или слабо — в области центральных участков перевитой опухоли., как можно видеть на рис. 3. При этом печеночное накопление МЧЖ было у животных с опухолями чуть меньше, а легочное — больше, чем у интактных контрольных мышей.

При оценке изменений $T2$ - взвешенного изображения у интактных контрольных мышей и у животных с перевитыми опухолями Льюиса (рис. 4, 5, табл. 2) картина вполне соответствовала наблюдаемой в $T1$ -взвешенном режиме, с учетом того фактора, что МЧЖ подавляют $T2$ -взвешенные изображения и усиливают — $T1$ -взвешенные. В наибольшей степени МЧЖ вызывали подавление $T2$ -взвешенные изображения печени, селезенки и опухоли, причем для опухоли — неравномерно, преимущественно в периферических отделах, конгруэнтно зонам усиления $T1$ -взвешенного изображения у этих же животных.

Таким образом, в $T1$ -взвешенном режиме отмечается при введении микрочастиц железа выраженное усиление изображения в первую очередь печени и селезенки, перевитой опухоли — в особенности по пе-

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2.

риферии, а также – в малой, но заметной степени – мышц конечностей и тела. На T2-взвешенном изображении в нормальных контрольных животных микрочастицы железа подавляют изображение печени и селезенки, соответственно накоплению ферромагнитных МЧЖ в этих органах, а у мышечек с опухолями – кроме отмеченного выше – подавляют изображения опухоли, в центральных и периферических – по контуру опухоли – участках, и в большей степени, чем в норме – подавляют изображение легких.

Таблица 1

Показатели индекса усиления интенсивности T1- взвешенного изображения при введении животным с перевитыми опухолями Льюиса и нормальным контрольным

Исследуемая область/орган	Индекс усиления T1-взвешенного МРТ-изображения, как среднее ± ошибка среднего	
	Животные с опухолями (n=8)	Животные без опухолевых поражений (n=7)
Мышцы задних конечностей	1,12± 0,09 (p<0,05)	1,15±0,10 (p<0,05)
Периферия опухоли	1,39±0,06 (p<0,01)	-
Центральные области опухоли	1,07±0,04 (p<0,05)	-
Почки	1,46±0,15 (p<0,02)	1,47±0,13 (p<0,02)
Паренхима печени	2,07±0,21 (p<0,001)	2,14±0,18 (p<0,001)
Паренхима селезенки	1,78±0,17 (p<0,001)	1,65±0,22 (p<0,01)
Легкие	1,37±0,11 (p<0,05)	1,28±0,12 (p<0,05)
Головной мозг	1,19±0,07 (p<0,05)	1,17±0,09 (p<0,05)

Примечание: достоверность изменения p – по сравнению с исходным «доконтрастным» значением

Таблица 2

Показатели индекса усиления интенсивности T2-взвешенного изображения при введении животным с опухолями Льюиса и нормальным контрольным мышам

Исследуемая область/орган	Индекс усиления T2-взвешенного МРТ – изображения, при введении микрочастиц железа, как среднее ± ошибка среднего	
	Животные с опухолями (n=8)	Животные без опухолевых поражений (n=7)
Мышцы задних конечностей	0,95±0,07 (p>0,05)	1,03±0,06 (p>0,05)
Периферия опухоли	0,65±0,07 (p<0,005)	-
Центральные области опухоли	0,93±0,04 (p<0,05)	-
Почки	0,81±0,06 (p<0,01)	0,84±0,05 (p<0,01)
Паренхима печени	0,32±0,09 (p<0,0002)	0,54±0,05 (p<0,002)
Паренхима селезенки	0,81±0,04 (p<0,05)	0,73±0,01 (p<0,02)
Легкие	0,44±0,08 (p<0,002)	0,68±0,07 (p<0,02)
Головной мозг	0,89±0,05 (p<0,02)	0,77±0,06 (p<0,02)

Примечание: достоверность изменения p – по сравнению с исходным «доконтрастным» значением

Обоснованно утверждать, что исследованные нами микрочастицы железа распределяются в организме в целом, лишь частично задерживаясь в достоверной степени легочным микроциркуляторным барьером, и позволяют благодаря органотропности визуализировать как паренхиму печени, так и структуры собственно экспериментально перевитой саркомы Льюиса.

Наночастицы ферромагнетиков, в первую очередь оксида двух и трехвалентного железа, широко используются сегодня в различных исследовательских и диагностических процедурах с использованием МР-томографии. В частности, показано их значительное диагностически значимое накопление в глиальных опухолях [14], при опухолевом поражении лимфатических узлов [13], в атеросклеротических бляшках [15] и других патологических процессах. Однако более крупные по размерам микрочастицы практически не исследуются в качестве диагностических агентов. Это во многом обоснованно, так как только наночастицы по своим размерам могут претендовать на эндоцитоз и рецепторное связывание [9] на различных гистогематических барьерах и эндотелиальных поверхностях организма.

Однако, особенности кинетики микрочастиц, в первую очередь естественного элемента сред члвеческого организма – железа, также могут представить диагностический и терапевтический интерес, в том случае, если не будут задерживаться легочным барьером при внутривенном введении.

В представленном здесь исследовании оказалось, что при использовании микрочастиц железа с размерами 12-18 мкм, полученных осаждением из коллоидного раствора, значимого удержания легочным барьером при внутривенном введении не происходит. Хотя у животных с опухолями Льюиса происходило некоторое увеличение показателя индекса усиления для легких при T1-взвешенном сканировании МРТ при введении МЧЖ, по сравнению с нормальными контрольными мышами (табл. 1), оно было невелико и на органное распределение в целом не влияло.

Наибольшее накопление введенных микрочастиц было отмечено для печени и селезенки, как у нормальных контрольных, так и у «опухолевых» мышей (табл. 1, 2). Это представляется естественным, поскольку печень наиболее активно аккумулирует железо в организме и является основным органом его метаболизма [6], и может служить основанием для использования этих микрочастиц для контрастирования печеночной паренхимы.

Однако наряду с этим, к нашему удовлетворению, микрочастицы железа в значительной степени аккумулировались и в толще перевитой опухоли Льюиса (рис. 3, табл. 1, 2). Периферические отделы при этом аккумулировали микрочастицы железа существенно в большей степени, чем центральные, что позволяет предполагать перфузию ткани как определяющий фактор такого накопления. Учитывая, что микрочастицы железа являются чрезвычайно эффективным поглотителем ряда излучений [2,5], обеспе-

чивая интенсивное повреждение тканей опухоли [3,10], небезосновательно предполагать, что такое накопление микрочастиц железа по периферии опухоли может быть использовано для селективного повреждения и некротизации опухолевой ткани при локальном электромагнитном воздействии [1].

Наши данные носят лишь первичный характер и, конечно, не позволяют говорить о диагностической селективности микрочастиц железа как истинно опухолетропного препарата. В частности, предстоит исследовать характер накопления микрочастиц железа у более крупных животных – крыс и кроликов, а также характер накопления этого контрастного препарата при воспалении и ишемическом повреждении. Однако уже теперь можно считать, что снижение размера микрочастиц железа менее 20 мкм при их получении, обеспечивает минимальную задержку препарата в легочном русле, а интенсивная задержка их в экспериментальной опухоли позволит использовать МЧЖ как для диагностических, так и терапевтических задач, естественно при соблюдении все требований безопасности и отсутствии токсичности, исследования которых ведутся в настоящее время.

Заключение. Микрочастицы железа размерами 12-18 мкм не задерживаются в заметной степени легочным барьером, накапливаются в перевитой опухоли Льюиса и могут быть использованы для МРТ-томографической визуализации опухолей и печеночной паренхимы в эксперименте.

Литература / References

1. Аверкин А.Н., Вайнсон А.А., Гельвин Э.А., Горлачев Г.Е., Званцев А.А., Климанов В.А., Костерев В.В., Крамер-Агеев Е.А., Мазохин В.Н., Мешчерикова В.В., Мишулина О.А., Могиленец Н.Н., Синяговский В.И., Смирнов В.В. Одновременное облучение и нагрев опухолей - путь повышения эффективности лечения рака // Ядерная физика и инжиниринг. 2010. Т.1, №3. С. 241–288 / Averkin AN, Vaitson AA, Gelvin EA, Goralchev GE, Zvantsev AA, Klimanov VA, Kosterev VV, Kramer-Ageev EA, Mazokhin VN, Meshcherikova VV, Mishulina OA, Mogilenets NN, Sinyagovskii VI, Smirnov VV. Simultaneous irradiation and heating of tumors as a way to improvement of efficiency of treatment of cancer. Nuclear Physics and Engineering. 2010;1(3):241-88. Russian.
2. Анищенко А.В., Сидоров Е.А., Федотов Н.М. Устройство для индукционного нагрева ферромагнитных имплантатов // Электронные средства и системы управления. 2016. №1. С. 171–173 / Anishchenko AV, Sidorov EA, Fedotov NM. Device for induction heating of ferromagnetic implants. Electronic tools and systems of control. 2016;(1-1):171-3. Russian.
3. Важничая Е.М., Мокляк Е.В., Курапов Ю.А., Забозлаев А.А. Роль мексидола (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината) в получении стабилизированных наночастиц магнетита для биомедицинского применения // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, №3. С. 384–388 / Vazhnichaya EM, Moklyak EV, Kurapov YuA, Zabozaev AA. Role of mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) in production of

stabilized nanoparticles of magnetite for biomedical use. Biomedical chemistry. 2015;61(3):384-8 Russian.

4. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Белоусов М.В., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А. Разработка и использование нанокolloидного радиофармпрепарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия для диагностики в онкологии // Медицинская физика. 2018. Т. 33, №2. С. 62–64 / Varlamova NV, Skuridin VS, Belousov MV, Stasyuk ES, Nesterov EA. Development and use of nanocolloid radiopharmaceutical based on technetium-99m labelled gamma-oxide of aluminium for diagnostic applications in oncology. Medical Physics. 2018;33(2):62-4. Russian.

5. Казакова М.А., Коровин Е.Ю., Мосеенков С.И., Качалов А.С., Сергеенко Д.И., Шуваев А.В., Кузнецов В.Л., Суслев В.И. Электромагнитные параметры композитных материалов на основе полиэтилена и многослойных углеродных нанотрубок, модифицированных наночастицами оксида железа // Журнал прикладной химии. 2018. Т. 91, №12. С. 1741–1750 / Kazakova MA, Korovin EYu, Moseenkov SI, Kachalov AS, Sergeenko DI, Shuvaev AV, Kuznetsov VL, Suslyayev VI. Electromagnetic parameters of composite materials based on polyethylene and multilayer carbon nanotubes modified with nanoparticles of iron oxide. Journal of applied chemistry. 2018;91(12):1741-50. Russian.

6. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология // Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015. Т.8, №4. С. 355–361 / Lukina EA, Dezhenkova AV. Iron metabolism in normal and pathological conditions. Clinical oncohaematology. Fundamental studies and clinical practice. 2015;8(4):355-61. Russian.

7. Минин А.С., Минин А.А., Улитко М.В., Уймин М.А., Ермаков А.Е. Применение металл-углеродных наночастиц для магнитной гипертермии опухолевых клеток in vitro // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. Т. 3. С. 145–147 / Minin AS, Minin AA, Ulitko MV, Uimin MA, Ermakov AE. Use of metal-carbon nanoparticles for magnetic hyperthermia of tumor cells in vitro. Proceedings of Ural medical academic science. 2014;(3):145-7. Russian.

8. Применение контрастных препаратов при проведении рентгенологических исследований. Под ред. С.К.Тернового, Г.Г.Кармазановского. Москва, 2013. 119 с. / Use of contrast agents in radiologic studies. ed. Be S.K.Terbnovoy and G.G. Karmazanovskii. Moscow; 2013. Russian.

9. Сарапульцев А.П., Ремпель С.В., Кузнецова Ю.В., Сарапульцев Г.П. Взаимодействие наночастиц с биологическими объектами // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016. Т. 3. С. 97–111 / Sarapultsev AP, Rempel SV, Kuznetsova YuV, Sarapultsev GP. Interaction of nanoparticles with biological objects. Proceedings of Ural medical academic science. 2016;(3):97-111. Russian.

10. Семкина А.С. Векторные магнитные наночастицы оксида железа, загруженные доxorубицином, в диагностике и терапии экспериментальных опухолей. автореф. дис. ... канд.биол.наук. М.: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 2017. 28 с. / Semkina AS. Vector magnetic nanoparticles of iron oxide loaded with doxorubicine in diagnosis and therapy of experimental tumors [dissertation]. Moscow: N.I.Pirogov Russian National Research Medical University; 2017. Russian.

11. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология. Москва, 2009. 416 с. / Shimanovskii NL, Epinetov MA,

Melnikov MYa. Molecular and nanopharmacology. Moscow; 2009. Russian.

12. Шимановский Н.Л., Науменко В.Ю., Акопджанов А.Г., Панов В.О., Резников И.И., Учеваткин А.А., Сергеев А.И. Получение устойчивого коллоидного раствора на основе наночастиц сложного оксида железа для создания магнитно-резонансного контрастного средства // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011. № 2. С. 62–67 / Shimanovskii NL, Naumenko VYu, Akopdzhanov AG, Panov VO, Reznikov II, Uchevatkin AA, Sergeev AI. Production of stable colloid solution of iron nanoparticles for obtaining of magnetic resonance contrast agent. Proceedings of Russian State Medical University. 2011;(2):62-7. Russian.

13. Cousins A., Tsopelas C., Balalis G., Thompson S.K., Bartholomeusz D., Wedding A.B., Thierry B. Hybrid ^{99m}Tc-magnetite tracer for dual modality sentinel lymph node mapping // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2018. Vol. 29, №6. P. 76. DOI: 10.1007/s10856-018-6080-2 / Cousins A, Tsopelas C, Balalis G, Thompson SK, Bartholomeusz D, Wedding AB, Thierry B. Hybrid ^{99m}Tc-magnetite tracer for dual modality

sentinel lymph node mapping. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2018;29(6):76. DOI: 10.1007/s10856-018-6080-2.

14. Mehta A., Ghaghada K., Mukundan S.Jr. Molecular Imaging of Brain Tumors Using Liposomal Contrast Agents and Nanoparticles // Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. 2016. Vol. 24, №4. P. 751–763. DOI: 10.1016/j.mric.2016.06.004 / Mehta A, Ghaghada K, Mukundan S Jr. Molecular Imaging of Brain Tumors Using Liposomal Contrast Agents and Nanoparticles. Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. 2016;24(4):751-63. DOI: 10.1016/j.mric.2016.06.004.

15. van Tilborg G.A., Vucic E., Strijkers G.J., Cormode D.P., Mani V., Skajaa T., Reutelingsperger C.P., Fayad Z.A., Mulder W.J., Nicolay K. Annexin A5-functionalized bimodal nanoparticles for MRI and fluorescence imaging of atherosclerotic plaques // Bioconjug.Chem. 2010. Vol. 21, №10. P. 1794–1803. DOI: 10.1021/bc100091q / van Tilborg GA, Vucic E, Strijkers GJ, Cormode DP, Mani V, Skajaa T, Reutelingsperger CP, Fayad ZA, Mulder WJ, Nicolay K. Annexin A5-functionalized bimodal nanoparticles for MRI and fluorescence imaging of atherosclerotic plaques. Bioconjug.Chem. 2010;21(10):1794-803. DOI: 10.1021/bc100091q.

Библиографическая ссылка:

Власов С.С., Белоусов М.Г., Данилец М.Г., Мильто И.В., Беличенко О.И., Усов В.Ю. Визуальная оценка органного распределения коллоидных микрочастиц железа 12-18 мкм при магнитно-резонансной-томографии у мышей с перевитыми опухолями Льюиса (экспериментально исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 85–89. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16505.

Bibliographic reference:

Vlasov SS, Belousov MV, Danilets MG, Milto IV, Belichenko OI, Ussov WYu. Vizual'naya otsenka organnogo raspredeleniya kolloidnykh mikrochastits zheleza 12-18 mkm pri magnitno-rezonansnoy-tomografii u myshey s perevitymi opukholyami L'yuisa (eksperimental'no issledovanie) [In vivo animal magnetic resonance imaging of organ distribution of colloid iron 12-18 mkm microparticles in mice with transplanted lewis' tumor]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:85-89. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16505. Russian.

УДК: 612.062

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16473

ВЛИЯНИЕ ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННОГО ДЫХАНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЫ НА УРОВЕНЬ САТУРАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ КИСЛОРОДОМ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Н.А. ФУДИН*, С.Я. КЛАССИНА*, Ю.Е. ВАГИН**

*ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия

**ФГБОУВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия, e-mail: klassina@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению влияния гиповентиляционного дыхания и интенсивной физической работы на уровень сатурации артериальной крови кислородом у квалифицированных спортсменов. В обследовании приняли участие 11 квалифицированных спортсменов, мужчины в возрасте 18-20 лет. Обучение испытуемых методике произвольного гиповентиляционного дыхания проводили 3 раза в неделю в течение 4 недель. До и после обучения вышеуказанной методике все испытуемые принимали участие в 2-х однотипных обследованиях, где им было предложено выполнить нагрузочное тестирование на велоэргометре в работе до отказа (160 Вт). Состояние испытуемых исследовали в покое и при нагрузочном тестировании. Регистрировали ЭКГ и пневмограмму, измеряли время физической работы до отказа, оценивали «физиологическую цену» выполненной работы и задержки дыхания на вдохе. Показано, что обучение гиповентиляционному дыханию повышает гипоксическую устойчивость спортсменов, их физическую работоспособность и уровень сатурации артериальной крови кислородом в состоянии покоя. Физическая работа до отказа, проводимая на фоне уже сформированного гиповентиляционного дыхания, наоборот, способствует снижению уровня сатурации артериальной крови у спортсменов. Однако компенсаторное «включение» механизмов легочной вентиляции ослабляет негативное влияние физической работы на уровень насыщения крови кислородом и сохраняет должный уровень сатурации кислорода в артериальной крови спортсменов

Ключевые слова: гиповентиляционное дыхание, физическая работа до отказа, физическая работоспособность, «физиологическая цена», уровень сатурации артериальной крови кислородом.

INFLUENCE OF AN HYPOVENTILATIONAL BREATHING AND AN INTENSIVE PHYSICAL WORK ON A LEVEL OF ARTERIAL BLOOD SATURATION WITH OXYGEN IN QUALIFIED ATHLETES

N.A. FUDIN*, S.YA. KLASSINA*, YU.E. VAGIN**

*P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya Str., 8, Moscow, 125315, Russia

**Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya Str., 8, bilding 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: klassina@mail.ru

Abstract. The article is devoted to studying the influence of hypoventilation breathing and an intensive physical work to a level of arterial blood saturation with oxygen in qualified athletes. The survey was attended by 11 qualified athletes; men aged 18-20 years. The subjects were trained in the technique of voluntary hypoventilation breathing 3 times a week for 4 weeks. Before and after learning the above methodology, all subjects took part in 2 similar examinations, where they were asked to perform load testing on a bicycle ergometer to work before failure (160 W). The condition of the subjects was investigated at rest and under load testing. The ECG and pneumogram were recorded, the time of physical work to failure was measured, and the “physiological price” of the work performed and the breath hold on inspiration were evaluated. It has been shown that hypoventilation training has increases the hypoxic stability of athletes, their physical performance and the level of arterial blood saturation with oxygen at rest. Physical work to failure, carried out against the background of already formed hypoventilation breathing, on the contrary, helps to reduce the level of arterial blood saturation in athletes. However, the compensatory "inclusion" of the mechanisms of pulmonary ventilation weakens the negative effect of physical work on the level of oxygen saturation of the blood and maintains the proper level of oxygen saturation in the arterial blood of athletes.

Keywords: hypoventilation breathing, physical work to failure, physical performance, “physiological price”, the level of arterial blood saturation with oxygen.

Профессиональный спорт сопряжен с интенсивными и длительными нагрузками и сопровождается высоким уровнем потребления кислорода. Однако рост физических нагрузок характеризуется нарастанием уровня гипоксии в организме спортсмена, следовательно, повышение гипоксической устойчивости спортсмена является весьма актуальной задачей [6,7].

Показано, что гиповентиляционные тренировки являются эффективным средством повышения гипоксической устойчивости спортсменов, поскольку повышают устойчивость к вентиляторной и двига-

тельной гипоксии, повышают физическую работоспособность и снижают легочную вентиляцию спортсмена, делая дыхание более «экономичным» [3-5]. В результате меняется газовый гомеостазис спортсмена, растет парциальное давление CO_2 в крови. С учетом сказанного, возникает вопрос: как обучение гиповентиляционному дыханию и следующая за ним физическая работа до отказа сказываются на уровне сатурации артериальной крови кислородом у квалифицированных спортсменов?

Цель исследования – изучение влияния гиповентиляционного дыхания и интенсивной физиче-

ской работы на уровень сатурации артериальной крови кислородом у квалифицированных спортсменов.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 11 квалифицированных спортсменов (лица мужского пола в возрасте 18–20 лет). Каждый из них был дважды обследован, и в обоих случаях им было предложено выполнить нагрузочное тестирование на велоэргометре в работе до отказа (мощность нагрузки 160 Вт), причем в 1-ый раз до обучения *гиповентиляционному дыханию* (ГВД), во 2-ой раз – после обучения ГВД (рис. 1).

Все обследуемые были заблаговременно проинформированы о характере предлагаемого эксперимента и дали письменное согласие на участие в исследованиях. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

В основе обучения ГВД лежали дыхательные тренировки, направленные на формирование у испытуемых уреженного дыхания. Процесс обучения производился на основе словесного инструктирования. Занятия проводили 3 раза в неделю, в течение 4-х недель по схеме: вдох – 1,2 с, выдох – 1,5 с, пауза после выдоха от 7 до 10 с. В остальные дни испытуемые закрепляли навыки ГВД самостоятельно, выполняя задержки дыхания на вдохе 3 раза в день [4].

В процессе обследования испытуемые пребывали в следующих состояниях: «исходный фон» (2,5 мин), «разминка» (1 мин), «тестовая физическая нагрузка до отказа» при мощности 160 Вт, «восстановление» (6 мин.), «завершающий фон» (2,5 мин.). Схема обследований представлена на рис. 1.



Рис. 1. Схема обследований

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «Sports Art 5005», а само тестирование велось под контролем ЭКГ и пневмографии (компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр-8», «Нейрософт», Иваново). Скорость вращения педалей была постоянной и составляла 1 об/с. Измерение скорости производилось с помощью прибора «SIGMA – bc-509» (Germany), датчик которого крепился к педали велоэргометра. В процессе тестовой нагрузки на основе ЭКГ и пневмографии оценивалась частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и частота дыхания (ЧД, 1/мин), измерялось время физической работы до отказа (*T-отк*, с). В исходном и завершающем фоне измерялись АД (мм. рт. ст.) по

методу Короткова, параметры внешнего дыхания: *жизненная емкость легких* (ЖЕЛ, л) и объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1, л), регистрация которых производилась с использованием портативного спирометра «SP-1». Измерялись задержки дыхания на вдохе (з/д, с).

Расчетным путем оценивалась «физиологическая цена» работы до отказа по формуле: $\rho = \sqrt{\sigma_{чсс}^2 + \sigma_{чд}^2}$, где $\sigma_{чсс}$ и $\sigma_{чд}$ – относительные сдвиги ЧСС и ЧД в момент отказа от нагрузки по отношению к исходному фону (в процентах) [2]. Оценивался ударный объем крови (УОК, мл) и минутный объем кровообращения (МОК, л/мин) [1], вегетативный индекс Кердо [9].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета «Statistica 10». Достоверность различия одноименных показателей определяли на основе *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Как сказано выше, обучение ГВД способствует росту гипоксической устойчивости спортсменов. Так, у наших спортсменов после обучения ГВД среднее время задержек дыхания на вдохе повысилось с $61,0 \pm 8,3$ до $152,8 \pm 9,2$ с ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу повышения их гипоксической устойчивости. При этом отмечено достоверное повышение времени физической работы до отказа (*T-отк*) с $198,0 \pm 37,2$ до $546,2 \pm 144,4$ с ($p < 0,05$) при росте «физиологической цены» выполненной работы с $108,8 \pm 8,2$ до $131,5 \pm 9,0\%$ ($p < 0,05$). Полагаем, что повышение «физиологической цены» у испытуемых обусловлено тем, что после обучения ГВД испытуемые работали до отказа почти в 2,5 раза дольше, что и обусловило повышение «физиологической цены» выполненной работы. Следовательно, ГВД является стимулятором физической работоспособности спортсменов.

Чтобы понять, как ГВД влияет на вегетативные показатели на том или ином этапе обследования, достаточно оценить сдвиги одноименных показателей после обучения ГВД. Тот факт, что квалифицированные спортсмены более адаптированы к физической нагрузке, а после обучения ГВД еще и приобрели высокую гипоксическую устойчивость, отразилось на величине относительных сдвигов их вегетативных показателей в исходном состоянии.

На рис. 2 представлены относительные сдвиги вегетативных показателей после обучения ГВД в исходном фоне. Из рисунка видно, что в исходном состоянии (фон-1) после обучения ГВД у спортсменов повысился вегетативный индекс Кердо (ВИК) с $8,4 \pm 1,8$ до $9,6 \pm 3,5\%$, что говорит о сохранении у них исходной нормотонии. Проявилась слабая тенденция к повышению ЧСС и гемодинамических показателей (УОК, МОК). При этом достоверно снизились частота дыхания (ЧД) с $17,2 \pm 0,6$ до $15,8 \pm 0,4$ 1/мин ($p < 0,05$) и минутный

объем дыхания (МОД) с $9,8 \pm 0,6$ до $8,4 \pm 0,5$ л/мин ($p < 0,05$). Заметим, что снижение ЧД и МОД обусловлено направленностью самой методики ГВД, направленной на формирование уреженного дыхания и снижение легочной вентиляции. Как видим, у спортсменов эффект обучения ГВД состоял в снижении легочной вентиляции.

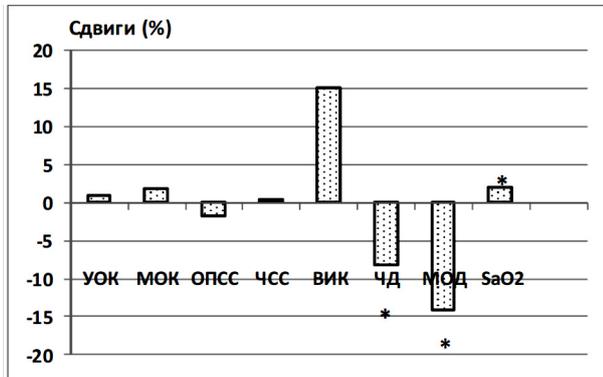


Рис. 2. Относительные сдвиги (%) вегетативных показателей у спортсменов в исходном фоне (фон-1) после обучения ГВД. Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень значимости различия показателей до и после обучения ГВД

В результате обучения ГВД у спортсменов в исходном состоянии (состояние покоя) повысилось парциальное давление CO_2 в крови, а, следовательно, снизилось сродство кислорода к гемоглобину, что способствовало выходу O_2 в кровь. При этом уровень сатурации артериальной крови кислородом (SaO_2) достоверно повышался с $95,1 \pm 1,0$ до $97,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, обучение ГВД способствует повышению уровня сатурации артериальной крови кислородом в состоянии покоя.

Известно, что интенсивная физическая работа до отказа приводит к гипоксии нагрузки, прямым показателем которой является кислородный долг. Он определяется как разница между кислородным запросом организма спортсмена и потребленным в ходе выполнения физической работы кислородом [8]. При этом повышается не только скорость доставки и потребления кислорода, но и скорость продукции и выведения углекислоты, а, следовательно, растет гипоксемия, гиперкапния, изменения кислотно-основного состояния. Возникает естественный вопрос: как повлияет обучение спортсмена ГВД на вегетативные проявления гипоксии нагрузки.

Проведено сравнение вегетативных показателей у спортсменов в момент отказа от интенсивной физической работы до и после обучения ГВД. Результаты сравнительного анализа представлены в виде относительных сдвигов одноименных показателей до и после обучения ГВД. Относительные сдвиги вегетативных показателей после обучения ГВД в завершающем фоне (фон-2), т.е. после физической нагрузки и восстановления представлены на рис. 3.

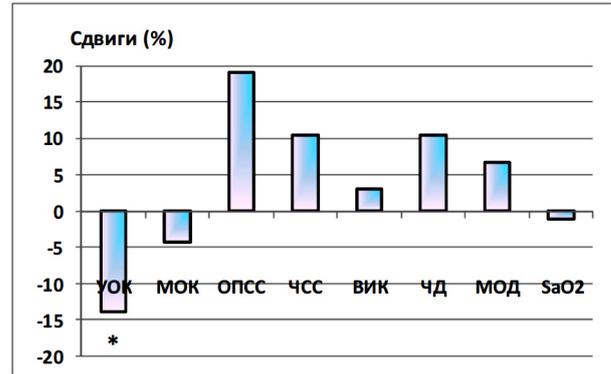


Рис. 3. Относительные сдвиги (%) вегетативных показателей у спортсменов в завершающем фоне (фон-2) после обучения ГВД. Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень значимости различия показателей до и после обучения ГВД

Из рис. 3 видно, что физическая нагрузка, как более мощный гипоксический фактор, нивелирует эффект ГВД. В результате после нагрузки и восстановления на фоне ГВД отмечено достоверное снижение УОК с $71,8 \pm 2,5$ до $61,9 \pm 5,0$ мл ($p < 0,05$), отмечена тенденция к снижению МОК и повышению ОПСС. Все это свидетельствует в пользу ухудшения гемодинамики. Физиологически это может быть обусловлено следующим: квалифицированные спортсмены, обладая высокой физической работоспособностью, способны выполнить большой объем физической работы, которая сопровождается у них повышением обмена веществ, и, как следствие, повышением температуры тела. Для отвода тепла при повышении температуры раскрываются кожные капилляры, а потому часть крови устремляется в них, обедняя центральный кровоток. В результате ударный объем крови достоверно снижается, снижается МОК и повышается ОПСС.

Учитывая, что организм спортсмена представляет собой целостную биологическую систему, то при снижении уровня кислорода в крови компенсаторно включаются механизмы саморегуляции дыхательной системы. Отмечается повышение показателей легочной вентиляции (ЧД и МОД), в результате чего резкого снижения уровня сатурации не происходит, а отмечается лишь слабая тенденция к снижению показателя SaO_2 с $94,8 \pm 0,8$ до $93,7 \pm 0,5\%$. Таким образом, после выполнения интенсивной физической работы до отказа и восстановления на фоне ГВД происходит включение компенсаторных механизмов дыхания, что позволяет сохранить должный уровень кислорода в артериальной крови спортсменов.

Заключение. Проведенная экспериментальная работа и анализ полученных данных позволяют сделать ряд заключений, касающихся эффектов применения ГВД в тренировочной практике спортсменов. Так, обучение гиповентиляционному дыханию повышает гипоксическую устойчивость спортсменов, их физическую работоспособность и уровень сатурации артериальной крови кислородом

в состоянии покоя. Физическая работа до отказа, проводимая на фоне уже сформированного гиповентиляционного дыхания, наоборот, способствует снижению уровня сатурации артериальной крови у спортсменов. Однако компенсаторное «включение» механизмов легочной вентиляции ослабляет негативное влияние физической работы на уровень насыщения крови кислородом и сохраняет должный уровень сатурации кислорода в артериальной крови спортсменов.

Литература / References

1. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А., Хрущев С.В., Борисова Ю.А., Любина Б.Г., Меркулова Р.А. Кардиогемодинамика и физическая работоспособность у спортсменов. М.: Советский спорт, 2012. 189 с. / Karpman VL, Belotserkovskiy ZB, Gudkov IA, Khrushchev SV, Borisova YuA, Lyubina BG, Merkulova RA. Kardiogemodinamika i fizicheskaya rabotosposobnost' u sportsmenov [Cardiohemodynamics and physical performance in athletes]. Moscow: Sovetskiy sport; 2012. Russian.

2. Классина С.Я. Физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен в процессе тренировки на велоэргометре // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №3. С. 122–126 / Klassina SYa. Fiziologicheskaya model' sotsial'nogo vzaimodeystviya trener-sportsmenov v protsesse trenirovki na veloergometre [Physiological model of social interaction coach-athlete in the process of training on the Bicycle Ergometer]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;3:122-6. Russian.

3. Классина С.Я., Фудин Н.А. Влияние произвольного гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими нагрузками на кардиореспираторные показатели человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 142–148. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16055 / Klassina SYa, Fudin NA. Vliyaniye proizvol'nogo gipoventilyatsionnogo dykhaniya v sochetanii s fizicheskimi nagruzkami na kardiorespiratornye pokazateli cheloveka [The effect of arbitrary hypoventilation breathing in combination with physical activity on human cardiorespiratory parameters]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018;2:142-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16055. Russian.

4. Фудин Н.А. Газовый гомеостазис (произвольное формирование нового стереотипа дыхания). / Под общей редакцией К.В. Судакова. Тула: «Тульский полиграфист», 2004. 216 с. / Fudin NA. Gazovyy gomeostazis (proizvol'noe formirovanie novogo stereotipa dykhaniya). Pod obshchey

redaktsiyey K.V. Sudakova [Gas homeostasis (arbitrary formation of a new stereotype of breathing). Under the General editorship of K. V. Sudakov]. Tula: «Tul'skiy poligrafist»; 2004. Russian.

5. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Гиповентиляционное дыхание как средство повышения физической работоспособности человека при физической работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2016. №12. С. 55–57 / Fudin NA, Klassina SYa, Vagin YuE. Gipoventilyatsionnoye dykhanie kak sredstvo povysheniya fizicheskoy rabotosposobnosti cheloveka pri fizicheskoy rabote do otказа [Hyperventilative breathing as a means of improving physical performance of a person during physical work to failure]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2016;12:55-7. Russian.

6. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е., Пигарева С.Н. Физиологические эффекты влияния гиповентиляционного дыхания на кардиореспираторную и мышечную систему человека при физической работе до отказа // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. Т. 6, №3. С. 22–28 / Fudin NA, Klassina SYa, Vagin YuE, Pigareva SN. Fiziologicheskie efekty vliyaniya gipoventilyatsionnogo dykhaniya na kardiorespiratornyuyu i myshechnuyu sistemu cheloveka pri fizicheskoy rabote do otказа [Physiological effects of hyperventilation breathing on the human cardiorespiratory and muscular system during physical work to failure]. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2016;6(3):22-8. Russian.

7. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва: ООО Издательство «Спорт», 2018. 320 с. / Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v fizicheskoy kul'ture i sporte [Medical and biological technologies in physical culture and sport]. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Sport»; 2018. Russian.

8. Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., Ревякин А.О., Матвееенко Е.Л., Ким А.Е., Шуленин Н.С. Гипоксия физической нагрузки у спортсменов и лабораторных животных // Биомедицина. 2014. №4. С. 4–16 / Shustov EB, Kapanadze GD, Stankova NV, Revyakin AO, Matveenko EL, Kim AE, Shulenin NS. Gipoksiya fizicheskoy nagruzki u sportsmenov i laboratornykh zhiivotnykh [Hypoxia of physical activity in athletes and laboratory animals]. Biomeditsina. 2014;4:4-16. Russian.

9. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // Acta neurovegetativa. 1966. Bd. 29, № 2. P. 250–268 / Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. Acta neurovegetativa. 1966;29(2):250-68.

Библиографическая ссылка:

Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Влияние гиповентиляционного дыхания и интенсивной физической работы на уровень сатурации артериальной крови кислородом у квалифицированных спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 90–93. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16473.

Bibliographic reference:

Fudin NA, Klassina SYa, Vagin YuE. Vliyaniye gipoventilyatsionnogo dykhaniya i intensivnoy fizicheskoy raboty na uroven' saturatsii arterial'noy krovi kislородом u kvalifitsirovannykh sportsmenov [Influence of an hypoventilational breathing and an intensive physical work on a level of arterial blood saturation with oxygen in qualified athletes]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:90-93. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16473. Russian.

КАК БОРЬТЬСЯ С «ТИХИМ УБИЙЦЕЙ ЗУБОВ»? ВВЕДЕНИЕ В ПОЛЕВУЮ ФИЗИОТЕРАПИЮ

А.А. ЯШИН

Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300012, Россия, тел.: +7 (4872) 25-47-42,
e-mail: priok.zori@mail.ru

Аннотация. В современном исследовании лечебных эффектов электромагнитотерапии, как одного из направлений полевой физиотерапии, нередки и узкоспециальные направления, в частности, создание аппаратуры и разработка методик сочетанного лечения генерализованного пародонтита – истинного бича современного человека. В настоящей статье сочетанный, или комплексный, подход заключается в одновременном использовании известных методов терапевтической стоматологии и воздействия на десневую ткань низкоинтенсивных электромагнитных и магнитных полей со специальными характеристиками. К созданию аппаратуры и методик такого лечения прямое отношение имеет представляемая нами Тульская научная школа биофизики полей и излучений – совместно с учеными Днепропетровска (исследование проводилось до известных обострений российско-украинских отношений...). Клиническая апробация показала перспективность использования низкоинтенсивных полей со специальными параметрами для эффективного сочетанного лечения генерализованного пародонтита различных степеней тяжести заболевания. Достаточно полное описание разработанной аппаратуры и методик позволяет распространить данный вид лечения пародонтита на широкую сеть стоматологических клиник.

Ключевые слова: электромагнитотерапия, генерализованный пародонтит, десневая ткань, электромагнитное излучение, магнитное поле, крайне высокая частота.

HOW TO FIGHT THE "QUIET KILLING OF TEETH"? INTRODUCTION TO FIELD PHYSIOTHERAPY

A.A. YASHIN

Tula State University, Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia, tel.: +7 (4872) 25-47-42,
e-mail: priok.zori@mail.ru

Abstract. In a modern study of the therapeutic effects of electromagnetic therapy, as one of the areas of field physiotherapy, highly specialized areas are also frequent, in particular, the creation of equipment and the development of methods for the combined treatment of generalized periodontitis - the true scourge of modern man. In this article, a combined or complex approach consists in the simultaneous use of well-known methods of therapeutic dentistry and exposure to gingival tissue of low-intensity electromagnetic and magnetic fields with special characteristics. The Tula Scientific School of Biophysics of Fields and Radiations, presented by us, has a direct relation to the creation of equipment and methods for such treatment - together with scientists from Dnepropetrovsk (the study was carried out before the known aggravations of Russian-Ukrainian relations ...). Clinical testing has shown the promise of using low-intensity fields with special parameters for effective combined treatment of generalized periodontitis of various degrees of disease severity. A fairly complete description of the developed equipment and techniques allows you to extend this treatment of periodontitis to a wide network of dental clinics.

Keywords: electromagnetic therapy, generalized periodontitis, gingival tissue, electromagnetic radiation, magnetic field, extremely high frequency.

Введение. На примере генерализованного пародонтита, одного из «массовых» стоматологических заболеваний, разработан комплексный подход к созданию методологии лечения, аппаратуры электромагнитной терапии и клинической апробации с использованием перспективного немедикаментозного метода: воздействия на десневую ткань низкоинтенсивных электромагнитных и магнитных полей со специальными характеристиками.

Работы были выполнены в содружестве Тульской научной школы биофизики полей и излучений (руководитель А.А. Яшин), Института «Трансмаг» НАНУ (г. Днепропетровск, руководитель работ И.И. Соколовский) и Днепропетровской областной стоматологической больницы (руководитель работ С.И. Соколовский), включая анализ биотропных характеристик воздействующих полей, разработку основ системного проектирования и схемно-конструкторского решения биоуправляемой аппаратуры волнового воздействия на организм пациента с обратными связями по объективным физиологическим показателям.

Клиническая апробация была проведена на примере лечения генерализованного пародонтита I, II и III степеней тяжести заболевания. Исследования и анализ опыта лечения пародонтита показали перспективность использования низкоинтенсивных полей со специальными характеристиками (высокая когерентность, вращение поля, псевдошумовая модуляция) в терапии стоматологических заболеваний по широкой их нозологии [2,7,9].

Излагаемый ниже материал и рекомендации могут быть полезными разработчикам медицинской аппаратуры и практическим врачам-стоматологам.

Особенности терапии пародонтита. У кого в доме сохранился с советских времен кухонный репродуктор, тот имеет сомнительное удовольствие слушать по утрам, собираясь на работу или службу, многоликую, якобы медицинскую, рекламу *биологически активных добавок* (БАД) и наскоро слепленных на руинах бывших оборонных предприятий «чудо-аппаратов волнового воздействия». То и другие гарантирует излечение по широкой нозологии: от насморка до клинической шизофрении... Но, странное дело, «бизнесментеры» от

медицины, касаясь пародонтита, совершенно правильно аттестуемого как «тихий убийца зубов», БАД'ы и «чудо-аппаратуры» обходят стороной, скороговоркой рекомендуя зубную пасту *made in China*...

И совершенно правильно делают; все же учитывают: слушатель не полный зомби от СМИ, понимает по опыту личной жизни, что для среднестатистического обывателя, как в СМИ сейчас называют бывший «простой народ», лечить пародонтит – дело безнадежное. Или многоденежное и очень долгое по времени, к окончанию которого зубы уже выпадут – и к ортопеду! А почему «тихий убийца»? – Не столь уж редкие несчастливцы по пародонтиту это прекрасно знают: еще вчера зуб хотя и не «стоял как скала», говоря по рекламному, но улыбку-то украшал, а утром он, совершенно здоровый, сверкающий природной эмалью, вынимается несчастливцем и кладется для памяти и назидания внукам в коробочку от БАД'а «Скалозуб...».

Почему именно воспалительные стоматологические заболевания пародонтита с большим трудом поддаются терапии при всех успехах современной фармакологии и медикаментозной медицины? Как говорится, надо начинать *ob ovo* (от яйца, лат.), а именно: десневая ткань в эволюционном плане одна из самых древнейших. И если природа в течение этой эволюции не изменяет раз и навсегда выбранного пути биоорганизации – принцип эволюционного консерватизма, – то и системные патологии эндо- и экзогенного характера биотканей тем сложнее поддаются исправлению, чем эта ткань биологически, физиологически древнее. Такова аксиома биомедицины.

Несмотря на множество теоретических концепций и воззрений, вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта не нашли доселе окончательного решения. Суммированный вывод таков: пародонтит и гингивит развиваются под воздействием эндо – и экзогенных неблагоприятных факторов, сочетающихся друг с другом со сложной системой биологических обратных связей и находящихся в состоянии динамического взаимодействия. Проще говоря: человек обогнал эволюцию, как это доказали – в этиологии Конрад Лоренц, а в феноменологии ноосферы – ваш покорный слуга, создал технотронный мир, а десневая ткань по своей структуре осталась той же, что была у динозавров, тиранозавров и «птичек»-птеродактилей... Не успела она «отследить» песчинку времени (псаммит) для нее – несколько тысячелетий эпохи культуры и цивилизации!

А пародонтит – это не только его распространенность в части патологии околозубных тканей, но и тревожные сопутствующие медицинские факторы: нарушение жевательной функции органа, инфицирование и сенсбилизация всего организма, опасность образования источника хронического воспаления в системе пищеварения, появление психосоматических расстройств и многое, увы, другое. Заметим также, что в генезе патологии пародонта большое значение отводится местным факторам: зубной камень, нарушение прикуса и прикрепление уздечек губ, травмы пародонта, недостаточная гигиена полости рта; особенно последняя: индексы гигиены и интенсивности воспаления пародонта линейно коррелируют.

Еще напомним, что в патогенезе пародонта выделяются, как основные звенья, микроциркулярное, иммунологическое и метаболическое расстройства, сочетанное действие которых суть обязательный атрибут формирования патологических процессов. А главенствующим в заболевании пародонта считается патология сосудистой системы, особенно возникающая под влиянием различных токсинов, особенно – эндотоксинов. Здесь и круг патологии замыкается: порочный круг патогенеза.

Не будем в данном очерке углубляться в тонкости этиологии и патогенеза пародонтита; не останавливаясь и на хорошо известной традиционной терапии. С учетом многофакторности патогенеза воспалительных заболеваний пародонта в настоящее время пересмотрены методологии комплексной терапии генерализованного гингивита и пародонтита, а именно: с учетом состояния гуморального иммунитета, интенсивности перекисного окисления липидов и функциональной активности антиоксидантной системы у больных генерализованным гингивитом и пародонтитом удалось значительно усовершенствовать терапевтические способы лечения и повысить общую эффективность лечения за счет индивидуализации лечебного вмешательства.

Вместе с тем сейчас упор делается на комплексное лечение пародонтита. Отсюда и возрастание роли физиотерапевтических методов. Использование последних до сих пор сдерживается недостатками (и недостатком!) медико-аппаратурного обеспечения. Такие, немедикаментозные, способы составляющей комплексного лечения весьма выигрышны по сравнению с чисто лекарственными методами.

Конечно, в настоящее время наблюдается избыточность и разнообразие фармпрепаратов, но все это избыточное разнообразие упирается – в части качественного повышения эффективности – в недостаточную изученность клинической фармакодинамики и фармакокинетики. Налицо ситуация «непредпочтительного выбора». Достоинства химиотерапии несомненны, однако многие лекарственные вещества, даже фитопрепараты, характеризуются побочной токсичностью, что приводит к снижению реактивности организма, аллергии, нарушениям различных функций – вплоть до органических нарушений.

Если 15...20 лет назад физические факторы считались только специфическими, реализующими симптоматическое местное воздействие при пародонтите, то в современных воззрениях на физиотерапию стало преобладать утвердительное мнение: физические факторы являются неспецифическими и стимулирующими основные процессы организма [1–13]. В частности, эффективным средством полагается электрофорез в сочетании с препаратами: флюктуофорез, диодинамофорез, амплипульсфорез и пр. При этом стимуляция обмена веществ выполняется ультравысокочастотным излучением. Например, сочетанное использование электрофореза, витамина В₁ и *крайневысокочастотной* (КВЧ) терапии способствует снижению фактора воспалений. Используется низкоинтенсивное лазерное излучение, ультравысо-

кие частоты, излучение КВЧ, переменное магнитное поле и пр. Это отвечает общей тенденции в современной медицине: все более активное использование физической, полевой (лучевой) терапии. Провидчески писал почти два века назад Адам Мицкевич (1798-1855 гг.):

*«Как наша прожила б планета,
Как люди жили бы на ней
Без теплоты, магнита, света
И электрических лучей?»*

...К сожалению, на настоящий момент времени методы электромагнитотерапии используются в стоматологии крайне редко, а применяемая аппаратура генерации электромагнитных и магнитных полей не ориентирована при проектировании и разработке на стоматологическую специфику, словом, из числа «что под рукой окажется». То есть все из той же категории рекламируемых «чудо-аппаратов».

При создании высокоэффективной медицинской аппаратуры для терапевтической стоматологии следует исходить из трех базовых факторов: во-первых, из физиотерапевтической специфики заболеваний десневой ткани: прежде всего генерализованного пародонтита и генерализованного гингивита; во-вторых, лечение должно быть комплексным: фармакотерапия плюс полевая терапия; наконец, медаппаратура проектируется специально под терапию десневой ткани, чтобы прежде всего гибко влиять на динамику изменений скорости микроциркуляции кровотока в десневой ткани, учитывая, что при пародонтите скорость гемоциркуляции повышается (при пародонтите уменьшается на 25 % по сравнению с нормой), что свидетельствует о различии в характере трансформации микроциркуляторного русла при указанных нозологических формах.

Кроме того, следует учитывать, что возможны два подхода к общему характеру воздействия *электромагнитного излучения* (ЭМИ) КВЧ и *магнитного поля* (МП): 1) воздействие на биологически активные точки и/или рефлексогенные зоны (Захарьина – Геда, Подшибякина) на теле человека; 2) воздействие непосредственно на патологический очаг; в данном случае – на десневую ткань. Как показал накопленный опыт [12], для лечения воспалительных заболеваний пародонта, более эффективно воздействие ЭМИ КВЧ или МП непосредственно на десневую ткань. Последняя снабжена густой сетью экстерорецептивных зон: инкапсулированных и неинкапсулированных рецепторов, в пододонтобластическом сплетении образующих сплошное рецепторное поле, а в слое одонтобластов и вовсе выявляются сосудисто-тканевые и сосудистые рецепторы. Причем из этих рецепторов наиболее имманентными к ЭМИ КВЧ и МП являются тельца Руффини.

Исходя из сказанного, для лечения пародонтита наиболее эффективно биоуправляемая КВЧ-терапия. То есть аппарат воздействует на десневую ткань ЭМИ КВЧ нетепловой интенсивности – порядка 10 мкВт/см². Сигнал такого воздействия, выполняя лечебную роль, в то же время с ткани пародонта через эксперторрецептивные зоны в области десен передается на поджелудочную железу, желудок, сердце,

селезенку и другие органы, в том числе и на те (больные) органы, которые первоначально в определенной степени инициировали само воспалительное заболевание пародонта. Таким образом, имеем замкнутый биоконтур с положительной или отрицательной обратной связью. Регулируя параметры излучаемого аппаратом ЭМИ КВЧ, подбираем режим волновой терапии с оптимизации ее эффективности по системе биоуправляемой обратной связи. Фиксация оптимизации во время проведения процедуры выполняется измерением скорости микроциркуляции у пациентов, а также дефицита электронных точек кожного покрова. Это выполняется – по определенным таблицам соответствия – с помощью (внешних к организму) датчиков частоты сердечных сокращений и частоты внешнего дыхания.

Еще более эффективна КВЧ-терапия при введении в биоуправляемый аппарат экспертной системы на нейронных (технический термин) сетях, использования псевдощумовой модуляции, явления стохастического резонанса и так далее. Сказанное свидетельствует, что в настоящее время волновая аппаратура, в частности, для лечения воспалительных заболеваний пародонта, непрерывно совершенствуется.

Но будущее стоматологической электромагнитотерапии за использованием киральных (от греч. χεῖρ – рука) ЭМИ КВЧ и МП, то есть вращающихся МП и ЭМИ КВЧ с вращающейся плоскостью поляризации. Здесь теоретическая база – научное открытие № 356, зарегистрированное в МААНО/МААНОИ (авторы: А.А. Яшин, И.И. Соколовский, С.И. Соколовский и др.). Явление киральности в естественнонаучном плане отвечает гелиокосмобиологической модели В.И. Вернадского, а именно: параллелизм последовательности структурообразования неживого и живого в микро- и макромире, в том числе, последовательности диссиметризации форм живого.

Теоретический анализ и клинический эксперимент показали, что лечение стоматологических заболеваний типа пародонтита I, II и III степеней тяжести воспалительного процесса наиболее эффективно – в сочетанной, комплексной терапии – воздействием переменным МП с вихревой компонентой, сокращенно – вихревого поля, с право- или левосторонним вращением МП. При этом используемое поле должно обязательно иметь постоянную и переменную составляющие и три вращательные (вихревые) компоненты: осевую, радиальную и тангенциальную. Кроме того, важно, чтобы поляризационные характеристики генерируемых лечебных МП могли быть согласованными с направлением движения энергий и токов в соответствующих меридианах (термин акупунктуры), которое может быть центробежным для одних меридианов и центростремительным для других. Это и означает, что воздействующие вихревые МП должны иметь два направления вращения магнитного вихря: право е и левое.

Столь широкий набор биотропных параметров МП выдвигает целый ряд специфических схемотехнических и конструкторских требований. Их реализация возможна только в специальной аппаратуре,

разработанной нами для лечения генерализованного пародонтита и ряда других заболеваний различной нозологии (защищены 10 патентами РФ).

Наиболее просто вихревое МП с регулируемой скоростью и другими параметрами, имманентными биосистеме человека, реализуется в механических генераторах. Представим диск из пластмассы, посаженный на вал электромотора с изменяемой скоростью вращения, а на внешней поверхности диска размещена – по определенной, расчетной взаимной геометрии система постоянных сосредоточенных магнитов (магнитоидов) различной, также расчетной, формы. Изменяя скорость вращения диска с магнитоидами, имеется возможность «передвигать» по шкале частот спектр генерируемого вихревого МП и тем самым охватить значительное число морфологических, биохимических, иммунокомпетентных структур тканей пародонта.

Здесь используется известный из физики «принцип Норберта Винера»: сам организм способен «выбрать» из широкого спектра вращающегося, вихревого МП тот участок спектра, или ту его составляющую, которые согласованы (имманентны) со спектральными и пространственно-временными характеристиками биообъекта.

Клиническая апробация [9] проводилась как с использованием КВЧ ЭМИ, так и вихревых МП. Типичный состав группы больных генерализованным пародонтитом: общее число – 100; лица в возрасте 30...50 лет – 75%; число мужчин и женщин – одинаковое; диагностированный пародонтит: I степени тяжести – 30%; II степени – 45%; III степени – 25%.

Оценка эффективности комплексного лечения по отдаленным последствиям показала стабильный положительный результат. Если – в контрольной группе – обычно используемый в клинике, традиционный (фармакологический) лечебный комплекс оказался по отдаленным результатам недостаточно эффективным – рецидив заболевания через полгода наблюдался у более чем половины пролеченных, – то при комплексном лечении с использованием ЭМИ КВЧ в отдаленные сроки в 90% случаев признаки воспаления пародонта отсутствовали. Особо отметим, что в этом случае наблюдалась нормализация клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Потенцирование ЭМИ КВЧ комплексной терапии генерализованного пародонтита происходило за счет усиления нормализующего его воздействия на измененные показатели оксидантно-антиоксидантной системы.

Таким образом, итоговая оценка динамики воспалительного процесса в десневой ткани у больных генерализованным пародонтитом, с учетом всех использованных методов обследования, в основной группе (с применением КВЧ-терапии) по большинству параметров опережало динамику процесса в контрольной группе. Выявленные преимущества дополнительного включения в базисную терапию КВЧ-облучения могут служить основанием для внедрения этого метода в арсенал комплексной терапии генерализованного пародонтита. Аналогичный позитивный результат был получен и при использовании вихревого МП.

Заключение. В целом же можно утверждать, что генерализованный пародонтит является инфор-

мационно-ценной системной патологией, позволяющей понять норму функционирования всего организма, адекватное представление которой является условием, необходимым для насущной замены симптоматического лечения корреляцией всего организма, позволяющей успешно лечить и само стоматологическое заболевание.

Также можно квалифицированно утверждать, что к настоящему времени волновая терапия уже прочно перешла из «медицинской экзотики» и объекта преимущественно биологического и биофизического интереса в повседневную клиническую практику, тем самым стимулируя и оптимизируя режимы волнового воздействия на организм с патологией. Именно поэтому выше основной акцент ставился на получении (синтезе) ЭМИ КВЧ, МП и вихревых МП, наиболее имманентных молекулярной, клеточной и физиологической структурированности организма человека. Только такой подход позволяет перевести волновую терапию из категории клинических экспериментов на грани риска для здоровья пациентов в серьезный инструмент немедикаментозного лечения заболеваний по широкой их нозологии.

Primum non nocere – прежде всего – не навреди; этот базовый принцип медицинской деонтологии (биоэтики – в современном ее, американизированном названии) зримо и незримо должен присутствовать при разработке и клиническом применении волновой терапии. Это ведь не рекламные «чудо-аппараты»!

Литература / References

1. Архипов М.Е., Куротченко Л.В., Новиков А.С., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Воздействие правого и левовращающихся электромагнитных полей на биообъекты: физические модели и эксперимент: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 200 с. / Arkhipov ME, Kurotchenko LV, Novikov AS, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. *Vozdeystvie pravogo i levovrashchayushchikhsya elektromagnitnykh poley na bioob'ekty: fizicheskie modeli i eksperiment: Monografiya. Pod redaktsiyey T.I. Subbotinoy i A.A. Yashina* [Influence of right- and left-rotating electromagnetic fields on biological objects: physical models and experiment: Monograph. Under the editorship of T. I. Subbotina, and A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.
2. Герасимов И.Г., Лаптев Б.И., Левицкий Е.Ф., Новиков А.С., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Яшин М.А. Электромагнитобиология и клинический эксперимент в физиотерапии: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Изд-во «Триада», 2008. 184 с. / Gerasimov IG, Laptev BI, Levitskiy EF, Novikov AS, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA, Yashin MA. *Elektromagnitobiologiya i klinicheskiy eksperiment v fizioterapii: Monografiya. Pod redaktsiyey A.A. Khadartseva i A.A. Yashina* [Electromagnetobiology and clinical experiment in physiotherapy: Monograph. Edited by A. A. Khadartsev and A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: ООО «Izd-vo «Triada»; 2008. Russian.
3. Грызлова О.Ю., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Яшин С.А. Биорезонансные эффекты при воздействии электромагнитных полей: физические модели и эксперимент: Монография / Под ред. А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 160 с. / Gryzlova OYu, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA, Yashin SA. *Biorezonansnye efekty pri vozdeystvii elektro-magnitnykh poley: fizicheskie modeli i eksperiment: Mo-nografiya. Pod redaktsiyey A.A. Yashina* [Bio-resonance effects when exposed to electromagnetic fields: a physical model and experiment].

Edited by A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

4. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П., Луценко Ю.А., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: Изд-во ООО «Триада», 2007. 112 с. / Gryazev MV, Kurotchenko LV, Kurotchenko SP, Lutsenko YuA, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Eksperimental'naya magnitobiologiya: vozdeystvie poley slozhnoy struktury: Monografiya. Pod redaktsiey TI Subbotinoy i AA Yashina [Experimental magnetobiology: the impact of field for complex structures: Monograph. Edited by T. Subbotina and Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: Izd-vo ООО «Триада»; 2007. Russian.

5. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136 с. / Isaeva NM, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Kod Fibonachchi i «zolotoe sechenie» v eksperimental'noy patofiziologii i elektromagnitobiologii: Monografiya. Pod redaktsiey T.I. Subbotinoy i A.A. Yashina [Fibonacci code and the Golden section in experimental pathophysiology and electromagnetobiology: Monograph. Under the editorship of T. I. Subbotina, and A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

6. Куротченко Л.В., Субботина Т.И., Терешкина О.В., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Яшин С.А. Сочетанное воздействие КВЧ-облучения и нефротоксичных препаратов на млекопитающих / Под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. Москва – Тула – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 144 с. / Kurotchenko LV, Subbotina TI, Tereshkina OV, Khadartsev AA, Yashin AA, Yashin SA. Sochetannoe vozdeystvie KVCh-oblucheniya i nefrotoksichnykh preparatov na mlekopitayushchikh. Pod redaktsiey T.I. Subbotinoy, A.A. Yashina [The combined effect of EHF-radiation and nephrotoxic drugs on mammals. Under the editorship of T. I. Subbotina, A.A. Yashin]. Moscow – Tula – Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.

7. Ленников Р.В., Москвин С.В., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Яшин С.А. Высокочастотная аппаратура для терапии и биофизического эксперимента: проектирование современной элементно-узловой базы: Монография / Под ред. А.А. Яшина: ГУП НИИ НМТ, ООО НИЦ «Матрикс». Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2008. 192 с. / Lennikov RV, Moskvina SV, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA, Yashin SA. Vysokochastotnaya apparatura dlya terapii i biofizicheskogo eksperimenta: proektirovanie sovremennoy elementno-uzlovooy bazy: Monografiya. Pod redaktsiey A.A. Yashina [High-frequency equipment for therapy and biophysical experiment: design of modern element-node base: Monograph. Edited by A.A. Yashin]. GUP NII NMT, OOO NITs «Matriks». Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian.

8. Москвин С.В., Новиков А.С., Плаксин С.В., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Биофизические исследования собственных электромагнитных полей биообъектов: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 192 с. / Moskvina SV, Novikov AS, Plaksin SV, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Biofizicheskie issledovaniya sobstvennykh elektromagnitnykh poley bioob'ektov: Monografiya. Pod redaktsiey T.I. Subbotinoy, A.A. Yashina [Biophysical studies of

own electromagnetic fields of biological objects: Monograph. Under the editorship of T. I. Subbotina, A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

9. Москвин С.В., Новиков А.С., Соколовский С.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин С.А., Яшин А.А. Электромагнитная терапия в стоматологии: биофизические модели, аппаратура и клинический эксперимент: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Изд-во «Триада», 2008. 212 с. / Moskvina SV, Novikov AS, Sokolovskiy SI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin SA, Yashin AA. Elektromagnitnaya terapiya v stomatologii: biofizicheskie modeli, apparatura i klinicheskiy eksperiment: Monografiya. Edited by A. A. Khadartsev and A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian.

10. Москвин С.В., Новиков А.С., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин С.А., Яшин А.А. Информационно-полевая концепция вирусной активации: физические модели для электромагнитобиологии: Монография / Под ред. А.А. Яшина: ГУП НИИ НМТ, ООО НИЦ «Матрикс». Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2008. 144 с. / Moskvina SV, Novikov AS, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin SA, Yashin AA. Informatsionno-polevaya kontseptsiya virusnoy aktivatsii: fizicheskie modeli dlya elektromagnitobiologii: Monografiya. Pod redaktsiey A.A. Yashina [Information field concept of viral activation: physical models for electromagnetobiology: Monograph. Edited by A. A. Yashin]. GUP NII NMT, OOO NITs «Matriks». Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian.

11. Москвин С.В., Соколовская Л.В., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Яшин М.А. Патогенные воздействия неионизирующих излучений на организм человека: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 160 с. / Moskvina SV, Sokolovskaya LV, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA, Yashin MA. Patogennye vozdeystviya ne-ioniziruyushchikh izlucheniy na organizm cheloveka: Monografiya. Edited by A. A. Khadartsev and A.A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

12. Мухин С.И., Новиков А.С., Терешкина О.В., Хадарцев А.А. Воздействие КВЧ-облучения на репродуктивную функцию млекопитающих. Москва – Тверь – Тула, 2007. 138 с. / Mukhin SI, Novikov AS, Tereshkina OV, Khadartsev AA. Vozdeystvie KVCh-oblucheniya na reproduktivnyuyu funktsiyu mlekopitayushchikh [The effect of EHF-irradiation on the reproductive function of mammals]. Moscow – Tver' – Tula; 2007. Russian.

13. Яшин А.А. Электромагнитотерапия: между Сциллой и Харибдой. Введение в полевую физиотерапию // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 135–139. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16432 / Yashin AA. Elektromagnitoterapiya: mezhdru Stsilloy i Kharibdoy. Vvedenie v polevuyu fizioterapiyu [Electromagnetometry: between Scylla and Charybdis. Introduction to the field of physical therapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2019;2:135-9. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16432. Russian.

Библиографическая ссылка:

Яшин А.А. Как бороться с «тихим убийцей зубов»? введение в полевую физиотерапию // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 94–98. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16511.

Bibliographic reference:

Yashin AA. Kak borot'sya s «tikhim ubiytsey zubov»? vvedenie v polevuyu fizioterapiyu [How to fight the "quiet killing of teeth"? Introduction to field physiotherapy]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:94-98. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16511. Russian.

УДК: 576.311.347/ 577.152.112

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16475

IN SILICO И IN VIVO ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОН-3-АЛЬДЕГИДА НА АКТИВНОСТЬ И ПРОДУКЦИЮ ЦИТОХРОМ С-ОКСИДАЗЫ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В.М. РУКОВИЦИНА*, Э.Т. ОГАНЕСЯН*, А.А. ГЛУШКО*, А.В. ВОРОНКОВ*, Д.И. ПОЗДНЯКОВ*, А.С. ЧИРЯПКИН*, Е.А. ОЛОХОВА**

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Россия

**Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия

Аннотация. Целью данной работы является изучение сродства новых производных хромон-3-альдегида к биядерному центру $a3$ -CuB фермента цитохром С-оксидазы методом молекулярного докинга для прогнозирования их гипотетической возможности стимулировать активность данного фермента путем модификации функционирования его каталитического центра. *Материалы и методы исследования.* В качестве объектов исследования были использованы новые производные хромон-3-альдегида и виртуальная модель цитохром С-оксидазы организма *Bos taurus* с идентификационным кодом 3AG2 из базы данных RCSB PDB. Пространственные структуры всех веществ, участвующих в исследовании, были построены в программе HyperChem 6.09. В этой же программе проведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики MM+. Молекулярный докинг проводился с помощью программы Molegro Virtual Docker 6.0.1. В *in vivo* исследование выполнено на 90 крысах самцах линии Wistar, концентрацию цитохром С-оксидазы определяли методом ИФА. *Результаты и их обсуждение.* По итогам исследования было установлено, что все производные хромон-3-альдегида обладают высоким сродством к биядерному центру $a3$ -CuB фермента цитохром С-оксидазы. При этом соединением лидером является ацил-замещенное хромон-3-альдегида, что подтверждалось данными, полученными в *in vivo* эксперименте. *Заключение.* Из проведенных исследований *in silico* и *in vivo* следует, что новые производные хромон-3-альдегида, вероятно, могут принимать участие в повышении активности цитохром-3-оксидазы путем модификации работы каталитического центра.

Ключевые слова: хромон-3-альдегид, молекулярный докинг, цитохром С-оксидаза, энергия взаимодействия.

IN SILICO AND IN VIVO STUDY OF THE INFLUENCE OF DERIVATIVES CHROMONE-3-ALDEHYDE ON THE ACTIVITY AND PRODUCE CYTOCHROME C OXIDASE

V.M. RUKOVITSINA*, E.T. OGANESYAN*, A.A. GLUSHKO*, A.V. VORONKOV*, D.I. POZDNYAKOV*, A.S. CHIRIAPKIN*, E.A. OLOKHOVA**

*Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, Kalinin Ave, 11, Pyatigorsk, 357532, Russia

**Krasnoyarsk State Medical University Professor named after V. F. Voyno-Yasensky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Partizan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. The research purpose is to study the affinity of new derivatives of chromone-3-aldehyde to the binuclear center of $a3$ -CuB enzyme cytochrome C-oxidase by molecular docking to predict their hypothetical ability to stimulate the activity of this enzyme by modifying the functioning of its catalytic center. *Materials and methods.* New derivatives of chromone-3-aldehyde and virtual model of cytochrome C oxidase of *Bos taurus* organism with identification code 3AG2 from RCSB PDB database were used as objects of research. The spatial structures of all substances involved in the study were constructed in the HyperChem 6.09 program. In the same program geometry optimization by molecular mechanics MM+ was carried out. Molecular docking was performed using Molegro Virtual Docker 6.0.1. In *in vivo*, the study was performed on 90 male Wistar rats, the concentration of cytochrome C oxidase was determined by ELISA. *Results.* According to the results of the study, it was found that all derivatives of chromone-3-aldehyde have a high affinity for the bi-nuclear center $a3$ -CuB of the cytochrome C-oxidase enzyme. In this connection, the leader is acyl-substituted chromone-3-aldehyde, which was confirmed by data obtained in the *in vivo* experiment. *Conclusion.* From the studies conducted *in silico* and *in vivo*, it follows that new derivatives of chromone-3-aldehyde can probably take part in increasing the activity of cytochrome-3-oxidase by modifying the work of the catalytic center.

Keywords: chromone-3-aldehyde, molecular docking, cytochrome C oxidase, interaction energy.

Введение. Цитохром С-оксидаза – это терминальная оксидаза аэробной дыхательной цепи, которая обеспечивает перенос электронов с цитохром С-оксидазы на кислород с образованием воды. В процессе происходящих биохимических реакций создается протонный градиент, необходимый для синтеза АТФ. Таким образом, цитохром С-оксидаза участвует в обеспечении жизнедеятельности клеток организма.

Главным компонентом сайта связывания молеку-

лы кислорода цитохром С-оксидазы является так называемый биядерный центр $a3$ -CuB. Именно в этом биядерном центре цитохром С-оксидазы происходит восстановление молекулы кислорода с образованием молекулы воды. Данный структурный фрагмент фермента образован молекулой гема ($a3$) и находящимся напротив него атомом меди (CuB). Редокс-потенциал биядерного центра $a3$ -CuB приблизительно равен +0,24 В. В процессе передачи электронов в ходе окислитель-

но-восстановительной реакции участвует также гидроксильная группа аминокислотного фрагмента *Tyr 244*. В ходе восстановления молекулы воды выделяется энергия, которая расходуется клеткой на процессы жизнедеятельности [1].

Производные хромона составляют обширную группу природных фенольных соединений (флавоноидов), которые представляют собой различной степени окисленности бензо- γ -пироны. На конечных этапах биохимических процессов клеточного дыхания флавоноиды выполняют функции акцепторов водорода. Это утверждение находит подтверждение в современных исследованиях [4].

Молекулярный докинг является современным методом изучения лиганд-рецепторного взаимодействия, позволяющий установить сродство исследуемых соединений к выбранной белковой мишени, а также определить, какие аминокислоты моделируемого фрагмента белка задействованы в образовании связей с низкомолекулярными соединениями [2]. Изучение веществ с целью выявления способности модифицировать активность цитохром *C*-оксидазы путем участия в работе биядерного центра $\alpha 3$ -*CuB* фермента, может выявить на ранних стадиях исследований возможные стимуляторы активности данного фермента.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования были выбраны производные хромон-3-альдегида, которые были синтезированы на кафедре органической химии ПМФИ – филиала ВолГМУ. Ранее с помощью компьютерной программы *PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)* было установлено, что данные соединения обладают антиишемической активностью (табл. 1) [4]. Один из возможных механизмов реализации антиишемического действия веществ связан с их способностью оказывать положительное влияние на активность и продукцию цитохром *C*-оксидазы [10].

Для изучения взаимодействия низкомолекулярных соединений с биядерным центром $\alpha 3$ -*CuB* фермента цитохром *C*-оксидазы была использована пространственная структура комплекса белок-лиганд организма *Bos taurus* с идентификационным кодом *3AG2* [7]. Данный белок-лигандный комплекс был представлен в базе данных *RCSB Protein Data Bank (rcsb.org)*. *RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB)* – это банк данных пространственных структур белков и нуклеиновых кислот, определенных экспериментальным путем [5].

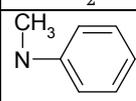
Пространственные структуры всех веществ, участвующих в исследовании, были построены в программе *HyperChem 6.09*. В этой же программе прове-

дена оптимизация геометрии методом молекулярной механики MM+ [6]. Далее было осуществлено исследование взаимодействия производных хромон-3-альдегида с активным центром фермента цитохром *C*-оксидазы методом молекулярного докинга, который осуществлялся с помощью программы *Molegro Virtual Docker 6.0.1*, в которой используется один из наиболее точных алгоритмов оценки комплементарности лиганда к центру связывания – *MolDock Score*. [9]. В данной программе был осуществлен поиск 50 conformаций комплексов

исследуемых соединений с биядерным центром $\alpha 3$ -*CuB* фермента цитохром *C*-оксидазы.

С целью изучения способности исследуемых соединений стимулировать продукцию цитохром *C*-оксидазы было проведено *in vivo* исследование, где в качестве биологической модели использовали 90 крыс самцов линии *Wistar*, разделенных на 9 равных групп по 10 особей. Первая группа животных являлась интактной. Оставшимся 8-ми группам крыс интрагастрально вводили исследуемые соединения в

Результаты прогнозирования биологической активности производных хромон-3-альдегида в компьютерной программе *PASS*

Вид биологической активности	Заместитель	Соединение						
		1	2	3	4	5	6	7
	R	Cl, O		F, O	F, N-OH	Cl, N-OH	NO ₂ , CH ₃ , O	OSOCH ₃ , O
Pa, % – характеризует вероятность проявления активности								
Антигипертензивная		81,7	68,2	78,4	70	73,5	61,9	80,5
Антиишемическая		65,5	61,4	58,3	-	63,0	57,1	63,1
Противовоспалительная		81,7	76,4	73,1	66,7	73,5	56,5	74,6
Сосудорасширяющая		81,7	68,2	78,4	70	73,5	58	80
Лечение мышечной дистрофии		81,7	76,4	73,1	66,7	73,5	35,5	74,6

Цель исследования – изучение сродства новых производных хромон 3-альдегида к биядерному центру $\alpha 3$ -*CuB* фермента цитохром *C*-оксидазы методом молекулярного докинга для прогнозирования их гипотетической возможности стимулировать активность данного фермента путем модификации функционирования его каталитического центра, а также *in vivo* исследование способности производных хромон 3-альдегида стимулировать продукцию цитохром *C*-оксидазы.

Таблица 1

дозе 20 мг/мг на протяжении 10-ти дней. По истечении указанного времени животных выводили из эксперимента с забором биоматериала (миокард и головной мозг), с последующим получением гомогената (трис-*HCL* буфер в соотношении 1:10 для миокарда и 1:7 для головного мозга) и супернатанта тканей, в которых методом твердофазного ИФА определяли концентрацию цитохром *C*-оксидазы (видоспецифичный набор реактивов *Cloud Clone*, США). Протокол подготовки и ход анализа соответствовал инструкции, прилагаемой к набору. Выбор объектов для определения концентрации цитохром *C*-оксидазы (миокард и головной мозг) основывался на исходно сопоставимой активности изучаемого фермента в данных органах, а также как структур, наиболее подверженных респираторной дисфункции митохондрий [8]. Полученные результаты обрабатывали статически с применением «ANOVA» анализа с апостериорным критерием Ньюмена-Кейсла. В работе использовали возможности программного комплекса «STATISTICA 6.0», данные выражали в виде $M \pm SEM$.

Результаты и их обсуждение. По результатам молекулярного докинга были выбраны энергетически наиболее выгодные конформации взаимодействия производных хромон-3-альдегида с биядерным центром a_3-Cu_B фермента цитохром *C*-оксидазы.

Таблица 2

Минимальные значения энергии взаимодействия исследуемых соединений с биядерным центром a_3-Cu_B фермента цитохром *C*-оксидазы

Лиганд	Минимальная энергия лиганд-ферментного взаимодействия, ккал/моль
1	-82.7259
2	-106.0950
3	-85.8254
4	-90.4355
5	-90.4340
6	-91.6366
7	-107.2130

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что энергетически наиболее выгодное взаимодействие с цитохром *C*-оксидазой наблюдается у соединений 2 и 7. Соединением лидером является ацил-замещенное производное хромон-3-альдегида. На рис. 2 видно, что соединение 7 располагается рядом с атомом железа гема и атомом меди и тем самым оно, вероятно, может принимать участие в процессах передачи протонов и электронов в ходе восстановления молекулы кислорода в биядерном центре a_3-Cu_B фермента цитохром *C*-оксидазы. Данная молекулярная модификация работы каталитического центра фермента, возможно, повысит его активность.

В ходе исследования *in vivo* было установлено, что стимулирующим влиянием на продукцию цитохром *C*-оксидазы миокарда и головного мозга (рис. 2) обладают соединения 2 и 7, однако, курсовое введение соединений 1, 3, 4, 5 и 6 не вызывает статистически значимых изменений концентрации изучаемого фермента. Введение веществ 2 и 7 спо-

собствует увеличению содержания цитохром *C*-оксидазы в миокарде по отношению к интактным животным на 75,1% ($p=0,02$) и 90,3% ($p=0,03$) соответственно. При этом концентрация цитохром *C*-оксидазы в головном мозге на фоне введения соединений 2 и 7 статистически значимо возросла на 69,9% ($p=0,002$) и 119,7% ($p=0,001$).

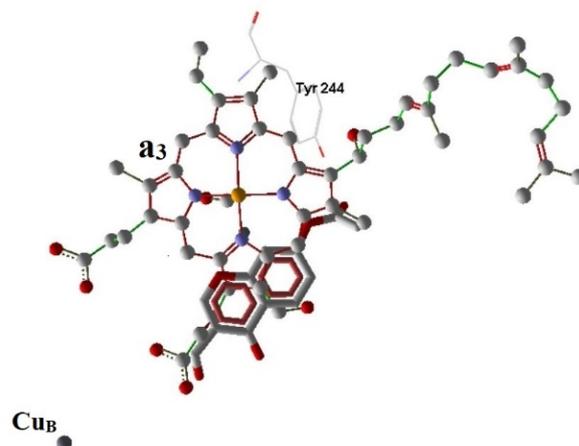


Рис. 1. Расположение соединения лидера в биядерном центре a_3-Cu_B фермента цитохром *C*-оксидазы

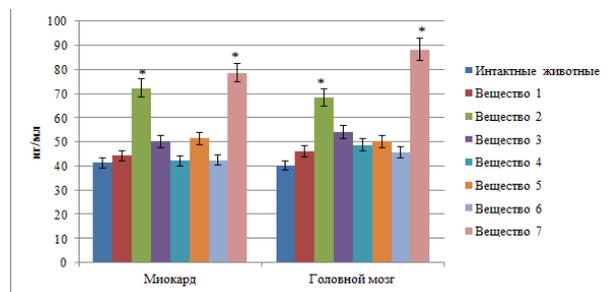


Рис. 2. Изменение концентрации цитохром *C*-оксидазы в супернатанте миокарда и головного мозга крыс при курсовом введении исследуемых соединений.

Примечание: * – статистически значимо относительно интактной группы животных

Заключение. В ходе проведенного моделирования взаимодействия производных хромон-3-альдегида с биядерным центром a_3-Cu_B фермента цитохром *C*-оксидазы методом молекулярного докинга было установлено, что исследуемые соединения обладают высоким сродством к каталитическому центру данного фермента. При этом соединением лидером является ацил-замещенное производное хромон-3-альдегида. Предположительно, исследуемые вещества, встраиваясь в биядерный центр a_3-Cu_B фермента, участвуют в процессах передачи протонов и электронов в ходе восстановления молекулы кислорода, что приводит к повышению активности работы цитохром *C*-оксидазы.

В ходе проведенного *in vivo* исследования было установлено, что увеличение концентрации цитохром *C*-оксидазы миокарда и головного мозга наблюдается у соединений 2 и 7. В то же время курсо-

вое введение соединений 1, 3, 4, 5 и 6 не вызывает статистически значимых изменений концентрации изучаемого фермента. Таким образом, можно говорить о возможности применения соединений 2 и 7 для коррекции ишемических состояний.

Литература / References

1. Алехина Н.Д., Балнокин Ю.В., Гавриленко В.Ф. Физиология растений: Учебник для студ. Вузов. М.: Академия, 2005. 634 с. / Alekhina ND, Balnokin YuV, Gavrilenko VF. Fiziologiya rasteniy: Uchebnik dlya stud. Vuzov [Plant physiology: Textbook for students. Higher educational]. Moscow: Akademiya; 2005. Russian.

2. Глушко А.А., Воронков А.В., Кодониди И.П., Бичеров А.В., Черников М.В. Молекулярный докинг N-замещенного производного изохинолона с каталитическим доменом // Фармация и фармакология. 2014. №1 (2). С. 3–7 / Glushko AA, Voronkov AV, Kodonidi IP, Bichero AV, Chernikov MV. Molekulyarnyy doking N-zameshchennogo proizvodnogo izokhinolona s kataliticheskim domenom [Molecular docking of N-substituted isoquinoline derivative with the catalytic domain]. Farmatsiya i farmakologiya. 2014;1(2):3-7. Russian.

3. Руковицина В.М., Поздняков Д.И. Производные хромон-3-альдегида, обладающие противоишемической активностью // Беликовские чтения. Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск, 2018. С. 53–56 / Rukovitsina VM, Pozdnyakov DI. Proizvodnyye khromon-3-al'degida, obladayushchie protivoshemicheskoy aktivnost'. Belikovskie chteniya. Materialy VI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Chromon-3-aldehyde derivatives having anti-ischemic activity. Belikov's readings. Proceedings of the VI all-Russian scientific-practical conference]. Pyati-gorsk; 2018. Russian.

4. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook, 2013. 310 с. / Tarakhovskiy YuS, Kim YuA, Abdrasilov BS, Muzafarov EN. Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina [Flavonoids: biochemistry, Biophysics, medicine]. Pushchino: Synchronbook; 2013. Russian.

5. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Res. 2000. Vol. 28, №1. P. 235–242 / Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Res. 2000;28(1):235-42.

6. Brian J. Teppen. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1992. Vol. 32. P. 757–759 / Brian J. Teppen. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1992;32:757-9.

7. Muramoto K, Ohta K, Shinzawa-Itoh K, Kanda K, Taniguchi M, Nabekura H, Yamashita E, Tsukihara T, Yoshikawa S. Bovine cytochrome c oxidase structures enable O2 reduction with minimization of reactive oxygens and provide a proton-pumping gate // PNAS. 2010. Vol. 107, № 17. P. 7740–7745 / Muramoto K, Ohta K, Shinzawa-Itoh K, Kanda K, Taniguchi M, Nabekura H, Yamashita E, Tsukihara T, Yoshikawa S. Bovine cytochrome c oxidase structures enable O2 reduction with minimization of reactive oxygens and provide a proton-pumping gate. PNAS. 2010;107(17):7740-5.

8. Srinivasan S, Avadhani N.G. Cytochrome c oxidase dysfunction in oxidative stress // Free Radic Biol Med. 2012. Vol. 53, № 6. P. 1252–1263 / Srinivasan S, Avadhani NG. Cytochrome c oxidase dysfunction in oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2012;53(6):1252-63.

9. Thomsen R, Christensen M.H. MolDock: A new technique for high-accuracy molecular docking // Journal of Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 19. P. 3315–3321 / Thomsen R, Christensen MH. MolDock: A new technique for high-accuracy molecular docking. Journal of Medicinal Chemistry. 2006;19:3315-21.

10. Vogt S, Rhiel A, Weber P, Ramzan R. Revisiting Kadenbach: Electron flux rate through cytochrome c-oxidase determines the ATP-inhibitory effect and subsequent production of ROS // Bioessays. 2016. Vol. 38, № 6. P. 556–567 / Vogt S, Rhiel A, Weber P, Ramzan R. Revisiting Kadenbach: Electron flux rate through cytochrome c-oxidase determines the ATP-inhibitory effect and subsequent production of ROS. Bioessays. 2016;38(6):556-67.

Библиографическая ссылка:

Руковицина В.М., Оганесян Э.Т., Глушко А.А., Воронков А.В., Поздняков Д.И., Чиряпкин А.С., Олохова Е.А. In silico и in vivo исследование влияния производных хромон-3-альдегида на активность и продукцию цитохром с-оксидазы с целью коррекции ишемических состояний // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 99–102. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16475.

Bibliographic reference:

Rukovitsina VM, Oganesyanyan ET, Glushko AA, Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Chiriapkin AS, Olokhova EA. In silico i in vivo issledovanie vliyaniya proizvodnykh khromon-3-al'degida na aktivnost' i produktsiyu tsitokhrom s-oksidadzy s tsel'yu korrektsii ishemicheskikh sostoyaniy [In silico and in vivo study of the influence of derivatives chromone-3-aldehyde on the activity and produce cytochrome c oxidase]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:99-102. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16475. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 611.7

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16410

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПАЛЬЦЕВ РУКИ ПРИ СОВЕРШЕНИИ ОПЕРАЦИИ «ХВАТ»

Р.Р. УРАЗБАХТИН, Р.Н. УРАЗБАХТИН, П.К. ПАРФИРЬЕВ

*ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет»,
ул. К. Маркса, д. 12, г. Уфа, 450008, Россия*

Аннотация. В настоящее время особенно актуальными являются кроссфункциональные исследования, проводимые на стыке медицинских и технических наук. В первую очередь это касается такой области исследования и разработок как протезирование. Основная задача протезирования состоит в замене утраченных или необратимо повреждённых частей тела человека на специальные устройства, выполняющие часть функций утраченных конечностей – протезы. Важной задачей на этапе проектирования протеза является корректная оценка нагрузок на различные части тела в процессе движений. С точки зрения не имплантируемого протезирования интерес представляет создание протеза, который по совершаемым движениям был бы максимально близок к конечности человеческого тела. Для определения параметров движения частей тела человека используются специальные экспериментальные установки – имитаторы движений. Эксперименты с использованием имитаторов движений занимают большое количество времени и требуют больших денежных затрат. Более эффективной альтернативой по временным и денежным затратам является создание адекватной математической модели, которая бы наиболее точно описывала движения конечностей человека. В данной работе создана математическая модель пальцев руки при совершении операции «хват». Создана расчетная модель для пальцев руки при совершении операции «хват». Приведены уравнения, описывающие движения пальцев при совершении операции «хват», а также приведено решение уравнений, описывающих движения пальцев при совершении операции «хват». Показан вид зависимостей, визуализирующих полученные результаты. В статье также проведена оценка адекватности результатов созданной математической модели. Обосновано преимущество и важность созданной математической модели пальцев руки при совершении операции «хват».

Ключевые слова: протезирование, математическое моделирование, пальцы руки, совершение операции «хват».

THE MATHEMATICAL MODEL OF FINGERS OF THE HAND WHILE PERFORMING OPERATION «GRIP»

R.R. URAZBAKHTIN, R.N. URAZBAKHTIN, P.K. PARFIRIEV

Ufa State Aviation Technical University, K. Marx Sr., 12, Ufa, 450008, Russia

Abstract. Currently, the cross-functional studies united the medical and technical sciences are particularly relevant. First of all it concerns such a field of research and development as prosthetics. The main task of prosthetics is to replace lost or irreversibly damaged parts of the human body with special devices that perform part of the functions of lost limbs - prostheses. An important task at the design stage of prosthesis is the correct assessment of loads on various parts of the body in the course of movements. From the point of view of non-implantable prosthetics, it is of interest to create a prosthesis that would be as close as possible to the limb of the human body according to the movements performed. To determine the parameters of movement of parts of the human body, special experimental setups are used - motion simulators. Experiments using motion simulators take a large amount of time and are costly. A more effective alternative for time and money is to create an adequate mathematical model that would most accurately describe the movement of human limbs. In this paper, we created a mathematical model of fingers of the hand while performing operation "grip". A computational model has been created for fingers of the hand while performing operation "grip". The equations describing the movement of fingers of the hand while performing operation "grip" are given, and the solution of the equations describing the movement of fingers of the hand while performing operation "grip" is given. The type of dependencies that visualize the results is shown. The article also assessed the adequacy of the results of the created mathematical model. The advantage and importance of the created mathematical model of fingers of the hand while performing operation "grip" is substantiated.

Keywords: prosthetics, mathematical modeling, fingers, performing of the operation "grip".

Введение. В настоящее время особенно актуальными являются кроссфункциональные исследования, проводимые на стыке медицинских и технических наук. В первую очередь это касается такой области исследования и разработок как протезирование. Основная задача протезирования состоит в

замене утраченных или необратимо повреждённых частей тела человека на специальные устройства, выполняющие часть функций утраченных конечностей – протезы.

Важной задачей на этапе проектирования протеза является корректная оценка нагрузок на различные

части тела в процессе движений. С точки зрения не имплантируемого протезирования интерес представляет создание протеза, который по совершаемым движениям был бы максимально близок к конечности человеческого тела. Для определения параметров движения частей тела человека используются специальные экспериментальные установки – имитаторы движений. Эксперименты с использованием имитаторов движений занимают большое количество времени и требуют больших денежных затрат. Более эффективным альтернативой по временным и денежным затратам является создание адекватной математической модели, которая бы наиболее точно описывала движения конечностей человека.

Цель исследования. Авторами предложена математическая модель пальцев руки при совершении операции «хват», которая описывает динамику движений пальцев, совершаемых в течение времени и позволяет оценить силу, которая развивается кистью руки при совершении хвата.

Материалы и методы исследования. Для получения математических выражений, описывающих математическую модель пальцев руки при совершении операции «хват», необходимо схематично изобразить кисть руки и принять определенные допущения (рис. 1. Упрощенная схема кисти руки *).

При построении модели принимаются следующие допущения:

1. Движения каждого пальца при совершении операции «хват» происходят в одной плоскости;
2. Каждая фаланга пальца представляет собой цилиндр, соответственно, момент инерции для фаланги пальца рассчитывается как для цилиндра с длиной и массой рассматриваемой фаланги пальца;
3. Движения соседних пальцев оказывают пренебрежимо малое влияние на движения, совершаемые рассматриваемым пальцем руки;
4. Горизонтальная составляющая силы, действующей со стороны руки, намного меньше вертикальной составляющей этой же силы, поэтому при расчетах принимается равной нулю;
5. Время хвата (время, необходимое для полного сжатия пальца из состояния открытой ладони) принимается равным 0,5 секунды; сила F , действующая со стороны кисти на пальцы во время хвата, принимается равной 309 Н;
6. Углы отклонения фаланг пальца от вертикали увеличиваются с течением времени относительно исходного положения.

В допущениях время хвата принимается 0,5 секунды как среднее время, необходимое для совершения здоровым человеком хвата. Сила 309 Н принимается как максимальная сила, развиваемая человеком при совершении хвата. Данное решение обусловлено тем, что при проектировании протеза должен быть рассчитан предельный режим его работы, при котором приводами развиваются максимальные усилия и хват происходит за минимально возможное

время, то есть с максимальными угловыми ускорениями, которые создаются приводами.

Математическая модель пальцев руки основана на дифференциальных уравнениях движения – уравнениях Лагранжа. В данном случае уравнения будут составляться в координатах x и y , так как принято допущение (1). Относительно координат (x ; y) получатся системы дифференциальных уравнений второго порядка.

Для создания математической модели пальцев руки при совершении операции «хват» смоделируем по отдельности движения каждого пальца руки. Обобщенная расчетная схема для пальца представлена на рис. 2. (рис. 2. Расчетная схема для пальца руки, где: AB , BC и CD – длины соответствующих фаланг пальцев; $\alpha = \alpha(t)$, $\beta = \beta(t)$ и $\gamma = \gamma(t)$ – углы отклонения фаланг пальцев от горизонтали, изменяющиеся во времени; F_x и F_y – горизонтальная и вертикальная составляющие силы соответственно, обусловленной сокращением мышц при совершении хвата).

Знаки проекций величин на оси берутся в соответствии с направлением проекции величины относительно рассматриваемой оси (рис. 2). Соответственно, проекция положительна, если направлена по оси; проекция отрицательна, если направлена против оси.

Запишем выражение, связывающее горизонтальную и вертикальную составляющую силы F . Согласно классическим представлениям физики получим:

$$F^2 = F_x^2 + F_y^2 \quad (1)$$

Далее составим уравнения, согласно рис. 2, при решении которых можно найти функции углов отклонения фаланг пальцев от горизонтали, скорости изменения углов отклонения фаланг пальцев от горизонтали и ускорения изменения углов отклонения фаланг пальцев от горизонтали.

Запишем уравнения для нахождения координат центра масс пальца исходя из классических представлений кинематики:

$$x_{цм} = \frac{m_{AB} \cdot AB \cdot \cos \alpha + m_{BC} \cdot BC \cdot \cos \beta + m_{CD} \cdot CD \cdot \cos \gamma}{m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}} \quad (2)$$

$$y_{цм} = \frac{m_{AB} \cdot AB \cdot \sin \alpha + m_{BC} \cdot BC \cdot \sin \beta + m_{CD} \cdot CD \cdot \sin \gamma}{m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}} \quad (3)$$

Запишем уравнения для горизонтальной и вертикальной составляющих ускорения центра масс пальца, с учетом того, что ускорение центра масс пальца развивается за счет приложения внешней силы, обусловленной сокращением мышц:

$$\ddot{x}_{цм} = \frac{F_x}{m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}} \quad (4)$$

$$\ddot{y}_{цм} = \frac{F_y - (m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}) \cdot g}{m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}} \quad (5)$$

где $g = 9,8 м/с^2$ – ускорение свободного падения.

С учетом принятых допущений уравнения (4) и (5) примут следующий вид:

$$\ddot{x}_{цм} = 0 \quad (6)$$

$$\ddot{y}_{цм} = \frac{F - (m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}) \cdot g}{m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}} \quad (7)$$

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 4.

Также запишем уравнение, устанавливающее взаимосвязь между горизонтальной и вертикальной составляющими ускорения центра масс пальца:

$$(AB + BC + CD) \cdot F = \frac{1}{3}(m_{AB} \cdot AB^2 + m_{BC} \cdot BC^2 + m_{CD} \cdot CD^2) \cdot \ddot{\gamma} - (m_{AB} \cdot AB + m_{BC} \cdot BC + m_{CD} \cdot CD) \cdot (g + (x_{cm} \cdot \cos \gamma + y_{cm} \cdot \sin \gamma)) \quad (8)$$

Обозначим за M общую массу пальца, то есть: $M = m_{AB} + m_{BC} + m_{CD}$.

Тогда для нахождения искоемых величин получим следующую систему уравнений:

$$\frac{m_{AB} \cdot AB}{M} (-\ddot{\alpha} \sin \alpha - \dot{\alpha} \cos \alpha) + \frac{m_{BC} \cdot BC}{M} (-\ddot{\beta} \sin \beta - \dot{\beta} \cos \beta) + \frac{m_{CD} \cdot CD}{M} (-\ddot{\gamma} \sin \gamma - \dot{\gamma} \cos \gamma) = 0 \quad (9)$$

$$\frac{m_{AB} \cdot AB}{M} (\ddot{\alpha} \cos \alpha - \dot{\alpha} \sin \alpha) + \frac{m_{BC} \cdot BC}{M} (\ddot{\beta} \cos \beta - \dot{\beta} \sin \beta) + \frac{m_{CD} \cdot CD}{M} (\ddot{\gamma} \cos \gamma - \dot{\gamma} \sin \gamma) = 0 \quad (10)$$

$$(AB + BC + CD) \cdot F = \frac{1}{3}(m_{AB} \cdot AB^2 + m_{BC} \cdot BC^2 + m_{CD} \cdot CD^2) \cdot \ddot{\gamma} - (m_{AB} \cdot AB + m_{BC} \cdot BC + m_{CD} \cdot CD) \cdot (g + \frac{F - Mg}{M} \sin \gamma) \quad (11)$$

Уравнениями (9) – (11) полностью описываются движения каждого пальца руки по отдельности.

Результаты и их обсуждение. Для решения полученной системы уравнений значения масс и длин соответствующих фаланг будем брать согласно рис. 3 (рис. 3. Номера фаланг пальцев руки) и табл. [7].

Таблица

Длины и массы фаланг пальцев руки

Номер	Длина части, м	Масса, кг
1	0,0451	0,662
2	0,0260	0,121
3	0,0237	0,030
4	0,0254	0,033
5	0,0243	0,022
6	0,0196	0,018
7	0,0173	0,022
8	0,0150	0,014
9	0,0150	0,014
10	0,0121	0,007
11	0,0173	0,016
12	0,0121	0,007
13	0,0168	0,015
14	0,0121	0,007
15	0,0121	0,007
16	0,0116	0,004

Также перед началом решения системы уравнений (9) – (11) согласно выбранной расчетной схеме зададим начальные условия:

$$\alpha(0) = 0; \beta(0) = 0; \gamma(0) = 0$$

$$\dot{\alpha}(0) = 0; \dot{\beta}(0) = 0; \dot{\gamma}(0) = 0$$

$$\ddot{\alpha}(0) = 0; \ddot{\beta}(0) = 0; \ddot{\gamma}(0) = 0$$

Для решения уравнений (9) – (11) воспользуемся пакетом прикладных программ *Matlab*. Далее

приведены результаты решения системы уравнений (9) – (11) для каждого пальца руки. Единицы измерения выбраны для получения наиболее наглядного изображения графиков изменения искоемых величин. На рис. 4 – рис. 7 представлен вид полученных зависимостей для указательного пальца.

По полученным графикам изменения углов отклонения фаланг указательного пальца от вертикали (рис. 4. Изменения углов для указательного пальца, где: $\alpha = \alpha(t)$ – сверху слева; $\beta = \beta(t)$ – сверху справа; $\gamma = \gamma(t)$ – снизу) видно, что углы увеличиваются от начала хвата и его окончания. В момент времени около 0,3 секунды для угла α наблюдается перегиб, который виден на полученном графике функции. Данный перегиб обусловлен тем, что своего максимального значения за счет силы, приложенной со стороны кисти руки, угол α достигает в момент приблизительно 0,3 секунды, а дальнейшее изменение обусловлено воздействием на рассматриваемую фалангу предыдущих фаланг, при этом значения рассматриваемой величины согласуются с выбранной расчетной схемой. При выполнении хвата максимальные значения углов α, β, γ равны $54^\circ, 40^\circ$ и 154° соответственно, что соответствует углам отклонения указательного пальца здорового человека при выполнении хвата [6].

На графиках, приведенных на рис. 5 (рис. 5. Скорость (слева) и ускорение (справа) изменения угла α указательного пальца), рис. 6 (рис. 6. Скорость (слева) и ускорение (справа) изменения угла β указательного пальца) и рис. 7 (рис. 7. Скорость (слева) и ускорение (справа) изменения угла γ указательного пальца), представлены скорости и ускорения изменения углов α, β, γ указательного пальца согласно выбранной расчетной схеме. Перегибы и переломы на рассматриваемых графиках обусловлены резкими изменениями направления рассматриваемых величин согласно выбранной расчетной схеме. Отрицательные значения рассматриваемых величин обусловлены выбранным направлением осей на расчетной схеме. Для остальных пальцев кисти руки скорости и ускорения изменения углов α, β, γ имеют аналогичный вид.

Проанализируем результаты моделирования других пальцев кисти руки человека. Вид полученных зависимостей для остальных пальцев кисти руки аналогичен представленному на рис. 4 – рис. 7. На рис.4 по оси абсцисс величины указаны в c^*10^{-2} , а по оси ординат величины указаны в радианах. На рис. 5 – рис. 7 для скоростей изменения углов α, β, γ по оси абсцисс величины указаны в c^*10^{-2} , а по оси ординат величины указаны в рад/с. На рис.5 – рис.7 для ускорений изменения углов α, β, γ по оси абсцисс величины указаны в c^*10^{-2} , а по оси ординат величины указаны в $(рад/с^2)*10^{-6}$. Для графиков изменения угла большого, указательного и безымянного отсутствует перегиб момент времени 0,3 секунды, что обусловлено отсутствием резких изменений скорости и ускорения изменения соответствующего угла. При выполнении хвата значения углов для

большого пальца не превышают 23°, 172° и 46° соответственно; для среднего пальца - 150°, 28° и 154° соответственно; для безымянного пальца - 170°, 40° и 28° соответственно; для мезинца - 114°, 51° и 34° соответственно; что соответствует углам отклонения большого и безымянного пальцев, а также мезинца здорового человека при выполнении хвата [6].

Адекватность созданной математической модели подтверждается сравнением с результатами, полученными экспериментально в работах [8] и [3]. За эталонный результат возьмем значения, полученные в работе [3]. Максимальное отклонение результатов, полученных авторами статьи, от результатов, приведенных в работе [3] составляет 3,1%.

Также адекватность созданной авторами математической модели подтверждает расчет результирующей силы, которая действует со стороны кисти руки на пальцы во время хвата. Для того, чтобы вычислить результирующую силу, которая действует со стороны кисти руки на пальцы во время хвата, согласно принятым ранее допущениям относительно фаланг пальцев, найдем силы, действующие на каждый палец по отдельности, а затем вычислим их геометрическую сумму. Получим, что согласно созданной математической модели сила, которая действует со стороны кисти руки на пальцы во время хвата, равна 300,945 Н. Погрешность полученного результата составляет 2,6% относительно экспериментально полученного результата, что свидетельствует об адекватности и высокой точности полученных результатов.

Закключение. Итак, авторами создана новая математическая модель пальцев руки при совершении операции «хват». Получены численные значения для углов отклонения фаланг пальцев от горизонтали, а также скорости и ускорения изменения соответствующих величин. Проведено сравнение результатов, полученных авторами в результате математического моделирования, и результатов, полученных экспериментально. Проведенное сравнение результатов подтверждает адекватность созданной авторами математической модели и ее высокую точность. Следовательно, модель может быть использована при проектировании протезов верхней конечности с целью определения и задания параметров движения протеза, а также может быть применена для расчета параметров исполнительных механизмов протезов.

Литература / References

1. Бранков Г. Основы биомеханики. М.: Мир, 1981. 254 с. / Brankov G. Osnovy biomekhaniki [Fundamentals of biomechanics]. Moscow: Mir; 1981. Russian.

2. Ибрагимов Н.Х. Практический курс дифференциальных уравнений и математического моделирования. Классические и новые методы. Нелинейные математические модели. Симметрия и принципы инвариантности - Нижний Новгород: Издательство Нижегородского государственного университета, 2007. 421 с. / Ibragimov NX. Prakticheskiy kurs differentsial'nykh uravneniy i matematicheskogo modelirovaniya. Klassicheskie i novye metody. Nelineynye matematicheskie modeli. Simmetriya i printsipy invariantsnosti [Practical course of differential equations and mathematical modeling. Classical and new methods. Nonlinear mathematical models. Symmetry and invariance principles]. Nizhniy Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskogo gosuni-versiteta; 2007. Russian.

3. Самойлов И.А. Математическое моделирование движения пальцев руки. ВКР Бакалавра, СПбГУ Кафедра моделирования электромеханических и компьютерных систем, Направление 010900. Санкт-Петербург, 2016 / Samoylov IA. Matematicheskoe modelirovanie dvizheniya pal'tsev ruki. VKR Bakalavra, SPbGU Kafedra modelirovaniya elektromekhanicheskikh i komp'yuternykh sistem, Na-pravlenie 010900 [Mathematical modeling of finger movements. WRC Bachelor, Saint Petersburg state University Department of modeling of Electromechanical and computer systems, the Direction 010900]. Sankt-Peterburg; 2016. Russian.

4. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Стабилометрия. М.: АОЗТ "Антидор", 2000. 192 с. / Skvortsov DV. Klinicheskii analiz dvizheniy. Stabilometriya [Clinical analysis of movements]. Moscow: AOZT "Antidor"; 2000. Russian.

5. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная. Учебник. 2-е изд., испр. и доп. М.: Терра-Спорт, Олимпия Пресс, 2005. 528 с. / Solodkov AS, Sologub EB. Fiziologiya cheloveka. Obshchaya. Sportivnaya. Vozrastnaya. Uchebnik. 2-e izd., ispr. i dop. [Human physiology. General. Sport. Age. Textbook. 2-e Izd., Rev. additional]. Moscow: Terra-Sport, Olimpiya Press; 2005. Russian.

6. Усольцева Б.В., Машкара К.И. Хирургия заболеваний и повреждений кисти. 3-е изд. перераб. и доп. Л.: Медицина, 1986. 352 с. / Usol'tseva BV, Mashkara KI. Khirurgiya zaboolevaniy i povrezhdeniy kisti. 3-e izd. pererab. i dop. [Surgery of diseases and injuries of the hand. 3-e Izd. Rev.]. L.: Meditsina; 1986. Russian.

7. Biryukova E.V., Yourovskaya V.Z. A Model of Human Hand Dynamics // Schuind F., An K.N., Cooney W.P., Garcia-Elias M. (eds) Advances in the Biomechanics of the Hand and Wrist. NATO ASI Series (Series A: Life Sciences), Springer, Boston, MA. Vol. 256. P. 107–122 / Biryukova EV, Yourovskaya VZ. A Model of Human Hand Dynamics. Schuind F., An K.N., Cooney W.P., Garcia-Elias M. (eds) Advances in the Biomechanics of the Hand and Wrist. NATO ASI Series (Series A: Life Sciences), Springer, Boston, MA; 256:107-22.

8. Md Mozasser Rahman, Tasnuva Tabashhum Choudhury Mathematical Modeling and Trajectory Planning of Hand Finger Movements. Autonomous Systems and Robotics Research Unit Kulliyah of Engineering, IIUM, Malaysia, 2014. P. 43–47 / Md Mozasser Rahman, Tasnuva Tabashhum Choudhury Mathematical Modeling and Trajectory Planning of Hand Finger Movements. Autonomous Systems and Robotics Research Unit Kulliyah of Engineering, IIUM, Malaysia; 2014.

Библиографическая ссылка:

Уразбахтин Р.Р., Уразбахтин Р.Н., Парфирьев П.К. Математическая модель пальцев руки при совершении операции «хват» // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 103–106. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16410.

Bibliographic reference:

Urazbakhtin RR, Urazbakhtin RN, Parfiriev PK. Matematicheskaya model' pal'tsev ruki pri sovershenii operatsii «khvat» [The mathematical model of fingers of the hand while performing operation «grip»] Journal of New Medical Technologies. 2019;3:103-106. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16410. Russian.

УДК: 314.42

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16507

МОДЕЛИРОВАНИЕ МНОГОФАКТОРНЫХ ОТЛИЧИЙ В АНАЛИЗЕ СМЕРТНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЕРСИИ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ

В.А. ХРОМУШИН*, К.Ю. КИТАНИНА*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**

*Тулский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, 300028, Россия, e-mail: vik@khromushin.com

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

Аннотация. Тульская область занимает предпоследнее место в Центральном федеральном округе по показателям смертности за 2017 год. В этой связи продолжает быть актуальным углубленный мониторинг смертности с использованием данных регионального регистра смертности. Целью данной работы является разработать метод выявления достоверных многофакторных отличий на основе математического аппарата алгебраической модели конструктивной логики в анализе смертности населения по данным регионального регистра смертности. Процесс моделирования многофакторных отличий в анализе смертности населения, выполненный на примере специально выполненного аналитического исследования, заключается: в выборе и подготовке факторов для анализа, представленных в виде категорий; с использованием адаптированной версии алгебраической модели конструктивной логики для задач здравоохранения осуществляется сравнение в доверительных интервалах с выбранным уровнем доверия целевых и нецелевых случаев с одинаковыми значениями факторов (импликант) и отбором достоверных целевых случаев с последующим объединением («склеиванием») с заданным числом допустимых пропусков близких по значениям импликант с подсчетом количества объединенных импликант и представлением результирующих составляющих с пределами определения каждого фактора. Выполненный аналитический расчет подтвердил работоспособность предлагаемого метода выявления многофакторных отличий, выявил когорту смертности 60...69 с наибольшим числом случаев смерти и подтвердил положительные тенденции в снижении смертности в Тульской области в работоспособном возрасте.

Ключевые слова: анализ, смертность, регистр смертности, моделирование.

MODELING OF MULTIFACTOR DIFFERENCES IN THE ANALYSIS OF MORTALITY BY MEANS OF A SPECIALIZED VERSION OF THE ALGEBRAIC MODEL OF CONSTRUCTIVE LOGIC

V.A. KHROMUSHIN*, K.YU. KITANINA*, A.G. LASTOVETSKIY**

*Tula State University, Lenin Ave., 92, Tula, 300028, Russia, e-mail: vik@khromushin.com

**Central Research Institute to Organizations and Informatization of the Public Health,
Dobrolyubov Str., 11, Moscow, 127254, Russia

Abstract. Tula region ranks second to last in the Central Federal District in terms of mortality in 2017. In this regard, in-depth monitoring of mortality using data from the regional mortality register continues to be relevant. The purpose of this work is to develop a method for identifying reliable multifactor differences based on the mathematical apparatus of the algebraic model of constructive logic in the analysis of mortality of the population according to the regional mortality register. The process of modeling multivariate differences in the analysis of mortality of the population, performed on the example of a specially performed analytical study, consists of: choosing and preparing factors for analysis, presented in the form of categories; using an adapted version of the algebraic model of constructive logic for health problems, a comparison is made in confidence intervals with a selected level of trust of target and non-target cases with the same values of factors (implicates) and the selection of reliable target cases with subsequent merging (“gluing”) with a given number of admissible gaps close on the values of the implicates with counting the number of combined implicates and the representation of the resulting components with limits of each factor. The performed analytical calculation confirmed the efficiency of the proposed method of identifying multifactor differences, revealed a mortality cohort of 60 ... 69 with the highest number of deaths and confirmed positive trends in reducing mortality in the Tula region at working age.

Keywords: analysis, mortality, mortality register, modeling.

Введение. В настоящее время Тульская область занимает предпоследнее место в Центральном федеральном округе по показателям смертности за 2017 год, что на 72,9% отличает ее от Москвы [3]. В связи с этим продолжает быть актуальным углубленный мониторинг смертности с использованием данных регионального регистра смертности MedSS, созданного в рамках международного проекта [1,9,10,12,13]. Учитывая, что сравнительный анализ по отдельным факторам не дает полной картины состояния дел, на протяжении многих лет использовались данные регистра для многофакторного анализа [2,4-7,14,17]. Для его реализации нами часто использовалась алгебраическая модель конструктив-

ной логики (АМКЛ) [5-8,11,14,15,17,18,20]. Однако сдерживающим фактором в использовании АМКЛ являлось наличие пересекающихся целевых и нецелевых массивов данных, представленными категориями. Такая ситуация свойственна данным по смертности населения, что потребовала создание специализированной версии АМКЛ для выявления достоверных многофакторных отличий [19].

Цель работы – на основе математического аппарата алгебраической модели конструктивной логики (АМКЛ) разработать метод выявления достоверных многофакторных отличий в анализе смертности населения по данным регионального регистра смертности.

Объекты и методы исследования. Источни-

ком информации данного аналитического исследования был региональный регистр смертности MedSS [1,9,10,12,13] с массивом данных за 2019-2018 годы. Данные за 2017-2018 годы первоначально накапливались в областной информационной системе «Инфоклиника», а затем выгружались в регистр смертности MedSS. Достоверность мониторинга смертности обеспечивалась, прежде всего, реализацией принципов, изложенных в статье [16]. Наряду с этим использовались разработанные нами различные методики повышения достоверности данных [77-10, 17].

Для построения математической модели были использованы данные регистра смертности с разбивкой по кварталам отдельно для мужчин и женщин по различным классам МКБ-Х и возрастным когортам 55-89 с шагом 5 лет.

Результаты и их обсуждение. Процесс моделирования многофакторных отличий в анализе смертности населения заключается в следующем (поясняется на примере специально выполненного аналитического исследования):

1. На основе сравнительного анализа данных за различные периоды времени (табл. 1) выбираются факторы в виде категорий для анализа. В выполненном аналитическом расчете в качестве факторов были выбраны следующие:

У - Цель (1 – годы 2014-2018, 0 – годы 2009-2013)

X1 - Квартал (1, 2, 3, 4)

X2 - Пол (1 – мужской, 2 – женский)

X3 - Класс МКБ-Х (1 - II, 2 - IV, 3 - IX, 4 - X, 5 - XI, 6 - XX)

X4 - Когорта с максимальным числом случаев смерти:

1 - 55...59,

2 - 60...64,

3 - 65...69,

4 - 70...74,

5 - 75...79,

6 - 80...84,

7 - 85...89.

Примечание: При одинаковом числе случаев предпочтение отдавалось младшей когорте.

2. С использованием специальной программы АМКЛ (адаптированной версии для задач здравоохранения) осуществляется:

– сравнение в доверительных интервалах с выбранным уровнем доверия целевых и нецелевых случаев с одинаковыми значениями факторов (импликант) и отбором (накоплением в базе) достоверных целевых случаев для последующего анализа;

– объединение («склеивание») с заданным числом допустимых пропусков близких по значениям импликант с подсчетом количества (W) объединенных импликант и представлением результирующих составляющих с пределами определения каждого фактора.

В результате математическая модель будет представлена в виде дизъюнктивно объединенных результирующих составляющих с указанием их мощности W. При этом каждая результирующая составляющая конъюнктивно объединяет факторы, часть из которых

в результате «склеивания» могут быть поглощены [8,17]. Результирующие составляющие фактически представляют собой кластеры отличий, по мощности которых можно судить о силе их влияния.

Таблица 1

Оценка смертности населения Тульской области в 2018 году в сравнении с 2017 годом по данным областного регистра смертности

Класс МКБ-Х	Сравнение с 2017 годом
КЛАСС I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-A99, B00-B99)	Общее число случаев увеличилось на 7,27%. В когорте 55-64 увеличилось на 25%. Снизилась смертность в когортах 0-4, 5-9. Наблюдается повышенная смертность от туберкулеза органов дыхания (A15).
КЛАСС II. Новообразования (C00-C97, D00-D48)	Общее число случаев незначительно увеличилось. В когорте 55-64 увеличилось на 55,45%. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легких (C33, C34) увеличились на 6,4%. Злокачественные новообразования поджелудочной железы (C22) увеличились на 6,37%. Злокачественные новообразования грудной железы (C50) увеличились на 7,42%. Лейкемия (C91-C95) увеличилась на 4,49%.
КЛАСС IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	Общее число случаев увеличилось на 29,13%. В когорте 55-64 увеличилось на 179,75%. Диабет инсулинозависимый увеличился на 62,79%. Диабет инсулинонезависимый увеличился на 25,38%.
КЛАСС V. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	Общее число случаев увеличилось на 8,12%. В когорте 55-64 увеличилось на 63,63%.
КЛАСС VI. Болезни нервной системы	В когорте 55-64 увеличилось на 91,67%.
КЛАСС IX. Болезни системы кровообращения (I00-I99)	Общее число случаев уменьшилось на 10,12%. В когорте 55-64 увеличилось на 26,86%. Атеросклеротическая болезнь сердца (I25.1) уменьшилась на 35,13%. Инфаркт мозга (I63) увеличился на 18,61%.
КЛАСС X. Болезни органов дыхания (J00-J99)	Общее число случаев увеличилось на 6,36%. В когорте 55-64 увеличилось на 46,55%. Пневмония уменьшилась на 5,63%.
КЛАСС XI. Болезни органов пищеварения (K00-K93)	Общее число случаев увеличилось на 29,64%. В когорте 55-64 увеличилось на 60,00%. Алкогольная болезнь печени (алкогольный: цирроз, гепатит, фиброз) (K70) увеличилась на 10,39%. Фиброз и цирроз печени (кроме алкогольного) увеличилось на 36,36%.
КЛАСС XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних факторов (S00-S99, T00-T98)	Общее число случаев уменьшилось на 5,12%. В когорте 55-64 уменьшилась на 0,57%.

3. Далее при необходимости осуществляют:

- выделение главных составляющих [15];
- графическое представление результирующих составляющих [17];
- машинный анализ результирующих составляющих [11].

По исходным данным регистра смертности для выбранного в качестве примера аналитического исследования была построена математическая модель:

Значение цели: 1

Всего случаев: 480

Целевых случаев: 240

Отобрано целевых случаев: 91 при $p=0,05$

$W=19(2 \leq X4 \leq 3)$

$W=17(3 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X4 \leq 3)$

$W=16(2 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X4 \leq 3)$

$W=11(4 \leq X1 \leq 4) \& (3 \leq X3 \leq 6) \& (2 \leq X4 \leq 3)$

$W=7(2 \leq X2 \leq 2) \& (5 \leq X3 \leq 6) \& (3 \leq X4 \leq 7)$

$W=5(4 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (5 \leq X3 \leq 6) \& (2 \leq X4 \leq 3)$

$W=4(3 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (5 \leq X3 \leq 6) \& (3 \leq X4 \leq 3)$

$W=2(4 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (6 \leq X3 \leq 6) \& (3 \leq X4 \leq 3)$

$W=2(4 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (4 \leq X3 \leq 4) \& (7 \leq X4 \leq 7)$

$W=2(4 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (1 \leq X3 \leq 1) \& (3 \leq X4 \leq 3)$

$W=2(3 \leq X1 \leq 3) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (4 \leq X3 \leq 4) \& (5 \leq X4 \leq 5)$

$W=1(4 \leq X1 \leq 4) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (3 \leq X3 \leq 3) \& (5 \leq X4 \leq 5)$

$W=1(2 \leq X1 \leq 2) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (6 \leq X3 \leq 6) \& (5 \leq X4 \leq 5)$

$W=1(2 \leq X1 \leq 2) \& (2 \leq X2 \leq 2) \& (6 \leq X3 \leq 6) \& (3 \leq X4 \leq 3)$

$W=1(2 \leq X1 \leq 2) \& (1 \leq X2 \leq 1) \& (2 \leq X3 \leq 2) \& (5 \leq X4 \leq 5)$

Полученная математическая модель позволяет выявить многофакторные отличия в смертности населения за последние пять лет в сравнении с предыдущей пятилеткой.

Из полученной модели видны следующие отличия:

1. Первая результирующая составляющая ($100 \times 19/91 = 20,88\%$) соответствует возрастной когорте 60...69 лет. Это отличие характерно для мужчин и женщин по всем анализируемым классам МКБ-Х в течение 2014–2018 гг.

2. Вторая результирующая составляющая ($100 \times 17/91 = 18,68\%$) также соответствует возрастной когорте 60...69 лет второй половины каждого года. Это отличие характерно для мужчин и женщин по всем анализируемым классам МКБ-Х.

3. Третья результирующая составляющая ($100 \times 16/91 = 17,58\%$) также соответствует возрастной когорте 60...69 лет для второго и четвертого квартала каждого года. Это отличие также характерно для мужчин и женщин по всем анализируемым классам МКБ-Х.

Второе и третье различия покрывают три квартальных периода, но с небольшим различием по мощности. Это дает возможность сложить долевые значения всех трех отличий: $20,88 + 18,68 + 17,58 = 57,14\%$, считая характерным для мужчин и женщин по всем анализируемым классам МКБ-Х в течение 2014–2018 гг.

Последующие четвертое и пятое различия касаются различных классов, кварталов и диапазона возрастной когорты:

4. Четвертая результирующая составляющая ($100 \times 11/91 = 12,09\%$) соответствует той же возрастной когорте 60...69 лет, четвертому кварталу каждого года и IX, X, XI, XX классам МКБ-10.

5. Пятая результирующая составляющая

($100 \times 7/91 = 7,69\%$) соответствует возрастной когорте 65...89 лет и проявляет себя во втором квартале по XI и XX классам МКБ-Х.

Таким образом, первые пять результирующих составляющих составляют 76,92% всех различий.

Последующие результирующие составляющие охватывают все четыре фактора с различными пределами их определения. Тем не менее, когорта 55...59 отсутствует во всех результирующих составляющих, а когорта 60...64 из последующих результирующих составляющих присутствует только в шестой.

Из изложенного следует:

1. Значимыми являются все факторы.
2. Наибольшей значимостью обладает возрастная когорта 60...69 лет.
3. Различия по классам II и IV не значительные.
4. Не характерным различием является первый квартал 2014–2018 гг.

Следующим завершающим шагом анализа необходимо оценить различия по их направленности (на улучшение или ухудшение ситуации), что можно сделать просмотром динамики факторов, определяющих различия.

Для этого по исходным данным регистра (при необходимости строим графики) по соотношению умерших лиц старше трудоспособного возраста по отношению к трудоспособному возрасту видна общая тенденция:

- положительная динамика уменьшения доли умерших лиц в трудоспособном возрасте;
- заметное снижение темпов уменьшения доли умерших мужчин в трудоспособном возрасте по сравнению с женщинами.

Для оценки когорты 60...69 лет сравним 2009 и 2018 годы в долевом отношении к умершим всего по всем классам МКБ-Х:

2009 год, 3 кв., мужчины, IX класс: 51,80%	2018 год, 3 кв., мужчины, IX класс: 37,72%
---	---

2009 год, 3 кв., женщины, IX класс: 52,91%	2018 год, 3 кв., женщины, IX класс: 31,34%
---	---

Класс IX – Болезни системы кровообращения является лидирующим по количеству умерших, что дает нам возможность оценить вектор различий по возрастной когорте 60...69 лет как положительный.

Выводы:

1. Представленный процесс моделирования многофакторных отличий в анализе смертности населения с использованием адаптированного под задачи здравоохранения алгоритма АМКЛ подтвержден выполненным аналитическим исследованием.

2. Представленный анализ указывает на положительные тенденции в смертности населения Тульской области, о чем свидетельствует когорта в наибольшей значимостью, смещенная в сторону пожилого возраста.

Литература / References

1. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. Сви-

детельство о регистрации программы для ЭВМ N2010612611 MedSS // Регистрация в Реестре программ для ЭВМ 15.04.2010 г. по заявке № 2010610801 от 25.02.2010 г. / Vaysman DS, Nikitin SV, Khromushin VA. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM N2010612611 MedSS [The certificate of registration of the computer N2010612611 MedSS]. Registratsiya v Reestre programm dlya EVM 15.04.2010 g. po zayavke № 2010610801 ot 25.02.2010 g. Russian.

2. Китанина К.Ю. Многофакторный анализ смертности взрослого населения Тульской области. Отчет о НИР. Тульский государственный университет, 2018. 196 с. / Kitaniina KYu. Mnogofaktornyy analiz smernosti vzsrologo naseleniya Tul'skoy oblasti. Otchet o NIR [Multivariate analysis of adult mortality in Tula region. Research report]. Tul'skiy gosudarstvennyy universitet; 2018. Russian.

3. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2017 году. 2018: Статистический справочник. Минздрав России. М., 2018. 264 с. / Mediko-demograficheskie pokazateli Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu. 2018: Statisticheskiy spravochnik. Minzdrav Rossii [Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2017. 2018: Statistical Handbook. Ministry Of Health]. Moscow; 2018. Russian.

4. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Федоров С.Ю., Хромушин О.В. Формирование аналитических массивов данных для многофакторного анализа с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5219.pdf> (дата обращения 07.09.2015). DOI: 10.12737/13074/Kitaniina KY, Khromushin VA, Fedorov SY, Khromushin OV. Formirovaniye analiticheskikh massivov dannykh dlya mnogofaktornogo analiza s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Formation of analytical data sets for multivariate analysis using algebraic model of constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Sep 07];3 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5219.pdf>. DOI:10.12737/13074.

5. Китанина К.Ю., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Ластовецкий А.Г. Подготовка данных для многофакторного анализа в медицине и биологии с помощью алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf> (дата обращения 16.03.2016). DOI: 10.12737/18601 / Kitaniina KYu, Khadartsev AA, Khromushin OV, Lastovetskiy AG. Podgotovka dannykh dlya mnogofaktornogo analiza v meditsine i biologii s pomoshch'yu algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Preparation of data for multivariate analysis in medicine and biology using algebraic model of constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Mar 16];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf>. DOI: 10.12737/18601.

6. Китанина К.Ю. Методология многофакторного исследования здоровья населения с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №3. С. 14–22 / Kitaniina KYu. Metodologiya mnogofaktornogo issledovaniya zdorov'ya naseleniya s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Methodology of a multifactorial study of population health using the algebraic model of constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;3:14-22. DOI: 10.12737/21743. Russian.

7. Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Разработка методологии многофакторного анализа медицинских данных на основе алгоритма алгебраической модели конструктивной логики // Отчет о научно-исследовательской работе. Тула: ТулГУ, 2017. 284с. / Kitaniina KYU, Khromushin VA. Razrabotka metodologii mnogofaktornogo analiza meditsinskikh dannykh na osnove algoritma algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Development of methodology for multivariate analysis of medical data based on an algorithm of an algebraic model of constructive logic]. Otchet o nauchno-issledovatel'skoy rabote. Tula: TulGU; 2017. Russian.

8. Лебедев М.В., Аверьянова Д.А., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г. Травматизм в дорожно-транспортных происшествиях: аналитические исследования с использованием алгебраической модели конструктивной логики. Учебное пособие. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 120 с. / Lebedev MV, Aver'yanova DA, Khromushin VA, Lastovetskiy AG. Travmatizm v dorozhnotransportnykh proissheshtviyakh: analiticheskie issledovaniya s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Injuries in road accidents: analyzes with the use of algebraic model of constructive logic]. Uchebnoye posobie. Moscow: RIO TsNIIOIZ, 2014. Russian.

9. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации. Отчет о НИР № 1АХ202. Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34 с. / Pogorelova EI, Sekrieru EM, Starodubov VI, Melekhina LE, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DS, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin EE, Vinogradov KA. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Razrabotka sistemy meropriyatii dlya sovershenstvovaniya ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smernosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt 1AKh202)» [The final research report "Development of a system of measures to improve the use of statistical data on the population of the Russian Federation mortality]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2003. Russian.

10. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А., Соломонов А.Д. Заключительный научный доклад "Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации (Международный исследовательский проект ZAD913)". Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2002. 59 с. / Starodubov VI, Pogorelova EI, Sekrieru EM, Tsybul'skaya IS, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Shibkov NA, Solomonov AD. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Usovershenstvovanie sbora i ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smernosti naseleniya v Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt ZAD913)» [The final research report "Improving the collection and use of statistics on mortality in the Russian Federation]. Moscow: TsNII or-ganizatsii i informatizatsii MZ RF; 2002. Russian.

11. Хромушин В.А., Хромушин О.В., Минаков Е.И. Алгоритм и программа анализа результирующих импликант алгебраической модели конструктивной логики. В сб. статей XXXVI научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава ТулГУ «Общественное здоровье и здравоохранение: профилактическая и клиническая медицина». Тула, 2010. С. 138–148. / Khromushin VA, Khromushin OV, Minakov EI. Algoritm i programma analiza rezul'tiruyushchikh implikant algebraicheskoy modeli

konstruktivnoy logiki [The algorithm and the program analyzes the resulting implicants algebraic model of constructive logic]. 46 nauchno-prakticheskaya konferentsiya professor-skoprepodavatel'skogo sostava TulGU «Obshchestvennoe zdorov'e i zdavookhranenie: profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina»: sbornik statey. Tula; 2010. Russian.

12. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Кодирование множественных причин смерти: Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60с. / Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Kodirovanie mnozhestvennykh prichin smerti [Coding of multiple causes of death]. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.

13. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Анализ смертности населения // Методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 20 с. / Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Analiz smertnosti naseleniya [Analysis of mortality]. Metodicheskie rekomendatsii. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.

14. Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Даильнев В.И., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Опыт выполнения аналитических расчетов с использованием алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т.20, №4. С. 7–12 / Khromushin VA, Lastovetskiy AG, Dail'nev VI, Kitanina KY, Khromushin OV. Opyt vypolneniya analiticheskikh raschetov s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki v meditsine i biologii [Experience performing analytical calculations using algebraic model of constructive logic in medicine and biology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):7-12. Russian.

15. Хромушин В.А., Хромушин О.В. Программа для выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №1. Публикация 7-8. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4899.pdf>. (Дата обращения: 26.08.2014) DOI:10.12737/5612 / Khromushin VA, Khromushin OV. Programma dlya vydeleniya glavnykh rezul'tiruyushchikh sostavlyayushchikh v algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. (Elektronnoe izdanie). 2014 [cited 2014 Aug 26];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4899.pdf>. DOI:10.12737/5612.

16. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №1. Публикация 7-6.

URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf> (Дата обращения: 26.08.2014). DOI: 10.12737/5610 / Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii mo-nitoringa smertnosti na regional'nom urovne [Principles of implementation of the monitoring, at the regional level of mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Aug 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI: 10.12737/5610.

17. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Алгебраическая модель конструктивной логики: монография. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 245 с. / Khromushin VA, Kitanina KYU, Khromushin OV. Algebraicheskaya model' konstruktivnoy logiki: monografiya [Algebraic model of constructive logic: monograph]. Tula: Izd-vo TulGU; 2017. Russian.

18. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа алгебраической модели конструктивной логики // Свидетельство о государственной регистрации для ЭВМ RUS №2018613348. Заявка №2017662580 04.12.2017. Дата регистрации в Реестре программ для ЭВМ 13.03.18 г. / Khromushin VA, Buchel' VF, Khadartsev AA, Kitanina KYU. Programma algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Program of an algebraic model of constructive logic] // Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii dlya EVM RUS №2018613348. Russian.

19. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В., Гацалова М.С. Новый алгоритм алгебраической модели многофакторного анализа биологических и медицинских данных // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т.26. №2. С.118-122 / Khromushin VA, Kitanina KYU, Khromushin OV, Gatsalova MS. Novyy algoritm algebraicheskoy modeli mnogofaktornogo analiza biologicheskikh i meditsinskikh dannykh [New algorithm of the algebraic model of multifactor analysis of biological and medical data]. Journal of New Medical Technologies. 2019;2:118-22. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16402. Russian.

20. Щеглов В.Н. Алгебраические модели конструктивной логики для управления и оптимизации химико-технологических систем. Автореферат кандидата технических наук. Л.: Технологический институт им. Ленсовета, 1983. 20 с. / Shcheglov VN. Algebraicheskie modeli konstruktivnoy logiki dlya upravleniya i optimizatsii khimiko-tekhnologicheskikh sistem [Algebraic models of constructive logic for control and optimization of chemical-technological systems] [dissertation]. L.: Tekhnologicheskii institut im. Lensoвета; 1983. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Моделирование многофакторных отличий в анализе смертности с использованием специализированной версии алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 107–111. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16507.

Bibliographic reference:

Khromushin VA, Kitanina KYU, Lastovetskiy AG. Modelirovanie mnogofaktornykh otlichiy v analize smertnosti s ispol'zovaniem spetsializirovannoy versii algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Modeling of multifactor differences in the analysis of mortality by means of a specialized version of the algebraic model of constructive logic]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:107-111. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16507. Russian.

ОСОБЕННОСТИ СЕЗОННОЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ С ПОЗИЦИИ ТЕОРИИ
ХАОСА САМООРГАНИЗАЦИИ

Р.Н. ЖИВОГЛЯД*, Н.В. ИВАХНО**, А.А. ЧЕРТИЩЕВ*, О.А. ВОРОБЕЙ*, А.Н. МУРАВЬЕВА*, Ю.В. МНАЦАКАНЯН*

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

**ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, д. 98, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Обработка показателей сердечно-сосудистой системы производилась как с позиций классической математической статистики, так и методом идентификации параметров квазиаттракторов в фазовом пространстве признаков в рамках теории хаоса-самоорганизации. Анализ параметров квазиаттракторов показал существенные различия между группами сравнения, что отсутствует в рамках традиционного стохастического подхода. Наблюдалось уменьшение объемов квазиаттракторов у испытуемых после лечения, что указывает на эффективность лечебных мероприятий. Статистические показатели анализа сердечно-сосудистой системы у испытуемых свидетельствуют об избирательной реактивности динамики функционального состояния и поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза за счет усиления активности парасимпатического контура регуляции в адаптационных реакциях организма. Целесообразно использовать методы теории хаоса самоорганизации в анализе параметров сердечно-сосудистой системы жителей Севера РФ.

Ключевые слова: сезонная динамика, сердечно-сосудистые заболевания, теория хаоса-самоорганизации, квазиаттракторы.

SPECIFICS OF MORBIDITY OF UGRA SEASONAL DYNAMICS AT THE POPULATION FROM THE POSITION OF
THE THEORY OF CHAOS SELFORGANIZATION

R.N. ZHIVOGLYAD*, N.V. IVAKHNO**, A.A. CHERTIZHEV*, O.A. VOROBAY*, A.N. MURAVYOVA*,
YU.V. MNATSAKANYAN*

*Surgut State University, Lenin Str., 1, Surgut, Russia, 628400, E-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru

**Tula State University, Lenin Ave., 98, Tula, 300012, Russia

Abstract. The processing of indicators of the cardiovascular system was carried out both from the standpoint of classical mathematical statistics, and by the method of identifying the parameters of quasi-attractors in the phase space of features within the framework of the theory of chaos-self-organization. The analysis of the parameters of quasi-attractors showed significant differences between the comparison groups, which is absent in the framework of the traditional stochastic approach. There was a decrease in the volume of quasi-attractors in the subjects after treatment, which indicates the effectiveness of therapeutic measures. Statistical indicators of the analysis of the cardiovascular system in subjects testify to the selective reactivity of the dynamics of the functional state and the maintenance of cardiovascular homeostasis by increasing the activity of the parasympathetic regulation in the adaptation reactions of the organism. It is advisable to use the methods of the theory of chaos of self-organization in the analysis of the parameters of the cardiovascular system of residents of the North of the Russian Federation.

Keywords: seasonal dynamics, cardiovascular diseases, theory of chaos-self-organization, quasi-attractors.

Введение. Ритм сердечных сокращений является наиболее доступным для регистрации параметров, отражающих процессы регуляции *сердечно-сосудистой системы* (ССС) человека. Динамические характеристики СССР позволяют оценить выраженность симпатических и парасимпатических сдвигов при изменении состояния пациента. Все это дает объективную оценку состояния *функциональных систем организма* (ФСО) человека в норме и при патологии [5-7,9,10,12,21,23,24].

При оценке параметров гомеостаза здорового и больного человека при индивидуальном обследовании легко выявить для любой ФСО человека (по П.К. Анохину) наличие изменений. На сегодня это демонстрируется не только для *нервно-мышечной системы* (НМС) в норме и при патологии, но и для СССР, и ряда других регуляторных систем. Об индивидуальной эволюции организма при развитии патологического процесса многократно высказывались выдающиеся российские патологи 20-века И.В. Давыдовский (1887-1968 гг.) и Г.Н. Крыжановский (1922-2013 гг.). Сейчас в биомедицине отсутствует

понимание уникальности любой получаемой выборки x_i характеризующей гомеостаз, что и заложено в эффекте Еськова-Зинченко [5-9,13,21-29].

Болезни СССР могут иметь сходную симптоматику, т.е., клинические проявления. Они могут привести к инвалидности и преждевременной смерти. К наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям относят: атеросклероз аорты, брыжечной артерии, почечной и коронарной артерии, болезнь Рейно, кардиомиопатию, стенокардию, миокардит, гипертоническую болезнь, нейроциркуляторную дистонию. Вышеперечисленные заболевания имеют разное происхождение, патогенез, течение. Воздействия экстремальных факторов Севера в той или иной степени способствуют их ускоренному развитию и усугубленному протеканию [1,2,4,10-12], поэтому изучение состояния СССР жителей Севера РФ (Югры) весьма актуально.

Учитывая биологическую ценность апитерапии, многокомпонентного воздействия как локально, так и на ФСО при терапии сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, патологии позвоночного стол-

ба. Улучшение психосоматического состояния, достижение клинического выздоровления происходит при лечении заболеваний методами натуротерапии – апитерапией [5-7], что и составило цель наших исследований.

Объекты и методы исследования. В настоящем исследовании основой изучения послужила медицинская документация лечебного учреждения Сургутского окружного центра, содержащая информацию о количестве пациентов, проходящих лечение методом апитерапии сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной патологии и болезней позвоночного столба: остеохондроза, грыж межпозвоночного диска.

Обработка показателей ССС производилась как с позиций классической математической статистики, так и методом идентификации параметров квазиаттракторов в фазовом пространстве (ФП) признаков в рамках теории хаоса-самоорганизации (ТХС) [2,4-14,16,26]. Также, в рамках ТХС был выполнен анализ динамики поведения вектора состояния организма человека (ВСОЧ) (число случаев обращений) человека для m -мерного фазового пространства состояния на примере взрослого населения г. Сургута за осенний и весенний период года [1-4,11,12,15-20].

Для выполнения поставленных задач использовалась база данных ежедневных обращений населения города Сургута, предоставленная учреждением здравоохранения «Сургутский Окружной Центр» города Сургут по классу болезней органов кровообращения: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (110-115), ишемическая болезнь сердца (120-125), нарушения проводимости и болезни костно-мышечной системы (МОО-М99) (болезнь «Остеохондроз», грыжа межпозвоночного диска).

В исследованиях применялся пульсоксиметр «ЭЛОКС-01», разработанный и изготовленный ЗАО ИМЦ Новые Приборы, г. Самара. В устройстве применялся оптический пальцевый датчик (в виде прищипки), с помощью которого происходила регистрация пульсовой волны с одного из пальцев кисти. Технически он выполнен с применением оптических излучателей и фотоприемника двух типов: в ближнем инфракрасном и красном спектре диапазона световой волны, которые дают возможность непрерывно определять индикацию значения степени насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2), в %, а также значения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Отдельно (по программе ЭВМ) рассчитывались показатели активности симпатического (СИМ) и парасимпатического (ПАР) отделов вегетативной нервной системы (ВНС), стандартного отклонения NN-интервалов (SDNN), индекса напряжения Баевского, а также рассчитывали компоненты спектральной мощности ВСР в высокочастотном (HF, mc^2 – мощность спектра высокочастотного компонента variability, 0,15-0,4 Гц), низкочастотном (LF, mc^2 – мощность спектра низкочастотного компонента variability, 0,04-0,15 Гц) и ультранизкочастотном (VLF, % – мощность спектра свернизкочастотного компонента variability, $\leq 0,04$ Гц) диапазонах. Дополнительно рассчитывалась величина вагосим-

патического баланса (LF/HF), а также общая спектральная мощность (Total power, mc^2) [5-7,9].

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

Расчет параметров квазиаттракторов (КА) производился при помощи «Программы идентификации параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния биосистем в m -мерном фазовом пространстве» (В.М. Еськов, М.Я. Брагинский, С.Н. Русак, А.А. Устименко, Ю.В. Добрынин, свидетельство № 2006613212 от 13.09.2006 г.) и методов ТХС [13,15-21,23,24].

В настоящей работе использовался метод анализа параметров КА путем сравнения параметров различных кластеров, представляющих биологические динамические системы и вектор состояния организма человека [2,4,8-13,15,16,21-25].

Результаты и их обсуждение. В результате статистической обработки данных были получены следующие сводные количественные характеристики результатов изменения параметров сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы, представленных в табл. 1.

Таблица 1

Интегральные и временные показатели регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы у исследуемых до и после лечения в разные сезоны года (n=87)

Показатели	Пациенты					
	Осень		p	Весна		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
SIM	7±0,71	9±0,79	0,348	8±0,79	9±0,71	0,682
PAR	9±0,83	9±0,73	0,732	9±0,63	9±0,75	0,963
HR	75±1,30	70±1,62	0,032	76±1,33	83±1,55	0,527
SDNN	46±2,65	60±2,18	0,518	39±2,17	40±2,09	0,879
INB	91±2,43	89±2,21	0,648	98±2,38	96±2,11	0,606
SpO2	96±0,19	97±0,14	0,0002	97±0,17	97±0,11	0,987

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

Из полученных данных, представленных в табл. 1, видно незначительное уменьшение таких показателей как HR и INB у пациентов в осенний период. Также наблюдалось незначительное увеличение SIM, SDNN и SpO2 у испытуемых в осенний период. В весенний период наблюдалось некоторое увеличение показателей SIM, HR и SDNN. Под воздействием лечения методом апитерапии сердечно-

Таблица 2

Параметры квазиаттракторов в 6-ти мерном фазовом пространстве показателей сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем испытуемых до и после лечения

Параметры КА, у.е.	Пациенты			
	Осень (n=87)		Весна (n=87)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
V_G	$18,949 \times 10^{11}$	$2,204 \times 10^{11}$	$8,238 \times 10^{11}$	$0,352 \times 10^{11}$
R_x	961,171	437,341	472,664	107,037

сосудистых заболеваний парасимпатическая часть нервной системы практически не изменяется, что показывает влияние блуждающего нерва на ритм сердца. Несмотря на снижение ЧСС у отдельных пациентов в осенний период, остается несколько повышенным HR весной. При определении показателей сердечного ритма у испытуемых установлено преобладание активности парасимпатической нервной системы до и после лечения, что свидетельствует о экономичности деятельности основных функциональных систем организма. Статистические показатели анализа ВСП у испытуемых свидетельствуют об избирательной реактивности динамики функционального состояния и поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза за счет усиления активности парасимпатического контура регуляции в адаптационных реакциях организма, как в осенний период лечения, так и весной (табл. 1).

INB учитывает отношение между основными показателями ритма сердца и отражает степень централизации процессов регуляции. У здоровых лиц $INB=80...140$ (среднесуточные колебания от 68 до 150) при среднесуточном значении 120. В норме, как правило, имеет место, координированное изменение показателей ритма сердца. Так для симпатотонии характерно уменьшение значения моды (учащение пульса), сопровождающееся увеличением A_{mo} и уменьшением ΔX , что приводит к увеличению INB . Усиление парасимпатического тонуса, наоборот, ведет к уменьшению A_{mo} и увеличению M_o и ΔX , а INB уменьшается.

Установлено, что у пациентов до и после проведения лечения (табл. 1) отсутствуют полностью статистически значимые различия параметров ($p>0,05$), которые образовали шестимерное фазовое пространство состояний всего вектора состояния организма человека $x=x(t)$. Это указывает на низкую эффективность применения статистических методов в оценке неизменности гомеостаза или наоборот, его существенных изменений при якобы одинаковом гомеостазе. Возникают проблемы регуляции ФСО по отклонению (что общепринято) и предлагаются другие механизмы самоорганизации и регуляции ФСО.

На основе методов системного анализа и синтеза, исследована динамика поведения параметров КА в шестимерном фазовом пространстве показателей сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем у испытуемых (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что у испытуемых до лечения преобладают наибольшие изменения значений показателей параметров КА. Коэффициент асимметрии R_x у пациентов до лечения в осенний период равен 961,171 у.е., а после – 437,341 у.е. именно в этот период. В весенний период эти значения до лечения в 2 раза ниже и в 4 раза ниже после лечения, что указывает на эффективность лечения. Объем 6-мерного параллелепипеда V_G , ограничивающего КА, составляет $18,949 \times 10^{11}$ у.е. у пациентов до проведения процедур лечения, что превышает этот показатель почти в 9 раз после лечения (сравнить с $V_G=2,204 \times 10^{11}$ после лечения). В целом, ТХС показывает, что лечения в осенний период более эффективно, чем в осенний период (табл. 1).

КА движения вектора состояния организма пациентов занимают разные области в ФП до и после лечения. Эти различия можно объяснить с позицией формирования системной реакции организма человека с учетом таких характеристик, как возраст и пол.

Таким образом, можно идентифицировать параметры КА, которые существенно отличаются у испытуемых, а сами их величины, объемы и положение в пространстве состояний – являются важными характеристиками состояния функций организма человека.

При проведении лечебных мероприятий методом апитерапии показана оценка эффективности проводимых лечебных мероприятий и оценка значимости диагностических признаков, которые обеспечивают такую оценку на основе анализа различий в выборках параметров вектора состояния организма человека, например до лечения и после лечения. Идентификация значимости диагностических признаков составляет основу клинической диагностики, которой занимается каждый врач.

Заключение. Механизмы, вызвавшие заболевание, порождают хаотическую динамику в системах регулирования ССС, где требуются нестандартные методы изучения и лечения с управляющими воздействиями на гомеостаз, ВНС и ФСО. Этому в полной мере соответствует апитерапия с проведением исследований на основе теории хаоса и самоорганизации [15,17-20,23,25,26,28,29].

Апитерапия способствует уравниваемости параметров ССС, самоорганизации, саморегуляции, устойчивому психоэмоциональному состоянию и саногенезу (выздоровлению) в экстремальных климатических условиях Югры. Регуляция ВНС, улучшение функционирования кардио-респираторной системы, психоэмоционального состояния наблюдается во всех группах больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярной патологией, болезнями позвоночного столба (остеохондроза, грыж межпозвоночного диска). Все это позволяет нам более широко использовать метод апитерапии на Севере РФ. Это приводит к эффективному выздоровлению больных, что доказывается методами ТХС, но имеет большие трудности в аспекте доказательства с позиций стохастики.

Литература / References

1. Еськов В.М. Компаративно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС).

Самара: изд-во НТЦ, 2003. 20 с. / Es'kov VM. Kompartmentno-klasternyj pod-hod v issledovaniyah biologicheskikh dinamicheskikh sistem (BDS) [The compartmentalized cluster approach in research of biological dynamic systems (BDS)]. Samara: izd-vo NTC; 2003. Russian.

2. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 15–18 / Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrohaoticheskogo povedeniya biosistem [Fundamentals of bioinformatic analysis of the dynamics microheating behavior of biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:15-8. Russian.

3. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14 / Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YuM, Khadartsev AA. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [Concept of standard and pathology in the phase state space from the positions of the kompartmentno- cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.

4. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демушкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с. / Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kупееv VG, Mel'nikov AKh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannyye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

5. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова-Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем - complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 34–43. DOI: 10.12737/20422 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova-Zinchenko oprovergaet predstavleniya I.R. Prigogine, JA. Wheeler i M. Gell-Mann o determinirovannom khaose biosistem – complexity [The effect of Eskova-Zinchenko refutes the ideas of I.R. Prigogine, JA. Wheeler and M. Gell-Mann on the deterministic chaos of biosystems - complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;2:34-43. DOI: 10.12737/20422. Russian.

6. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Глендсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодном стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisani khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigogine theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.

7. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Поскина Т.Ю. Эффект Н.А. Бернштейна в оценке параметров тремора при различных акустических воздействиях // Национальный психологический журнал. 2015. № 4. С. 66–73. / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Poskina TYu. Effekt

N.A. Bernshteyna v otsenke parametrov tremora pri razlichnykh akusticheskikh vozdeystviyakh [The effect of NA Bernstein in the evaluation of tremor parameters for different acoustic effects]. Natsional'nyy psikhologicheskij zhurnal. 2015;4:66-73. Russian.

8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. № 1. С. 3–17 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ey paradigmy v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

9. Еськов В.М., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №1. С. 158–167. DOI: 12737/25253 / Es'kov VM, Filatova OE, Poluhin VV. Problema vybora abstrakcij pri primenenii biofiziki v medicine [The problem of choice of abstractions in the application of Biophysics in medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;1:158-67. DOI: 12737/25253. Russian.

10. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикина О.И. Нейроэмуляторы при идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. № 5. С. 57–64 / Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neuroemulyatory pri identifikatsii parametrov porjadka v ekologii cheloveka [Neuroemulsifiers for identification of order parameters in human ecology]. Ekologiya cheloveka. 2015;5:57-64. Russian.

11. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения человекомерных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 330–331 / Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Fraktal'naya dinamika povedeniya chelovekomernykh sistem [Fraktalnaya dynamics of the behavior of the chelovekomernykh systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):330-1. Russian.

12. 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 / Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnyye ritmy pokazateley kardiorospiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka [Circadian rhythms indicators of cardiorespiratory system and the biological age of the person]. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.

13. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Еськов В.В. Понятие эволюции Глендсдорфа-Пригожина и проблема гомеостатического регулирования в психофизиологии // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2016. № 1. С. 3–24 / Zinchenko YuP, Es'kov VM, Es'kov VV. Ponyatie evolyutsii Glensdorfa-Prigozhina i problema gomeostatsicheskogo regulirovaniya v psikhofiziologii [Concept of the evolution of Glensdorfa- Prigogine and the problem of homeostatic regulation in psychophysiology]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2016;1:3-24. Russian.

14. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136 с. / Isaeva NM, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Kod Fibonachchi i «zolotoe sechenie» v eksperimental'noy patofiziologii i elektromagnitobiologii: Monografiya. Pod redaktsiyey T.I. Subbotinoy i A.A. Yashina [Fibonacci code and the Golden section in experimental pathophysiology and electromagnetobiology: Monograph. Under the editorship of T. I. Subbotina, and A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: OOO

«Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

15. Мирошниченко И.В., Белошченко Д.В., Монастырская О.А., Снигирев А.С. Гомеостатические системы порождают проблему однородности выборок в биофизике // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 3. С. 15–25 / Miroshnichenko IV, Beloshchenko DV, Monastyretskaya OA, Snigirev AS. Gomeostaticheskie sistemy porozhdayut problemu odnorodnosti vyborok v biofizike [Homeostatic systems give rise to the problem of sample homogeneity in Biophysics]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;3:15-25. Russian.

16. Мирошниченко И.В., Григоренко В.В., Филатова Д.Ю., Мнацакян Ю.В. Особенности поведения параметров сердечно-сосудистой системы школьников при широтных перемещениях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 45–51 / Miroshnichenko IV, Grigorenko VV, Filatova DYU, Mnacakanyan YUV. Osobennosti povedeniya parametrov serdechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov pri shirotnyh peremeshcheniyah [Features of behavior of parameters of cardiovascular system of school students at latitudinal movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:45-51. Russian.

17. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Воробьева Л.А., Куропаткина М.Г., Сазонова Н.Н. Стохастический парадокс Еськова–Филатовой в теории complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 2. С. 76–84 / Pyatin VF, Es'kov VV, Vorob'eva LA, Kuropatkina MG, Sazonova NN. Stokhasticheskiy paradoks Es'kova–Filatovoy v teorii complexity [Stochastic paradox of Eskova–Filatova in the theory of complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;2:76-84. Russian.

18. 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. 87–93 / Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Fudin NA, Kozhemov AA. Printsipy trenirovki sportsmenov na osnove teorii khaosa i samoorganizatsii. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;9:87-93. Russian.

19. Якунин В.Е., Башкатова Ю.В., Мороз О.А., Куропаткина М.Г. Хаотическая регуляция параметров сердечно-сосудистой системы человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 4. С. 15–23 / Yakunin VE, Bashkatova YuV, Moroz OA, Kuropatkina MG. Khaoticheskaya regulyatsiya parametrov serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka [Chaotic regulation of human cardiovascular system parameters]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;4:15-23. Russian.

20. Eskov V.M., Filatova O.E., Ivashenko V.P. Computer identification of compartmental neuron circuits // Measurement Techniques. 1994. Vol. 37(8). P. 967 / Eskov VM, Filatova OE, Ivashenko VP. Computer identification of compartmental neuron circuits. Measurement Techniques. 1994;37(8):967.

21. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems // Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013. Vol. 3(2). P. 67–74 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of

the chaos) in biomedical systems. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013;3(2):67-74.

22. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatova D.U. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013. Vol. 6(6). P. 847–853 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE, Filatova DU. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013;6(6):847-53.

23. Eskov V.V., Pyatin V.F., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Heuristic work of the brain and artificial neural networks // Biophysics. 2019. Vol. 64, No. 2. P. 125–130 / Eskov VV, Pyatin VF, Eskov VV, Ilyashenko LK. Heuristic work of the brain and artificial neural networks. Biophysics. 2019;64(2):125-30.

24. Eskov V.V., Filatova D.Yu., Ilyashenko L.K., Vochmina Yu.V. Classification of Uncertainties in Modeling of Complex Biological Systems // Moscow University Physics Bulletin. 2019. Vol. 74, No. 1. P. 57–63 / Eskov VV, Filatova DYU, Ilyashenko LK, Vochmina YuV. Classification of Uncertainties in Modeling of Complex Biological Systems. Moscow University Physics Bulletin. 2019;74(1):57-63.

25. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Makeeva S.V. Psychophysiological parameters of students before and after translatitute travels // Human Ecology. 2019. № 4. P. 18–24 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Makeeva SV. Psychophysiological parameters of students before and after translatitute travels. Human Ecology. 2019;4:18-24.

26. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative Medicine International. 2017. Vol. 4 (1-2). P. 57–65 / Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative Medicine International. 2017;4(1-2):57-65.

27. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Filatova O.E. Measuring Order Parameters Based on Neural Network Technologies // Measurement Techniques. 2015. Vol. 58(4). P. 462–466 / Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenko TV, Filatova OE. Measuring Order Parameters Based on Neural Network Technologies. Measurement Techniques. 2015;58(4):462-6.

28. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Filatova O.E. Medical and biological measurements: Measuring order parameters based on neural network technologies // Measurement Techniques. 2015. Vol. 58(4). P. 65–68 / Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenko TV, Filatova OE. Medical and biological measurements: Measuring order parameters based on neural network technologies. Measurement Techniques. 2015;58(4):65-8.

29. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164 (2). P. 115–117 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

Библиографическая ссылка:

Живогляд Р.Н., Ивахно Н.В., Чертищев А.А., Воробей О.А., Муравьева А.Н., Мнацакян Ю.В. Особенности сезонной динамики заболеваемости населения Югры с позиции теории хаоса самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 112–116. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16508.

Bibliographic reference:

Zhivoglyad RN, Ivakhno NV, Chertizhev AA, Vorobey OA, Muravyova AN, Mnatsakanyan YuV. Osobennosti sezonnoy dinamiki zabolevaemosti naseleniya Yugry s pozitsii teorii khaosa samoorganizatsii [Specifics of morbidity of ugra seasonal dynamics at the population from the position of the theory of chaos selforganization]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:112-116. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16508. Russian.

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ТРЕМОРОГРАММ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ ХАОСА-САМООРГАНИЗАЦИИ

Н.В. ИВАХНО*, О.А. ГУМАРОВА**, Е.Ю. ЛУПЫНИНА**, О.А. ВОРОБЕЙ**, И.А. АФАНЕВИЧ**

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, д. 98, Тула, 300012, Россия

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

Аннотация. Проблема точного математического описания параметров движений остается весьма актуальной для физиологии и биофизики. В аспекте гипотезы Н.А. Бернштейна о повторении без повторений необходимо построение новой теории биомеханики. В сравнительном анализе изучены особенности хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы (на примере тремора) при помощи традиционных и новых биологических методов исследования на основе метода многомерных фазовых пространств. Динамика произвольных микродвижений конечностей (тремора пальцев рук), в режиме до и после локального охлаждения, проявлялась в изменении показателей площади квазиаттракторов треморограмм. Получаемые выборки в одном эксперименте невозможно произвольно повторить в следующем эксперименте (с аналогичным гомеостазом). Это представляет количественную меру эффекта Еськова-Зинченко в анализе хаотически изменяющихся статистических функций распределения выборок треморограмм. Предлагается использовать параметры квазиаттракторов треморограмм (их площади) для представления изменений нервно-мышечной системы при переходе из одного гомеостаза в другой ($G_1 \neq G_2$). В этой связи обсуждаются и доказательства эффекта Еськова-Зинченко в организации движений. Подчеркнем, что все это уводит современную физиологию за пределы детерминистской и стохастической науки.

Ключевые слова: треморограммы, гомеостаз, тремор, хаос, эффект Еськова-Зинченко.

ASSESSMENT OF THE TREMORGRAMM PARAMETERS FROM POSITIONS OF THE THEORY OF CHAOS-SELF-ORGANIZATION

N.V. IVAHNO*, O.A. GUMAROVA**, E.YU. LUPYNINA**, O.A. VOROBAY**, I.A. AFANEVICH**

*Tula State University, Medical Institute, st. Boldin, 128, Tula, 300012, Russia

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

Abstract. The problem of the exact mathematical description of movement parameters remains very relevant for physiology and biophysics. According to N.A. Bernstein hypothesis “repetition without repetitions” it is necessary to create a new theory of biomechanics. In comparative analysis the features of chaotic dynamics of parameters of a neuromuscular system (on the example of a tremor) by means of traditional and new biological research methods on the basis of a method of multidimensional phase spaces are studied. Dynamics of involuntary micromovements of extremities (a tremor of fingers of hands), in the mode before local cooling, was shown in change of indicators of the area of quasi-attractors tremorgramm. The received selections in one experiment cannot be repeated randomly in the next experiment (with a similar homeostasis). It represents a quantitative measure of Eskov-Zinchenko effect in the analysis of chaotically changing statistical functions of distribution of selections tremorgramm. It is offered to use parameters of quasi-attractors tremorgramm (their areas) for representation of changes of a neuromuscular system upon transition from one homeostasis to other ($G_1 \neq G_2$). In this regard it is discussed also proofs of effect of Eskov-Zinchenko in the organization of movements. This takes away modern physiology out of limits of deterministic and stochastic science.

Keywords: tremorgramm, homeostasis, tremor, chaos, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Локальное или общее (при закаливании, например) охлаждение человека является мощным стресс-агентом, который вызывает существенную реакцию во всей *нервно-мышечной системе* (НМС). В условиях Севера РФ такие воздействия довольно частые, и они обусловлены особыми климато-географическими факторами, которые оказывают негативное влияние на качество жизни и здоровья каждого жителя Югры [1-6,10,11,13-15,17,18,20-26,28]. Низкотемпературным воздействиям характерна хаотическая динамика их изменения. Поэтому изучение низкотемпературного воздействия как стресс-агента имеет не только научное значение (для биомеханики и физиологии), но и связано с производительностью и работоспособностью населения северных регионов РФ. Влияние гипотермальных воздействий на состояние НМС приводит к различным негативным последст-

виям. Реакция же самого организма человека зависит от возрастных периодов и его физической активности [1,2,4,7-12,17-20]. Адаптация человека в этих условиях достигается путём напряжения и сложной перестройки гомеостатических систем организма и в этой связи представляет интерес рассмотрение не просто хаотической динамики треморограмм у группы испытуемых, а именно в условиях низкотемпературного воздействия.

В связи с этим изучение реакции НМС на холодной стресс-агент является одним из важных направлений развития экологии человека. Традиционные статистические методы в изучении тремора не дают объективных результатов в силу непрерывной и хаотической динамики поведения регистрируемых параметров *треморограмм* (ТМГ). В рамках новых подходов, обеспечивающих регистрацию реального гомеостаза НМС, изучение общего

состояния функциональных систем организма (ФСО) человека в условиях гипотермальных воздействий представляет особый интерес в рамках именно ТХС [15-23,25-29]. Вся ТХС разрабатывается сейчас для индивидуальной биомеханики, медицины и физиологии. В рамках этих результатов предлагаются новые тесты по параметрам треморограмм, которые можно использовать в практической деятельности тренера или медицинского работника (именно на основе регистрации треморограмм).

Цель исследования – оценка параметров ТМГ испытуемых в двух разных гомеостазах с позиции теории хаоса-самоорганизации.

Объекты и методы исследования. В исследовании приняли участие студенты, проживающие на территории северного округа – Югры не менее 5 лет.

Регистрация постурального тремора осуществлялась с помощью измерительного комплекса на базе токовихревых датчиков и металлической пластины, которая жестко крепится к пальцу испытуемого. Данный измерительный комплекс имеет высокую точность регистрации движений (погрешность измерения координаты $x_1(t)$ не менее 0,01 мм, а частотный диапазон охватывает от 0 Гц до 1000 Гц включительно). Период T квантования регистрируемых ТМГ $T=0,01$ сек (с помощью аналого-цифрового преобразователя, что снижает верхнюю границу регистрации $x_1(t)$ по частоте, но и этих 100 Гц вполне достаточно, т.к. в наших исследованиях амплитудно-частотные характеристики тремора не выходили за пределы 1-20 Гц) и в каждом файле ТМГ мы имеем не менее 500 точек для первой фазовой координаты $x_1(t)$ – положение конечности с пластинкой по вертикали. По специальной программе рассчитывалась скорость изменения $x_1(t)$ в виде $x_2(t)=dx_1/dt$ и были построены фазовые портреты в координатах вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$ для всех ТМГ, полученных в каждом измерении [7-9,21,23-27].

Исходя из того, что мы никогда не получим повтора начального состояния $x(t_0)$ в момент $t=t_0$ и нет произвольного повтора статистических функций распределений $f(x)$ для получаемых подряд у одного испытуемого выборок ТМГ, то предлагается использовать параметры квазиаттракторов (КА) ТМГ (а именно их площади – S) [4,7-9,10-12]. Именно КА в ТХС представляют гомеостаз НМС или его изменения, если человек реально переходит из одного гомеостаза G_1 в другой гомеостаз G_2 ($G_1 \neq G_2$). Подчеркнем, что состояние НМС существенно влияет на параметры гомеостаза организма человека, т.к. изменяются и гемодинамические показатели и электролитный обмен [19-22,26-29].

Всего для каждого испытуемого, находящегося в двух разных состояниях ($G_1 \neq G_2$), были построены фазовые портреты для 15-и серий экспериментов с 15-ю повторами регистрации выборок ТМГ в каждой такой серии для G_1 (без охлаждения) и для G_2

(локальное охлаждение), по 500 точек в каждой такой выборке ТМГ для одного испытуемого.

Результаты и их обсуждение. В рамках ТХС были построены фазовые плоскости для всех 225-ти выборок, т.е. для всех 15-ти серий (N) экспериментов по 15 выборок в каждой (n) у каждого испытуемого до и после локального холодого воздействия. Для КА были рассчитаны площади S , которые находились как произведение двух вариационных размахов фазовых координат Δx_1 и Δx_2 , т.е. $S = \Delta x_1 \times \Delta x_2$.

Яркий пример таких фазовых траекторий до и после локального холодого воздействия представлен на рисунке, который демонстрирует существенные различия в площадях КА (до воздействия и после локального холодого воздействия на кисть – удержание кисти в воде $t=4$ °C не более 2 мин).

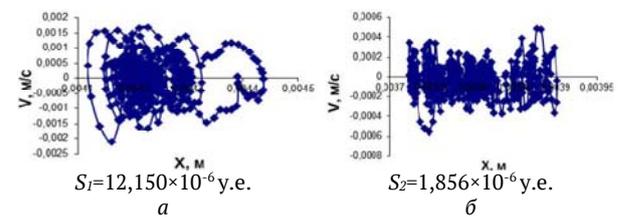


Рис. Фазовые портреты движения пальцев руки для площади КА – S , испытуемого №2: а) до охлаждения; б) после охлаждения

Таблица

Значение площадей S для 15-ти КА выборок ТМГ испытуемых

	До охлаждения $S_1 \times 10^{-6}$ у.е.	После охлаждения $S_2 \times 10^{-6}$ у.е.
1	2,326	0,240
2	12,150	1,856
3	1,123	3,284
4	0,522	0,834
5	0,176	1,356
6	1,367	0,415
7	0,248	0,874
8	0,245	1,706
9	3,239	0,913
10	0,340	0,781
11	2,319	1,657
12	0,948	0,685
13	3,187	1,520
14	1,221	2,532
15	1,997	1,458
X ср.	2,094	1,341
Me	1,221	1,356
5%	0,176	0,240
95%	12,150	3,284
D	2,968	0,811

Анализ всех полученных значений S представляет схожую картину в виде данных для всех испытуемых. В качестве примера рассмотрим результаты анализа ТМГ у испытуемого № 2 до и после локального охлаждения. В таблице представлены значения S выборок ТМГ испытуемых для $N=15$ -ти серий эксперимента в двух разных состояниях НМС (G_1 и G_2 , при $G_1 \neq G_2$). Уже в первом приближении S для КА демонстрировали различия значений без

локального охлаждения и после локального охлаждения. Из общей картины выделяется испытуемый № 2, у которого при расчете среднего значения площадей ($\langle S \rangle$) были получены существенные различия: среднее значение для одной серии площадей КА $\langle S \rangle$ испытуемого № 2 в состоянии G_1 равно $\langle S_1 \rangle = 12,150 \times 10^{-6}$ у.е., а после локального охлаждения (G_2) $\langle S_2 \rangle = 1,856 \times 10^{-6}$ у.е. Таким образом, под воздействием локального охлаждения у испытуемого происходит уменьшение площади КА приблизительно в 6,5 раз. В целом, динамика увеличения или уменьшения S для КА наблюдается у всех испытуемых, но каждый человек имеет индивидуальные параметры $\langle S_1 \rangle$ и $\langle S_2 \rangle$. Вся группа по среднему значению дает уменьшение площади квазиаттрактора после локального охлаждения, что представлено в данной табл.

Размеры площади КА количественно представляют реакцию НМС на стресс-воздействие (локальное охлаждение). Расчет параметров КА является весьма эффективным методом для оценки особенностей регуляции двигательных функций (в нашем примере это были произвольные движения в виде постурального тремора). Такой подход дает реальную количественную оценку состояния НМС, работы всей системы организации движений.

Итог сравнения 15-ти серий выборок ТМГ у испытуемых, находящихся в двух разных гомеостазах НМС (G_1 и G_2 , при $G_1 \neq G_2$) в режиме повторений, показывает, что отсутствует статистическая устойчивость выборок ТМГ.

Для реальной (и быстрой) оценки различий состояний НМС G_1 или G_2 для НМС предлагается рассчитывать параметры КА. В этом случае проявляется неопределенность 2-го типа, которая характерна и для квантовой механики (где работает принцип неопределенности Гейзенберга для двух сопряженных величин: $x_1(t)$ – координаты и импульса $p = m\dot{x}_2$, где $x_2 = dx_1/dt$ – это вторая фазовая координата общего вектора $x(t) = (x_1, x_2)^T$. Применение квантовомеханического подхода позволяет описывать эффект Еськова-Зинченко, в котором мы имеем отсутствие статистической устойчивости выборок ТМГ, что эквивалентно потере однородности выборок.

Выводы. Использование традиционных статистических методов в оценке биомеханических систем наталкивается на определенные трудности из-за гипотезы Н.А. Бернштейна и эффекта Еськова-Зинченко. Отсутствует статистическая устойчивость у подряд получаемых выборок ТМГ (и других движений), $f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$ с вероятностью $p \geq 0,95$.

Для таких неустойчивых систем можно использовать расчет параметров КА выборок (у нас ТМГ) для одного испытуемого в неизменном гомеостазе. В этом случае можно регистрировать различия между двумя разными гомеостазисами G_1 и G_2 . Статистика при этом демонстрирует хаос статистических функций распределения $f(x_i)$ при неизменном гомеостазе, а параметры КА состояния НМС

различаются. В целом, методы ТХС более продуктивны, чем традиционная статистика в описании организации движений.

Литература / References

1. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56 / Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fi-zike i teorii khaosa-samoorganizatsii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.
2. Еськов В.М. Компарментно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС). Самара: изд-во НТЦ, 2003. 20 с. / Es'kov VM. The compartmentalized cluster approach in research of biological dynamic systems (BDS). Samara: izd-vo NTC; 2003. Russian.
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. №1. С. 15–18 / Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrokhaoiticheskogo povedeniya biosistem [Fundamentals of bioinformatic analysis of the dynamics microheating behavior of biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:15-8. Russian.
4. Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В., Афаневич К.А. Математическая проблема выбора однородной группы в биомеханике // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 3. С. 94–101 / Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV, Afanevich KA. Mathematical problem of choosing a homogeneous group in biomechanics. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;3:94-101. Russian.
5. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компарментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14 / Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YuM, Khadartsev AA. Concept of standard and pathology in the phase state space from the positions of the compartmentno-cluster approach. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.
6. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с. / Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venetseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsoгоеv AS, Borisova ON, Kupeeв VG, Mel'nikov AKh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: ООО RIF «INFRA»; 2008. Russian.
7. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова-Зинченко опровергает представ-

ления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем - complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 34–43. DOI: 10.12737/20422 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Es'kov VV. The effect of Eskova-Zinchenko refutes the ideas of I.R. Prigogine, J.A. Wheeler and M. Gell-Mann on the deterministic chaos of biosystems - complexity. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;2:34-43. DOI: 10.12737/20422. Russian.

8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа-Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisani khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigogine theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.

9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Поскина Т.Ю. Эффект Н.А. Бернштейна в оценке параметров тремора при различных акустических воздействиях // Национальный психологический журнал. 2015. № 4. С. 66–73. / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Poskina TYu. The effect of NA Bernstein in the evaluation of tremor parameters for different acoustic effects. Natsional'nyy psikhologicheskii zhurnal. 2015;4:66-73. Russian.

10. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. №. 1. С. 3–17 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ey paradigmy v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

11. Еськов В.М., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №1. С. 158–167. DOI: 12737/25253 / Es'kov VM, Filatova OE, Poluhin VV. The problem of choice of abstractions in the application of Biophysics in medicine. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2017;1:158-67. DOI: 12737/25253. Russian.

12. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикина О.И. Нейроэмульсиферы при идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. № 5. С. 57–64 / Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neuroemulsifiers for identification of order parameters in human ecology. Ekologiya cheloveka. 2015;5:57-64. Russian.

13. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения человекомерных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 330–331 / Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Fraktalnaya dynamics of the behavior of the chelovekomernykh systems. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):330-1. Russian.

14. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. № 8. С. 36–43 / Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Circadian rhythms indicators of cardiorespiratory system and the biological age of the person. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.

15. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Еськов В.В. Понятие эволюции Гленсдорфа-Пригожина и проблема гомеоста-

тического регулирования в психофизиологии // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2016. № 1. С. 3–24 / Zinchenko YuP, Es'kov VM, Es'kov VV. Concept of the evolution of Glensdorfa- Prigogine and the problem of homeostatic regulation in psychophysiology. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2016;1:3-24. Russian.

16. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136 с. / Isaeva NM, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Kod Fibonachchi i «zolotoe sechenie» v eksperimental'noy patofiziologii i elektromagnitobiologii: Monografiya. Pod redaktsiyey T.I. Subbotinoy i A.A. Yashina [Fibonacci code and the Golden section in experimental pathophysiology and electromagnetobiology: Monograph. Under the editorship of T. I. Subbotina, and A. A. Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

17. Филатова О.Е., Горбунов С.В., Щипицын К.П., Гумарова О.А., Королев Ю.Ю. Понятие однородности для экспериментальных групп в биомеханике // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 3. С. 26–33 / Filatova OE, Gorbunov SV, Shchipitsin KP, Gumarova OA, Korolev YuYu. The concept of homogeneity for experimental groups in biomechanics. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;3:26-33. Russian.

18. 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. 87–93 / Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Fudin NA, Kozhemov AA. Printsipy trenirovki sportsmenov na osnove teorii khaosa i samoorganizatsii. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;9:87-93. Russian.

19. 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. Т. 5, № 10. С. 602–607 / 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.

20. Eskov V.M., Filatova O.E., Ivashenko V.P. Computer identification of compartmental neuron circuits // Measurement Techniques. 1994. Vol. 37(8). P. 967 / Eskov VM, Filatova OE, Ivashenko VP. Computer identification of compartmental neuron circuits. Measurement Techniques. 1994;37(8):967.

21. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems // Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013. Vol. 3(2). P. 67–74 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013;3(2):67-74.

22. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatova D.U. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013. Vol. 6(6). P. 847–853 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE, Filatova DU. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical

treatment. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2013;6(6):847-53.

25. Eskov V.V., Pyatin V.F., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Heuristic work of the brain and artificial neural networks // *Biophysics*. 2019. Vol. 64, No. 2. P. 125–130 / Eskov VV, Pyatin VF, Eskov VV, Ilyashenko LK. Heuristic work of the brain and artificial neural networks. *Biophysics*. 2019;64(2):125-30.

24. Eskov V.V., Filatova D.Yu., Ilyashenko L.K., Vochmina Yu.V. Classification of Uncertainties in Modeling of Complex Biological Systems // *Moscow University Physics Bulletin*. 2019. Vol. 74, No. 1. P. 57–63 / Eskov VV, Filatova DYu, Ilyashenko LK, Vochmina YuV. Classification of Uncertainties in Modeling of Complex Biological Systems. *Moscow University Physics Bulletin*. 2019;74(1):57-63.

25. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Makeeva S.V. Psychophysiological parameters of students before and after translatititude travels // *Human Ecology*. 2019. № 4. P. 18–24 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Makeeva SV. Psychophysiological parameters of students before and after translatititude travels. *Human Ecology*. 2019;4:18-24.

26. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // *Integrative Medicine International*. 2017. Vol. 4 (1-2). P. 57–65 / Khadartsev AA,

Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. *Integrative Medicine International*. 2017;4(1-2):57-65.

27. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Filatova O.E. Measuring Order Parameters Based on Neural Network Technologies // *Measurement Techniques*. 2015. Vol. 58(4). P. 462–466 / Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenko TV, Filatova OE. Measuring Order Parameters Based on Neural Network Technologies. *Measurement Techniques*. 2015;58(4):462-6.

28. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Filatova O.E. Medical and biological measurements: Measuring order parameters based on neural network technologies // *Measurement Techniques*. 2015. Vol. 58(4). P. 65–68 / Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenko TV, Filatova OE. Medical and biological measurements: Measuring order parameters based on neural network technologies. *Measurement Techniques*. 2015;58(4):65-8.

29. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017. Vol. 164 (2). P. 115–117 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;164(2):115-7.

Библиографическая ссылка:

Ивахно Н.В., Гумарова О.А., Лупынина Е.Ю., Воробей О.А., Афаневич И.А. Оценка параметров треморограмм с позиций теории хаоса-самоорганизации // *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. №3. С. 117–121. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16509.

Bibliographic reference:

Ivahno NV, Gumarova OA, Lupynina EYu, Vorobey OA, Afanevich IA. Otsenka parametrov tremorogramm s pozitsiy teorii khaosa-samoorganizatsii [Assessment of the tremorogramm parameters from positions of the theory of chaos-self-organization]. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;3:117-121. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16509. Russian.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РЕГИСТРИРУЕМЫХ ВЫБОРОК НА ОДНОРОДНОСТЬ

Н.В. ИВАХНО*, Д.В. ГОРБУНОВ**, К.А. АФАНЕВИЧ**, В.В. ** И.А. АФАНЕВИЧ**

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия

**БГУ «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Во многих научных работах употребляется термин однородность, но конкретное определение, что это строго обозначает, в литературе отсутствует. Этот термин до сих пор не определен и, тем более, нет строго математического аппарата в оценке выборок на однородность. В настоящем исследовании демонстрируется реальное существование проблемы однородности или не однородности получаемых выборок как от одного испытуемого в режиме многократных повторов регистрации параметров, так и для группы испытуемых. Существенно, что проверить однородность выборок необходимо как для групп испытуемых, так и для одного испытуемого в режиме повторений. В работе представляется математический аппарат в рамках теории хаоса-самоорганизации, который решает описываемую проблему формирования однородных выборок. Реальное существование глобальной проблемы однородности параметров функциональных систем организма демонстрируется на примере из биомеханики. Установлено, что однородность присутствует на уровне формирования выборок полученных от одного и того человека (регистрация параметров производится путем многократной регистрации параметров подряд). Дается оценка квазиаттракторов и положения их центров для разных выборок.

Ключевые слова: теория хаоса-самоорганизация, однородность, квазиаттрактор.

NEW METHODS OF SAMPLES ESTIMATION ON HOMOGENEITY

N.V. IVAKHNO*, D.V. GORBUNOV**, K.A. AFANEVICH**, V.V. KHAKIMOVA**, I.A. AFANEVICH**

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

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

Abstract. In many scientific papers the term homogeneity is used, but the specific definition of what it strictly means is absent in the literature. This term has not yet been defined and, moreover, there is no strictly mathematical apparatus in evaluating samples for homogeneity. This study demonstrates the real existence of the problem of homogeneity or non-homogeneity of the resulting samples from one subject in the mode of multiple repetitions of registration parameters, and for a group of subjects. It is essential that it is necessary to check the homogeneity of the samples for both the test groups and for one test subject in the repetition mode. The paper presents a mathematical apparatus in the framework of the theory of chaos-self-organization, which solves the described problem of the formation of homogeneous samples. The real existence of the global problem of the homogeneity of the parameters of the functional systems of the body is demonstrated by an example from biomechanics. It is established that homogeneity is present at the level of formation of samples received from the same person (parameters are registered by repeated registration of parameters in a row). An assessment of quasi-attractors and the position of their centers for different samples are given.

Keywords: theory chaos and self-organization, homogeneity, quasi-attractor.

Введения. В современной биомедицине и биофизике уделяется мало внимания проблеме однородности. В различных источниках говорится о том, что полученные выборки должны быть однородными, но нигде нет конкретного определения для этого термина (что математически означает «выборки должны быть однородными»). Очевидно, что потеря однородности сразу делает невозможным образование группы испытуемых. Более того, до сих пор не разработан механизм оценки выборок на однородность с использованием математического аппарата для объективной оценки однородности выборок. В этой связи, сейчас можно говорить о неоднозначности полученных результатов, любых данных в биологических исследованиях в области естествознания (биологии, медицины, экологии и т.д.). Если полученные данные не подвергались проверке на однородность (а хороших методов проверки нет), то в этом случае остается только надеяться на гипотезу о том, что полученные пара-

метры были действительно однородными [1-9]. Такой подход в научном сообществе недопустим, но он сейчас широко практикуется. Научные журналы даже не требуют проверки на однородность выборок, которые авторы получают в исследованиях.

В связи с вышеизложенным, в настоящей работе предлагается механизм оценки выборок на однородность в рамках теории хаоса-самоорганизации (ТХС). Ранее, в ряде научных публикаций [1-4,17-20] было доказано, что расчет площадей S квазиаттракторов (КА) помогает установить различия при изменении гомеостаза испытуемых (например, изменение параметров треморограмм (ТМГ) в спокойном состоянии и при удержании груза) [10-19]. Сейчас же доказывается, что с помощью расчета параметров КА можно установить, однородны или неоднородны получаемые выборки на примере из биомеханики. Для этого предлагается использовать расчет ограниченных областей КА на фазовой

плоскости, а так же координаты их центров. Именно эти параметры КА могут позволить объективно оценивать выборки на однородность [20-26].

Следует отметить, что выборки считаются однородными тогда и только тогда когда координаты центра любого КА не выходят за пределы ограниченной области любого другого КА.

Таблица 1

Матрица парных сравнений выборок треморограмм испытуемого ГДВ, не проходящих проверку на однородность, использовался критерий Вилкоксона (число совпадений $k=3$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12
4	0,00	0,00	0,00		0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,01		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,30	0,02	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00		0,01	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,01	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Таблица 2

Матрица парных сравнений однородных (с позиции ТХС) выборок треморограмм испытуемого ГДВ, использовался критерий Вилкоксона (число совпадений $k=14$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69	0,00	0,00	0,00	0,41
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,34	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,95	0,00	0,01	0,15	0,00	0,00	0,20
4	0,00	0,00	0,00		0,01	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,01		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,61	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,08	0,00	0,06	0,00	0,00		0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,95	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,30	0,02	0,00	0,00	0,01
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,61	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,33	0,01	0,00
11	0,69	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00		0,01	0,00	0,00	0,21
12	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,01	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,00		0,02	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,02		0,00
15	0,41	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	

Неоднородность выборок одного испытуемого. В рамках настоящего исследования были получены выборки NVU от одного испытуемого в режиме многократных повторов регистрации. Далее для получаемых выборок строились матрицы парных сравнений [8-15]. В результате было установ-

лено, что число k пар совпадений очень мало $\langle k \rangle \approx 4,9$ (3-7% от общего числа пар). Пример такой матрицы парных сравнений для выборок не проходящих проверки на однородность представлен в табл. 1.

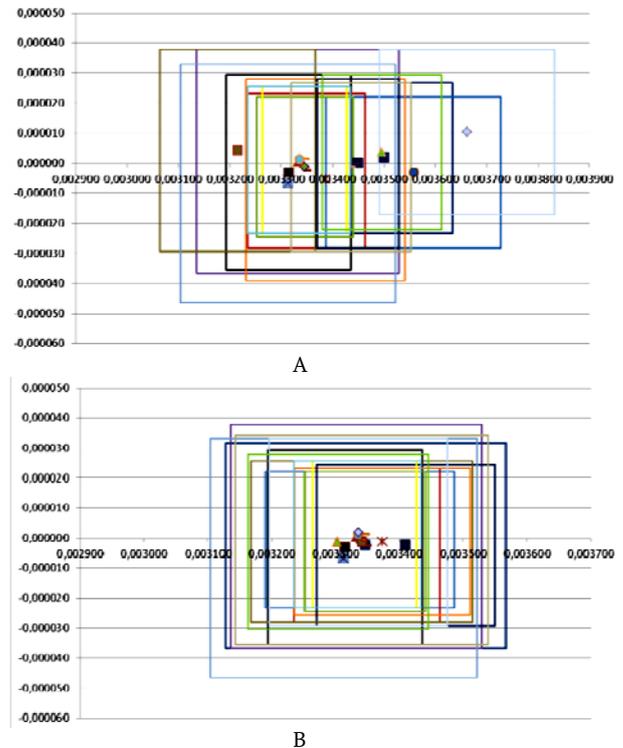


Рис. Суперпозиция ограниченных областей и их центров квазиаттракторов для треморограмм испытуемого: А – неоднородных выборок; В – однородных выборок

Была произведена проверка на однородность выборок в рамках нового подхода ТХС [2-8]. Для наглядности на рис. А представлены фазовые портреты 15-ти выборок на одной фазовой плоскости (по этим же выборкам была построена матрица, представленная в табл. 1). Как видно из этого рисунка часть выборок не удовлетворяют условию успешного отнесения выборок к однородным, т.к. координаты центров их квазиаттракторов выходят за пределы других КА. В этой связи неоднородные выборки были заменены на другие (полученные в рамках одного эксперимента). Вследствие таких манипуляций были получены новые 15-ть уже однородных (с позиции ТХС) выборок, которые представлены на рис. В. Следует отметить, что при многократных повторах регистрации параметров было получено в одном эксперименте не менее 30 выборок.

Это однозначно связано с тем, что изначально предполагалось получение неоднородных выборок и вследствие чего могла потребоваться замена неоднородных выборок. Изначальное предположение того, что выборки могут быть неоднородными, следовало из доказанной ранее хаотической изменчивости функций распределения $f(x)$. Очевидно, что и

статистика (табл. 1) тоже доказывает возможность неоднородности выборок ТМГ одного и того же испытуемого в его неизменном гомеостазе.

Объективные различия результатов однородных и неоднородных выборок. После проверки всех выборок на однородность снова строились матрицы парных сравнений. Ожидания того, что результаты получатся несколько другими, подтвердились. Действительно, при построении матриц парных сравнений для уже однородных с позиции ТХС выборок число k пар совпадений несколько возросло (в среднем в 2 раза). Для примера представляется табл. 2. Из нее видно, что число пар выборок, которые имеют одну, общую генеральную совокупность, $k=14$, а для 15-ти таких матриц $\langle k \rangle \approx 10,8$ (в процентном отношении 8-13% от общего числа всевозможных пар).

Заключение. Представлено два типа оценки однородности выборок: в рамках расчета матриц парных сравнений выборок (табл. 1, 2) и с позиций новой ТХС [2-9]. Динамика поведения выборок и изменение результатов в зависимости от критериев однородности выборок проявилась уже на уровне одного человека при регистрации параметров в режиме многократных повторов подряд. Это свидетельствует о наличии особого хаоса в функциональных системах организма (в нашем случае на уровне нервно-мышечной системы). Таким образом, если один человек не может устойчиво продемонстрировать однородность регистрируемых выборок при многократных повторах измерений треморограмм, то группы людей, который объединены по формальным признакам тем более не смогут продемонстрировать однородность. В этой связи нами предлагается использовать расчет параметров квазиаттракторов в рамках теории хаоса-самоорганизации. Установление однородности или неоднородности получаемых выборок производится в этом случае по оценке координат центров квазиаттракторов и их нахождение внутри всех КА из данной группы выборок. В любом случае статистика не может показывать однородность выборок (т.е. выборки из разных генеральных совокупностей).

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ
мол_а 18-37-00113*

Литература / References

1. Белощенко Д.В., Горбунов Д.В., Башкатова Ю.В., Мороз О.А. Матрицы парных сравнений выборок в оценке параметров систем третьего типа – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 40–47 / Beloshchenko DV, Gorbunov DV, Bashkatova YuV, Moroz OA. Matritsy parnykh sravneniy vyborok v otsenke parametrov sistem tret'ego tipa – complexity [Matrices of paired comparisons of samples in estimation of parameters of systems of the third type-complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:40-7. Russian.
2. Белощенко Д.В., Курманов И.Г., Самсонов И.Н., Чертищев А.А. Оценка параметров электромиограмм в

условиях стресс-реакции // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 5–13. DOI: 10.12737/article_5aaa6efd4225c4.47888817 / Beloshchenko DV, Kurmanov IG, Samsonov IN, Chertishchev AA. Ocenka parametrov ehlektromio-gramm v usloviyah stress-reakcii [Estimation of parameters of the EMG in terms of the stress-response]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:5-13. DOI: 10.12737/article_5aaa6efd4225c4.47888817. Russian.

3. Буданов В.Г., Еськов В.М. Постнеклассика и третья парадигма естествознания. // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 53–61 / Budanov VG, Es'kov VM. Postneklassika i tret'ya paradigma estestvoznaniya [Postnon-classics and the third paradigm of natural science]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:53-61. Russian.

4. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56 / Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fi-zike i teorii khaosa-samoorganizatsii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.

5. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14 / Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YuM, Khadartsev AA. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasterного podkhoda [Concept of standard and pathology in the phase state space from the positions of the kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.

6. Еськов В.М., Назин А.Г., Русак С.Н., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Системный анализ и синтез влияния динамики климато-экологических факторов на заболеваемость населения Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 26–29 / Es'kov VM, Nazin AG, Rusak SN, Filatova OE, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz i sintez vliyaniya dinamiki klima-to-ekologicheskikh faktorov na zaboлеваe-most' naseleniya Severa RF. Vestnik no-vykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):26-9. Russian.

7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения чело-комерных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 330–331 / Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Fraktal'naya dinamika povedeniya chelovekomernykh sistem [Fraktalnaya dynamics of the behavior of the chelovekomernykh systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):330-1. Russian.

8. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 15–18 / Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrohaoticheskogo povedeniya biosistem [Fundamentals of bioinformatic analysis of the dynamics microheating behavior of biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:15-8. Russian.

9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная

медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 25–28 / Es'kov VM, Khadartsev AA, Kamenev LI. Novye bioinformatsionnye podkhody v razvitií meditsiny s pozitsiyí tret'eyú paradigmy (personifitsirovannaya meditsina – realizatsiya zakonov tret'eyú paradigmy v meditsine) [New bioinformatic approaches in the development of medicine from the standpoint of the third paradigm (personalized medicine-implementation of the laws of the third paradigm in medicine)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;3:25-8. Russian.

10. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа – Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. №5. С. 27–32 / Es'kov VM, Zinchenko YUP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa – Prigozhina v opisanií khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [Theorem Glensdorf – Prigogine in the description of chaotic dynamics of tremor during cold stress]. ENkologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.

11. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. № 1. С. 3–17 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'eyú paradigmy v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

12. Еськов В.М., Мирошниченко И.В., Мнацакян Ю.В., Журавлева А.Н. Проблема устойчивости гомеостатического регулирования функциональных систем организма. // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 73–87 / Es'kov VM, Miroshnichenko IV, Mnatsakanyan YuV, Zhuravleva AN. Problema ustoychivosti gomeostaticheskogo regulirovaniya funktsio-nal'nykh sistem organizma [The problem of stability of homeostatic regulation of functional systems of an organism]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:73-87. Russian.

13. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Филатов М.А., Григорьева С.В. Психология эвристики и модели эвристической деятельности мозга // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 3. С. 73–84 / Zinchenko YuP, Es'kov VM, Filatov MA, Grigor'eva SV. Psikhologiya evristiki i modeli evristicheskoy deyatel'nosti mozga [Psychology of heuristics and models of heuristic brain activity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;3:73-84. Russian.

14. Киричук В.Ф., Филатов М.А., Григорьева С.В., Мельникова Е.Г., Тагирова Е.Д. Квантово-механический подход в изучении сознания // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 5–15 / Kirichuk VF, Filatov MA, Grigor'eva SV, Mel'nikova EG, Tagirova ED. Kvantovomekhanicheskiy podkhod v izuchenii soznaniya [Quantum mechanical approach in the study of consciousness]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:5-15. Russian.

15. Прохоров С.А., Белошченко Д.В., Шейдер А.Д., Горбунова М.Н. Методы теории хаоса-самоорганизации в оценке параметров систем третьего типа-complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 2. С. 32–41 / Prohorov SA, Beloshchenko DV, SHEjder AD, Gorbunova MN. Metody teorii haosa-samoorganizacii v ocenke parametrov sistem tret'ego tipa-complexity [Methods of chaos theory-self-organization in the evaluation of the parameters of the

third type of systems-complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;2:32-41. Russian.

16. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Иванова Н.В., Хакимова В.В., Тагирова Е.Д. Работа нейросетей мозга и их моделей в режиме системного синтеза // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 88–95 / Pyatin VF, Es'kov VV, Ivanova NV, Khakimova VV, Tagirova ED. Rabota neyrosetey mozga i ikh modeley v rezhime sistemnogo sinteza [Operation of brain neural networks and their models in the mode of system synthesis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:88-95. Russian.

17. Тутельян В.А., Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Еськов В.М., Кидалов В.Н., Карташова Н.М., Наумова Э.М., Фудин Н.А., Чуб С.Г., Якушина Г.Н., Олейникова М.М., Валентинов Б.Г., Митрофанов И.В. Теория и практика восстановительной медицины: Монография / Под ред. В.А. Тутельяна. Тула: Тульский полиграфист Москва: Российская академия медицинских наук, 2004. Т. I. 248 с. / Tutel'yan VA, Khadartsev AA, Zilov VG, Es'kov VM, Kidalov VN, Kartashova NM, Naumova EM, Fudin NA, Chub SG, Yakushina GN, Oleynikova MM, Valentinov BG, Mitrofanov IV. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny: Monografiya. Pod red. V.A. Tutel'yana [Theory and practice of restorative medicine: Monograph. Edited by V. A. Tutelyan]. Tula: Tul'skiy poligrafist Moscow: Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk; 2004. Vol. I. Russian.

18. Филатова О.Е., Горбунов С.В., Щипицин К.П., Гумарова О.А., Королев Ю.Ю. Понятие однородности для экспериментальных групп в биомеханике // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 3. С. 26–33 / Filatova OE, Gorbunov SV, Shchipitsin KP, Gumarova OA, Korolev YuYu. Ponyatie odnorodnosti dlya eksperimental'nykh grupp v biomekhanike [The concept of homogeneity for experimental groups in biomechanics]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;3:26-33. Russian.

19. Филатова О.Е., Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Винокуров Б.Л., Морозов В.Н., Кидалов В.Н., Гонtarev С.Н., Хадарцева К.А., Цогоев А.С., Наумова Э.М., Крюкова С.В., Митрофанов И.В., Валентинов Б.Г., Седова О.А. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонtareва, В.М. Еськова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. Т. I. 298 с. / Filatova OE, Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VM, Vinokurov BL, Morozov VN, Kidalov VN, Gontarev SN, Khadartseva KA, Tsogoev AS, Naumova EM, Kryukova SV, Mitrofanov IV, Valentinov BG, Sedova OA. Vosstanovitel'naya meditsina: Monografiya. Pod red. A.A. Khadartseva, S.N. Gontareva, V.M. Es'kova [Restorative medicine: Monograph. Edited by A. A. Khadartsev, S. N. Gontarev, V. M. Eskov]. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2010. Vol. I. Russian.

20. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонtarev 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. / Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya / Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

21. 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. 87–93 / Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Fudin NA, Kozhemov AA. Printsipy trenirovki sportsmenov na osnove teorii khaosa i samoorganizatsii. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;9:87-93. Russian.

22. Яхно В.Г., Горбунов Д.В., Булатов И.Б., Горбунов С.В. Термодинамика неравновесных систем И.Р. Пригожина в оценке параметров электромиограмм // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 71–79. DOI: 10.12737/article_5aaa71fb4ef8f9.94011446 / Yakhno VG, Gorbunov DV, Bulatov IB, Gorbu-nov SV. Termodinamika neravnovesnykh sistem I.R. Prigozhina v ocenke parametrov ehlektromiogramm [The thermodynamics of nonequilibrium systems, Prigogine I. R. in the estimation of the parameters of EMG]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:71-9. DOI: 10.12737/article_5aaa71fb4ef8f9.94011446. Russian.

23. 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. Т. 5, № 10. С. 602–607 / 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.

24. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems // Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013. Т. 3, № 2. С. 67–74 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013;3(2):67-74.

25. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatova D.U. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013. Т. 6, № 6. С. 847–853 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE, Filatova DU. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013;6(6):847-53.

26. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative Medicine International. 2017. Т. 4, № 1-2. С. 57–65 / Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative Medicine International. 2017;4(1-2):57-65.

Библиографическая ссылка:

Ивахно Н.В., Горбунов Д.В., Афаневич К.А., Хакимова В.В., Афаневич И.А. Новые методы оценки регистрируемых выборок на однородность // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 122–126. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16510.

Bibliographic reference:

Ivakhno NV, Gorbunov DV, Afanevich KA, Khakimova VV, Afanevich IA. Novye metody otsenki registriruemykh vyborok na odnorodnost' [New methods of samples estimation on homogeneity]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:122-126. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16510. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

ЛИЧНОСТЬ В ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ – ДАНИЛЯК ИННА ГРИГОРЬЕВНА

А.А. ХАДАРЦЕВ

Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, Тула, 30012, Россия

PERSONALITY IN THE HISTORY OF MEDICINE - DANILYAK INNA GRIGOR'EVNA

A.A. KHADARTSEV

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 30012, Russia



Многие известные корифеи отечественной медицины, академики, в свое время вынесенные волнами истории на вершину медицинского Олимпа, и после ухода в мир иной продолжают получать охапки воспоминаний от благодарных коллег

и пациентов, их имена не покидают сайтов Интернета, страниц энциклопедий и медицинских журналов. И это – заслуженная память, которая формирует новые поколения врачей, обеспечивая преемственность поколений.

Но были также труженики медицинской науки и практики, всю свою жизнь посвятившие воспитанию молодежи, совершенствованию клинической медицины, известные широкому кругу коллег на бескрайних просторах Советского Союза и за его пределами, но из-за отсутствия государственных наград и регалий – незаслуженно забытые потомками. К таким клиницистам, ярким представителям медицинской науки, относится доктор медицинских наук, профессор, интернист и пульмонолог, мудрый врач – Инна Григорьевна Даниляк.

Ее педагогическая и клиническая деятельность начиналась на кафедре госпитальной терапии Первого лечебного факультета 1 МОЛМИ под руководством А.С. Логинова (в последствии – академика), затем в клинике госпитальной терапии, руководимой академиком А.Л. Мясниковым, где ей посчастливилось стать на многие годы верной ученицей второго профессора клиники Б.Б. Когана, вплоть до его смерти. Клиническим ординатором она работала в течение 2 лет в больнице «Медсантруд» с профессором А.В. Сучковым, принимала участие в создании

гормональной лаборатории при Госпитальной терапевтической клинике под руководством профессора В.В. Меньшикова [4]. В 1962 г. Инна Григорьевна защитила кандидатскую диссертацию, основанную на исследованиях 17-кетостероидов при бронхиальной астме – «Лечение бронхиальной астмы АКГТ и кортикостероидами и некоторые показатели функции коры надпочечников при этом заболевании» [2]. Затем она многие годы работала под руководством известного профессора, к тому времени – руководителя клиники В.С. Смоленского.

Скромная и требовательная к себе, будучи уже весьма авторитетной величиной в клинической медицине, Инна Григорьевна только в 1983 г., в возрасте 52 лет, защитила докторскую диссертацию на тему «Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой» [1].

Неоценим ее вклад в развитие отечественной пульмонологии. Она еще в 1973 г. участвовала в создании пульмонологической секции Московского городского научного общества терапевтов. Затем многие годы совместно с академиком А.Г. Чучалиным находилась в лидирующей группе российских терапевтов-пульмонологов, создававших Всероссийское научное общество пульмонологов, была членом Оргкомитетов по организации Всероссийских пульмонологических конференций в различных городах страны (Саратове, Туле, Челябинске, Красноярске и др.), постоянно участвовала в работе Европейского респираторного общества, диссертационного совета при Институте пульмонологии Министерства здравоохранения РФ, журнала «Пульмонология» [3].

Будучи яркой фигурой московской пульмонологической школы, она тесно сотрудничала с учеными ленинградской (затем Санкт-Петербургской) школы – академиком Н.В. Путовым, чл.-корр. Г.Б. Федосеевым, проф. Кокосовым А.Н., проф. Ильковичем М.М., проф. Трофимовым В.И., с руководителями регио-

нальных терапевтических и пульмонологических научных школ.

Память о таких людях, как И.Г. Даниляк, казалось бы, должна поддерживаться коллегами, родными, благодарными пациентами. К сожалению, после ее смерти в 2005 году, в научной литературе нельзя найти ни одного упоминания о ней, кроме добрых слов в литературно-художественных воспоминаниях саратовского профессора М.М. Кириллова, многие годы знавшего Инну Григорьевну и сотрудничавшего с ней по различным вопросам развития отечественной терапии и пульмонологии.

Настоящая публикация не приурочена ни к одной дате. Она просто должна помочь всем нам оглянуться и в прошлое, и вокруг себя сегодня. О прошлом – вспомнить и постараться рассказать. О настоящем – не стесняться говорить вслух, чтобы деяния наших коллег были общим достоянием. Чтобы врачи-подвижники, такие как И.Г. Даниляк, всегда были ярким примером для молодого поколения врачей.

Вечная память Инне Григорьевне от имени всего врачебного сообщества – ее коллег и друзей!

Литература / References

1. Даниляк И.Г. Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой: автореферат дис. ... д.м.н. М.: MMI им. И.М. Сеченова МЗ СССР, 1983. 29 с. / Danilyak IG. Sovremennaya farmakoterapiya bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Modern pharmacotherapy of patients with bronchial asthma] [dissertation]. Moscow: MMI im. I.M. Sechenova MZ SSSR; 1983. Russian.

2. Даниляк И.Г. Лечение бронхиальной астмы АКГТ и кортикостероидами и некоторые показатели функции коры надпочечников при этом заболевании: автореферат дис.... к.м.н. Рязань: Рязанский медицинский институт им. И.П. Павлова, 1962. 13 с. / Danilyak IG. Lechenie bronkhial'noy astmy AKTG i kortikosteroidami i nekotorye pokazateli funktsii kory nadpochechnikov pri etom zabolevanii [Treatment of bronchial asthma with ACTH and corticosteroids and some indicators of adrenal cortex function in this disease] [dissertation]. Ryazan': Ryazanskiy meditsinskiy institut im. I.P. Pavlova; 1962. Russian.

3. Дидковский Н.А. Памяти Инны Григорьевны Даниляк // Врач. 2005. №10. С. 76 / Didkovskiy NA. Pamyati Inny Grigor'evny Danilyak [Memory Inna Grigorievna Danilak]. Vrach. 2005;10:76. Russian.

4. Сучков А.В. Памяти Инны Григорьевны Даниляк // Клиническая геронтология. 2005. №7. С. 75–76 / Suchkov AV. Pamyati Inny Grigor'evny Danilyak [Memory Inna Grigorievna Danilak]. Klinicheskaya gerontologiya. 2005;7:75-6. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадартцев А.А. Личность в истории медицины – Даниляк Инна Григорьевна // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 127–128.

Bibliographic reference:

Khadartsev AA. Lichnost' v istorii meditsiny – Danilyak Inna Grigor'evna [Personality in the history of medicine - danilyak inna grigor'evna]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:127-128. Russian.

Представляем членов редакционной коллегии



СУХИХ ГЕННАДИЙ ТИХОНОВИЧ
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Родился в Оренбурге, в 1974 году с отличием окончил Оренбургский государственный медицинский институт. После окончания аспирантуры работал ассистентом кафедры, старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией Оренбургского государственного медицинского института. В 1985 году защитил докторскую диссертацию.

Более 30 лет жизни Г.Т. Сухих связаны с Центром.

С 1986 года руководил лабораторией клинической иммунологии, получив в 1993 году звание профессора. В 1997 году избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2005 году – академиком РАМН. С 2013 года является академиком РАН.

В марте 2007 года Сухих Г.Т. возглавил «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» – федеральное учреждение, определяющее стратегию развития акушерской, гинекологической и неонатальной помощи в Российской Федерации. Под его руководством в Центре осуществляется масштабная модернизация: открыты Федеральный перинатальный и клиничко-диагностический центры, новые отделения и лаборатории, внедряются инновационные технологии в лечении нарушений репродуктивной функции, современные методы молекулярной и клеточной биологии, позволяющие на ранних этапах прогнозировать

и диагностировать развитие патологических состояний при беременности, в родах и в неонатальном периоде.

Научные исследования Сухих Г.Т. затрагивают широкий круг приоритетных направлений современной репродуктивной медицины и биологии. Один из первых в России, Сухих Г.Т. начал исследования по изучению иммунобиологических особенностей различных эмбриональных и фетальных стволовых клеток человека, включая методы их культивирования и длительного хранения. Главной целью этих исследований явилась разработка принципиально новых технологий, направленных на восстановление утраченных функций, стимуляцию регенерации, увеличение продолжительности и качества жизни.

В последние годы научные интересы Г.Т. Сухих охватывают широкий круг проблем организации здравоохранения и медицинской науки, перинатальной медицины, репродуктологии, молекулярной биологии. Исследования, выполненные под руководством Г.Т. Сухих в области охраны репродуктивного здоровья населения России, позволяют оптимизировать лечение хронических заболеваний у женщин и мужчин, разработать пути профилактики ранних потерь беременности, выявить роль молекулярных маркеров в прогнозировании осложнений гестационного процесса, определить особенности течения беременности у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией.

Академиком Г.Т. Сухих создана крупная научная школа, представители которой в своих исследованиях стремятся сочетать фундаментальность научных исследований и их клиническую направленность в приоритетных направлениях: акушерство и гинекология, иммунология репродукции, клеточная биология.

Под руководством Сухих Г.Т. выполнены и защищены 70 кандидатских и 18 докторских диссертаций. Он автор более 940 публикаций, в том числе более 300 – за последние пять лет.

За цикл работ «Молекулярно-биологические механизмы бесплодия и невынашивания беременности. Повышение качества репродуктивного здоровья семьи» (2004–2009 гг.) Сухих Г.Т. был отмечен премией РАМН им. В.Ф. Снегирева за лучшую работу в области акушерства и гинекологии.

Сухих Г.Т. – заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, **Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**, член бюро Отделения медицинских наук РАН, член Президиума ВАК при Минобрнауки России, член Экспертного совета Минздрава России по охране материнства и детства и мониторингу смертности матерей и детей, возглавляет Экспертный совет по акушерству и гинекологии РАН, является вице-президентом Российского общества акушеров-гинекологов, главным редактором журналов «Акушерство и гинекология», «Клеточные технологии в биологии и медицине», членом Европейской ассоциации *иммунологии репродукции и развития (EAIR)*.

Сухих Г.Т. – «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», кавалер орденов «За заслуги перед Отечеством» III и IV степеней.

В 2017 году указом Президента Российской Федерации Владимира Владимировича Путина академик РАН, профессор Геннадий Тихонович Сухих награжден Орденом Александра Невского за «большой вклад в развитие здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу».

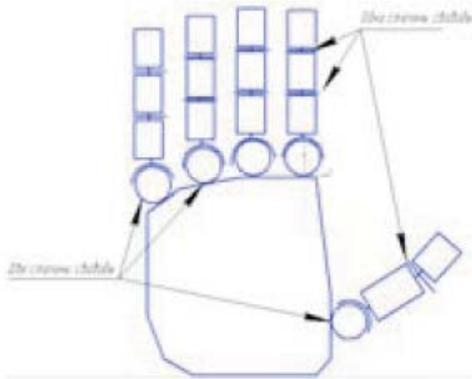


Рис. 1. Упрощенная схема кисти руки

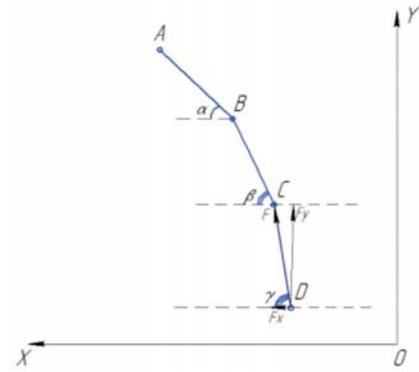


Рис. 2. Расчетная схема для пальца руки



Рис. 3. Номера фаланг пальцев руки

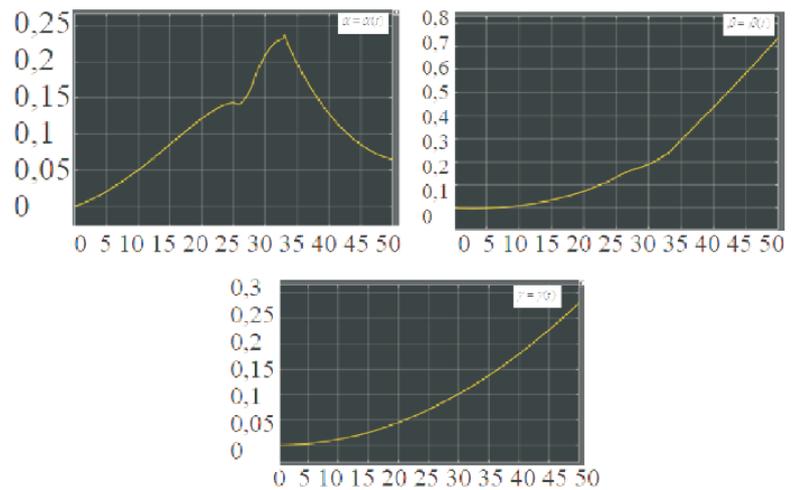


Рис. 4. Изменения углов для указательного пальца

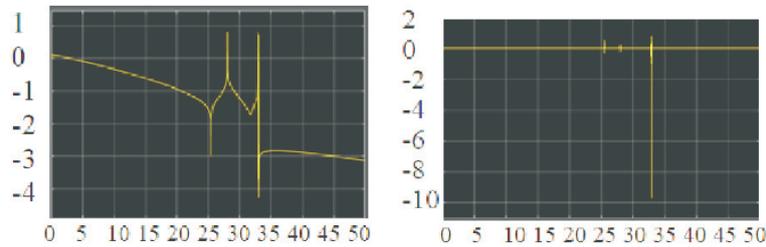


Рис. 5. Скорость (слева) и ускорение (справа) изменения угла альфа указательного пальца

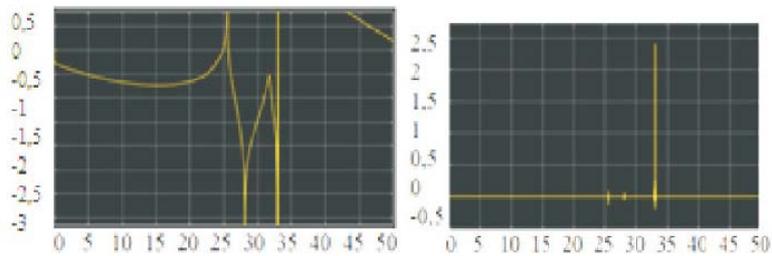


Рис. 6. Скорость (слева) и ускорение (справа) изменения угла бета указательного пальца

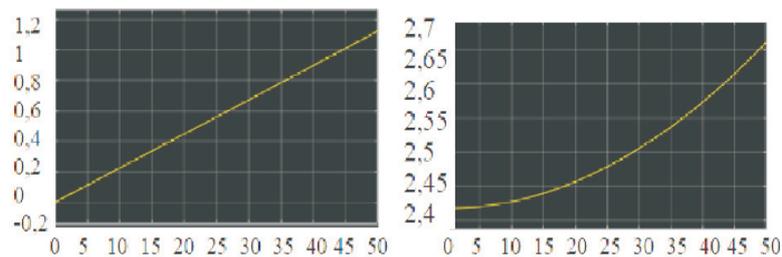


Рис. 7. Скорость (слева) и ускорение (справа) изменения угла гамма указательного пальца