

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№4

*Я направляю
режим больных
им на пользу,
сообразно моим
силам и
разумению,
воздерживаясь от
причинения
какого-либо вреда
или
несправедливости.*

Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >

**НЕТ
COVID-19**

**Декабрь, 2021
December, 2021**



К статье авторов: Шевнин И.А., Рагозин О.Н.
«Взаимосвязи и взаимозависимости компонентов физического развития детей и подростков севера с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани»
(С. 10–14)

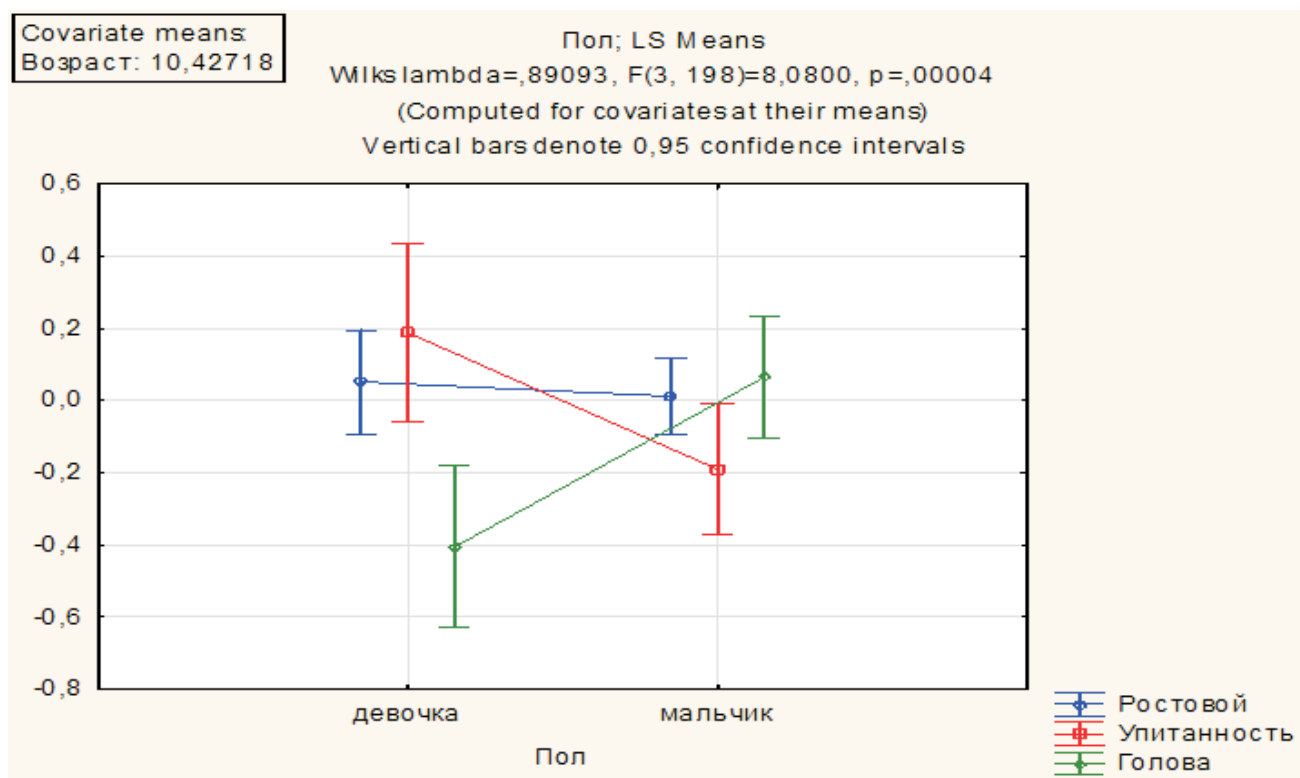


Рис. 1. Межполовые различия факторов, характеризующих физическое развитие (F1 (ростовой), F2 (упитанность), F3 (размеры головы)), у детей с НДСТ

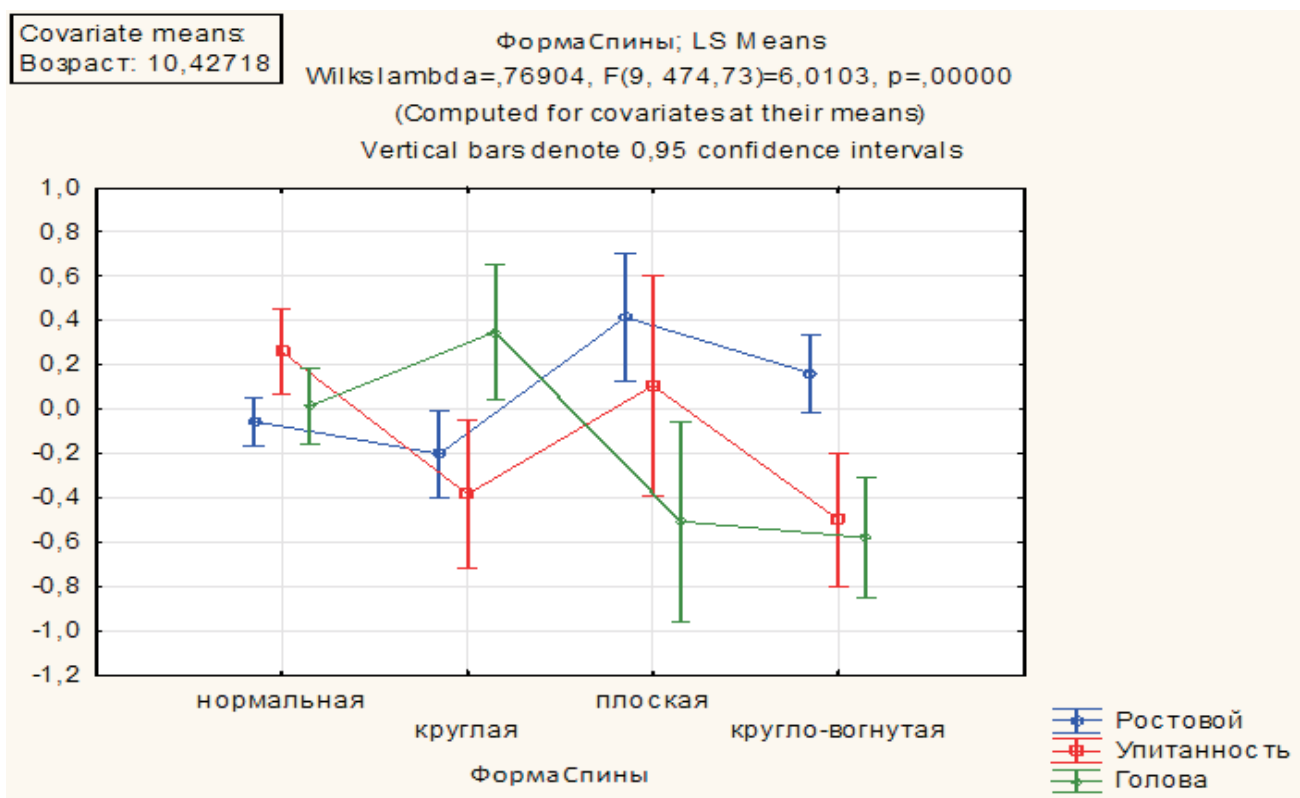


Рис. 2. Компоненты физического развития (F1 (ростовой), F2 (упитанность), F3 (размеры головы)) у детей с НДСТ при различной форме спины

Том 28, № 4, 2021

**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 09.12.2019 г. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2020 – 0,953; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,241, 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 № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,
ТРОО «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, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания.

Главный редактор:

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

Зам. главного редактора:

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

(Сургут);

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

Общественный совет:

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

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

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

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

Tuminsky 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, г. 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.).

Адрес издательства и типографии ТулГУ

300012, г. Тула, пр. Ленина, 95

Подписано в печать 24.12.2021.

Дата выхода в свет 30.12.2021.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000

Заказ 241y

Цена свободная.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург);

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);

Хабаров Сергей Вячеславович – д.м.н., проф., (Тула);

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

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).

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);

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);

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

Taborsky Milosh – PhD (Чехия);

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

Volume 28, № 4, 2021
**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 09.12.2019. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2020 is 0,953; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,241, 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 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); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (USA); 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,
 300012, 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);
 Venetseva 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);
 Kozlyev 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);
 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);
 Khabarov S.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 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).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Zharebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhyan V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
 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);
 Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
 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)

Е.А. Касимова, А.И. Ермолаева. Вегетативно-сосудистые расстройства у больных рассеянным склерозом 6

И.А. Шевнин, О.Н. Рагозин. Взаимосвязи и взаимозависимости компонентов физического развития детей и подростков севера с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани 10

Е.В. Булычева, О.М. Жданова. Психосоциальное благополучие и образ жизни городских и сельских школьников в период дистанционного обучения 15

А.С. Арутюнян, Д.А. Благовестнов, П.А. Ярцев, А.А. Гуляев, В.Д. Левитский, В.Т. Самсонов, Д.М. Яковлева. Лапароскопический доступ в лечении распространенного аппендикулярного перитонита – возможности метода и его безопасность. Рандомизированное клиническое исследование 21

Г.В. Газя, В.В. Еськов, О.Н. Бодин, В.В. Веденеев. Системный анализ параметров сердечно-сосудистой системы мужчин и женщин Югры 26

Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, И.Н. Банин, И.С. Юзефович, Ю.В. Малеев, И.А. Шкурина, В.А. Маслова. Экспериментальное изучение влияния современных порошкообразных гемостатических средств на систему регуляции агрегатного состояния крови с использованием пьезоэлектрической тромбоэластографии 30

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Н.А. Фудин, С.Я. Классина, Е.В. Быкова. Психосоциальное напряжение человека и субъективное восприятие времени 35

А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, Ю.К. Денисенко, Е.Ю. Барабаш, О.В. Переломова. Динамика показателей иммунного статуса при комплексном применении природных веществ алкилглицериновой структуры у больных бронхиальной астмой и ожирением 41

Т.В. Апханова, М.Ю. Герасименко, В.Н. Сергеев, Л.Г. Агасаров, Т.В. Кончугова, Д.Б. Кульчицкая, С.В. Сапелкин. Изучение эффективности программ реабилитации пациентов с липолимфедемой нижних конечностей с использованием талассотерапии 46

К.А. Мирошниченко, Д.И. Поздняков, Т.Г. Ковалева, А.А. Потапова, М.В. Ларский. Новое производное пиримидина, как средство патогенетической коррекции хронической травматической энцефалопатии 55

А.В. Фомина, А. Есимханова. Медико-социальные аспекты формирования профессиональной мотивации студентов в процессе обучения в медицинском вузе (обзор литературы) 59

Б.Г. Валентинов, Г.Д. Сухих, В.В. Платонов, В.А. Дунаев, М.В. Волочаева. Химический состав этанольного экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего) (*Thymus Serpyllum* L., семейство яснотковые – *Lamiaceae*) (сообщение III) 68

В.Г. Соловьев, С.П. Калашникова, Е.Г. Никулина, Л.Г. Никонова, М.А. Гагаро, Д.С. Белкина. Изменение параметров свертывания крови в условиях хронической интоксикации 74

И.Г. Джигоев, Д.М. Кочиева, Д.Т. Берёзова, О.В. Ремизов, А.А. Агамирзаев. Механизм водовыделительной функции почек при экспериментальной эндогенной гиперпролактинемии 78

А.А. Лобанов, И.А. Гришечкина, С.В. Андронов, А.Д. Фесюн, А.П. Рачин, А.И. Попов. Применение санаторно-курортного лечения при бронхиальной астме: эффективность метода и используемые методики 83

А.Б. Мирошников, А.В. Смоленский, О.И. Беличенко, А.В. Тарасов, С.Ю. Золичева, А.Д. Форменов. Использование анаболических андрогенных стероидов в спорте и фитнесе: обновленная информация (обзор литературы) 92

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Н.А. Благосклонов, Б.А. Кобринский. Экспертная система для диагностики наследственных заболеваний 98

**А.В. Макарихин, А.Г. Немков, О.М. Рейт-
блат, Д.Б. Егоров.** Разработка прогностиче-
ской модели наступления инфаркта миокарда
на основе технологий машинного обучения 103

**В.А. Белозеров, Н.А. Кореневский, С.Н. Гри-
горьев, В.В. Аксёнов.** Дифференциальная диа-
гностика очаговой патологии поджелудочной
железы по данным эндоскопической ультрасо-
нографии на основе нечетких математических
моделей 107

**А.З. Гусейнов, О.В. Сертакова, П.В. Гольшко,
М.Н. Дудин.** Значимость телемедицинских тех-
нологии при новой коронавирусной инфекции 113

**В.В. Еськов, Н.В. Ивахно, И.А. Гриценко,
К.Е. Мамина.** Новое понятие системного син-
теза в биомедицине и экологии человека 118

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО XI Всерос-
сийской научно-практической конферен-
ции «БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕНЫХ,
БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ»** 123

РАЗДЕЛ V. ДИСКУССИИ

**М.И. Чубирко, В.П. Косолапов, Ю.М. Чубирко,
Г.В. Сыч.** Современное состояние проблемы ре-
гистрации медицинских изделий и их эксплуа-
тации на территории Российской Федерации 124

CONTENTS

Page

SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

E.A. Kasimova, A.I. Ermolaeva. Vasomotor
disorders in patients with multiple sclerosis 6

I.A. Shevnin, O.N. Ragozin. Interrelation and
interdependence of the components of the phys-
ical development of children and adolescents of
the north with phenotypical manifestations con-
nective tissue dysplasia 10

E.V. Bulycheva, O.M. Zhdanova. Psycho-
emotional well-being and lifestyle of urban and
rural schoolchildren during distance learning 15

**A.S. Arutyunyan, D.A. Blagovestnov,
P.A. Yartsev, A.A. Gulyaev, V.D. Levitsky,
V.T. Samsonov, D.M. Yakovleva.** Laparoscopic
approach in the treatment of widespread appen-
dicular peritonitis - the possibilities of the meth-
od and its safety. Randomized clinical trial 21

**G.V. Gazya, V.V. Eskov, O.N. Bodin,
V.V. Vedeneev.** Cardio-vascular systems param-
eter synthesis analysis of Ugra men and women
groups 26

**E.F. Cherednikov, S.V. Barannikov,
I.N. Banin, I.S. Yuzefovich, Yu.V. Maleev,
I.A. Shkurina, V.A. Maslova.** Experimental
study of the influence of modern powdered he-
mostatic agents on the regulation system of ag-
gregate state of blood using piezoelectric throm-
boelastography 30

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

N.A. Fudin, S.Ya. Klassina, E.V. Bykova. Psy-
choemotional stress of a person and subjective
perception of time 35

**A.A. Uksumenko, M.V. Antonyuk, Yu.K. Den-
isenko, E.Yu. Barabash, O.V. Perelomova.**
Dynamics of immune status indicators in the
complex use of natural substances of the alkyl-
glycerin structure in patients with bronchial
asthma and obesity 41

**T.V. Apkhanova, T.V. Gerasimenko, V.N. Ser-
geev, L.G. Agasarov, T.V. Konchugova,
D.B. Kulchitskaya, S.V. Sapelkin.** Study of the
effectiveness of rehabilitation programs for pa-
tients with lipolymphedema of the lower limbs
using thalassotherapy 46

K.A. Miroshnichenko, D.I. Pozdnyakov, T.G. Kovaleva, A.A. Potapova, M.V. Larskiy. A new pyrimidine derivative as a means of patho- 55
genetic correction of chronic traumatic encephalopathy

A.V. Fomina, A. Yessimkhanova. Medical and social aspects of students' professional motivation in training at a medical university (literature review) 59

B.G. Valentinov, G.D. Sukhikh, V.V. Platonov, V.A. Dunaev, M.V. Volochaeva. Chemical composition of ethanol extract of thyme herb 68
(thymusserpylluml, family clear - lamiaceae) (report III)

V.G. Solovyov, S.P. Kalashnikova, E.G. Nikulina, L.G. Nikonova, M.A. Gagaro, D.S. Belkina. Change of blood coagulation parameters under conditions of chronic intoxication 74

I.G. Dzhioev, D.M. Kochieva, D.T. Berezova, O.V. Remizov, A.A. Agamirzaev. Mechanism of water release function of kidneys endogenic hyperprolactinemia in experiment 78

A.A. Lobanov, I.A. Grishechkina, S.V. Andronov, A.D. Fesyun, A.P. Rachin, A.I. Popov. Health and spa treatment in bronchial asthma: the efficiency of the method and the techniques 83

A.B. Miroshnikov, A.V. Smolensky, O.I. Belichenko, A.V. Tarasov, S.Yu. Zolicheva, A.D. Formenov. The use of anabolic androgenic steroids in sport and fitness: updated information (literature review) 92

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

N.A. Blagosklonov, B.A. Kobrinskii. Expert system for diagnostics of hereditary diseases 98

A.V. Makarichin, A.G. Nemkov, O.M. Reytblat, D.B. Egorov. Development of a predictive model of myocardial infarction based on machine learning technologies 103

Belozerov V.A., N.A. Korenevskij, S.N. Grigorev, V.V. Aksenov. Differential diagnosis of focal pathology of the pancreas according to endoscopic ultrasonography based on fuzzy mathematical models 107

A.Z. Guseinov, O.V. Sertakova, P.V. Golyshko, M.N. Dudin. Importance of telemedicine technologies in new coronavirus infection 113

V.V. Eskov, N.V. Ivakhno, I.A. Gritsenko, K.E. Mamina. New understanding of systems synthesis in biomedicine and human 118

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

INFORMATION LETTER the XI All-Russian Scientific and Practical Conference "BAROTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION OF THE WOUNDED, SICK AND INJURED PERSONS" 123

SECTION V. DISCUSSION

M.I. Chubirko, V.P. Kosolapov, Y.M. Chubirko, G.V. Sych. Current state of the registration problem of medical devices and its use in the territory of the Russian Federation 124

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 616.832-004.2-06:616.839:616.1-07-08

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-6-9

ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Е.А. КАСИМОВА*, А.И. ЕРМОЛАЕВА**

*ООО КДЦ «Медиклиник», ул. Стасова, д. 7Б, г. Пенза, 440071, Россия, e-mail: info@mediclinic.ru

**ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Стасова, д. 8 А, г. Пенза, 440060, Россия, e-mail: info@piuv.ru

Аннотация. По литературным данным от 45 до 97% пациентов имеют признаки дисфункции вегетативной нервной системы. **Целью настоящего исследования** является изучение вегетативно-сосудистых расстройств у больных рассеянным склерозом. **Материалы и методы исследования.** Проводилось изучение вегетативно-сосудистых расстройств у 41 больного с различными формами течения рассеянного склероза. Состав больных по возрасту был от 26 лет до 61 года, средний возраст составил $41,2 \pm 2,46$ лет, из них 30 женщин и 11 мужчин. Длительность заболевания наблюдалась от 1 года до 35 лет. При постановке диагноза использовались международные критерии Мак Дональда от 2017 года. Для выявления вегетативной дисфункции использовались некоторые методы изучения неврологического и вегетативного статуса, такие как определение индекса Кердо и коэффициента Хильдебрандта, кожные вегетативные пробы, исследование висцеральных рефлексов, исследование кожной температуры, изучение когнитивных и психоэмоциональных расстройств. **Результаты и их обсуждение.** У 80,5% выявлены различные нарушения функции тазовых органов. Изучение вегетативного тонуса показало преобладание парасимпатикотонии у больных с длительным течением рассеянного склероза. Выявлены расстройства при проведении кожной термометрии, корреляционная взаимосвязь нарушений терморегуляции и степени выраженности пареза конечности. Выявленные симптомы вегетативной дисфункции нуждаются в дальнейшем изучении и соответствующей коррекции.

Ключевые слова: рассеянный склероз, вегетативно-сосудистые расстройства, вегетативная нервная система.

VASOMOTOR DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Е.А. KASIMOVA*, А.И. ERMOLAEVA**

*Clinical Diagnostic Center “Mediklinik”, Stasov Str., 7B, Penza, 440071, Russia, e-mail: info@mediclinic.ru

**Penza Institute for Advanced Training of Doctors - Federal State Budgetary Educational Institution of Supplementary Professional Education Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Department of Neurology, Stasov Str., 8A, Penza, 440060, Russia, e-mail: info@piuv.ru

Abstract. According to special literature, approximately 45-97% patients show signs of dysfunction of autonomic nervous system. **The research purpose** is to examine vasomotor disorders in patients with multiple sclerosis. **Materials and research methods.** The age group of patients under study included from 26- to 61-year-old, an average age was 41.2 ± 2.46 years, of which 30 were women and 11 were men. The length of the disease observation varied from 1 to 35 years. Diagnosing was based on the international MacDonald criteria dated from 2017. For autonomic dysfunction identification the following methods of neurological and autonomic status investigation were used: the Kerdo index test and the Hildebrandt coefficient measuring, skin autonomic tests, visceral reflexes examination, skin temperature examination, research of cognitive and psycho-emotional disorders. The study of vasomotor disorders in 41 patients with various forms of multiple sclerosis was carried out. **Results and its discussion.** Various dysfunctions of pelvic organs were revealed in 80.5% of patients. The analysis of vegetative tonus showed the predominance of parasympathicotonia in patients with multiple sclerosis of long duration. Disorders were revealed during the skin thermometry as well as correlation between loop of thermal control and severity of limb paresis. The identified symptoms of autonomic dysfunction require further study and appropriate correction.

Keywords: multiple sclerosis, vasomotor disorders, autonomic nervous system.

Введение. В последнее время распространенность *рассеянного склероза* (РС) в мире и в России имеет тенденцию к увеличению, что связано как с истинным увеличением заболеваемости, так и с улучшением диагностики [6].

РС – это хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание аутоиммунной этиологии [7]. Этиология заболевания определяется многими факторами, среди которых наибольшее значение имеют генетическая предрасположенность и воздействие факторов окружающей среды [8]. РС – одна из важнейших

проблем современной неврологии, так как является практически основной неврологической причиной инвалидизации молодого возраста [11]. Клинические проявления связаны с расположением очагов демиелинизации. Они включают зрительные, глазодвигательные нарушения, парезы, расстройства координации, нарушения когнитивных функций, психоэмоциональные расстройства [3]. По литературным данным от 45 до 97% пациентов имеют признаки дисфункции вегетативной нервной системы [12].

По данным различных авторов вегетативно-сосудистые расстройства при РС могут возникать при демиелинизирующем поражении как сегментарного, так и надсегментарного отдела вегетативной нервной системы, ствола головного мозга и спинного мозга [2,9]. Психоэмоциональные расстройства и вегетативная дисфункция тесно связаны, и часто вегетативная дисфункция является следствием психогенных расстройств нервной системы [1]. Эмоциональные расстройства и снижение когнитивных функций существенно влияют на восприятие больными с РС тяжести своего заболевания [4]. Ряд исследователей считают, что не только демиелинизирующий процесс, но и атрофические изменения могут быть причиной развития вегетативной дисфункции [5].

У больного РС нарушение регуляции вегетативной нервной системы может проявляться симптомами, включающими дисфункцию мочевыводящих путей, желудочно-кишечные расстройства, отклонения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушения потоотделения и терморегуляции, сексуальную дисфункцию. Все эти проявления отмечаются не только в период обострения, но и в период ремиссии и влияют на качество жизни больных.

Цель исследования – изучение вегетативно-сосудистых расстройств у больных РС для улучшения диагностики и эффективности проводимого лечения.

Материалы и методы исследования. Для выявления вегетативной дисфункции использовались следующие методы исследования: изучение неврологического статуса, вегетативного статуса, выявление когнитивных и психоэмоциональных расстройств, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга. Вегетативный статус включал исследование вегетативного тонуса с определением индекса Кердо и коэффициента Хильдебрандта, кожные вегетативные пробы (дермографизм, нарушение потоотделения), исследование висцеральных рефлексов (ортоклиностатическая проба, рефлекс Геринга, Даньини-Ашнера и проба Штанге).

При исследовании кожной температуры использовался медицинский электронный инфракрасный термометр *WF – 1000, B. Well Swiss AG*.

Изучение когнитивных и психоэмоциональных расстройств включало использование следующих шкал:

1. Краткая шкала оценки психического статуса *MMSE*, которая является скрининг-тестом для выявления когнитивных нарушений и включает в себя

ориентировку во времени, месте, концентрацию внимания и счет, выявление нарушений речи, чтения и выполнение команд.

2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии *HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.)*

Всем больным проводили МРТ головного мозга с контрастированием (Оптимарк 10,0 мл) на аппарате *Siemens Magnetom Avanto 1,5 T*.

Проведено обследование 41 больного с подтвержденным диагнозом – рассеянный склероз. Из них 39% с ремиттирующим течением, 41,5% с вторично прогрессирующим течением и 17,1% с первично прогрессирующим течением.

При постановке диагноза использовались международные критерии Мак Дональда от 2017 года [10]. Данные критерии включают сочетание клинических и радиологических признаков. Последний пересмотр внес два наиболее значимых изменения. Во-первых, ранняя диагностика перестала требовать диссеминацию во времени и теперь может быть выполнена у больного с клинически изолированным синдромом при наличии диссеминации в пространстве, наличии олигоклональных в *спинно-мозговой жидкости (СМЖ)* – специфических антител. Во-вторых, симптоматические и/или асимптоматические магнитно-резонансные очаги, за исключением очагов зрительного нерва, могут быть рассмотрены с позиции диссеминации в пространстве и во времени.

Состав больных по возрасту был от 26 лет до 61 года, средний возраст составил $41,2 \pm 2,46$ лет, из них 30 женщин и 11 мужчин. Длительность заболевания наблюдалась от 1 года до 35 лет. Контрольная группа включала 10 человек практически здоровых (7 женщин и 3 мужчины) сопоставимого возраста. Средний возраст составил $31,4 \pm 3,21$; $p \leq 0,02$. Степень тяжести заболевания оценивали по расширенной шкале оценки степени инвалидизации *Expanded Disability Disease Score (EDSS)*, показатели которой были в пределах от 1 до 8,5 баллов.

Результаты обследования подвергались статистической обработке с определением критерия достоверности (*t*-критерия Стьюдента) и корреляционному анализу с определением коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение. При исследовании неврологического статуса выявлены следующие симптомы: жалобы на головные боли в 73,3% случаев, боли в конечностях – 62,5%, боли в спине – 46,7%, слабость в конечностях у 68,8%, головокружение у 47,5%, неустойчивость при ходьбе – 82,4%, онемение различных частей тела у 76,5%, нарушение речи – у 35,3%, поражение черепно-мозговых нервов – 68,8%, парезы в конечностях – 68,8%. У 100% больных с вторично-прогрессирующим течением РС диагностирован тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях. Атаксия (мозжечковая – 25%, сенситивная – 66,7%), расстройства чувствительности по проводниковому типу – 76,5%, по сегментарному

– 5,9%). У 80% больных выявлены нарушения функции тазовых органов, которые включали императивные позывы на мочеиспускание и периодическое недержание мочи – 62,5%, нарушение опорожнения мочевого пузыря, задержку мочеиспускания – 43,8%, диссинергию работы детрузора и сфинктеров – 20%. В 12,5% наблюдений нарушение функции тазовых органов требовало периодической катетеризации, в 12,5% наблюдений отмечалось легкие преходящие расстройства мочеиспускания в виде императивных позывов.

При исследовании вегетативного тонуса у больных с РС среднее значение индекса Кердо составило $4,1 \pm 2,46$, в контрольной группе – $15,00 \pm 3,02$ ($p < 0,02$), что свидетельствует о преобладании парасимпатического отдела ВНС. При этом следует отметить, что у 66,7% больных с длительностью заболевания более 10 лет отмечалась парасимпатикотония (индекс Кердо – 18), у больных с длительностью заболевания до 1 года индекс Кердо составил 28,6, что свидетельствует о симпатикотонии. Средние значения коэффициента Хильдебрандта составили у больных РС $4,38 \pm 0,47$; в контрольной группе $3,69 \pm 0,07$ ($p < 0,02$), что свидетельствует о рассогласовании между работой дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с рассеянным склерозом.

В то же время проведенный корреляционный анализ выявил слабую взаимосвязь между тяжестью течения заболевания и степенью отклонения индекса Кердо (коэффициент корреляции составил – 0,1273) и коэффициента Хильдебрандта, коэффициент корреляции 0,0912.

По степени тяжести течения заболевания больные распределились следующим образом: при ремиттирующем течении заболевания показатели шкалы оценки степени инвалидизации составили 2,75 балла; при вторично-прогрессирующем течении заболевания 6,7 балла; при первично-прогрессирующем течении заболевания 6,2 балла.

При исследовании висцеральных рефлексов, в особенности ортоклиностагической пробы, у 90% пациентов отмечена парасимпатикотония.

По результатам кожной термометрии у больных РС зарегистрировано достоверное ($p \leq 0,001$) повышение температуры на лице, грудной клетке, предплечьях в среднем на 1-2 градуса, на животе на 2-4 градуса, на кистях и голенях на 3-6 градусов сравнительно с контрольной группой. При исследовании температурных асимметрий на одинаковых участках, на конечностях с более выраженным парезом, кожная температура была на 1-2 градуса ниже.

Результаты кожной термометрии и наличие термоасимметрии представлены в табл. 1, 2.

По результатам корреляционного анализа между степенью пареза конечности и расстройством терморегуляции выявлена умеренная прямая связь между степенью пареза верхней конечности и нарушением терморегуляции (коэффициент корреляции равен

0,5525), на нижних конечностях коэффициент корреляции равен 0,5974. На более паретичной конечности кожная температура была ниже.

Таблица 1

Показатели кожной температуры в исследуемых и контрольных группах

Кожная температура в °C	Рассеянный склероз n=41	контрольная группа n=10	значения p
Подмышечная впадина	D $36,18 \pm 0,13$ S $36,21 \pm 0,16$	$36,55 \pm 0,05$ $36,64 \pm 0,05$	>0,02 <0,02
Лицо	D $36,5 \pm 0,19$ S $36,49 \pm 0,22$	$34,65 \pm 0,25$ $34,59 \pm 0,24$	>0,001 >0,001
Грудная клетка	D $36,8 \pm 0,2$ S $36,89 \pm 0,19$	$34,1 \pm 0,26$ $34,14 \pm 0,28$	>0,001 >0,001
Живот	D $36,45 \pm 0,3$ S $36,55 \pm 0,24$	$32,58 \pm 0,39$ $32,52 \pm 0,35$	>0,001 >0,001
Предплечья	D $35,59 \pm 0,38$ S $35,60 \pm 0,31$	$34,41 \pm 0,36$ $33,36 \pm 0,35$	>0,001 >0,001
Кончики пальцев рук	D $35,68 \pm 0,63$ S $35,53 \pm 0,58$	$29,2 \pm 0,27$ $29,20 \pm 0,3$	>0,001 >0,001
Голень	D $34,83 \pm 0,37$ S $34,41 \pm 0,44$	$30,93 \pm 0,21$ $31,01 \pm 0,28$	>0,001 >0,001
Пальцы ног	D $29,88 \pm 1,28$ S $29,62 \pm 1,33$	$25,04 \pm 0,22$ $25,00 \pm 0,21$	<0,001 <0,001

Таблица 2

Показатели термоасимметрии в исследуемых и контрольных группах

Группа, количество больных	Наличие термоасимметрии на верхних конечностях (разница температуры в симметричных точках превышает 0,5 °C)		Наличие термоасимметрии на нижних конечностях (разница температуры в симметричных точках превышает 0,5 °C)	
	Абс.	%	Абс.	%
Больные с РС, n=41	8	19,5	16	39
Контрольная группа n=10	1	3,33	1	3,33

При исследовании когнитивных нарушений по шкале MMSE у больных рассеянным склерозом количество баллов составило $28,07 \pm 0,47$, в контрольной группе $29,6 \pm 0,16$ ($p \leq 0,01$). Корреляционный анализ выявил слабую зависимость когнитивных нарушений и тяжести течения заболевания, коэффициент корреляции составил 0,1331.

По данным исследования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS у 60% отмечено преобладание тревожных расстройств, у 40% больных выявлены депрессивные нарушения. Среднее значение баллов тревоги составило $7,33 \pm 0,91$, депрессии $6,40 \pm 0,77$. Соответственно в контрольной группе $3,00 \pm 0,49$; $1,9 \pm 0,38$ ($p < 0,001$).

Результаты проведенного исследования позволили уточнить некоторые особенности вегетативно-сосудистых расстройств у больных рассеянным склерозом, выявить зависимость этих расстройств от степени тяжести течения заболевания. Выявлены психоэмоциональные расстройства, из которых в 60% отмечается тревога и в 40% – депрессия. Психоэмоциональные расстройства и вегетативная дисфункция

тесно связаны, что можно объяснить поражением гипоталамолимбикоретикулярного комплекса. У 80,5% больных выявлены нарушения функции тазовых органов, что существенно влияет на качество жизни больных и требует соответствующего лечения. Отмечено наличие парасимпатикотонии у больных с длительным течением заболевания. У большинства больных (90,2%) отмечены ортостатические нарушения. Выявлены изменения при кожной термометрии, корреляционная взаимосвязь между нарушением терморегуляции и степенью пареза конечности.

Выводы. Наши исследования подтвердили высокую распространенность сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции у больных с рассеянным склерозом. По результатам проведенного обследования у 81,3% больных выявлены вегетативно-сосудистые расстройства, такие как нарушение терморегуляции, проявление вегетативной дисфункции при ортостатических пробах, нарушение функции тазовых органов. У 66,7% больных с длительностью заболевания более 10 лет отмечалась парасимпатикотония. Данные больные находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и требуют особого внимания и принятия необходимых мер для раннего выявления дисфункции вегетативной нервной системы, регулирующей работу сердца и сосудов.

Симптомы дисфункции вегетативной нервной системы нуждаются в дальнейшем изучении с использованием большего количества проб. Вегетативно-сосудистые расстройства диагностированы у больных с различным течением рассеянного склероза, в стадии обострения и ремиссии. Данные нарушения нуждаются в соответствующей коррекции, что позволит повысить эффективность лечения больных рассеянным склерозом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Руководство для врачей. Под ред. Голубева В.Л. Москва: МИА, 2010 / Vegetativnye rasstroystva: klinika, diagnostika, lechenie. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. Golubeva V.L. [Autonomic disorders: clinical presentation, diagnosis, treatment. A guide for doctors. Ed. V.L. Golubeva], Moscow: MIA; 2010. Russian.

2. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2017 / Shmidt TE, Yakhno NN. Rasseyanny skleroz. Rukovodstvo dlya vrachey [Multiple sclerosis. A guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. Russian.

3. Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis /Pintér A. [et al.] // J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. P. 16920–16952 / Pintér A, et al. Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis. J. Mol. Sci. 2015;16:16920–52.

4. Benito-Leon J, Mitchell A.J., Rivera-Navarro J., Morales-Gonzalez J.M. Impaired health-related quality of life predicts progression of disability in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2012. Vol. 20, N1. P. 79–86 / Benito-Leon J, Mitchell AJ, Rivera-Navarro J, Morales-Gonzalez JM. Impaired health-related quality of life predicts progression of disability in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2012;20(1):79–86.

5. De Seze J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: Cervical spinal cord atrophy correlates // J. Neurol. 2001. Vol. 248. P. 297–303 / De Seze J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: Cervical spinal cord atrophy correlates. J. Neurol. 2001;248:297–303.

6. Goodin D.S. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade // Handb Clin Neurol. 2016. Vol. 128. P. 173–206 / Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. Handb Clin Neurol. 2016;128:173–206.

7. Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis // Brain. 2005. Vol. 128, N11. P. 2705–2712 / Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain. 2005;128(11):2705–12.

8. Lucchinetti C.F., Hohlfeld R. Multiple Sclerosis three. IV. Series: Blue books of neurology; 35 // Saunders. 2010. Vol. 6. P. 122–124 / Lucchinetti CF, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis three. IV. Series: Blue books of neurology; 35. Saunders. 2010;6:122–4.

9. Neurogenic pulmonary edema: a presenting symptom in multiple sclerosis / Gentiloni N. [et al.] // Ital. J. Neurol. Sci. 1992. Vol. 13. P. 435–438 / Gentiloni N, et al. Neurogenic pulmonary edema: a presenting symptom in multiple sclerosis. Ital. J. Neurol. Sci. 1992;13:435–8.

10. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Marrie R.A., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintoré M., Traboulsee A.L., Trojano M., Uitdehaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B.G., Reingold S.C., Cohen J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // The Lancet. Neurology. 2017. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2 / Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet. Neurology. 2017. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2

11. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J., Hemmer B., Ciccarelli O. Multiple sclerosis // Lancet. 2018. Vol. 391. P. 1622–1636 / Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391:1622–36.

12. Vieira B. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis // Acta Med Port. 2015. Vol. 28, N1. P. 51–55 / Vieira B. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. Acta Med Port. 2015;28(1):51–5.

Библиографическая ссылка:

Касимова Е.А., Ермолаева А.И. Вегетативно-сосудистые расстройства у больных рассеянным склерозом // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 6–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-6-9.

Bibliographic reference:

Kasimova EA, Ermolaeva AI. Vegetativno-sosudistye rasstroystva u bol'nykh rasseyannym sklerozom [Vasomotor disorders in patients with multiple sclerosis]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:6-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-6-9. Russian.

ВЗАИМОСВЯЗИ И ВЗАИМОЗАВИСИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СЕВЕРА С ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И.А. ШЕВНИН, О.Н. РАГОЗИН

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
ул. Мира, д. 40, г. Ханты-Мансийск, 628011, Россия, e-mail: hmgmi2006@mail.ru

Аннотация. Введение. В связи с распространением недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани в неблагоприятных климатогеографических и экологических условиях, представляется актуальным оценить влияние нарушений органогенеза на физическое развитие детей школьного возраста, проживающих в северном регионе. Исходя из вышесказанного, **целью данного исследования** явилось изучение взаимосвязей и взаимозависимостей компонентов физического развития и соматометрических показателей у детей северного региона с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани. Выявлены антропометрические показатели, которые можно использовать для прогнозирования уровня физического развития у детей с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, – это величины индекса длины ног, толщина кожно-жировой складки на передней поверхности плеча и межорбитально-окружностный индекс. При оценке таких вариантов, как возраст и пол, наблюдается корреляция кластеров длиннотных величин с возрастом, взаимосвязь толщины кожно-жировых складок с полом, а параметры, оценивающие изменения мозгового и лицевого черепа, такие как: ширина лица, окружность головы и межорбитально-окружностный индекс, связаны как с полом, так и с возрастом. Влияние нарушений осанки на исследуемые компоненты физического развития проявляется более высоким ростом у детей с плоской и кругло-вогнутой спиной, уменьшением толщины кожно-жировых складок и размеров головы при круглой и кругло-вогнутой спине. **Заключение.** Таким образом, для сравнительного анализа межполовых и возрастных различий уровня физического развития у детей с НДСТ необходимо учитывать динамику взаимозависимых антропометрических показателей и индексов с учетом типов нарушения осанки.

Ключевые слова: физическое развитие, дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, север.

INTERRELATION AND INTERDEPENDENCE OF THE COMPONENTS OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE NORTH WITH PHENOTYPICAL MANIFESTATIONS CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

I.A. SHEVNIN, O. N. RAGOZIN

BU VO KhMAO-Yugra "Khanty-Mansiysk State Medical Academy",
st. 40 Mira, Khanty-Mansiysk, 628011, hmgmi2006@mail.ru

Abstract. Introduction. In connection with the spread of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia (UCTD) in unfavorable climatogeographic and environmental conditions, it seems relevant to assess the impact of organogenesis disorders on physical development in schoolchildren living in the northern region. Based on the foregoing, the research **purpose** was to study the relationships and interdependencies of the components of physical development and somatometric indicators in children of the northern region with phenotypic signs of connective tissue dysplasia. Anthropometric indicators were revealed that can be used for express diagnostics of the level of physical development in children with UCTD – these are the length of the legs, the thickness of the skin-fat fold on the front surface of the shoulder and the interorbital-circumferential index. When assessing covariants such as age and sex, there is a correlation of clusters of long-length values with age, the relationship of the thickness of the skin-fat folds with the floor, and the parameters assessing changes in the cerebral and facial skull, such as: face width, head circumference and interorbital-circumferential index are associated with both sex and with age. The influence of posture disorders on the studied components of physical development is manifested by higher growth in children with flat and round-curved backs, a decrease in the thickness of skin-fat folds and head size with a round and round-curved back. Thus, for a comparative analysis of gender and age differences in the level of physical development in children with UCTD, it is necessary to take into account the dynamics of interdependent anthropometric indicators and indices, taking into account postural disorders.

Keywords: physical development, children, undifferentiated connective tissue dysplasia, north.

Введение. Физическое развитие детей является одним из основных показателей состояния здоровья, которое отражает уровень жизни популяции и является индикатором чувствительности к изменениям окружающей среды [5,13,15,16]. Под влиянием средовых факторов генотип преобразуется в фенотипические проявления [3]. Фенотипические преобразования происходят в течение всего периода постнатального онтогенеза, отражая возрастную динамику фи-

зического развития [17,20]. При этом изучение процессов развития и роста детей отдельных популяций, проживающих в различных климатогеографических условиях, является одним из актуальных вопросов возрастной антропологии, в том числе и в северных регионах России [8,14,21]. *Недифференцированная дисплазия соединительной ткани* (НДСТ) остается значимой проблемой в системе охраны здоровья детей ввиду её широкой распространенности и влияния на

формирование хронической патологии. Дети, имеющие признаки НДСТ, требуют особых подходов к оценке уровня физического развития, с учетом не только наличия, но и выраженности диспластического процесса, то есть нуждаются в проведении комплексного исследования, отражающего степень влияния дисплазии на гармоничность физического развития [1,4,6,18,25]. НДСТ – это не единая нозологическая единица, а группа состояний, при которой набор клинических признаков не укладывается ни в одно из наследственных моногенных заболеваний [9]. Генетически изменённый фибриллогенез является одной из основ нарушения структуры и функции различных органов и систем, а развитие организма ребенка протекает в условиях постоянного хронического стресса, вызывая процессы дезадаптации, влекущие за собой изменение структуры коллагена. Коллагенопатии широко распространены среди жителей всех широт, но наибольшее распространение имеют среди лиц, проживающих в условиях экстремальных или субэкстремальных климатических условий [11,21,24].

Исходя из вышесказанного, **целью данного исследования** явилось изучение взаимосвязей и взаимозависимостей компонентов физического развития и соматометрических показателей у детей северного региона с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани.

Объекты и методы исследования. На первом этапе было исследовано 907 детей, среди которых у 528 человек было выявлено от 2 до 18 фенотипических признаков НДСТ. Согласно критериям Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой (2008) [10], 342 ребенка, у которых количество фенотипических признаков равнялось шести и более, составили *группу исследования* (ГИ); участники исследования с количеством стигм от 0 до 5 выделены в *группу сравнения* (ГС) ($n=186$). В общей группе наличие НДСТ выявлено у 64,7%. Исследование соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинкской Декларации. Возрастной и половой состав исследуемых групп представлен в табл.

Таблица

Возрастной и половой состав групп исследования (ГИ) и сравнения (ГС) детей г. Ханты-Мансийска

Группы		Общая группа		Период второго детства		Подростковый возраст	
		мальчики ($n=254$)	девочки ($n=169$)	мальчики ($n=105$)	девочки ($n=47$)	Мальчики ($n=38$)	Девочки ($n=19$)
ГИ ($n=342$)	абс.	248	94	182	59	66	35
	%	(75,2)	(24,8)	(73,4)	(62,7)	(84,2)	(61,1)
ГС ($n=186$)	абс.	111	75	82	52	29	23
	%	(59,6)	(40,4)	(73,8)	(69,3)	(26,2)	(30,7)

В нашем исследовании оценка фенотипических признаков НДСТ проводилась по варианту карты Ю.О. Онуфрийчук с соавт. (2009) [21], которая исполь-

зуется нами в исследованиях популяции жителей северного региона с 2009 года. Карта включала признаки-фены, с определением изменений со стороны скелета, кожи и мягких тканей, органа зрения, сосудов, а именно: долихоцефалия; узкое лицо; широкое лицо; гипо- или гипертелоризм; высокое небо; эпикант или его остатки; голубые склеры; гетерохромия радужки; миопия; аномалии строения ушных раковин; аномалии строения носа; плоская верхняя губа; карпий рот; нарушение прикуса; аномалии строения резцов; гипогнатия; сколиоз; воронкообразная деформация грудной клетки; килеобразная деформация грудной клетки; клинодактилия; изодактилия; редуцированная перепонка; арахнодактилия; положительный симптом запястья; положительный симптом большого пальца; плоскостопие; сандалевидная щель; синдром двузубца; синдром трезубца; форма кисти/стопы; гиперэластичность кожи; множественные родинки; гемангиомы, телеангиоэктазии; грыжи различной локализации; геморрагический синдром; гипермобильность суставов; синкопальные состояния.

На основании внешнего осмотра и стоматологического обследования, в базу данных были включены обнаруженные стигмы дизэмбриогенеза – аномалии, не влияющие на функцию органа и не являющиеся существенными косметическими дефектами, при исключении наследственного или приобретенного постнатально генеза [2]. Уровень физического развития определяли по региональным центильным таблицам для длины тела (см), массы тела (кг), окружности грудной клетки (см) [22,23]. Клиническая оценка упитанности ребенка, в первую очередь, предусматривает выраженность и распределение подкожной жировой клетчатки [28].

Оценка типа осанки производилась по методике Е.П. Ковальковой (1962) [12] с выделением следующих форм спины: нормальная, круглая, плоская, кругловогнутая.

Антропометрические измерения включали определение длиннотных, обхватных размеров тела, диаметров, *толщину кожно-жировых складок* (ТЖКС), индексов и формы спины, как то:

– длина тела; длина туловища; длина левой верхней конечности; длина правой верхней конечности; длина левой нижней конечности; длина правой нижней конечности; отношение длины левой верхней конечности к росту; отношение длины правой верхней конечности к росту; отношение длины правой нижней конечности к росту; отношение длины левой нижней конечности к росту;

– окружность грудной клетки; окружность головы; обхват плеча; обхват предплечья; обхват бедра;

– ширина плеч (плечевой диаметр); переднезадний диаметр груди; поперечный размер грудной клетки;

ширина таза (межгребневый диаметр); переднезадний диаметр головы; поперечный диаметр головы;

– толщина кожно-жировой складки (ТКЖС) под нижним углом лопатки; ТКЖС на задней поверхности плеча; ТКЖС на предплечье; ТКЖС на передней поверхности бедра; ТКЖС на задней поверхности голени; ТКЖС на животе; ТКЖС на боку, на талии по средне-подмышечной линии; ТКЖС на бедре сбоку в верхней трети;

– индекс Кетле II; индекс Пинье; индекс Вервека; индекс Бругша; индекс кормический; индекс ширины плеч; индекс таза; индекс формы и длины туловища; индекс грудной клетки; черепной индекс; индексы длины рук; индексы длины ног; лицевой индекс; межорбитально-окружностный индекс;

– форма спины: нормальная, круглая, плоская, кругло-вогнутая

Расширенный объем антропометрических параметров и индексов физического развития необходим для включения в математическую модель поиска взаимосвязей и взаимозависимостей проявлений НДСТ и конституциональных особенностей детей северного региона

Статистическая обработка данных. Исследование одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Полученные в результате обследования данные в виде качественных и количественных признаков регистрировались согласно протоколу и составили электронную базу данных «Соматометрические и соматоскопические показатели физического развития школьников г. Ханты-Мансийска 7-17 лет» (RU 2018621150 от 26.07.2018) [26].

В основе исследования лежит метод главных компонент [19], дающий возможность разделения большого количества признаков на группы таким образом, чтобы внутри каждой из них измеренные величины тесно коррелировали между собой, а между группами корреляция была слаба, либо отсутствовала вовсе. С каждой группой связано понятие латентного фактора – некоторой очевидно ненаблюдаемой величины, предположительно оказывающей влияние на каждую из переменных внутри группы. Данный подход позволил сократить пространство признаков до трех ведущих, которым присвоены как символьные (F_1 , F_2 , F_3), так и собственные имена, отражающие их смысл. Небольшое число выделенных факторов позволило не только упростить статистический анализ, но и выявить в каждой группе антропометрических характеристик те, которые достаточно тесно ассоциированы с главным фактором, для того, чтобы служить его заменой в практических приложениях.

Результаты и их обсуждение. Для того, чтобы выявить, какие антропометрические параметры являются определяющими в группах обследованных детей мужского и женского пола, был проведен факторный анализ.

В группе детей с НДСТ значение первого фактора составило 47,5% полной вариации. Этот фактор объединяет следующую группу антропометрических параметров: вес, рост, длину туловища, окружность грудной клетки, поперечный диаметр головы, переднезадний диаметр головы, ширину плеч, межгребневый размер, длину левой руки, длину правой руки, высоту лица, переднезадний диаметр грудной клетки, поперечный диаметр грудной клетки. Максимальный внутригрупповой коэффициент корреляции с ростовым компонентом ФР наблюдается у показателя длины ног: левая ($r=0,94$; $p=0,003$) и правая ($r=0,92$; $p=0,022$).

Таким образом, в группе детей с НДСТ по первому латентному фактору обнаружены две значимые факторные нагрузки, которые принадлежат величинам длины ног. Здесь понятие факторные нагрузки – это коэффициенты корреляции с фактором.

Значение второго фактора по компоненту физического развития, характеризующего упитанность, составило 26%. В данный кластер входят величины ТКЖС следующих областей: передней и задней поверхности плеча, задней поверхности предплечья, задней поверхности голени, передней поверхности бедра, области живота и спины, всего 7 областей. Величины факторных коэффициентов указывают на значимую корреляцию средней силы, кроме ТКЖС на передней поверхности плеча, где коэффициент корреляции составляет ($r=0,92$; $p=0,032$).

Установлено, что третьим значимым фактором (8,3%), определяющим физическое развитие ребенка с НДСТ, являются величины ширины лица и окружности головы. Максимальную факторную нагрузку несет величина межорбитально-окружностного индекса ($r=0,72$; $p=0,002$). Межорбитально-окружностный индекс – это результат деления расстояния (в см) между внутренними углами глазных щелей на окружность головы, умноженный на 100. Остальные 20% оценки факторов приходятся на шум.

При оценке таких ковариантов, как возраст и пол, наблюдается корреляция кластера в основном длиннотных величин по F_1 (ростовой) с возрастом, по F_2 (упитанность) с полом. Параметры, оценивающие изменения мозгового и лицевого черепа, такие как: ширина лица, окружность головы и межорбитально-окружностный индекс, коррелируют как с полом, так и с возрастом.

При оценке физического развития и его динамики у детей с НДСТ можно отслеживать изменения выявленных антропометрических параметров по F_1 – длины нижних конечностей; по F_2 – толщина кожно-жировой складки передней поверхности плеча; по F_3 – межорбитально-окружностный индекс.

Так как наличие НДСТ у детей в большинстве своем предполагает нарушения осанки [7,27], которые являются отражением вышеописанных взаимо-

действий, на следующем этапе исследования необходимо оценить возможное влияние типов нарушения осанки (форма спины) на величину трёх ведущих факторов, характеризующих ростовой компонент, упитанность и размеры головы.

На рис. 1^{*} представлены межполовые различия факторов, характеризующих физическое развитие. Как оказалось, по ростовому компоненту (F_1) у детей с НДСТ значимых отличий нет. При этом толщина кожно-жировой складки (F_2) у девочек больше. Показатели, характеризующие размеры мозгового и лицевого черепа (F_3), значимо выше у мальчиков. Таким образом, сохраняются межполовые закономерности, характерные для всей детской популяции.

На рис. 2 приведены результаты дисперсионного анализа по группам с нарушением осанки. Некоторые результаты можно обосновать с точки зрения биомеханики (например, рост выше у детей с плоской и кругло-вогнутой спиной). Неясно, чем объяснить значимо низкие величины компонента упитанности у детей с круглой и кругло-вогнутой формой спины. Окружность головы, ширина лица и межорбитально-окружностный индекс так же значимо ниже у детей с НДСТ при формировании у них круглой и кругло-вогнутой спины.

Заключение. Факторный анализ дает дополнительные возможности для выявления особенностей физического развития у детей с нарушенным органогенезом. Он позволяет упростить статистический анализ и обнаружить среди антропометрических показателей те из них, которые могут служить заменой главному фактору. Отслеживание и оценка таких параметров позволит прогнозировать отклонения в физическом развитии детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Таким образом, для сравнительного анализа межполовых и возрастных различий физического развития у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, кроме классических методов, необходимо учитывать динамику взаимозависимых антропометрических показателей и индексов с учетом нарушений осанки.

Литература / References

1. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.: СпецЛит, 2014. 188 с. / Arsent'ev VG, Baranov VS, Shabalov NP. Nasledstvennye zabolevaniya soedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya prichina poliorgannykh narusheniy u detey [Hereditary connective tissue diseases as a constitutional cause of multiple organ disorders in children]. SPb.: SpetsLit; 2014. Russian.
2. Волинкина А.И., Галонский В.Г., Эверт Л.С., Теппер Е.А. Стигмы дизэмбриогенеза у детей, рожденных после реализации вспомогательных репродуктивных технологий // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25932> (дата обращения: 26.11.2020) / Volynkina AI, Galonskiy VG, Evert LS, Tepper EA. Stigmy dizembriogeneza u detey, rozhennykh posle realizatsii vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Stigmas of dysembryogenesis in children born after the implementation of assisted reproductive technologies]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017[cited 2020 Nov 20];1.

Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25932>.

3. Гелашвили О.А., Хисамов Р.Р., Шальнева И.Р. Физическое развитие детей и подростков // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27656> (дата обращения: 06.11.2020) / Gelashvili OA, Khisamov RR, Shal'neva IR. Fizicheskoe razvitiye detey i podrostkov [Physical development of children and adolescents]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2018 [cited 2020 Nov 06];3. Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27656>.

4. Генова О.А. Распространенность и некоторые клиничко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореф. дисс. к.м.н. Хабаровск, 2011. 24 с. / Genova OA. Rasprostranennost' i nekotorye kliniko-patogeneticheskie aspekty nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani u podrostkov [Prevalence and some clinical and pathogenetic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents] [dissertation]. Khabarovsk; 2011. Russian.

5. Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 63 (1). С. 66–70 / Gritinskaya VL, Nikitina IL. Somatometricheskie pokazateli fizicheskogo razvitiya shkol'nikov g. Sankt-Peterburga [Somatometric indicators of physical development of schoolchildren in St. Petersburg]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2018;63(1):66-70. Russian.

6. Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению // Практическая медицина. 2015. № 4(89). С. 37–40 / Demidov RO, Lapshina SA, Yakupova SP. Displaziya soedinitel'noy tkani: sovremennye podkhody k klinike, diagnostike i lecheniyu [Connective tissue dysplasia: modern approaches to clinic, diagnosis and treatment]. Prakticheskaya meditsina. 2015;4(89):37-40. Russian.

7. Дробинская А.Ю. Анатомия и физиология человека 2-е изд., пер. и доп. Учебник для СПО, 2016. 415 с. / Drobinskaya AYU. Anatomiya i fiziologiya cheloveka 2-e izd., per. i dop. Uchebnik dlya SPO [Human Anatomy and Physiology 2nd ed., Trans. and add. Textbook for open source software]; 2016. Russian.

8. Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Бородин Г.Н., Калыгин А.Н. Физическое развитие детей и подростков Восточной Сибири: проблемы изучения и оценки // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. № 7. С. 121–125 / Izatulin VG, Karabinskaya OA, Borodina GN, Kalyagin AN. Fizicheskoe razvitiye detey i podrostkov Vostochnoy Sibiri: problemy izucheniya i otsenki [Physical development of children and adolescents in Eastern Siberia: problems of study and assessment]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2015;7:121-5. Russian.

9. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. №2. С. 15–20 / Kadurina TI, Abbakumova LN. Otsenka stepeni tyazhesti nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani u detey [Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2008;2:15-20. Russian.

10. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 40–44 / Kadurina TI, Abbakumova LN. Printsipy reabilitatsii bol'nykh s displaziey soedinitel'noy tkani [Rehabilitation principles for patients with connective tissue dysplasia]. Lechashchiy vrach. 2010;4:40-4. Russia.

11. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков // Педиатрическая фармакология. 2017. № 14 (5). С. 373–379. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1785 / Kalaeva GYu, Khokhlova OI, Deev IA, Samoylova YUG. Rasprostranennost' i klinicheskaya kharakteristika displazii soedinitel'noy tkani u podrostkov [Prevalence and clinical characteristics of connective tissue dysplasia in adolescents]. Pediatricheskaya farmakologiya. 2017;14(5):373-9. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1785. Russian.

12. Кашуба В.А. Биомеханика осанки. Киев: Олимпийская литература, 2003. 139 с. / Kashuba VA. Biomekhanika osanki [Posture biomechanics]. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 2003. Russian.

13. Кильдиярова Р. Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм // Вопросы современной педиатрии. 2017. № 16 (5). С. 431–437. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1808 / Kil'diyarova RR. Otsenka fizicheskogo razvitiya detey s pomoshch'yu pertsentil'nykh diagramm [Assessment of the physical development of children using percentile charts]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017;16(5):431-7. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1808. Russian.

14. Кирилова И.А., Осипова Е.В. Особенности физического развития детской популяции г. Иркутска // Бюллетень ВЧНЦ СО

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

PAMH. 2016. Т. 1, № 5. С. 195–197 / Kirilova IA, Osipova EV. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detskoj populyatsii g. Irkutsk [Features of the physical development of the child population of Irkutsk]. Byulleten' VSN'Ts SO RAMN. 2016;1(5):195-7. Russian.

15. Койносов П.Г., Чирятова Т.В., Орлов С.А., Койносов А.П. Анатомо-антропологические особенности физического развития жителей Среднего Приобья // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 1. С. 46–49 / Koynosov PG, Chiryat'eva TV, Orlov SA, Koynosov AP. Anatomico-anthropological features of the physical development of the inhabitants of the Middle Ob region]. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2016;1:46-9. Russian.

16. Койносов П.Г., Чирятова Т.В., Чистикин А.Н., Койносов А.П. Анатомо-антропологические подходы в оценке индивидуальной изменчивости жителей Тюменского региона. Вклад научной школы профессора Н. Ф. Жвавого в развитие медицинской антропологии // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т. 19, № 1. С. 9–15 / Koynosov PG, Chiryat'eva TV, Chistikin AN, Koynosov AP. Anatomico-anthropological approaches in assessing the individual variability of the inhabitants of the Tyumen region. The contribution of the scientific school of Professor N.F. Zhvavoy to the development of medical anthropology]. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2018;19(1):9-15. Russian.

17. Лукьяненко В.П., Краморова М.В., Муханова Н.В. Комплексное развитие физических качеств как основа укрепления здоровья школьников // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. 2018. № 2 (65). С. 178–184 / Lukyanenko VP, Kramorova MV, Mukhanova NV. Kompleksnoe razvitiye fizicheskikh kachestv kak osnovu ukrepleniya zdorov'ya shkol'nikov [Comprehensive development of physical qualities as the basis for strengthening the health of schoolchildren]. Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta. 2018;2(65):178-84. Russian.

18. Мартынова А. И., Нечаева Г. И., Акатова Е. В. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 11(1). С. 71–75 / Martynova AI, Nechaeva GI, Akatova EV. Natsional'nye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsientov s displaziymi soedinitel'noy tkani [National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2016;11(1):71-5. Russian.

19. Мятлев В.Д., Панченко Л.А., Ризниченко Г.Ю., Терехин А.Т. Теория вероятностей и математическая статистика. Математические модели: учебное пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2009. 320 с. / Myatlev VD, Panchenko LA, Riznichenko GYu, Terekhin AT. Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika. Matematicheskie modeli: uchebnoye posobie dlya stud. vyssh. ucheb. zavedeniy [Theory of Probability and Mathematical Statistics. Mathematical models: a tutorial for students. higher. study. establishments]. Moscow: Izda-tel'skiy tsentr "Akademiya"; 2009. Russian.

20. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования // Педиатрическая фармакология. 2018. № 15 (4). С. 333–342 / Namazova-Baranova LS, Eletsckaya KA, Kaytukova EV, Makarova SG. Otsenka fizicheskogo razvitiya detey srednego i starshogo shkol'no-go vozrasta: analiz rezul'tatov odnomomentnogo issledova-niya [Assessment of the physical development of children of middle and senior school age: analysis of the results of a cross-sectional study]. Pediatricheskaya farmakologiya. 2018;15(4):333-42. Russian.

21. Онуфрийчук Ю.О., Рагозин О.Н., Радыш И.В., Журавлева Ю.С. Дисплазия соединительной ткани: распространенность и спектры фенотипических проявлений в различных климатических поясах // Экология человека. 2009. № 1. С. 29–33 / Onufriyчук YuO, Ragozin ON, Radysh IV, Zhuravleva YuS. Displaziya soedinitel'noy tkani: rasprostranennost' i spektry feno-tipicheskikh proyavleniy v razlichnykh

klimaticheskikh po-yasakh [Connective tissue dysplasia: prevalence and spectra of phenotypic manifestations in different climatic zones]. Ekologiya cheloveka. 2009;1:29-33. Russian.

22. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства образования РФ № 186/272 от 30.06.92 г. «О совершенствовании системы медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях» / Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Ministry of Education of the Russian Federation No. 186/272 of June 30, 1992 "On improving the system of medical support for children in educational institutions." Russian.

23. Тепляков А.А., Шамилина А.И., Якушина О.А., Мещеряков В.В., Гириш Я.В. Региональные нормативы физического развития детей пришлого населения Среднего Приобья и их сравнительный анализ // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 3. С. 72 / Teplyakov AA, Shamilina AI, Yakushina OA, Meshcheryakov VV, Girsh YaV. Regional'nye normativy fizicheskogo razvitiya detey prishlogo naseleniya Srednego Priob'ya i ikh sravnitel'nyy analiz [Regional standards of physical development of children of the newcomer population of the Middle Ob region and their comparative analysis]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015;3:72. Russian.

24. Тимофеева Е.П. Диспластический марш – термин, означающий хронологическую последовательность формирования симптомов дисплазии соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. Москва; Тверь; Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ 100», 2011. Вып. 2. С. 81–87 / Timofeeva EP. Displasticheskiy marsh – termin, oznachayushchiy khronologicheskuyu posledovatel'nost' formirovaniya simptomov displazii soedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy: Rossiyskiy sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiem [Dysplastic march is a term that means the chronological sequence of the formation of symptoms of connective tissue dysplasia. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and Prospects: Russian Collection of Scientific Papers with International Participation]. Moscow; Tver; Sankt-Peterburg: OOO RG «PRE 100»; 2011. Vyp. 2. Russian.

25. Трушина О.В., Орлова В.С., Калашникова И.В. Физическое развитие и соматический фон девушек-подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани // Научные ведомости. 2018. Т. 41, № 1. С. 36–45 / Trushina OV, Orlova VS, Kalashnikova IV. Fizicheskoe razvitiye i somaticheskiy fon devushek-podrostkov, stradayushchikh dismenore-ey, sochetannoy s displazi-ey soedinitel'noy tkani [Physical development and somatic background of adolescent girls suffering from dysmenorrhea combined with connective tissue dysplasia]. Nauchnye vedomosti. 2018;41(1):36-45. Russian.

26. Шевнин И.А., Рагозина О.В., Ильющенко Н.А., Рагозин О.Н. База данных "Соматометрические и соматоскопические показатели физического развития школьников г. Ханты-Мансийска 7–17 лет". Свод о гос. регистрации № 2018621150, дата регистрации 26.07.2018 г. / Shevnin IA, Ragozina OV, Ilyushchenko NA, Ragozin ON. Database "Somatometric and somatoscopic indicators of physical development of schoolchildren in Khanty-Mansiysk 7-17 years old". Sv-iv about the state. registration No. 2018621150, registration date July 26, 2018 Russian.

27. Шевнин И.А., Рагозин О.Н., Рагозина О.В., Ильющенко Н.А., Суринов Д.В. Особенности формирования осанки у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в северном регионе // Российские биомедицинские исследования. 2019. Т. 4, № 2. С. 3–7 / Shevnin IA, Ragozin ON, Ragozina OV, Ilyushchenko NA, Surinov DV. Osobennosti formirovaniya osanki u detey s displazi-ey soedinitel'noy tkani, prozhivayushchikh v severnom regione [Osobennosti formirovaniya osanki u detey s displazi-ey soedinitel'noy tkani, prozhivayushchikh v severnom regione]. Rossiyskie biome-ditsinskie issledovaniya. 2019;4(2):3-7. Russian.

28. Юрьев В.В., Симаходская А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. 3-е изд. СПб.: Питер, 2007. 272 с. / Yur'ev VV, Simakhodskaya AS, Voronovich NN, Khomich MM. Rost i razvitiye rebenka. 3-e izd. [The growth and development of the child. 3rd ed.]. SPb.: Piter; 2007. Russian.

Библиографическая ссылка:

Шевнин И.А., Рагозин О.Н. Взаимосвязи и взаимозависимости компонентов физического развития детей и подростков севера с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 10–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-10-14.

Bibliographic reference:

Shevnin IA, Ragozin ON. Vzaimosvyazi i vzaimozavisimosti komponentov fizicheskogo razvitiya detey i podrostkov severa s fenotipicheskimi proyavle-niyami displazii soedinitel'noy tkani [Interrelation and interdependence of the components of the physical development of children and adolescents of the north with phenotypical manifestations connective tissue dysplasia]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:10-14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-10-14. Russian.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ И ОБРАЗ ЖИЗНИ ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ШКОЛЬНИКОВ В ПЕРИОД ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

Е.В. БУЛЫЧЕВА, О.М. ЖДАНОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации,
Советская ул., д. 6, г. Оренбург, 460014, Россия, e-mail: Robokors@yandex.ru

Аннотация. Введение. Быстрый переход от традиционной к дистанционной форме обучения и, сопровождающееся этим, изменение повседневного образа жизни школьников несет особые риски, связанные с психическим здоровьем подрастающего поколения. **Материалы и методы исследования.** С помощью онлайн-опроса у учащихся 9–11-х классов общеобразовательного учреждения г. Оренбурга проведена предварительная сравнительная диагностика психоэмоционального состояния в период традиционного и дистанционного обучения. Основываясь на ответах онлайн-опроса, были сформированы две группы наблюдения: первая – ученики, на момент самоизоляции, проживающие в городе ($n=109$), вторая – сельские школьники ($n=97$), у которых была проведена оценка выраженности тревожности и негативных эмоциональных переживаний, а также изучены особенности образа жизни. **Результаты и их обсуждение.** С переходом от традиционной к дистанционной форме обучения уровень тревожности у учащихся увеличился в среднем в 1,4–1,5 раза, негативных эмоциональных переживаний в 1,5–1,6 раза, что, вероятно, обусловлено увеличением распространенности среди школьников поведенческих факторов риска в период удаленного обучения. Показано, что в условиях дистанционного обучения уровень психического благополучия у учащихся, проживающих в городской среде, был ниже по сравнению с сельскими школьниками, за счет увеличения в 1,2–1,3 раза тревожности и негативных эмоциональных переживаний. При этом у каждого второго городского школьника выявлена недостаточная продолжительность времени пребывания на открытом воздухе (52,3%), более чем у половины учеников определена низкая двигательная активность (75,0%), в то время как у 71,8% сельских школьников определена достаточная продолжительность прогулок и у 42,5% обследуемых – ежедневная 60-минутная двигательная активность. Возможно, малоподвижный образ жизни городских школьников связан с более длительным использованием информационно-коммуникационных технологий, о чем свидетельствовал тот факт, что каждый второй городской школьник от 7 часов в день и более пользовался гаджетами и пятая часть городских учащихся от 30 минут до двух часов в день были увлечены компьютерными играми и просмотром телевизора; количество же сельских школьников не превышало 29,6% и 10,5%, соответственно. На фоне высокой цифровой нагрузки глазные, зрительные и общие симптомы компьютерного зрительного синдрома регистрировались у городских школьников в 2,0–2,4 раза чаще, чем у сельских учеников.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, дистанционное обучение, психоэмоциональное благополучие, образ жизни, городские и сельские школьники.

PSYCHO-EMOTIONAL WELL-BEING AND LIFESTYLE OF URBAN AND RURAL SCHOOLCHILDREN DURING DISTANCE LEARNING

E.V. BULYCHEVA, O.M. ZHDANOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sovetskaya st., 6, Orenburg, 460014, Russia, e-mail: Robokors@yandex.ru

Abstract. Introduction. The rapid transition from traditional to distance learning and the accompanying change in the daily lifestyle of schoolchildren carries particular risks associated with the mental health of the younger generation. **Materials and methods.** With the help of an online survey, a preliminary comparative diagnosis of the psychoemotional state during the period of traditional and distance learning was carried out among students in grades 9–11 of a general education institution in Orenburg. Based on the answers to the online survey, two observation groups were formed: the first - students living in the city at the time of self-isolation ($n=109$), the second - rural schoolchildren ($n=97$), who were assessed for the severity of anxiety and negative emotional experiences, and also studied the features of the way of life. **Results and its discussion.** With the transition from traditional to distance learning, the level of anxiety among students increased by an average of 1.4–1.5 times, negative emotional experiences by 1.5–1.6 times, which is probably due to an increase in the prevalence of behavioral risk factors among schoolchildren. during the period of distance learning. It is shown that in conditions of distance learning, the level of mental well-being among students living in an urban environment was lower than in rural students, due to an increase in anxiety and negative emotional experiences by 1.2–1.3 times. At the same time, every second urban schoolchildren had an insufficient duration of their stay in the open air (52.3%), more than half of the pupils had low physical activity (75.0%), while 71.8% of rural schoolchildren had sufficient duration of walks and in 42.5% of the surveyed - a daily 60-minute physical activity. Perhaps the sedentary lifestyle of urban schoolchildren is associated with a longer use of information and communication technologies, as evidenced by the fact that every second urban student used gadgets from 7 hours a day or more and a fifth of urban students from 30 minutes to two hours a day were passionate about computer games and watching TV; the number of rural schoolchildren did not exceed 29.6% and 10.5%, respectively. Against the background of a high digital load, eye, visual and general symptoms of computer visual syndrome were recorded in urban schoolchildren 2.0–2.4 times more often than in rural students.

Keywords: COVID-19 pandemic, distance learning, psycho-emotional well-being, lifestyle, urban and rural schoolchildren.

Введение. 12 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила, что вспышка *коронавирусного заболевания (COVID-19)*, достигла уровня глобальной пандемии [9]. В связи с этим, уже менее чем через неделю около 107 стран закрыли свои школы, приостановили очные занятия и перешли от традиционного очного образовательного процесса к дистанционному обучению [9]. Эти меры по закрытию школ оказали беспрецедентное воздействие на образ жизни примерно 862 миллионов школьников [1-7,13-15].

Вспышка *COVID-19* привела к изоляции и серьезно ограничила свободное передвижение, прогулки и игры на открытом воздухе, что стало причиной существенного снижения двигательной активности детей и подростков [1-7]. В условиях социального и физического дистанцирования важным ресурсом не только для цифрового обучения, но и поддержания социального взаимодействия стал интернет. Однако недавние исследования показали, что длительное использование интернета школьниками было связано с поведенческими проблемами, такими как нарушение семейных отношений, сниженное настроение, повышенный уровень тревожности и депрессии во время пандемии [8]. Недостовверная и неадекватная информация о *SARS-CoV-2* в социальных сетях также способствовала развитию стресса, тревоги и паники среди школьников [8,10]. В условиях чрезмерного использования Интернета у детей и подростков существенно увеличился риск развития интернет-зависимости, что препятствовало формированию здорового образа жизни во время пандемии, за счет нарушения сна, связанного с тревогой, депрессией и суицидным поведением, а также ограничения физической активности и пребывания на открытом воздухе [1-8,10].

Быстрый переход от традиционной к дистанционной форме обучения и сопровождающееся этим изменение повседневного образа жизни школьников несет особые риски, связанные с психическим и физическим здоровьем подрастающего поколения. Все больше исследований сообщают, что ограничения, связанные с *COVID-19*, негативно влияют на психическое благополучие детей и подростков [11,12]. Мы предполагаем, что изменения образа жизни в период дистанционного обучения, такие как длительное время, потраченное на взаимодействие с информационно-коммуникационными технологиями, на фоне низкого уровня физической активности, времени пребывания в природных условиях и нарушения сна могут являться потенциальными факторами риска для проблем психического здоровья школьников в период дистанционного обучения. Учитывая специфику городского и сельского образа жизни, мы ожидаем, что сельские школьники будут с меньшей вероятностью сообщать о проблемах с психическим здоровьем.

Цель исследования – провести оценку психоэмоционального состояния и образа жизни городских и сельских школьников в период дистанционного обучения.

Материалы и методы исследования. У 206 учащихся 9-11-х классов общеобразовательного учреждения г. Оренбурга с помощью онлайн-опроса на платформе *Google Form* проведена предварительная сравнительная диагностика психоэмоционального состояния в период традиционного и дистанционного обучения. Принимая во внимание научные данные о том, что факторы образа жизни способствуют поддержанию физического и психического здоровья, мы предположили, что изменение психоэмоционального состояния школьников в период удаленного обучения может быть обусловлено неблагоприятными факторами образа жизни. Для этого у школьников, которые на момент дистанционного обучения проживали в городе ($n=109$) и сельских населенных пунктах Оренбургской области ($n=97$) проведена сравнительная характеристика психоэмоционального благополучия и образа жизни. Оценка психического здоровья выполнена с помощью модифицированной версии опросника Ч.Д. Спилбергера для измерения уровня тревожности и негативных эмоциональных переживаний в повседневной и учебной сферах. Для исследования образа жизни учащихся в период самоизоляции сотрудниками ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ была разработана анкета, позволяющая оценить длительность физической активности, ночного сна, времени пребывания на открытом воздухе, подготовки домашних заданий, школьных учебных и дополнительных занятий во время дистанционного обучения. Оценка частоты и продолжительности использования информационно-коммуникационных технологий (телефон, компьютер, планшет, ноутбук) была проведена по опроснику Е.В. Бульчевой, А.Г. Сетко, Н.П. Сетко (2017). На основе МКБ-10 были разработаны вопросы, позволяющие оценить распространённость среди школьников глазных, зрительных и общих симптомов компьютерного зрительного синдрома.

Участники анонимно ответили на онлайн-опрос, заполнив письмо об информированном согласии в первом разделе электронной анкеты. В форме согласия всем респондентам была предоставлена информация о цели исследования, конфиденциальности информации и праве отказаться от участия без предварительного обоснования. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации в действующей редакции (Фортеале, 2013).

Данные были извлечены из платформы *Google Form* и введены в программное обеспечение *Microsoft Excel*. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах был использован параметрический критерий Стьюдента с последующим расчетом достоверности (p).

Результаты и их обсуждение. Продолжающаяся пандемия *COVID-19* создает психоэмоциональную хаотическую ситуацию. На сегодняшний день повышенное внимание к состоянию здоровья детей и подростков в период карантина показало, что субсиндромальные проблемы психического здоровья являются частой реакцией на пандемию *COVID-19*.

Результаты ранних исследований, выявили рост числа детей, сообщающих о симптомах тревоги, депрессии, стрессе и расстройстве сна во время домашнего карантина [1-7,11,12].

Анализируя изменение психоэмоционального состояния учащихся в период традиционного и дистанционного обучения, нами также установлено, что уровень тревожности в повседневной жизни в период самоизоляции по сравнению с традиционной системой обучения увеличился в 1,4 раза, а в учебной сфере в 1,5 раза (рис. 1). Если в период традиционного обучения число учащихся с высоким уровнем тревожности в повседневной и учебной сферах не превышало 8,0%, то в условиях самоизоляции высокий уровень психоэмоционального напряжения отмечен у каждого четвертого ученика в повседневной жизни и каждого третьего учащегося в учебной сфере (рис. 2).

На фоне увеличения уровня тревожности, выраженность негативных эмоциональных переживаний у учащихся в повседневной жизни в условиях дистанционного обучения повысилась в 1,5 раза, а в учебной сфере в 1,6 раз. Так, число школьников, испытывающих эмоциональный дискомфорт, в повседневной жизни увеличилось с 6,0% до 22,3%, а в учебной сфере с 10,0% до 25,0%.

Закрытие школ и переход к дистанционному формату обучения привели к существенному изменению образа жизни, реорганизации повседневной и учебной деятельности и множественным ограничениям в жизни школьников. Исследования показали, что во время изоляции от COVID-19 у детей и подростков существенно снизилась двигательная активность, в основном за счет увеличения до 8 часов в день продолжительности использования технических средств. В условиях социального дистанцирования ввиду некоторых ограничений на передвижение дети и подростки в качестве обычной альтернативы досуга были вынуждены использовать информационно-коммуникационные технологии. Малоподвижный образ жизни, ограничение свободного передвижения, увеличение «экранного» времени, социальная изоляция могут влиять на психоэмоциональное благополучие детей и подростков [1-8,10-15]. Принимая во внимание, тот факт, что образ жизни городских и сельских школьников может существенно отличаться, мы предполагаем, что уровень психоэмоционального благополучия у школьников в период самоизоляции, находящихся в городе и сельских районах, также будет различным. Показано, что у школьников, проживающих в городе на момент самоизоляции, уровень тревожности, как в повседневной жизни, так и в учебной деятельности был в 1,2 раза выше, по сравнению с учениками, находящимися в сельской местности (табл. 1). При этом каждый второй городской школьник в повседневной (46,1%) и учебной деятельности (43,5%) имел высокий уровень тревожности, тогда как число учащихся с высокой тревожностью среди сельских школьников не превышало 21,9-23,4%, соответственно (рис. 3).

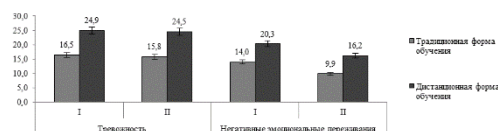


Рис. 1. Показатели выраженности тревожности и негативных эмоций при традиционной и дистанционной форме обучения (единицы)

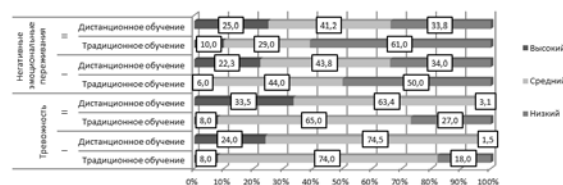


Рис. 2. Распределение школьников в зависимости от степени выраженности тревожности и негативных эмоций при традиционной и дистанционной форме обучения (%)

Таблица 1

Показатели выраженности тревожности и негативных эмоций у городских и сельских школьников в период дистанционного обучения (единицы)

Показатели	Школьники	
	Городские	Сельские
Тревожность	I	26,7±0,81
	II	22,6±0,42*
Негативные эмоциональные переживания	I	21,7±1,65
	II	18,4±2,02

Примечание: I – в повседневной деятельности; II – в учебной деятельности; * – $p \leq 0,05$ при сравнении данных городских школьников с данными сельских школьников

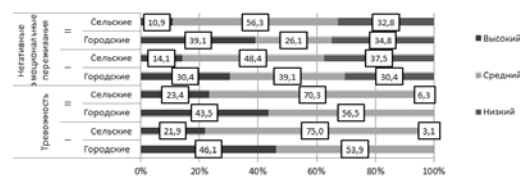


Рис. 3. Распределение школьников в зависимости от степени выраженности тревожности и негативных эмоций у городских и сельских школьников в период дистанционного обучения (%)

В свою очередь, уровень негативных эмоциональных переживаний у городских школьников в сравнении с сельскими учениками в условиях дистанционной системы обучения в повседневной жизни и на учебных занятиях был до 1,3 раза выше. Причем у каждого третьего городского школьника (30,4-39,1%) зарегистрирован высокий уровень негативных эмоциональных переживаний, среди же сельских школьников лишь у 14,1% и 10,9% учащихся, соответственно.

Показано, что каждый четвертый городской школьник (25,8%) и каждый пятый ученик, проживающий в сельской местности (20,9%), предъявляли жалобы на нарушение сна в виде повышенной сонливости.

сти днем, трудного пробуждения по утрам, длительного засыпания и бессонницы; пятая часть городских (21,2%) и сельских (17,9%) школьников указывали на сниженное (депрессивное) настроение в период самоизоляции; а 19,7% городских школьников, в том числе испытывали чувство страха и тревоги (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность симптомов депрессии среди городских и сельских школьников (%)

Симптомы депрессии	Школьники	
	Городские	Сельские
Жалобы отсутствуют	19,7	40,3*
Изменение аппетита	3,0	7,5
Нарушения сна (повышенная сонливость днем, трудное пробуждение по утрам, длительное засыпание, бессонница)	25,8	20,9
Затруднение мышление и концентрации внимания	7,6	6,0
Повышенная утомляемость	3,0	7,5
Сниженное (депрессивное) настроение	21,2	17,9
Чувство страха и тревоги	19,7	-

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных городских школьников с данными сельских школьников

Вероятно, высокий уровень психоэмоционального напряжения у городских школьников относительно данных учащихся, проживающих на момент карантина в сельских районах, мог быть обусловлен особенностями образа жизни. Установлено, что с переходом на удаленный формат обучения в структуре режима дня у каждого второго городского школьника (50,0%) и третьей части сельских учеников (38,0%) существенно снизилась длительность пребывания на открытом воздухе, тогда как известно, что прогулки благоприятно влияют на психическое здоровье, за счет увеличения положительных эмоций, повышения вовлеченности в социальные взаимодействия и уменьшения психических расстройств (рис. 4). Показано, что достаточная продолжительность времени пребывания на открытом воздухе определена всего у 47,7% городских учащихся, что в 1,5 раза меньше, чем среди сельских школьников (71,8%); у 17,9% и 22,5% городских и сельских учащихся ежедневная продолжительность прогулок в среднем была не более 1 часа; у третьей части городских школьников (34,5%) время пребывания на природе не превышало 30 минут, а среди сельских школьников число таких учащихся составляло лишь 5,6%.

На этом фоне, длительность физической активности у учащихся, проживающих в городе, по сравнению с школьниками сельской местности также была меньше. Так, ежедневная 60-минутная двигательная активность зарегистрирована у 25,0% и 42,5% городских и сельских учащихся, соответственно; 4-6 раз в неделю физической культурой занимались – 42,9% и 38,7% учеников; 2-3 раза – 21,4% и 8,3%

школьников; раз в неделю от 3,6% до 5,6 % учащихся; отсутствие физической активности выявлено у 7,1% и 4,9% городских и сельских учащихся, соответственно.

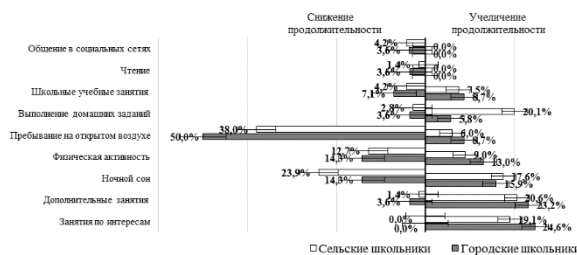


Рис. 4. Изменение продолжительности различных видов деятельности в период дистанционного обучения у учащихся исследуемых групп

Более чем у половины учащихся, проживающих в городе (67,9%) и сельской местности (63,4%), длительность ночного сна была недостаточной и составляла менее 8,5 часов, лишь у 25,0% и 26,8% учащихся продолжительность ночного сна составляла 9 часов, у 7,1% и 9,9% – 10 часов и более.

Что касается образовательной деятельности, установлено, что у пятой части учащихся города (23,2%) и сельской местности (20,6%) увеличилась длительность дополнительных занятий; при этом 20,1% сельских школьников отмечали увеличение продолжительности выполнения домашних заданий в период самоизоляции в сравнении с традиционной формой обучения.

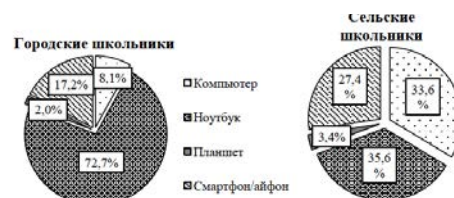


Рис. 5. Используемые городскими и сельскими школьниками информационно-коммуникационные устройства в период дистанционного обучения

С переходом к дистанционному формату обучения традиционная образовательная система была заменена электронной средой, обеспечивающей взаимодействие всех участников образовательного процесса через Интернет с помощью информационно-коммуникационных устройств, что актуализировало проблему увеличения длительности использования гаджетов среди школьников [8,10]. Установлено, что для дистанционного обучения городские школьники в основном использовали ноутбук (72,7%), тогда как 35,6% сельских школьников пользовались телефоном, 33,6% – ноутбуком, и 27,4% – компьютером (рис. 5).

Выявлены особенности длительности использования технологических устройств в зависимости от места проживания (табл. 3). Каждый второй ученик, проживающий в городе (42,9%), в среднем пользовался информационно-коммуникационными средствами от 7 часов в день и более, что в 1,5 раза

меньше числа сельских учащихся (29,6%); каждый пятый городской школьник от 30 минут до двух часов ежедневно играл в компьютерные игры и/или посвящал это время просмотру телевизора, в то время как количество учащихся группы сравнения не превышало 10,5%. Полученные данные согласуются с результатами научных исследований согласно которым, дети и подростки, проживающие, в квартирах в городских условиях, дольше пользовались технологическими устройствами, такими как телевизор, компьютеры и планшеты в период ограничений, связанных с пандемией [8].

Таблица 3

Распределение учащихся в зависимости от длительности использования информационно-коммуникационных средств (%)

Длительность использования	Вид информационно-коммуникационного устройства					
	Телефон и другие гаджеты		Компьютерные игры		Телевизор	
	Группы школьников					
	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
Не используют	-	-	57,1	76,2*	60,9	84,8*
30 минут	-	-	21,4	7,7*	17,9	5,5*
1-2 часа	7,1	4,2	17,9	10,5	17,7	6,9
3-4 часа	28,6	29,6	3,6	2,8	-	-
5-6 часов	21,4	36,6*	-	1,4	-	-
7 часов и более	42,9	29,6*	-	1,4	3,6	2,8

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении данных городских школьников с данными сельских школьников

Таблица 4

Распределение учащихся в зависимости от цели использования информационно-коммуникационных средств (%)

Цели использования информационно-коммуникационных средств	Школьники	
	Городские	Сельские
Онлайн-уроки	63,8	72,5
Выполнение домашних заданий	10,7	14,1
Поиск информации	10,7	7,0
Просмотр видео	1,0	2,7
Общение в социальных сетях	6,9	2,0
Прослушивание музыки	1,0	0,7
Игры	5,9	1,0

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении данных городских школьников с данными сельских школьников

Основной целью использования информационно-коммуникационных средств у 63,8% и 72,5% учеников города и сельской местности являлись онлайн-уроки, у 10,7% и 14,1% учеников – выполнение домашних заданий, у 10,7% и 7,0% учащихся – поиск информации, связанной с учебой (табл. 4).

Использование различных информационно-коммуникационных технологий, поддерживающих дистанционное образование, является полезным инструментом, обеспечивающим гибкость обучения, охват большого количества учащихся одновременно без ограничения вместимости класса, экономию времени,

возможность обучения учеников в любом месте и в любое время. Однако из-за быстрого перехода от традиционного обучения к системе онлайн-обучения многие ученики не были подготовлены и столкнулись с множеством проблем [1-7]. Показано, что у каждого второго городского (52,1%) и сельского учащегося (66,1%) возникли технические трудности, такие как неустойчивая работа интернета (у 30,4% и 51,6% обследуемых), трудности с подключением к сети (у 8,7% и 8,1% обследуемых), отсутствие технологических ресурсов для обучения (у 13,0% и 6,5% обследуемых).

Таблица 5

Распространенность симптомов компьютерного-зрительного синдрома среди городских и сельских школьников, возникающих в результате использования информационно-коммуникационных средств, в период дистанционного обучения

Симптомы	Школьники	
	Городские	Сельские
Глазные		
Усталость глаз	33,1	22,2
Боль при движении глазных яблок	11,7	13,3
Чувство жжения в глазах	15,9	6,7*
Ощущение песка под веками	5,5	8,9
Покраснение глаз	12,4	22,2
Боли в области лба и глазниц	11,7	4,4*
Жалобы отсутствуют	9,7	22,2*
Зрительные		
Невозможность сфокусироваться на предметах вдали после длительного использования гаджетов	-	-
Двоение в глазах	14,3	6,7
Появление быстрой утомляемости при чтении и письме	52,4	26,7*
Жалобы отсутствуют	33,3	66,7*
Общие		
Головные боли	37,2	30,4
Головокружения	26,9	17,4*
Боли в области шейно-воротниковой зоны	17,9	8,7
Жалобы отсутствуют	17,9	43,5*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении данных городских школьников с данными сельских школьников

В связи с тем, что уровень цифровой нагрузки на глаза был значительно выше у городских школьников, соответственно, учащиеся этой группы предъявляли жалобы, возникающие в результате использования информационно-коммуникационных технологий, до 2,7 раза чаще по сравнению с сельскими школьниками (табл. 5). Так, у каждого третьего городского (33,1%) и каждого пятого сельского ученика (22,2%) выявлены жалобы на усталость глаз; у каждого второго городского (52,4%) и каждого четвертого сельского ученика (26,7%) на быструю утомляемость глаз при чтении и письме; третья часть учащихся обеих групп жаловались на головные боли, и каждый четвертый городской ученик предъявлял жалобы на головокружение (26,9%).

Заключение. Таким образом, физическое и социальное дистанцирование во время пандемии COVID-19, и связанные с этим, неблагоприятные

тенденции в образе жизни учащихся, такие как ограничение двигательной активности, сниженная продолжительность пребывания на открытом воздухе, дефицит ночного сна, на фоне высоких цифровых нагрузок создают дополнительный риск ухудшения психического здоровья школьников в условиях дистанционного обучения, что требует разработки эффективных мероприятий, направленных на совершенствование образа жизни учащихся в период ограничений COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Богомолова Е.С., Бадеева Т.В., Котова Н.В., Максименко Е.О., Олюшина Е.А., Лангев К.А. Гигиенические аспекты дистанционного образования обучающихся // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. №3. С. 35–39. / Bogomolova ES, Badeeva TV, Kotova NV, Maksimenko EO, Oljushina EA, Languev KA. Gigenicheskie aspekty distancionnogo obrazovaniya obuchajushhihsja [Hygienic aspects of distance education]. Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja. 2020;3:35–9. Russian.
2. Булычева Е.В., Сетко И.А. Гигиеническая оценка напряженности учебного процесса учащихся начальных классов в условиях дистанционного обучения // Оренбургский медицинский вестник. 2021. Т. 9, № 1. С. 56–60 / Bulychева EV, Setko IA. Gigenicheskaja ocenka naprjazhennosti uchebnogo processa uchashhihsja nachal'nyh klassov v uslovijah distancionnogo obuchenija [Hygienic assessment of the strength of the educational process of students in the elementary classes in the conditions of distance learning]. Orenburgskij medicinskij vestnik. 2021;9(1):56–60. Russian.
3. Кучма В.Р., Седова А.С., Степанова М.И., Рапопорт И.К., Поленова М.А., Соколова С.Б., Александрова И.Э., Чубаровский В.В. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. №2. С. 4–23. / Kuchma VR, Sedova AS, Stepanova MI, Rapoport IK, Polenova MA, Sokolova SB, Aleksandrova IE, Chubarovskij VV. Osobennosti zhiznedejatel'nosti i samochuvstviya detej i podrostkov, distancionno obuchajushhihsja vo vremja jepidemii novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Life and wellbeing of children and adolescents studying remotely during the epidemic of a new coronavirus infection (COVID-19)]. Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja. 2020;2:4–23. Russian.
4. Попов В.И., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А. Поведенческие риски здоровью студентов в период проведения дистанционного обучения // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 8. С. 854–860 / Popov VI, Milushkina OJu, Skoblina NA. Povedencheskie riski zdorov'ju studentov v period provedeniya distancionnogo obuchenija [Behavioral health risks for students during distance education]. Gigena i sanitarija. 2020;99(8):854–60. Russian.
5. Попов В.И., Милушкина О.Ю., Судаков Д.В., Судаков О.В. Особенности образа жизни и здоровья студентов в период дистанционного обучения // Здоровье населения и среда обитания. 2020. №11. С. 14–21 / Popov VI, Milushkina OJu, Sudakov DV, Sudakov OV. Osobennosti obraza zhizni i zdorov'ja studentov v period distancionnogo obuchenija [Lifestyle and health characteristics of students during distance learning]. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2020;11:14–21. Russian.
6. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В. Сравнительная характеристика психоэмоционального состояния и образа жизни школьников при дистанционной и традиционной формах обучения. В

книге: Материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сыснинские чтения – 2020». Сборник тезисов. Москва, 2020. С. 325–328 / Setko NP, Setko AG, Bulychева EV. Sravnitel'naja harakteristika psihoemocional'nogo sostojanija i obraza zhizni shkol'nikov pri distancionnoj i tradicionnoj formah obuchenija. V knige: Materialy I Nacional'nogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem po jekologii cheloveka, gigeny i mediciny okruzhajushhej sredy "Sysinskie chtenija - 2020". Sbornik tezisov. Moscow; 2020.

7. Cachón-Zagalaz J., Sánchez-Zafra M., Sanabrias-Moreno D., González-Valero G., Lara-Sánchez A.J., Zagalaz-Sánchez M.L. Systematic Review of the Literature About the Effects of the COVID-19 Pandemic on the Lives of School Children // Front Psychol. 2020. Vol. 11. P. 569348 / Cachón-Zagalaz J, Sánchez-Zafra M, Sanabrias-Moreno D, González-Valero G, Lara-Sánchez AJ, Zagalaz-Sánchez ML. Systematic Review of the Literature About the Effects of the COVID-19 Pandemic on the Lives of School Children. Front Psychol. 2020;11:569348.

8. Chen I.H., Chen C.Y., Pakpour A.H., Griffiths M.D., Lin C.Y. Internet-Related Behaviors and Psychological Distress Among Schoolchildren During COVID-19 School Suspension // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020. Vol. 59, №10. P. 1099–1102.e1 / Chen IH, Chen CY, Pakpour AH, Griffiths MD, Lin CY. Internet-Related Behaviors and Psychological Distress Among Schoolchildren During COVID-19 School Suspension. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020;59(10):1099–102.e1.

9. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic // Acta Biomed. 2020. Vol. 91, №1. P. 157–160 / Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020;91(1):157–60.

10. Cuesta-Cambra U., Cuesta-Díaz V., Martínez L., Niño-González J.I. Smartphone: en comunicación, algo más que una adición // Rev. Lat. Comunicación Soc. (RLCS). 2020. Vol. 75. P. 367–381 / Cuesta-Cambra U., Cuesta-Díaz V., Martínez L., Niño-González J.I. Smartphone: en comunicación, algo más que una adición. Rev. Lat. Comunicación Soc. (RLCS). 2020;75:367–81.

11. Duan L., Shao X., Wang Y. An investigation of mental health status of children and adolescents in China during the outbreak of COVID-19 // J Affect Disord. 2020. Vol. 275. P. 112–118 / Duan L, Shao X, Wang Y. An investigation of mental health status of children and adolescents in China during the outbreak of COVID-19. J Affect Disord. 2020;275:112–8.

12. Gassman-Pines A., Ananat E.O., Fitz-Henley J. COVID-19 crisis impacts on parent and child psychological well-being // Pediatrics. 2020. Vol. 146, №4. P. e2020007294 / Gassman-Pines A, Ananat EO, Fitz-Henley J. COVID-19 crisis impacts on parent and child psychological well-being. Pediatrics. 2020;146(4):e2020007294.

13. Genevieve F.D., Bridgette D., Shirlene D. Early effects of the COVID-19 pandemic on physical activity and sedentary behavior in children living in the U.S // BMC Publ. Health. 2020. Vol. 20. P. 1351. / Genevieve FD, Bridgette D, Shirlene D. Early effects of the COVID-19 pandemic on physical activity and sedentary behavior in children living in the U.S. BMC Publ. Health. 2020;20:1351.

14. Medrano M., Cadenas-Sanchez C., Osés M., Arenaza L., Amasene M., Labayen I. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: a longitudinal analysis from the MUGI project // Pediatric Obesity. 2020 In press. / Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Osés M, Arenaza L, Amasene M, Labayen I. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: a longitudinal analysis from the MUGI project. Pediatric Obesity. 2020 In press.

15. Zagalaz-Sánchez M.L., Cachón-Zagalaz J., Arufe-Giráldez V., Sanmiguel-Rodríguez A., González-Valerod G. Influence of the characteristics of the house and place of residence in the daily educational activities of children during the period of COVID-19 confinement // Heliyon. 2021. Vol. 7, №3. P. e06392. / Zagalaz-Sánchez ML, Cachón-Zagalaz J, Arufe-Giráldez V, Sanmiguel-Rodríguez A, González-Valerod G. Influence of the characteristics of the house and place of residence in the daily educational activities of children during the period of COVID-19 confinement. Heliyon. 2021;7(3):e06392.

Библиографическая ссылка:

Булычева Е.В., Жданова О.М. Психоэмоциональное благополучие и образ жизни городских и сельских школьников в период дистанционного обучения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 15–20. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-15-20.

Bibliographic reference:

Bulychева EV, Zhdanova OM. Psikhoemotsional'noe blagopoluchie i obraz zhizni gorodskikh i sel'skikh shkol'nikov v period distantsionnogo obuchenija [Psycho-emotional well-being and lifestyle of urban and rural schoolchildren during distance learning]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:15–20. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-15-20. Russian.

УДК: 616.381-072.1

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-21-25

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЙ ДОСТУП В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА – ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА И ЕГО БЕЗОПАСНОСТЬ. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. АРУТЮНЯН^{***}, Д.А. БЛАГОВЕСТНОВ^{***}, П.А. ЯРЦЕВ^{***}, А.А. ГУЛЯЕВ^{***}, В.Д. ЛЕВИТСКИЙ^{***},
В.Т. САМСОНОВ^{***}, Д.М. ЯКОВЛЕВА^{***}

^{*}ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1с1, г. Москва, 123242, Россия

^{**}ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21, г. Москва, 107045, Россия

^{***}Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава

России, ул. Стасова, д. 8А, г. Пенза, 440066, Россия, e-mail: moiseyshkaa@yandex.ru

Аннотация. Актуальность. Аппендэктомия при распространенном перитоните возможно выполнить как из открытого доступа, так и лапароскопически при отсутствии общих противопоказаний к созданию пневмоперитонеума. Однако, несмотря на преимущества лапароскопического метода, имеются противники его использования при распространенных формах аппендикулярного перитонита. На сегодняшний день, общепринятого мнения о преимуществах лапароскопического доступа при аппендикулярном перитоните нет. Наиболее частая интраоперационная причина отказа от минимально инвазивного метода хирургического лечения – наличие распространенного перитонита. Однако, прослеживается тенденция к попытке стандартизировать показания и противопоказания, что и явилось целью работы. **Цель исследования** – оценка безопасности лапароскопического метода в лечении пациентов с распространенным аппендикулярным перитонитом. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретро-проспективный анализ результатов лечения пациентов с аппендикулярным перитонитом за период с 2009 по 2021 г. **Результаты и их обсуждение.** При статическом анализе полученных данных доказано, что выбор окончания операции лапароскопическим методом сокращает общее количество послеоперационных осложнений, снижает их тяжесть. Так же не прослежена корреляция между оперативным доступом и количеством послеоперационных абсцессов и инфильтратов. **Заключение.** Учитывая вышеописанное, можно сделать вывод о том, что лапароскопия, как метод операции, безопасна для данной категории пациентов.

Ключевые слова: лапароскопия, лапаротомия, аппендикулярный перитонит, распространенный перитонит, перитонеальный лаваж, антибиотикотерапия.

LAPAROSCOPIC APPROACH IN THE TREATMENT OF WIDESPREAD APPENDICULAR PERITONITIS – THE POSSIBILITIES OF THE METHOD AND ITS SAFETY. RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

A.S. ARUTYUNYAN^{***}, D.A. BLAGOVESTNOV^{***}, P.A. YARTSEV^{***}, A.A. GULYAEV^{***}, V.D. LEVITSKY^{***},
V.T. SAMSONOV^{***}, D.M. YAKOVLEVA^{***}

^{*}Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barricadnaya str., 2/1s1, Moscow, 123242, Russia

^{**}N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, p. 21, Moscow, 107045, Russia

^{***}Penza Institute for Advanced Training of Doctors – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Stasov str., 8A, Penza, 440066, Russia, e-mail: moiseyshkaa@yandex.ru

Abstract. Relevance. Appendectomy with diffused peritonitis can be performed both from the open access and laparoscopically in the absence of general contraindications to the creation of pneumoperitoneum. However, despite the advantages of the laparoscopic method, there are opponents of its use in generalized forms of appendicular peritonitis. To date, there is no generally accepted opinion about the advantages of laparoscopic access for appendicular peritonitis. The most common intraoperative reason for refusing minimally invasive surgical treatment – is the presence of diffuse peritonitis. However, there is a tendency to try to standardize indications and contraindications, which was the goal of the work. **The aim of the study** was to assess the safety of the laparoscopic method in the treatment of patients with generalized appendicular peritonitis. **Materials and methods:** a retro-prospective analysis of the results of treatment patients with appendicular peritonitis for the period from 2009 to 2021 years. **Results and discussion:** The static analysis of the obtained data proved, that the choice of the end of the operation by the laparoscopic method reduces the total number of postoperative complications and their severity. There was also no correlation between the operative approach and the number of postoperative intraabdominal abscesses (POIAA) and infiltrates (IAI). **Conclusion.** Considering the above, we can conclude that laparoscopy, as a method of surgery, is safe for this category of patients.

Key words: laparoscopy, laparotomy, appendicular peritonitis, generalized peritonitis, peritoneal lavage, antibiotic therapy.

Актуальность темы исследования. В неотложной хирургической практике отмечается относительное сокращение доли острого аппендицита (40,3% – 2000 г., 24,8% – 2019 г.), но он так же занимает лидирующее место по встречаемости и оперативной активности [8]. Общая летальность в России в 2019 г. по острому аппендициту составила 0,13%, из которой

0,12% – послеоперационная. Осложненная форма острого аппендицита увеличивает частоту развития послеоперационных осложнений до 47%, а послеоперационную летальность – до 3% [3,4,6]. От 4,5 до 58% составляет летальность при развитии распространенного разлитого перитонита. При тяжелых формах аппендикулярного перитонита с развитием сепсиса и

полиорганной недостаточности данный показатель может составлять более 70% [7,11].

В подавляющем большинстве отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, ведущим методом дифференциальной диагностики при подозрении на аппендикулярный перитонит, является диагностическая лапароскопия. Эндохирургический доступ является эффективным и безопасным, сопровождается минимальной травматичностью и снижает частоту интраабдоминальных и раневых осложнений при отсутствии абсолютного противопоказания к его применению – операционно-анестезиологический риск по шкале ASA V. В многих лечебных учреждениях лапароскопический доступ при лечении местных форм аппендикулярного перитонита широко используют, в месте с тем, при выявлении признаков распространенного перитонита используют традиционный доступ – срединную лапаротомию. По мнению большинства клиник, данный выбор обусловлен его доказанной безопасностью и эффективностью, а также возможностью более «полноценной» санации брюшной полости и сокращением длительности оперативного вмешательства [7,11].

Для прогнозирования результатов лечения распространенного аппендикулярного перитонита предложены различные шкалы оценки его тяжести, включающие интраоперационные показатели степени поражения и распространенности процесса [12,14,16,17]. В различных литературных источниках общепринятыми прогностическими шкалами являются: *индекс перитонита Мангейма* (МИП), *индекс перитонита Altona* (PIA и PIA II), шкала WSI и другие. Отечественными шкалами и системами оценки тяжести перитонита являются *индекс брюшной полости* (ИБП) и классификация перитонита по фазам течения [9,10,16,19]. Все перечисленные шкалы оценки прогнозируют вероятность развития послеоперационных осложнений и неблагоприятного исхода заболевания, однако для объективного интраоперационного выбора хирургического доступа (лапароскопия или лапаротомия), а также для определения показаний к программируемым оперативным вмешательствам, данные шкалы не подходят. Именно такой дифференцированный подход является ключевой для снижения количества осложнений и летальности при лечении пациентов с распространенными формами аппендикулярного перитонита.

Цель исследования – сравнительная оценка результатов лечения больных с распространенным аппендикулярным перитонитом, оперированных из лапароскопического и открытого доступа с применением дифференцированной тактики выбора хирургического доступа.

Материалы и методы исследования. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 01.2009 по 07.2021 год было оказано лечение 165 пациентам с распространенными формами аппендикулярного перитонита. Исследования относятся к ретро-проспективному, одномоментному, одноцентровому. По эффективно-

сти полученных результатов работа относится к прямой. Дизайн исследования - рандомизированное контролируемое испытание. Рандомизация по группам осуществлялась по средствам выбора метода оперативного вмешательства врачом-хирургом.

Критериями включения были: острый аппендицит, осложненный распространенным перитонитом 1-2 степени тяжести по МИП, в реактивной или токсической фазе по Симоняну К.С., не более 16 баллов по интегральной шкале ИБП ($n=146$).

Критериями исключения: 3 степень тяжести по МИП, терминальная фаза по классификации Симоняна К.С., 17 и более баллов по шкале ИБП, операционно-анестезиологический риск по классификации ASA IV-V степени, спаечный процесс в брюшной полости III-IV степени по Блинникову ($n=19$). Данная работа включала в себя две группы исследуемых: основная группа была представлена пациентами после лапароскопического метода лечения, $n=102$ (69,83%; в том числе с выполнением программируемой релапароскопии, $n=3$); группу сравнения составили больные после конверсии лапароскопического метода в открытый, $n=44$ (30,14%).

Мужчин было 103 (70,5%), женщин 43 (29,5%). Средний возраст составил $42,3 \pm 17,24$ лет. Источником аппендикулярного перитонита у 90 больных (61,6%) был острый флегмонозный аппендицит, у 56 пациентов (38,4%) – гангренозная форма воспаления. Перфорация червеобразного отростка на фоне гангренозных изменений была визуализирована у 32 (57,1%) больных. Диффузная форма распространенного перитонита была выявлена у 143 пациентов (98%), разлитая – у 3 больных (2%). Обращение за медицинской помощью в период менее 7 часов от начала первых симптомов заболевания не наблюдалось. В промежутке времени от 7 до 24 часов было госпитализировано 54 пациента (37%). Позднее 24 часов в – 92 больных (63%).

После принятия решения о выполнении лапароскопической аппендэктомии, производили аспирацию выпота из брюшной полости, в т.ч. взятие пробы для микробиологического исследования. Далее выполняли типичную аппендэктомию, пересечение брыжейки червеобразного отростка выполняли с помощью bipolarной электрокоагуляции, обработку культи осуществляли лигатурным методом. При перфорации в области основания червеобразного отростка, а также при воспалительных изменениях купола слепой кишки, основание червеобразного отростка дополнительно перитонизировали интракорпоральным швом по Русанову. В последующем выполняли повторную аспирацию выпота, осушивание брюшной полости выполняли при помощи стерильных салфеток, которые так же помогали удалить рыхлые фибриновые пленки. Операцию заканчивали дренированием брюшной полости с помощью силиконовых трубок. Санация брюшной полости выполнялась только при неэффективности одной аспирации и только локально в области воз-

действия – для исключения распространения воспалительного экссудата. Эндоскопическая назоинтестинальная интубация производилась при наличии отсутствия спонтанной перистальтики.

При выставлении интраоперационных показаний к программируемой релапароскопической санации по завершению первичного вмешательства, пациента переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилась антибактериальная, инфузионная терапия, сеансы экстракорпоральной детоксикации. После стабилизации общего состояния и получения лабораторных результатов, выполняли программируемую санационную релапароскопию в сроки от 24 до 72 часов от момента завершения первичной операции. В ходе неё оценивали состояние органов брюшной полости, непосредственно область операции, производили санацию брюшной полости, коррекцию дренажей при необходимости.

При установлении показаний к интраоперационной конверсии пациенту выполняли оперативное вмешательство из срединного доступа по общепринятой методике: аппендэктомия погружным методом, санацию и дренирование брюшной полости, выполнение назоинтестинальной интубации для декомпрессии и проведения энтерального лаважа.

Для объективной оценки тяжести перитонита были использованы интегральные шкалы: ИБП и МИП [9,10,12]. Для оценки распространенности перитонита, использовали общепринятую классификацию из российских Национальных клинических рекомендаций 2017 [3]. Для определения распространенности спаечного процесса применяли классификацию Блинникова, 1993 [1]. Для классификации послеоперационных осложнений использовалась шкала Клавие-Диндо [15].

Исходные данные по группам. Средний возраст больных в основной группе составил $42,08 \pm 17,43$; в группе сравнения – $43,45 \pm 17,05$ ($p=0,61929$). Среди пациентов, оперированных из лапароскопического доступа, у 75 (73,5%) определена 1 степень тяжести по МИП, у 27 (26,5%) – 2 степень. Аналогичные данные в группе сравнения составили: 29 (65,9%) – 1 степень, 15 (34,1%) – 2 степень ($p=0,46712$). Средний балл *MPI* в основной группе составил $14,43 \pm 5,21$, в группе сравнения – $15,5 \pm 5,15$ ($p=0,41653$). Средний балл ИБП в основной группе составил $12,24 \pm 2,7$, в группе сравнения – $12,07 \pm 2,61$ ($p=0,5619$). По классификации Симоньяна К.С., в основной группе в реактивной фазе было 83 пациента (81,37%), в токсической – 19 больных (18,63%); аналогичные значения в группе сравнения: 37 (84,1%) и 7 (15,9%) соответственно ($p=0,123$). Таким образом, из представленных данных видно, что группы сопоставимы между собой по основным исходным параметрам.

С 2009 по 2016 годы при выявлении распространенных форм аппендикулярного перитонита при диагностической лапароскопии четкой регламентированной концепции об операционном доступе в клинике не было, и выбор оставался на усмотрение оперирующего

хирурга.

Начиная с 2016 года начата проспективная часть исследования: был разработан и внедрён протокол ведения пациентов с распространенным аппендикулярным перитонитом на основании результатов диагностической лапароскопии. Интраоперационно оценивали состояние брюшной полости, при этом полученные данные соотносили с давностью заболевания. Протокол включал оценку 5 основных критериев: длительность заболевания, распространенность процесса, характер экссудата, выраженность пареза тонкой кишки, состояние висцеро-париетальной брюшины. Противопоказанием в лапароскопическому завершению операции являлись: парез кишечника с петлями тонкой кишки более 3,0 см, без спонтанной перистальтики, не позволяющие выполнить адекватную ревизию; выраженный адгезивный процесс между органами и брюшиной с формированием гнойных карманов; наличие множественных межкишечных абсцессов, не снимающихся наложений фибрина.

Лечение аппендикулярного перитонита подразумевало комплексное лечение, которое включало в себя: рациональную антибактериальную терапию, лечение синдром энтеральной недостаточности, профилактику гипостатических осложнений и адекватную анальгезию [2,13,18]. Адекватное ведение периперационного периода (введение антибактериальных препаратов за 30-60 мин до разреза кожи), имело большое значение в профилактике послеоперационных осложнений [20-22]. В качестве эмпирической антибактериальной терапии нами использовался амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой. В большинстве случаев, даже при нагноении послеоперационной раны, к данному препарату имелась чувствительность [5].

В исследование использовался централизованный, открытый метод адаптивной рандомизации (Randomized-Play-the-Winner-). Каждый клинический случай был консультирован с заведующим хирургического отделения и научным руководителем структурного подразделения.

Данные исследования продемонстрированы: в виде средних значений и стандартных отклонений для непрерывно нормально распределенных переменных (использовался *t*-критерий Стьюдента); при не распределенных нормально не прерывных данных- в виде медианы и межквартильного диапазона (*U*-критерий Манна-Уитни); для категориальных данных- в виде абсолютных значений и процентов (критерий хи-квадрат). Значения *p* менее 0,05 считалось статистически значимым. Полученные данные анализировались согласно основным принципам доказательной медицины.

Результаты и их обсуждение. При сравнительном анализе результатов лечения пациентов в послеоперационном периоде выявлено, что частота интраабдоминальных абсцессов (*POIAA*) и инфильтратов (*IAI*) не коррелировала с операционным доступом. В основной группе *POIAA* выявлены у 5 больных (4,9%),

послеоперационные инфильтраты в области операции – у 13 пациентов (12,8%). В группе сравнения аналогичные данные представлены 2 больными (4,6%) и 8 пациентами (18,2%) соответственно. При статистическом анализе, для *POIAA* *p* составил 0,289, для послеоперационных инфильтратов – 0,156. Данный факт доказывает сопоставимость и безопасность лапароскопического доступа по сравнению с открытым при распространенном аппендикулярном перитоните.

При анализе таких послеоперационных осложнений, как частота *инфекции хирургического доступа (SSI)*, пневмония, кишечная непроходимость и т.д., наглядно продемонстрированы преимущества лапароскопического доступа над открытым (табл.). Большая часть осложнений в группе сравнения относится к гипостатическим (пневмония, тромбоз вен нижних конечностей), *SSI* и парезу кишечника.

Таблица

Послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo

Тип осложнения	Лапароскопия (n=102)	%	Лапаротомия (n=44)	%
I	12	11,76	9	20,45
II	3	2,94	17	38,64
IIIa	5	4,9	6	13,64
IVa	1	0,98	4	9,09
Всего осложнений	21	20,59	36	81,82

При анализе таких данных, как общие сроки стационарного лечения, пребывания в отделении реанимации, продолжительность антибактериальной терапии, выявлена статистически значимая разница в пользу лапароскопии: средний койко-день в основной группе – 8,02±3,88, в группе сравнения – 16,27±7,2, *p*=0,00000; количество дней в реанимационном отделении в основной группе – 0,39±0,8, в группе сравнения – 2,68±1,55, *p*=0,00000; длительность антибактериальной терапии в основной группе – 6,39±2,09, в группе сравнения – 9,59±3,53, *p*=0,00000.

Таким образом, соблюдение правил оперативного вмешательства, уравнивает количество интраабдоминальных осложнений между основной и контрольной группами. Главными условиями считаются: полная аспирация выпота перед изменением положения тела пациента на операционном столе; применение санации брюшной полости только при неэффективности простой аспирации, что сокращает время операции и снижает частоту развития интраабдоминальных абсцессов (в случаях фибринозно-гнойного характера экссудата). Полученные статистические данные указывают на то, что завершение операции лапароскопически, достоверно сокращает количество экстраабдоминальных осложнений и их тяжесть.

Заключение. Результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют, что выполне-

ние лапароскопического вмешательства при распространенном аппендикулярном перитоните (1-2 степени тяжести перитонита по *MPI*, Индексе брюшной полости не более 16 баллов) в реактивной или токсической фазах допустимо и является безопасным. Лапароскопический доступ при распространенном аппендикулярном перитоните и отсутствии противопоказаний должен являться методом выбора. Дифференцированный подход в лечении больных с аппендикулярным перитонитом приводит к сокращению частоты раневой инфекции и экстраабдоминальных осложнений, снижению сроков стационарного лечения, ранней социальной и трудовой реабилитации и снижению финансовых затрат на лечение. При перитоните с *MPI* 3, ИБП более 16 баллов и терминальной фазе, необходимо выполнение операции из лапаротомного доступа.

Литература / References

1. Блинников О.И., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. Лапароскопические операции при острой спаечной кишечной непроходимости у детей. Лапароскопическая хирургия: материалы международного конгресса. Москва, 1993. С.82–88 / Blinnikov OI, Dronov AF, Smirnov AN. Laparoskopicheskie operatsii pri ostroy spaechnoy kishhechnoy neprokhodimosti u detey. Laparoskopicheskaya khirurgiya: materialy mezhdunarodnogo kongressa [Laparoscopic operations for acute adhesive intestinal obstruction in children. Laparoscopic Surgery: Proceedings of the International Congress]. Moscow; 1993. Russian.
2. Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. Москва: Медицинское информационное агентство, 2018. 168 с. / Gel'fand BR, Kirienko AI, Khachatryan NN. Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya. Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii [Abdominal surgical infection. Russian national guidelines]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2018. Russian.
3. Григорьев Е.Г., Совцов С.А., Кривцов Г.А. Острый перитонит. Клинические рекомендации. Москва, 2017. URL: http://общество-хирургов.рф/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf (дата обращения: 09.11.2021) / Grigor'ev EG, Sovtsov SA, Krivtsov GA. Ostriy peritonit. Klinicheskie rekomendatsii [Acute peritonitis. Clinical guidelines]. Moscow; 2017. Russian. Available from: http://obshchestvo-khirurgov.rf/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf.
4. Гуляев А.А., Ермолов А.С., Затевахин И.И. Российское общество хирургов. Острый аппендицит у взрослых. Клинические рекомендации. Москва, 2020. URL: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravleniya/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/-ostriy-apendicit-u-vzroslykh-2020.html> (дата обращения: 09.11.2021) / Gulyaev AA, Ermolov AS, Zatevakhin II. Rossiyskoe obshchestvo khirurgov. Ostriy appenditsit u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii [Russian Society of Surgeons. Acute appendicitis in adults. Clinical guidelines]. Moscow; 2020. Russian. Available from: <http://obshchestvo-khirurgov.rf/stranica-pravleniya/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/-ostriy-apendicit-u-vzroslykh-2020.html>
5. Ермолов А.С., Арутюнян А.С., Благовестнов Д.А. Современное лечение распространенного аппендикулярного перитонита: обзор литературы собственный опыт // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2019. № 2. С. 21–29 / Ermolov AS, Arutyunyan AS, Blagovestnov DA. Sovremennoe lechenie rasprostrannennogo appendikulyarnogo peritonita: obzor literatury sobstvennyy opyt [Modern treatment of advanced appendicular peritonitis: literature review own experience]. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii. 2019;2:21–9. Russian.
6. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Сажин А.В. Неотложная абдоминальная хирургия. Москва: МИА, 2018. 488 с. / Zatevakhin II, Kirienko AI, Sazhin AV. Neotlozhnaya abdominal'naya khirurgiya [Emergency abdominal surgery]. Moscow: MIA; 2018. Russian.

7. Ивахов Г.Б., Сажин А.В., Ермаков И.В. Лапароскопическая хирургия распространенного аппендикулярного перитонита // Хирургия. 2020. №5. С. 20–26 / Ivakhov GB, Sazhin AV, Ermakov IV. Laparoskopicheskaya khirurgiya rasprostrannennogo appendikulyarnogo peritonita [Laparoscopic surgery for advanced appendicular peritonitis]. Khirurgiya. 2020;5:20–6. Russian.

8. Ревিশвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации // Хирургия. 2019. №3. С. 88–97 / Revishvili AS, Fedorov AV, Sazhin VP, Olovyannyi VE. Sostoyanie ekstreynnoy khirurgicheskoy pomoshchi v Rossiyskoy Federatsii [The state of emergency surgical care in the Russian Federation]. Khirurgiya. 2019;3:88–97. Russian.

9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Подачин П.В. Выбор лечебной тактики при распространенном перитоните // Анналы хирургии. 1998. №6. С. 32–36 / Savel'ev VS, Filimonov MI, Podachin PV. Vybór lechebnoy taktiki pri rasprostrannennom peritonite [The choice of treatment tactics for widespread peritonitis]. Annaly khirurgii. 1998;6:32–6. Russian.

10. Симонян К.С. Перитонит. Москва: Медицина, 1971. 294 с. / Simonyan KS. Peritonit [Peritonitis]. Moscow: Meditsina; 1971. Russian.

11. Antonacci N, Ricci C, Taffurelli G. Laparoscopic appendectomy: Which factors are predictors of conversion? // A high-volume prospective cohort study. Int J Surg. 2015. N. 21. P. 103–110 / Antonacci N, Ricci C, Taffurelli G. Laparoscopic appendectomy: Which factors are predictors of conversion? A high-volume prospective cohort study. Int J Surg. 2015;21:103–10.

12. Billing A, Fröhlich D, Schildberg F.W. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients // Br J Surg. 1994. Vol. 81, N2. P. 209–213 / Billing A, Fröhlich D, Schildberg FW. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. Br J Surg. 1994;81(2):209–13.

13. Coccolini F, D'Amico G, Sartelli M. Antibiotic resistance evaluation and clinical analysis of acute appendicitis; report of 1431 consecutive worldwide patients: A cohort study // Int J Surg. 2016. Vol. 26. P. 6–11 / Coccolini F, D'Amico G, Sartelli M. Antibiotic resistance evaluation and clinical analysis of acute appendicitis; report of 1431 consecutive worldwide patients: A cohort study. Int J Surg. 2016;26:6–11.

14. Di Saverio S, Podda M, De Simone B. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines // World J Emerg Surg. 2020. Vol. 15, N1. P. 27 / Di Saverio S, Podda M, De Simone B. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. World J Emerg Surg. 2020;15(1):27.

15. Dindo D, Demartines N, Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // Ann Surg. 2004. Vol. 240, N2. P.205–213 /

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205–13.

16. Kologlu M, Elker D, Altun H, Sayek I. Validation of MPI and PIA II in two different groups of patients with secondary peritonitis // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 48, N. 37. P. 147–151 / Kologlu M, Elker D, Altun H, Sayek I. Validation of MPI and PIA II in two different groups of patients with secondary peritonitis. Hepatogastroenterology. 2001;48(37):147–51.

17. Nag D.S., Dembla A., Mahanty P.R. Comparative analysis of APACHE-II and P-POSSUM scoring systems in predicting postoperative mortality in patients undergoing emergency laparotomy. World J Clin Cases. 2019. Vol. 7, N16. P. 2227–2237 / Nag DS, Dembla A, Mahanty PR. Comparative analysis of APACHE-II and P-POSSUM scoring systems in predicting postoperative mortality in patients undergoing emergency laparotomy. World J Clin Cases. 2019;7(16):2227–37.

18. Sánchez-Santana T., Del-Moral-Luque J.A., Gil-Yonte P. Effect of compliance with an antibiotic prophylaxis protocol in surgical site infections in appendectomies. Prospective cohort study // Cir Cir. 2017. Vol. 85, N3. P. 208–213 / Sánchez-Santana T, Del-Moral-Luque JA, Gil-Yonte P. Effect of compliance with an antibiotic prophylaxis protocol in surgical site infections in appendectomies. Prospective cohort study. Cir Cir. 2017;85(3):208–13.

19. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Catena F. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study) // World J Emerg Surg. 2015. N. 10. P. 61 / Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). World J Emerg Surg. 2015;10:61.

20. Sartelli M., Catena F., Di Saverio S. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper // World J Emerg Surg. 2014. Vol. 9, N. 1. P. 22 / Sartelli M, Catena F, Di Saverio S. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. World J Emerg Surg. 2014;9(1):22.

21. Shitrit P., Reisfeld S., Paitan Y. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae carriage upon hospital admission: prevalence and risk factors // J Hosp Infect. 2013. Vol. 85, N. 3. P. 230–232 / Shitrit P, Reisfeld S, Paitan Y. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae carriage upon hospital admission: prevalence and risk factors. J Hosp Infect. 2013;85(3):230–2.

22. Tumbarello M., Trecarichi E.M., Bassetti M. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system // Antimicrob Agents Chemother. 2011. Vol. 55, N7. P.3485–3490. / Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3485–90.

Библиографическая ссылка:

Арутюнян А.С., Благовестнов Д.А., Ярцев П.А., Гуляев А.А., Левитский В.Д., Самсонов В.Т., Яковлева Д.М. Лапароскопический доступ в лечении распространенного аппендикулярного перитонита – возможности метода и его безопасность. Рандомизированное клиническое исследование // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 21–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-21-25.

Bibliographic reference:

Arutyunyan AS, Blagovestnov DA, Yartsev PA, Gulyaev AA, Levitsky VD, Samsonov VT, Yakovleva DM. Laparoscopic approach in the treatment of widespread appendicular peritonitis - the possibilities of the method and its safety. Randomized clinical trial [Laparoscopic approach in the treatment of widespread appendicular peritonitis - the possibilities of the method and its safety. Randomized clinical trial]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:21–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-21-25. Russian.

УДК: 611.1

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-26-29

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ЮГРЫ

Г.В. ГАЗЯ*, В.В. ЕСЬКОВ**, О.Н. БОДИН***, В.В. ВЕДЕНЕЕВ**

*ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук».

Обособленное подразделение «ФНЦ НИИСИ РАН» в г. Сургуте, ул. Базовая, д. 34, г. Сургут, Россия, 628400

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

e-mail: firing.squad@mail.ru

***ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ул. Красная, д. 40, г. Пенза, 440026, Россия

Аннотация. Выявление особенностей проживания на Севере РФ (на примере ХМАО-Югры) составляет важный раздел медицины и экологии человека. **Цель исследования.** Выполнить сравнительный анализ шести параметров сердечно-сосудистой системы трех групп женщин и трех групп мужчин (проживающих на Севере РФ). **Объект и методы исследования.** Исследовались три (разные) возрастные группы женщин и три группы мужчин (по 38 человек в каждой) в рамках традиционной статистики и методами системного анализа (путем расчета параметров псевдоаттракторов). **Результаты и их обсуждение.** Все шесть параметров при парном сравнении показали очень малое статистическое различие выборок (кроме двух параметров в группе 1-1). Расчет объемов псевдоаттракторов в шестимерном фазовом пространстве продемонстрировал существенные различия. **Выводы.** Наблюдается выраженная неопределенность первого типа по всем шести исследуемым параметрам. Объемы псевдоаттракторов, которые мы представляем как параметры порядка, различаются существенно для всех трех (разных) возрастных групп. Фактически, эти объемы демонстрируют системный синтез и нахождение главных диагностических признаков при сравнении разных возрастных групп мужчин и женщин. Сейчас такой системный синтез не имеет решения в математике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, системный анализ, псевдоаттрактор, эффект Еськова-Зинченко.

CARDIO-VASCULAR SYSTEMS PARAMETER SYNTHESIS ANALYSIS OF UGRA MEN AND WOMEN GROUPS

G.V. GAZYA*, V.V. ESKOV**, O.N. BODIN***, V.V. VEDENEV**

*Federal research center for scientific research institute of system research of the Russian Academy of Sciences,

Special division in Surgut, Bazovaya Str. 34, Surgut, 628400, Russia

**Surgut State University, Lenin Pr., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru

***Penza State University, Krasnaya St., 40, Penza, 440026, Russia

Abstract. The investigation of specific human body parameters for Russian North (Ugra) presents the main problems for medicine and human ecology. **The research purpose** is to carry out a system analysis of cardio-vascular parameter of different male and female human group living in Russian North. **Object and methods.** We studied three different aging groups of men and women (38 people in every group) according to traditional statistics and system analysis (we calculated parameters of quasi-attractors). **Results.** All six parameters (with pare comparison) demonstrated statistic samples equality (only three parameter were differ). But calculation the pseudo-attractors volumes demonstrated different results (it is order parameters). **Conclusion.** It was proved the real uncertainty of the first type for all six parameters. The volumes of pseudo-attractor are different for all groups of men and women. The volume of pseudo-attractor are differ (it is order parameter) and it calculation demonstrate the solution of system synthesis for cardio-vascular systems (in medicine and human ecology). Such synthesis has not solution according to modern mathematics.

Keywords: cardiovascular system, system analysis, pseudo-attractor, The Eskov-Zinchenko effect.

Введение. После доказательства реальности эффекта Еськова-Зинченко в виде отсутствия статистической устойчивости выборок любых параметров функций организма человека в медицине и экологии человека возникает глобальная проблема описания биосистем: из-за уникальности выборок дальше статистику использовать бессмысленно [1-6].

Возникает глобальная проблема описания биосистем (или систем третьего типа (СТТ) по гипотезе W. Weaver [15]) как в стационарном состоянии, так и при реальном изменении состояния организма человека. Если в покое все выборки, например, параметров сердечно-сосудистой системы – ССС, непрерывно и хаотически изменяются, то как дальше изучать биосистемы (СТТ)?

Одновременно, в конце 20-го века возникли проблемы создания аппарата системного синтеза

(СС). В этом СС мы должны находить параметры порядка (ПП), т.е. главные диагностические признаки. Они должны показывать покой (свою неизменность), если биосистема реально не изменяется. Наоборот, при изменении СТТ эти ПП должны изменяться. Новая теория хаоса-самоорганизации предлагает в качестве ПП находить объемы псевдоаттракторов – ПА [1-6,8-13].

Эти ПА должны объективно описывать состояние биосистемы. Однако для этого требуются конкретные доказательства такого поведения ПА у СТТ [5-7]. В настоящем сообщении мы представляем такие доказательства существенных изменений ПА для СТТ в тех случаях, когда статистика не может это продемонстрировать. Это доказывает возможность нахождения ПП там, где традиционная детерминистская и стохастическая наука не работают [10-15].

Объекты и методы исследования. Обследованию по параметрам CCC подвергались три возрастные группы мужчин (младшая, средняя и старшая возрастные группы) и аналогично три группы женщин. Обследовали шесть параметров CCC: *SIM* – интегрированный параметр состояния симпатической вегетативной нервной системы (ВНС); *PAR* – параметр состояния парасимпатической ВНС; *SDNN* – параметр стандарта отклонения кардиоинтервалов (КИ); *INB* – индекс Баевского; *SPO₂* – показатель оксигемоглобина в крови (в %); *HR* – число ударов сердца в минуту.

В итоге, были рассчитаны все 38 значений этих шести параметров CCC для каждой группы и для всех возрастных групп женщин и трех возрастных групп мужчин. После этих статистических расчетов и получения выборок этих шести параметров для всех шести групп мы произвели статистическое сравнение параметров этих групп. Сравнивались группы мужчин и группы женщин одинакового возраста. Имея средние значения для каждого испытуемого, были рассчитаны параметры псевдоаттракторов [11–14].

В итоге, мы рассчитали в шестимерном фазовом пространстве состояний вектора $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_6)^T$, где x_1 – *SIM*, x_2 – *PAR*, x_3 – *SDNN*, x_4 – *INB*, x_5 – *SPO₂*, x_6 – *HR*, объемы псевдоаттракторов V_g . При этом эти объемы для шести групп рассчитывались в условных единицах по формуле: $\prod_{i=1}^6 \Delta x_i$. Здесь Δx_i – вариационные размахи по каждому i -му параметру CCC. Производился анализ как статистического сравнения пар одинакового возраста (пары: 1-1, 2-2, 3-3), так и анализ размеров псевдоаттракторов CCC для женщин и мужчин.

Конечная цель таких исследований – показать эффективность расчетов объемов V_g , как реальных параметров порядка. Эти V_g могут объективно описывать состояние CCC.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего отметим, что в каждой выборке x_i каждого параметра (из всех шести выше указанных) мы имели не менее 300-т значений этих параметров. Каждая такая выборка проверялась на закон нормального распределения. Установлено, что для всех этих выборок (у всех 228 человек) распределение Гаусса наблюдается только у 1,5–2% выборок. Поэтому мы применяли непараметрические распределения с их критериями.

Анализ всех этих выборок по критерию Манна-Уитни показал, что все группы демонстрируют низкие значения критерия статистического совпадения в матрицах парных сравнений выборок [9–12]. Однако мы все-таки произвели статистическое сравнение выборок медиан Me для каждой группы (из 38 мужчин и 38 женщин). Подчеркнем, что сравнивались одинаковые возрастные группы: 1-1 – это младшие возрастные группы, 2-2 – это средние возрастные группы и 3-3 – старшие возрастные группы.

В итоге, мы получили сводную табл. 1 таких парных статистических сравнений по всем трем этим

группам. В этой табл. 1 мы наблюдаем для первого возраста (1-1) только два статистических различия. Это параметры *PAR* ($p_{ij}=0,04$) и *HR* ($p_{ij}=0,00$). Остальные пары имеют $p_{ij} \geq 0,05$, т.е. они статистически совпадают.

Для второй возрастной группы только диагностический признак *SPO₂* дают $p_{ij} \leq 0,05$ ($p_{ij}=0,00$). Остальные параметры CCC статистически совпадают (у них $p_{ij} \geq 0,05$). Для третьей возрастной группы мы вообще не имеем статистических различий (везде $p_{ij} \geq 0,05$). Подчеркнем, что для этих двух групп p_{ij} существенно больше 0,05, т.е. статистика не работает (не дает различий между мужчинами и женщинами). В итоге мы сейчас можем говорить о неопределенности первого типа для CCC [2–9].

Эта неопределенность первого типа появляется тогда, когда статистика показывает почти полное совпадение выборок (выборки существенно не различаются), а другие методы могут показать эти различия. Очевидно, что мы ожидали появления различий в параметрах CCC (между группами женщин и мужчин, проживающих на Севере РФ). Это ожидание связано с разной продолжительностью жизни, но табл. 1 не показывает существенных различий по шести параметрам CCC для всех групп.

Таблица 1

Результаты попарного сравнения средних значений рангов (допустимого уровня значимости параметров вариальности сердечного ритма женщин и мужчин некоренного населения Югры) интегральных параметров с помощью критерия Манна – Уитни

Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05$			
Параметры	p – уров. 1 с 1	p – уров. 2 со 2	p – уров. 3 с 3
<i>SIM</i>	0,06	0,37	0,27
<i>PAR</i>	0,04	0,33	0,11
<i>SDNN</i>	0,07	0,20	0,31
<i>INB</i>	0,06	0,64	0,30
<i>SPO₂</i>	0,24	0,00	0,34
<i>HR</i>	0,00	0,38	0,39

Примечание: *SIM* – показатель активности симпатического отдела ВНС (у.е.), *PAR* – показатель активности парасимпатического отдела ВНС (у.е.), *IBN* – показатель индекса напряжения по Р.М. Баевскому (у.е.), *SPO₂* – содержание оксигемоглобина в крови испытуемых (%), *SDNN* – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (мс.), *HR* – частота сердечных сокращений (уд/мин)

Если статистика не может диагностировать, то необходимо применять другие методы и другие модели для изучения состояния CCC. В качестве новых методов мы предлагаем расчет параметров псевдоаттракторов (ПА) в шестимерном фазовом пространстве состояний вектора $x(t)$. Мы рассчитали объемы ПА для всех шести возрастных параметров по величинам Δx_i – вариационных размахов значений выборок указанных шести параметров CCC по 38 испытуемым для каждой группы.

В результате этих расчетов мы получили табл. 2, в которой представлены объемы V_g для этих ПА в шестимерном пространстве. Из этой табл. 2 следует, что все три возрастные группы при парном сравнении V_g существенно различаются. Младшая возрастная группа (первая группа) для мужчин имеет объем ПА $V_{g1м}=5,7 \times 10^8$ у.е., а для женщин $V_{g1ж}=2,83 \times 10^8$ у.е. У женщин этой группы объем V_g почти в 2 раза меньше, чем у мужчин.

Таблица 2

Результаты сравнения псевдоаттракторов вектора состояния организма мужчин и женщин некоренного населения Югры по интегральным (SIM, PAR, SDNN, INB, SPO₂, HR) параметрам

Группы	$V \times 10^8$, у.е.	
	Мужчины	Женщины
1 группа	5,7	2,83
2 группа	2,4	9,32
3 группа	22,4	0,60

Вторые возрастные группы демонстрируют обратный эффект: $V_{g2м}=2,4 \times 10^8$ у.е. у мужчин и $V_{g2ж}=9,32 \times 10^8$ у.е. Здесь различия более чем в 3 раза. Однако наибольшие различия демонстрируют именно старшие возрастные группы (3-3) в табл. 2. Здесь уже $V_{g3м}=22,4 \times 10^8$ у.е. у мужчин, а для женщин $V_{g3ж}=0,6 \times 10^8$ у.е. Эти различия огромные и они демонстрируют, почему женщины на Севере РФ живут существенно дольше, чем мужчины (жители Югры), т.к. именно старший возраст дает ежегодную смертность.

Очевидно, что существенные различия между младшими группами и особенно старшими группами показывают разное качество жизни мужчин и женщин, проживающих в Югре. Особенно это проявляется в старшем возрасте, где объем V_g у женщин резко уменьшаются, а у мужчин резко увеличиваются (по сравнению с предыдущими двумя возрастными группами).

Доказательство эффекта Еськова-Зинченко в виде отсутствия статистической устойчивости выборок любых параметров функций организма человека накладывает ограничение на статистику. Особенно это касается групп испытуемых. Матрицы парных сравнений параметров CCC групп (разных испытуемых) показали крайне низкие значения статистических совпадений [1-7]. Это означает, что все группы статистически неоднородны и к ним невозможно применять статистику [7-13].

Отсутствие статистической устойчивости выборок отдельных испытуемых и статистическая неоднородность всех групп определяется нами как неопределенность второго типа [1-7]. Эта неопределенность глобальна и ее невозможно разрешить в рамках статистики. Однако мы продемонстрировали и неопределенность первого типа. В табл. 1 только три пары выборок статистически различаются (у них $p_{ij} < 0,05$) из всех 18-ти изучаемых пар сравнения.

В этом случае мы говорим о неопределенности первого типа. Для ее раскрытия статистика бесполезна и требуются новые инварианты и новые модели. Сейчас мы предлагаем рассчитывать объемы V_g для псевдоаттракторов [8-14] сразу для шести параметров CCC. В этом случае мы установили существенные различия между одинаковыми разными группами, где было почти полное совпадение (табл. 1) с позиций статистики (статистика не работает).

В этом случае, табл. 2 показала существенные различия по всем этим парам групп сравнения. Это позволяет не только различать группы по параметрам CCC, но и говорить об идентификации главного диагностического признака в виде объема V_g для ПА. Оказалось, что этот V_g является интегративным признаком, который сразу показывает различия между группами 1-1, 2-2 и 3-3. Фактически, этот объем V_g для ПА является параметром порядка, т.к. он один сразу показывает наличие различий между группами (или отсутствие таких различий).

Мы сейчас говорим о системном синтезе, когда один параметр CCC (вместо шести прочих) позволяет объективно показать различия в состоянии CCC. В рамках статистики такое невозможно в принципе из-за неопределенности первого и второго типов. Однако отметим, что современная математика не может решать задачи системного синтеза (в этом случае).

Выводы. Анализ выборок шести параметров CCC у шести (разных по возрасту и полу) групп испытуемых (жителей Севера РФ – Югры) показал почти полное отсутствие нормального распределения. Использование непараметрических распределений выявило почти полное совпадение выборок для всех шести параметров при парном сравнении одинаковых по возрасту групп мужчин и женщин. Это сейчас классифицируется как неопределенность первого типа.

Если статистика не показывает достоверных статистических различий параметров CCC для групп женщин и мужчин, проживающих на Севере РФ, то необходимы новые инварианты и новые модели для описания организма человека на Севере РФ. В качестве такого параметра предлагаются объемы псевдоаттракторов по всем шести параметрам CCC.

Такой обобщенный параметр может быть параметром порядка – главным диагностическим признаком в описании CCC человека на Севере России. В работе доказано: все три (возрастные) пары объемов V_g для ПА существенно различаются. Значит, эти объемы V_g могут быть параметрами порядка и они решают задачу системного синтеза. Поэтому (одному) главному признаку (V_g) мы можем судить о состоянии CCC человека на Севере и находить возрастные различия. Показано, что старшая возрастная группа (3-3) дает очень большое различие по объему V_g , что объясняет большую продолжительность жизни у женщин на Севере.

Литература / References

1. Галкин В.А., Филатова О.Е., Еськов В.М., Попов Ю.М. Связи между прошлым и будущим состоянием биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 14–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24 / Galkin VA, Filatova OE, Es'kov VM, Popov YuM. Svyazi mezhdu proshlym i budushchim sostoyaniem biosistem [Relations between the past and future state of biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:14-24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24. Russian.

2. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции *complexity*: монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2016. 307 с. / Eskov VV. Matematicheskoe modelirovanie gomeostaza i evolyutsii complexity [Mathematical modeling of homeostasis and evolution of complexity]. Tula: Izd-vo TulGU, 2016. Russian.

3. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Филатова Д.Ю. Башкатова Ю.В. Хаос параметров гомеостаза сердечно-сосудистой системы человека. Самара: Изд-во ООО «Порто-Принт», 2018. 312 с. / Eskov VV, Pyatin VF, Filatova DYU, Bashkatova YuV. Khaos parametrov gomeostaza serdechno-sosudistoi sistemy cheloveka [Chaos of homeostasis parameters of the human cardiovascular system]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-Print»; 2018. Russian.

4. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Мельникова Е.Г. Роль хаоса в регуляции физиологических функций организма / Под ред. А.А. Хадартцева. Самара: ООО «Порто-принт», 2020. 248 с. / Eskov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Melnikova EG. Rol' khaosa v regulatsii fiziologicheskikh funktsii organizma / Pod red. A.A. Khadartseva [The role of chaos in the regulation of physiological functions of the body / Ed. A.A. Khadartseva]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-print»; 2020. Russian.

5. Еськов В.В., Галкин В.А., Филатова О.Е., Шакирова Л.С., Хвостов Д.Ю. Моделирование эвристической деятельности мозга человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 13–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-9-17 / Es'kov VV, Galkin VA, Filatova OE, Shakirova LS, Khvostov DYU. Modelirovanie evristicheskoi deyatel'nosti mozga cheloveka [Modeling the heuristic activity of the human brain]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;1:13-24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-9-17. Russian.

6. Еськов В.М., Галкин В.А., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Организация движений: стохастика или хаос? / Под ред. член-корр. РАН, д.биол.н., профессора Г.С. Розенберга. Самара: Издательство ООО «Порто-принт», 2020. 144 с. / Eskov VM, Galkin VA, Pyatin VF, Filatov MA. Organizatsiya dvizhenii: stokhastika ili khaos? / Pod red. G.S. Rozenberga [Organization of movements: stochastic or chaos? / Under. ed. G.S. Rozenberg]. Samara: Izdatel'stvo ООО «Porto-print»; 2020. Russian.

7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: Изд-во ООО «Порто-принт», 2017. 388 с. / Eskov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostateskikh sistem / Pod red. G.S. Rozenberga [Complexity: Chaos of Homeostatic Systems / Ed. G.S. Rozenberg]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-print»; 2017. Russian.

8. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем / Под ред. Хадартцева А.А., Розенберга Г.С. Тула: изд-во Тульское производственное полиграфическое объединение, 2017. 596 с. / Eskov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostateskikh sistem / Pod red.

Khadartseva A.A., Rozenberga G.S. [The End of Certainty: Chaos of Homeostatic Systems / Ed. Khadartseva A.A., Rosenberg G.S.]. Tula: izd-vo Tul'skoe proizvodstvennoe poligraficheskoe ob'edinenie; 2017. Russian.

9. Еськов В.М., Газя Г.В. Неопределенность в промышленной экологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 5–12. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-12 / Es'kov VM, Gazya GV. Neopredelennost' v promyshlennoi ekologii [Uncertainty in industrial ecology]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:5-12. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-12. Russian.

10. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 2. С. 120–124. DOI: 10.24412/1609-2163-2020-16668 / Filatov MA, Prokhorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoi neustoichivosti vyborok v fiziologii [Possibilities of modeling statistical instability of samples in physiology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2020;27(2):120-4. DOI: 10.24412/1609-2163-2020-16668. Russian.

11. Филатова О.Е., Еськов В.В., Галкин В.А., Филатов М.А., Фаузитдинова К.А. Классификация неопределенностей в медицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 59–68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-59-68 / Filatova OE, Es'kov VV, Galkin VA, Filatov MA, Fauziddinova KA. Klassifikatsiya neopredelennosti v meditsine [Classification of uncertainties in medicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:59-68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-59-68. Russian.

12. Хадартцев А.А., Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Веденеев В.В. Место общей теории систем в когнитивных исследованиях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 31–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-35-47 / Khadartsev AA, Es'kov VV, Bashkatova YuV, Vedeneev VV. Mesto obshchei teorii sistem v kognitivnykh issledovaniyakh [The place of general systems theory in cognitive research]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:31-47. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-35-47. Russian.

13. Eskov V.V. Modeling of biosystems from the stand point of “complexity” by W. Weaver and “fuzziness” by L.A. Zadeh // Journal of Physics Conference Series. 2021. Vol. 1889, N5. P. 052020. DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052020 / Eskov VV. Modeling of biosystems from the stand point of “complexity” by W. Weaver and “fuzziness” by L.A. Zadeh. Journal of Physics Conference Series. 2021;1889(5):052020. DOI:10.1088/1742-6596/1889/5/052020.

14. Gazya G.V., Eskov V.V., Filatov M.A. The State of the Cardiovascular System Under the Action of Industrial Electromagnetic Fields // International journal of biology and biomedical engineering. 2021. Vol. 15. P. 249–253. DOI: 10.46300/91011.2021.15.30 / Gazya GV, Eskov VV, Filatov MA. The State of the Cardiovascular System Under the Action of Industrial Electromagnetic Fields. International journal of biology and biomedical engineering. 2021;15:249-53. DOI: 10.46300/91011.2021.15.30.

15. Weaver W. Science and Complexity // American Scientist. 1948. Vol. 36. P. 536–544 / Weaver W. Science and Complexity. American Scientist. 1948;36:536-44.

Библиографическая ссылка:

Газя Г.В., Еськов В.В., Бодин О.Н., Веденеев В.В. Системный анализ параметров сердечно-сосудистой системы мужчин и женщин Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 26–29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-26-29.

Bibliographic reference:

Gazya GV, Eskov GV, Bodin OV, Vedeneev VV. Sistemnyy analiz parametrov serdechno-sosudistoy sistemy muzhchin i zhenshchin Yugry [Cardio-vascular systems parameter synthesis analysis of Ugra men and women groups. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:26-29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-26-29. Russian.

УДК: 615.278.5 + 615.453.2]:612.128

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-30-34

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПОРОШКООБРАЗНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА СИСТЕМУ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ

Е.Ф. ЧЕРЕДНИКОВ*, С.В. БАРАННИКОВ*, И.Н. БАНИН^{*,**}, И.С. ЮЗЕФОВИЧ*, Ю.В. МАЛЕЕВ^{***}, И.А. ШКУРИНА*, В.А. МАСЛОВА*

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: facult-surg.vsmuburdenko@yandex.ru

**БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» города Воронеж,
пр-т Патриотов, д. 23, г. Воронеж, 394065, Россия, e-mail: banin_igor@mail.ru

***Воронежский базовый медицинский колледж,
ул. Космонавтов, д. 47, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: ymaleev10@yandex.ru

Аннотация. Проблема лечения желудочно-кишечных кровотечений остается сложной в хирургии. Все большее распространение получают инфузионные методы эндоскопического гемостаза. Для инфузионного гемостаза применяются гранулированные сорбенты, а также порошкообразные гемостатики *EndoClot*, *Hemospray*, Полигемостат, Желпластан и др. Однако особенности влияния данных гемостатиков на регуляцию агрегатного состояния крови остаются до конца не изученными.

Цель исследования – изучить в эксперименте *in vitro* особенности влияния гемостатиков Желпластан, Полигемостат, *EndoClot* на динамику процессов системы регуляции агрегатного состояния крови с использованием метода тромбоэластографии. В исследование приняли участие 12 здоровых добровольцев мужчин. Исследования производили методом тромбоэластографии с использованием пьезоэлектрического тромбоэластографа АРП-01М «Меднорд». В первом контрольном опыте ячейка с кровью была без исследуемого материала. На втором этапе эксперимента производили изучение гемостатических свойств Желпластана, Полигемостата, *EndoClot*. Исследования показали, что применение Желпластана, Полигемостата, *EndoClot* оказывает значительное влияние на все этапы процесса тромбообразования и позволяет статистически значимо ускорить время свертываемости крови ($P < 0.0001$), что дает основание говорить об эффективности применения данных препаратов для остановки различных видов кровотечений.

Ключевые слова: порошкообразные гемостатики, Желпластан, Полигемостат, *EndoClot*, тромбоэластография.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF MODERN POWDERED HEMOSTATIC AGENTS ON THE REGULATION SYSTEM OF AGGREGATE STATE OF BLOOD USING PIEZOELECTRIC THROMBOELASTOGRAPHY

E.F. CHEREDNIKOV*, S.V. BARANNIKOV*, I.N. BANIN^{*,**}, I.S. YUZEFOVICH*, Yu.V. MALEEV^{***}, I.A. SHKURINA*, V.A. MASLOVA*

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: facult-surg.vsmuburdenko@yandex.ru

**Voronezh city clinical emergency hospital №1, Patriotov Pr., 23, Voronezh, 394065, Russia, e-mail: banin_igor@mail.ru

***Voronezh basic medical college, Kosmonavtov Str., 47, Voronezh, 394055, Russia, e-mail: ymaleev10@yandex.ru

Abstract. The problem of treating gastrointestinal bleeding remains difficult in surgery. Insufflation methods of endoscopic hemostasis are becoming increasingly widespread. For insufflative hemostasis the granular sorbents, as well as powdered hemostatics *EndoClot*, *Hemospray*, Polyhemostat, Zhelplastan are used. However, the peculiarities of the influence of these hemostatics on the regulation of the aggregate state of blood remain not fully understood. **The research purpose** was to study in vitro experiment the features of the effects of the hemostatics Zhelplastan, Polyhemostat, *EndoClot* on the dynamics of the processes of blood aggregate state regulation system using the method of thromboelastography. The study involved 12 healthy male volunteers. The studies were performed by the method of thromboelastography using a piezoelectric thromboelastograph ARP-01M "Mednord". In the first control experiment, the blood cell was without the test material. At the second stage of the experiment, the hemostatic properties of Zhelplastan, Polyhemostat and *EndoClot* were studied. The studies have shown that the use of Zhelplastan, Polyhemostat, *EndoClot* has a significant effect on all stages of the thrombosis process and allows statistically significantly speeding up the blood clotting time ($P < 0.0001$), which gives reason to speak about the effectiveness of these drugs to stop various types of bleeding.

Keywords: powdered hemostatics, Zhelplastan, Polyhemostat, *EndoClot*, thromboelastography.

Введение. Проблема лечения желудочно-кишечных кровотечений в течение многих лет остается сложной в неотложной хирургии. Количество больных с данной патологией в течение последнего времени не снижается и даже имеет тенденцию к росту. При этом следует отметить, что в структуре гастродуоденальных кровотечений все большее место занимают острые

«симптоматические» язвы желудочной и дуоденальной локализации, встречающиеся у 49.3-64.7% больных, а язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), осложненная кровотечением, встречается от 35.3 до 50.7% случаев [2,8].

Лечение пациентов с острыми «симптоматическими» язвами представляет собой сложную про-

блему в клинической практике: пациент с данной патологией зачастую имеет пожилой возраст, выраженную коморбидную патологию, нарушения процессов регуляции агрегатного состояния крови вследствие приема антикоагулянтов и дезагрегантов, множественный характер поражения слизисто-подслизистого слоя желудка и ДПК и др. Проведение оперативного лечения у данной категории больных в большинстве случаев имеет неудовлетворительные результаты лечения и зачастую может заканчиваться летальным исходом [1].

Общепризнанной альтернативой хирургического лечения для больных с гастродуоденальным кровотечением на почве острых симптоматических язв является эндоскопический гемостаз. Современная эндоскопия обладает широким арсеналом различных методов остановки кровотечения: аргон-плазменная коагуляция, лазерная фотокоагуляция, инъекционный гемостаз, клипирование, комбинированные методики и др. [7].

Все большее распространение в отечественной и зарубежной клинической практике получают инсuffляционные методы эндоскопического гемостаза. В качестве порошкообразных средств для инсuffляционного гемостаза успешно применяются биологически активные дренирующие сорбенты, наделенные гемостатическими, антибактериальными и др. свойствами, а также порошкообразные гемостатические системы *EndoClot*, *Hemospray*, Полигемостат, Желпластан и др. Однако механизм и особенности влияния данных местных гемостатиков на процессы регуляции агрегатного состояния крови остаются до конца не изученными [4,9].

Цель исследования – изучить в эксперименте *in vitro* особенности влияния порошкообразных гемостатиков Желпластан, Полигемостат, *EndoClot* на динамику процессов системы регуляции агрегатного состояния крови с использованием метода пьезоэлектрической тромбозластографии.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе кафедры ургентной и факультетской хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. В исследование приняли участие 12 здоровых добровольцев мужчин (согласно рекомендациям по проведению исследований по изучению степени гемостатической активности кровоостанавливающих средств в возрасте от 18 до 42 лет., средний возраст 32.0 (25.0;35.0) лет. Все исследования проведены при строгом соблюдении нормативно-правовой базы в сфере проведения научных исследований под контролем Этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Протокол № 1 от 28.01.2020 г.), при обязательном информированном согласии добровольцев.

Для исследования использовалась кровь с нормальными показателями системы регуляции агрегат-

ного состояния крови. В условиях процедурного кабинета производился забор венозной крови в вакуумные пробирки объемом 4.5 мл, содержащие 3.8% раствор цитрата натрия, предназначенные для проведения коагулографических исследований. Содержимое пробирки перемешивали, несколько раз наклоняя пробирку.

Изучение показателей регуляции агрегатного состояния крови производили методом тромбозластографии с использованием пьезоэлектрического тромбозластографа АРП-01М «Меднорд».

В экспериментах *in vitro* с кровью каждого добровольца проводили несколько опытов. В первом опыте ячейка с кровью была без исследуемого материала и использовалась как контрольная. В ячейку тромбозластографа с помощью лабораторного одноканального пипеточного дозатора добавляли 0.3 мл цитратной крови, далее кювету с кровью помещали в камеру термостата прибора и добавляли раствор активатор свертывания (0.025 М раствор хлорида кальция). В кювету погружали датчик прибора и производили запуск исследования.

На втором этапе эксперимента производили изучение гемостатических свойств порошкообразных гемостатиков Желпластан, Полигемостат, *EndoClot*. Для этого в ячейку прибора, заполненную 0.3 мл цитратной крови, вносили 1.0 мг изучаемого нами препарата. Гемостатик равномерно смешивали с исследуемой кровью, добавляли раствор активатора и запускали исследование.

Анализ результатов исследований производился путем оценки показателей: время контактной фазы коагуляции, интенсивность контактной фазы коагуляции, время достижения константы тромбина, константа тромбиновой активности, время свертываемости крови, интенсивность коагуляционного драйва, время полимеризации сгустка, интенсивность полимеризации сгустка, время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка, максимальная плотность сгустка, интенсивность тотального свертывания и время начала фибринолиза, согласно инструкции к прибору [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете *MSEXel*. Вычисляли показатели описательной статистики *медиана (Me)*, *верхний квартиль (Qв)* и *нижний квартиль (Qн)*. Статистическую значимость различий в исследуемых группах проводили с использованием статистических критериев Краскела-Уоллиса и *U*-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. При анализе тромбозластограмм здоровых добровольцев установлено, что время контактной фазы коагуляции в данной группе составило 1.0 (1.0;1.0) мин, при этом интенсивность контактной фазы коагуляции находилась на уровне 41.0 (39.5;45.1) ед. Время достижения константы тромбина происходило на 4.3 (4.05;4.8)

мин, а константа тромбиновой активности находилась на уровне 20.8 (18.5;23.05) ед. Свертывание крови у здоровых лиц происходило на 13.25 (12.8;14.5) мин, при интенсивности коагуляционного драйва 24.2 (18.74;26.79) ед. Полимеризация сгустка наступала на 24.2 (21.15;25.0) мин, а интенсивность полимеризации сгустка составила 12.35 (8.2;15.7) ед. Формирование фибрин-тромбоцитарного сгустка наблюдалось на 29.55 (29.05;29.8) мин. Максимальная плотность сгустка у здоровых лиц составила 357.5 (305.5;388.0) ед при интенсивности тотального свертывания на уровне 8.6 (7.98;9.69) ед. При этом следует отметить, что в 3 наблюдениях на 29.5 (28.6;29.9) мин у здоровых добровольцев наблюдалось начало процесса фибринолиза.

При изучении влияния Желпластана на динамику процессов регуляции агрегатного состояния крови установлено, что значительных изменений времени контактной фазы коагуляции при применении данного гемостатика по сравнению с контролем не происходило, время контактной фазы коагуляции для Желпластана составило 1.0 (1.0;1.0) мин ($P>0.05$), однако интенсивность контактной фазы коагуляции находилась на более высоком уровне и составила 69.0 (65.0;82.0) ед ($P<0.0001$). Под влиянием Желпластана время достижения константы тромбина наступало раньше, чем в контрольной группе и наблюдалось на 2.8 (2.4;3.2) мин ($P<0.0001$). При этом константа тромбиновой активности была также более выражена 58.2 (53.1;62.5) ед ($P<0.0001$). Применение Желпластана позволило статистически значимо сократить время свертываемости крови с 13.25 (12.8;14.5) мин до 5.25 (4.55;5.95) мин при $P<0.0001$ и повысить интенсивность коагуляционного драйва с 24.2 (18.74;26.79) ед до 33.46 (30.8;36.72) ед при $P=0.0002$. Время наступления полимеризации сгустка под действием Желпластана происходило в более ранние сроки – 14.6 (13.7;15.1) мин, чем в контроле – 24.2 (21.15;25.0) мин при $P<0.0001$, однако интенсивность полимеризации сгустка от контроля существенно не отличалась и составила 10.25 (9.5;10.75) ед ($P>0.05$). Время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка при добавлении в кровь Желпластана происходило на 28.5 (28.3;28.85) мин, а в контроле 29.55 (29.05;29.8) мин при $P=0.001$. Показатель максимальной плотности сгустка для Желпластана составил 358.0 (324.5;377.5) и статистически значимо от контрольной группы не отличался – $P>0.05$. Интенсивность тотального свертывания при применении Желпластана составила 12.5 (10.78;14.46) ед, что выше по сравнению с показателем контрольной группы 8.6 (7.98;9.69) при $P<0.0001$. Лизиса сгустка при добавлении Желпластана в кювету с исследуемой кровью ни в одном случае отмечено не было.

Анализируя особенности влияния препарата Полигемостат на динамику показателей регуляции агрегатного состояния крови нами установлено, что

также, как и Желпластан, Полигемостат влияния на время контактной фазы коагуляции не оказывал. Время контактной фазы коагуляции составило 1,0 (1,0;1,0) мин ($P>0.05$), но применение Полигемостата позволяло увеличить интенсивность контактной фазы коагуляции с 41.0 (39.5;45.1) ед в контроле, до 107.0 (101.5;117.5) ед при применении Полигемостата ($P<0.0001$). Время достижения константы тромбина для Полигемостата составило 2.95 (2.6;4.35) мин при $P=0.02$, а константа тромбиновой активности для данного гемостатика составила 57.0 (49.1;62.3) ед при $P<0.0001$. Использование Полигемостата позволило сократить время свертываемости крови с 13.25 (12.8;14.5) мин до 6.0 (5.4;6.95) мин при $P<0.0001$ и одновременно повысить интенсивность коагуляционного драйва с 24.2 (18.74;26.79) ед до 51.42 (48.9;54.36) ед при $P<0.0001$. Время полимеризации сгустка при добавлении Полигемостата к исследуемой крови происходило в более ранние сроки, чем в контроле 15.65 (15.0;16.3) мин и 24.2 (21.15;25.0) мин при $P<0.0001$, но значительного влияния на интенсивность полимеризации сгустка Полигемостат не оказывает: 12.35 (8.2;15.7) ед – контроль, 13.85 (12.3;14.6) – Полигемостат ($P>0.05$). Применение данного гемостатика также способствует сокращению времени формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка с 29.55 (29.05;29.8) мин до 27.95 (25.65;29.1) мин при $P=0.01$, при увеличении максимальной плотности сгустка с 357.5 (305.5;388.0) ед до 432.0 (387.0;475.0) ед при $P=0.002$. Одновременно с этим применение Полигемостата позволило увеличить интенсивность тотального свертывания с 8.6 (7.98;9.69) ед до 16.96 (14.53;18.76) ед при $P<0.0001$. Увеличение плотности сгустка при добавлении к исследуемой крови порошкообразного гемостатика Полигемостата способствовало формированию стабильного сгустка и явления фибринолиза в исследованиях не наблюдались.

Влияние *EndoClot* на динамику процессов регуляции агрегатного состояния крови также имело отличительные особенности. Так, время контактной фазы коагуляции находилось на уровне 1,0 (1,0;1,0) мин и не имело отличий с контролем ($P>0.05$). Интенсивность контактной фазы коагуляции для *EndoClot* составила 96.0 (90.5;106.5) ед при $P<0.0001$. Время достижения константы тромбина при применении *EndoClot* статистически уменьшалось по сравнению с контролем с 4.3 (4.05;4.8) мин до 3.75 (3.15;3.9) мин соответственно при $P=0.0003$, а константа тромбиновой активности для данного сорбента находилась на более высоком уровне 27.85 (26.6;29.95) ед по сравнению с контрольной группой 20.8 (18.5;23.05) ед при $P=0.0002$. Применение порошкообразной гемостатической системы *EndoClot* значительно способствовало сокращению времени свертываемости крови с 13.25 (12.8;14.5) мин до 6.65 (6.05;7.15) мин при $P<0.0001$, при этом интен-

сивность коагуляционного драйва для *EndoClot* составила 30.24 (28.9;31.8) ед при $P=0.002$. Использование *EndoClot* также способствовало сокращению времени полимеризации сгустка с 24.2 (21.15;25.0) мин до 16.8 (15.8;17.6) мин при $P<0.0001$, но интенсивность полимеризации сгустка существенных значений по сравнению с контролем не имело: *EndoClot* – 9.1 (8.05;10.3) ед и контроль – 12.35 (8.2;15.7) ед ($P>0.05$). Применение *EndoClot* способствовало сокращению времени формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка с 29.55 (29.05;29.8) мин до 28.75 (27.05;29.4) мин при $P=0.03$. Максимальная плотность сгустка при применении *EndoClot* составила 364.0 (322.5;388.5) и значительно от контрольной не отличалась ($P>0.05$). При оценке показателя интенсивности тотального свертывания применение порошкообразной гемостатической системы *EndoClot* позволило повысить данный показатель с 8.6 (7.98;9.69) ед до 11.39 (10.4;16.33) ед при $P=0.001$. При использовании *EndoClot* сгусток получался также плотный и процессы фибринолиза не регистрировались.

Подводя итог проведенного экспериментального исследования следует отметить, что среди множества показателей системы регуляции агрегатного состояния крови для врачей-хирургов наиболее важным является показатель времени свертываемости крови, который является ключевым показателем, отражающий переход жидкого состояния крови в гелеобразное и совпадает с реализацией тромбинового взрыва и высоко коррелирует с временем достижения пиковой концентрации тромбина в тесте генерации тромбина. Показатель времени свертываемости крови показывает, насколько быстро удастся остановить кровотечение при применении различных способов гемостаза [3,6]. Сравнительные результаты времени свертываемости крови для изучаемых нами гемостатиков представлены на рис.

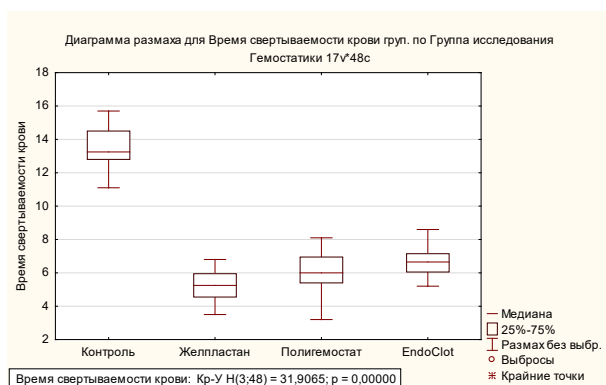


Рис. Диаграмма размаха для показателя времени свертываемости крови в контрольной группе и при применении порошкообразных гемостатиков Желпластан, Полигемостат, *EndoClot*

Как видно из данных рисунка, применение изучаемых нами порошкообразных гемостатиков Жел-

пластан, Полигемостат, *EndoClot* позволяет статистически значимо ускорить время свертываемости крови ($P<0.0001$), что дает основание говорить об эффективности применения данных препаратов для остановки различных видов кровотечений.

Заключение. Проведенные экспериментальные исследования по изучению особенности влияния изучаемых нами порошкообразных гемостатиков Желпластан, Полигемостат, *EndoClot* на систему регуляции агрегатного состояния крови с использованием пьезоэлектрической тромбоэластографии позволили установить, что применение данных местных гемостатиков значительно влияет на все звенья процесса тромбообразования. Однако, наибольшее их влияние распространяется именно на время свертываемости крови, что определяет эффективность их клинического использования в хирургической практике.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнена на средства Гранта Президента РФ № МК-1069.2020.7 для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (Конкурс МК-2020).

Литература / References

1. Адиянов В.В., Чередников Е.Ф. Оптимизация лечения гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т. 13, № 4. С. 841–846 / Adianov VV, Cherednikov EF. Optimizatsiya lecheniya gastroduodenal'nykh krvotecheniy u bol'nykh povyshennogo operatsionnogo riska [Optimizing treatment of gastroduodenal bleeding in patients with high surgical risk]. System Analysis and Management in Biomedical Systems. 2014;13(4):841–6. Russian.
2. Баранников С.В., Литовкина Т.Е., Фурсов К.О., Кузьменок В.А. Экспериментальное изучение возможности применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в эндоскопическом лечении моделированных кровоточащих язв желудка // Врач аспирант. 2017. Т. 81, № 2.1. С. 170–176 / Barannikov SV, Litovkina TE, Fursov KO, Kuzmenok VA. Eksperimental'noe izuchenie vozmozhnosti primeneniya biologicheskii aktivnogo dreniruyushchego sorbenta i obogashchennoy trombotsitami plazmy v endoskopicheskom lechenii modelirovannykh krvotochashchikh yavz zheludka [Experimental study of the possibility of using a biologically active draining sorbent and platelet-rich plasma in the endoscopic treatment of simulated bleeding stomach ulcers]. Postgraduate doctor. 2017;81(2.1):170–6. Russian.
3. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А., Северинов Д.А., Ершов М.П. К вопросу методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств // Новости хирургии. 2018. Т. 26, № 1. С. 81–95 / Lipatov VA, Lazarenko SV, Sotnikov KA, Severinov DA, Ershov MP. K voprosu metodologii sravnitel'nogo izucheniya stepeni gemostaticheskoy aktivnosti applikatsionnykh krovoostanavlivayushchikh sredstv [On the methodology of comparative study of the degree of hemostatic activity of application hemostatic agents]. Surgery news. 2018;26(1):81–95. Russian.
4. Романцов М.Н., Чередников Е.Ф., Даниленко В.И., Степанов Д.С., Фурсов К.О., Деряева А.Г. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровоточащих дефектов желудка при лечении желпластаном и диовином // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, № 1. С. 81–86 / Romantsov MN, Cherednikov EF, Danilenko VI, Stepanov DS, Fursov KO, Deryaeva AG. Morfologicheskaya kharakteristika protsessov reparatsii modelirovannykh krvotochashchikh defektov zheludka pri lechenii zhelplastanom i diovinom [Mor-

phological Characteristics of Processes of Simulated Bleeding Gastric Defects Reparation in Treatment with Gelplastan and Diovin]. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(1):81–6. Russian.

5. Тюрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазологических расстройств. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. 170 с. / Tyurin II, Udut VV. Nizkochastotnaya p'ezotromboelastografiya tsel'noy krovi: algoritmy diagnostiki i korrektsii gemostaziologicheskikh rasstroystv [Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for the diagnosis and correction of hemostatic disorders]. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2016. Russian.

6. Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Фурсов К.О., Полубкова Г.В., Даниленко В.И., Степанов Д.С. Особенности заживления экспериментальных кровоточащих дефектов желудка при местном лечении аниловином и обогащенной тромбоцитами плазмой // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. Т.2, № 62. С. 130–133 / Cherednikov EF, Barannikov SV, Fursov KO, Polubkova GV, Danilenko VI, Stepanov DS. Osobennosti zazhivleniya eksperimental'nykh krovotochashchikh defektov zheludka pri mestnom lechenii anilovinom i oboga-shchennoy trombotsitami plazmoy [Healing of bleeding experimental defects of the stomach with topical anilovin and platelet-rich plasma]. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;2(62):130–3. Russian.

7. Чередников Е.Ф., Деряева О.Г., Адрианов В.В., Овчинни-

ков И.Ф., Попов А.В. Современные направления профилактики и лечения больных с желудочно-кишечными кровотечениями в условиях центра // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т. 13, №2. С. 426–430 / Cherednikov EF, Deryaeva OG, Adrianov VV, Ovchinnikov IF, Popov AV. Sovremennye napravleniya profilaktiki i lecheniya bol'nykh s zheludochno-kishechnymi krvotocheniyami v usloviyakh tsentra [Modern directions of prevention and treatment of patients with gastrointestinal bleeding in the center]. *System Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2014;13(2):426–33. Russian.

8. Budnevsky A.V., Cherednikov E.F., Popov A.V., Ovsyannikov E.S., Kravchenko A.Y., Fursov K.O. A Complex Multidisciplinary Approach to Prevention Gastro-duodenal Bleeding in Patients of General Hospital // *International Journal of Biomedicine*. 2017. Vol. 7, №3. P. 204–207. DOI: 10.21103/Article7(3) OA8 / Budnevsky AV, Cherednikov EF, Popov AV, Ovsyannikov ES, Kravchenko AY, Fursov KO. A Complex Multidisciplinary Approach to Prevention Gastro-duodenal Bleeding in Patients of General Hospital. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(3):204–7. DOI: 10.21103/Article7(3) OA8. Russian.

9. Vitali F., Naegel A., Atreya R., Zopf S., Neufert C., Siebler J., Neurath M.F., Rath T. Comparison of Hemospray® and Endoclot™ for the treatment of gastrointestinal bleeding // *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, №13. P. 1592–1602 / Vitali F, Naegel A, Atreya R, Zopf S, Neufert C, Siebler J, Neurath MF, Rath T. Comparison of Hemospray® and Endoclot™ for the treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2019;25(13):1592–602.

Библиографическая ссылка:

Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Банин И.Н., Юзефович И.С., Малеев Ю.В., Шкурина И.А., Маслова В.А. Экспериментальное изучение влияния современных порошкообразных гемостатических средств на систему регуляции агрегатного состояния крови с использованием пьезоэлектрической тромбоэластографии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-30-34.

Bibliographic reference:

Cherednikov EF, Barannikov SV, Banin IN, Yuzefovich IS, Maleev YuV, Shkurina IA, Maslova VA. Eksperimental'noe izuchenie vliyaniya sovremennykh poroshkoobraznykh gemostaticheskikh sredstv na sistemu regul'yatsii agregatnogo sostoyaniya krovi s ispol'zovaniem p'ezoelektricheskoy tromboelastografii [Experimental study of the influence of modern powdered hemostatic agents on the regulation system of aggregate state of blood using piezoelectric thromboelastography]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;4:30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-30-34. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 159.922

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-35-40

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ НАПРЯЖЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА И СУБЪЕКТИВНОЕ ВОСПРИЯТИЕ ВРЕМЕНИ

Н.А. ФУДИН, С.Я. КЛАССИНА, Е.В. БЫКОВА

*ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина,
ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия, e-mail: klassina@mail.ru*

Аннотация. *Цель исследования* – изучение влияния психоэмоционального напряжения человека на субъективное восприятие времени. *Материалы и методы исследования.* В обследовании приняли участие 24 студента-добровольца, в возрасте 19–20 лет. Для моделирования психоэмоционального напряжения использовали процедуру сдачи зачета. Анализировали следующие функциональные состояния испытуемых: «исходное состояние (фон)», «сдача зачета», «после сдачи зачета». В каждом состоянии измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания, уровень сатурации артериальной крови кислородом и длительность субъективной минуты с помощью секундомера. Расчетным путем оценивали ударный объем крови и минутный объем кровообращения, общее периферическое сопротивление сосудов, вегетативный индекс Кердо, а также относительные сдвиги показателей по отношению к исходному фону. На основе психологического тестирования оценивали уровень мотивации и ситуативной тревожности. Фиксировали оценку испытуемого по результатам сдачи зачета. *Результаты и их обсуждение.* Показано, что субъективное восприятие времени зависит от исходного вегетативного статуса и функционального состояния человека. При сдаче зачета у испытуемых отмечалось повышение психоэмоционального напряжения, выражавшееся в активации симпатoadренальной системы, повышении скорости обменных процессов, активации системы кровообращения, а также в повышении уровня ситуативной тревожности и снижении субъективного восприятия времени. Чем выше у человека уровень симпатических влияний и выше ЧСС, тем больше скорость протекания его обменных процессов, тем быстрее «бежит» его время. Исходный показатель субъективного времени можно рассматривать как прогностический критерий изменения субъективного восприятия времени в состоянии психоэмоционального напряжения. *Заключение.* Умение человека контролировать свое субъективное восприятие времени в состоянии психоэмоционального напряжения позволит ему точно оценить реальное время, а, следовательно, правильно построить программу и повысить результативность выполняемой им целенаправленной деятельности.

Ключевые слова: психоэмоциональное напряжение человека, субъективное восприятие времени.

PSYCHOEMOTIONAL STRESS OF A PERSON AND SUBJECTIVE PERCEPTION OF TIME

N.A. FUDIN, S.YA. KLASSINA, E.V. BYKOVA

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya Str., 8, Moscow, 125315, Russia, e-mail: klassina@mail.ru

Abstract. *The research purpose* is to study the influence of a person's psychoemotional stress on the subjective perception of time. *Materials and methods.* The survey involved 24 student volunteers, aged 19–20 years. To simulate psychoemotional stress, we used the test passing procedure. The following functional states of the subjects were analyzed: "initial state (background)", "passing the test", "after passing the test". In each state, subjects were measured blood pressure, heart rate and respiration rate, arterial oxygen saturation level and the duration of the subjective minute using a stopwatch. Stroke blood volume and minute volume of blood circulation, total peripheral vascular resistance, Kerdo vegetative index, as well as relative shifts of indicators in relation to the initial background were estimated by calculation. On the basis of psychological testing, the level of motivation and situational anxiety was assessed. The student's assessment was recorded based on the results of the test. *Results.* It is shown that the subjective perception of time depends on the initial vegetative status and functional state of a person. When passing the test, the subjects showed an increase in psychoemotional stress, which was expressed in the activation of the sympathoadrenal system, an increase in the rate of metabolic processes, activation of the circulatory system, as well as in an increase in the level of situational anxiety and a decrease in the subjective perception of time. The higher the level of sympathetic influences in a person and the higher the heart rate, the higher the rate of his metabolic processes, the faster his time "runs". The initial indicator of subjective time can be considered as a prognostic criterion for changes in the subjective perception of time in a state of psychoemotional stress. *Conclusion.* A person's ability to control his subjective perception of time in a state of psychoemotional stress will allow him to accurately assess real time, and, therefore, he will correctly build a program and increase the effectiveness of his purposeful activity.

Keywords: psychoemotional stress of a person, subjective perception of time.

Известно, что достижение высоких спортивных результатов в спорте сопряжено с большой физической нагрузкой, требующей включения в работу тех же физиологических механизмов, что и при психоэмоциональном стрессе. Однако, наряду с большой физической нагрузкой не менее важную роль играет умение спортсмена точно производить оценку реального времени. Особенно это касается циклических видов спорта, таких как бег, велогонки, лыжные гонки и др., где время является критерием результативности спортивной деятельности. Зачастую, из-за неверного субъективного восприятия спортсменом интервалов времени он не может построить оптимальную циклограмму спортивной деятельности и тем самым снижает свою результативность.

В отечественной и зарубежной литературе все чаще появляются работы, посвященные изучению субъективного восприятия времени. Известно, что время всегда относительно, единого и абсолютного времени нет: оно может ускоряться или замедляться в зависимости от того, в какой системе отсчета находится человек. Так, например, в зоне притяжения массивной звезды время течёт медленнее, чем в открытом космосе, а за горизонтом событий чёрной дыры практически останавливается. Это разные измерения одной и той же реальности. Психология времени широко обсуждается в интернете. Психология времени широко обсуждается в интернете [10].

Полагаем, что субъективное восприятие времени у человека тоже относительно: в одних ситуациях время тянется долго, а в других – летит с большой скоростью. Последнее позволяет думать о «психофизиологической относительности» субъективного восприятия времени. Так, при увеличении температуры тела, а, следовательно, и скорости обмена веществ, субъективное течение времени ускоряется, а при понижении температуры, наоборот, замедляется [14]. На восприятие течения времени влияет прием лекарственных препаратов [11], а также возраст человека. Чем старше человек, тем быстрее течет время [3,15]. Ряд авторов полагают, что оценка времени зависит от паттернов нейрональной активности и электрической активности мозга. Установлено, что ключевую роль в восприятии времени играет нейромедиатор дофамин, а активность дофаминовых нейронов отражает и может напрямую управлять оценкой времени [13]. Выявлено, что критическим компонентом нейронной цепи для интервального определения времени является медиодорсальный таламус [11]. Показано, что субъективная оценка времени находит свое отражение и в динамике относительной спектральной мощности ЭЭГ в β -диапазоне [2].

Восприятие субъективного времени – сложный процесс, требующий включения всех систем организма. При этом в организме человека происходят изменения не только на вегетативном уровне, но и на уровне мозга, затрагивая такие когнитивные функции как мотивация, память, внимание, эмоция

и другие составляющие [12]. В основе когнитивной модели изучения восприятия лежит тот факт, что субъективная продолжительность времени зависит от воспринимаемого и сохраняемого в памяти объема информации [7]. Так, использование когнитивной модели позволило изучить различия в субъективном восприятии временных интервалов у субъектов с разным уровнем перфекционизма [5]. На восприятие времени влияют множество внешних факторов, которые, так, или иначе, искажают восприятие единицы времени. Одним из таких значительных факторов выступает стресс. Показано, что высокая личностная тревожность в незнакомой обстановке нарушает индивидуальное восприятие времени [6], а время, проведенное в экстремальных условиях, откладывается в подсознании как более длительное, чем на самом деле [4].

Цель исследования – изучить влияние психоэмоционального напряжения человека на субъективное восприятие времени.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 24 студента-добровольца, в возрасте 19-20 лет. Для моделирования психоэмоционального напряжения (ПЭН) у студентов использовали процедуру сдачи зачета. Анализировали следующие функциональные состояния испытуемых: «исходное состояние (фон)», «сдача зачета», «после сдачи зачета».

В каждом из этих состояний у испытуемых измеряли *артериальное давление* (АД, мм рт. ст.), *частоту сердечных сокращений* (ЧСС, уд/мин) и *частоту дыхания* (ЧД, 1/мин). Подсчет числа дыхательных циклов производился по движению грудной или брюшной стенки, незаметно от пациента. Измеряли уровень *сатурации артериальной крови кислородом* (SpO_2 , %) с помощью портативного пальцевого пульсоксиметра (Армед YX301), *длительность субъективной минуты* (T , с) с помощью секундомера. Расчетным путем оценивали параметры центральной гемодинамики: *ударный объем крови* (УОК, мл), *минутный объем кровообращения* (МОК, л/мин), *общее периферическое сопротивление сосудов* (ОПСС, $\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5$) [8], *вегетативный индекс Кердо* (ВИК, %) [1]. Оценивали *относительный сдвиг вегетативных показателей* ($\text{сдв}X$, %) по отношению к фоновому уровню по формуле: $\text{сдв}X = (X_1 - X_0) / X_0$, где X_1 – значение показателя перед сдачей зачета; X_0 – значение показателя в фоне.

На основе психологического анкетирования у испытуемых определяли уровень мотивации (m , баллы) по шкале потребность достижения, уровень *личностной и ситуативной тревожности* (ЛТ, СТ, баллы) [9]. Фиксировали оценку по результатам зачета (Оценка, баллы), текущие жалобы испытуемых.

Статистическая обработка полученных данных проводили с использованием пакета «Statistica 10», применяя базовые методы параметрической статистики (*Break down and One-way ANOVA*). Достоверность различия одноименных показателей опреде-

ляли на основе *t*-критерия Стьюдента.

Все обследуемые были заблаговременно проинформированы о характере эксперимента и дали письменное согласие на участие в исследованиях. Исследование проводилось с учетом санитарно-эпидемиологических требований. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

Результаты и их обсуждение. Успешность человека в любом виде целенаправленной деятельности существенно определяется его психологическими особенностями. Установлено, что у наших испытуемых в *исходном состоянии* («фон») психологические параметры испытуемых были средними, а именно: уровень мотивации составил $13,0 \pm 0,42$ балла, уровень личностной тревожности – $46,2 \pm 2,4$ балла, а средняя оценка знаний при сдаче зачета составила $4,3 \pm 0,17$ балла. Выявлена корреляционная связь уровня мотивации (*mot*) с полученной оценкой на зачете (Оценка). Коэффициент корреляции составил $r=0,521$ ($p=0,009$). Таким образом, чем более мотивирован испытуемый, тем выше его оценка при сдаче зачета.

Проведен анализ вегетативных показателей по всей группе обследованных ($n=24$ человека). В табл. 1 представлены средние значения вегетативных показателей у испытуемых в исходном состоянии (фон), перед и после сдачи зачета.

Таблица 1

Средние значения вегетативных показателей у испытуемых в исходном состоянии (состояние 0), перед сдачей зачета (состояние 1) и после сдачи зачета (состояние 2). ($n=24$ человека)

Показатели	Фон (состояние 0) $M \pm m$	Перед зачетом (состояние 1) $M \pm m$	После зачета (состояние 2) $M \pm m$
АДС, мм рт. ст.	$114,9 \pm 1,8$	$120,8 \pm 2,0^*$	$120,0 \pm 1,6$
АДД, мм рт. ст.	$76,7 \pm 2,3$	$80,9 \pm 1,7$	$78,9 \pm 1,6$
ПД, мм рт.ст	$38,3 \pm 1,7$	$39,9 \pm 1,9$	$41,2 \pm 1,5$
АДср, мм рт.ст.	$89,4 \pm 2,0$	$94,2 \pm 1,6^*$	$92,6 \pm 1,4$
УОК, мл	$83,9 \pm 2,0$	$82,2 \pm 1,6$	$84,1 \pm 1,4$
МОК, л /мин	$6,8 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,3^*$	$7,3 \pm 0,3$
ОПСС, $\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5$	$1069,0 \pm 42,0$	$1028,0 \pm 47,0$	$1064,0 \pm 52,0$
ЧСС, уд/мин	$82,0 \pm 2,5$	$93,0 \pm 3,8^*$	$86,3 \pm 3,2^*$
ВИК, %	$5,4 \pm 2,9$	$10,1 \pm 3,7$	$5,7 \pm 4,0$
ЧД, л/мин	$15,9 \pm 0,9$	$16,0 \pm 0,9$	$16,0 \pm 0,9$
SaO_2 , %	$97,9 \pm 0,2$	$97,8 \pm 0,2$	$97,8 \pm 0,2$
T_1 , с	$60,5 \pm 2,5$	$57,9 \pm 1,8$	$61,1 \pm 3,6$
<i>Sat</i> , баллы	$3,9 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различия показателей по отношению к фону

Из табл. 1 видно, что процедура сдачи зачета вызывает у испытуемых рост *психэмоционального напряжения* (ПЭН). В пользу этого свидетельствует достоверный рост АДС с $114,9 \pm 1,8$ до $120,8 \pm 2,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и АДср с $89,4 \pm 2,3$ до $94,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Отмечается активация системы кровообращения: повышается МОК с $6,8 \pm 0,2$ до $7,6 \pm 0,3$ л/мин ($p < 0,05$) и ЧСС с $82,0 \pm 2,5$ до $93,0 \pm 3,8$ уд/мин ($p < 0,05$), а также уровень *ситуативной тревожности* (СТ) с

$27,3 \pm 2,3$ до $33,7 \pm 2,2$ баллов ($p < 0,05$) по отношению к фону. При этом отмечается тенденция к снижению ОПСС, выраженная тенденция к росту ВИК, тенденция к укорочению длительности субъективно воспринимаемой минуты (Т) и слабая тенденция к ухудшению субъективного самочувствия (*sam*). Таким образом, процедура сдачи зачета у испытуемых сопровождается ростом ПЭН, повышением уровня ситуативной тревожности и снижением субъективного восприятия времени.

Тот факт, что при сдаче зачета у испытуемых отмечена высокая вариативность показателя ВИК, заставляет думать об индивидуальном подходе к анализу физиологических показателей. С этой целью все испытуемые были разделены по исходно-преобладающему вегетативному тону (показатель ВИК – 0,%) на 3 группы: ваготоники (гр. V, 4 человека), нормотоники (гр. N, 12 человек) и симпатикотоники (гр. S, 8 человек). Критерий разделения испытуемых на группы по показателю ВИК-0 был следующий: ваготоники – ВИК-0 был менее (-10%), нормотоники – ВИК-0 был в диапазоне от (-10%) до 10%, симпатикотоники – ВИК-0 был более 10%.

Представляется целесообразным провести анализ физиологических показателей для «полярных» групп: ваготоников (грV) и симпатикотоников (грS), поскольку эти группы имели достоверно различный исходный вегетативный статус, а именно: – $14,3 \pm 2,1\%$ и $21,9 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$) соответственно.

На рис. 1 представлена динамика изменения средних значений ВИК для этих групп. Видно, что в фоне вегетативный статус достоверно различается у симпатикотоников и ваготоников. Перед зачетом вегетативный статус у испытуемых меняется: у ваготоников ВИК имеет тенденцию к повышению с $-14,3 \pm 2,1$ до $9,3 \pm 15,7$ (сдвиг составил 165 %), а у симпатикотоников, наоборот, тенденцию к снижению с $21,9 \pm 2,1$ до $16,3 \pm 6,8$ (сдвиг составил -25,5%). Видно, что изменения ВИК разнонаправлены, причем в обоих случаях реакции направлены на нормализацию исходного вегетативного тонуса. Однако у симпатикотоников ВИК так и не достиг нормы, а, следовательно, их вегетативный тонус так и остался симпатическим, зато сдвиг ВИК у ваготоников был так велик, что они превратились в нормотоников.

Изменения ВИК повлияли на динамику ЧСС и МОК (рис. 2 и 3). Видно, что направленность изменения показателей МОК и ЧСС у вышеперечисленных индивидуально-типологических подгрупп различна. Так, если у ваготоников МОК достоверно повышается с $5,7 \pm 0,1$ до $8,2 \pm 1,3$ ($p < 0,05$, сдвиг составил 44%) на фоне тенденции к снижению ОПСС (сдвиг составил -20%), то у симпатикотоников – с $7,9 \pm 0,2$ до $8,2 \pm 0,5$ (сдвиг составил 3%) на фоне тенденции к повышению ОПСС (сдвиг составил 14,0%). ЧСС у ваготоников повышалась с $67,0 \pm 2,9$ до $96,0 \pm 13,1$ ($p < 0,05$, сдвиг составил 43,3%), а у симпатикотоников – с $90,0 \pm 4,2$ до $100,6 \pm 6,3$ (сдвиг составил 11,8%). Отсюда видно, что перед зачетом у ваготоников сдвиги МОК

и ЧСС более выражены, что обусловлено выраженной активацией симпатического звена вегетативной регуляции. Необходимо подчеркнуть, что чем выше уровень ЧСС у испытуемого, тем выше скорость протекания обменных процессов в его организме. Отсюда следует, что в состоянии ПЭН уровень ЧСС у симпатикотоников все же выше, чем у ваготоников, а, следовательно, скорость протекания обменных процессов у них выше.

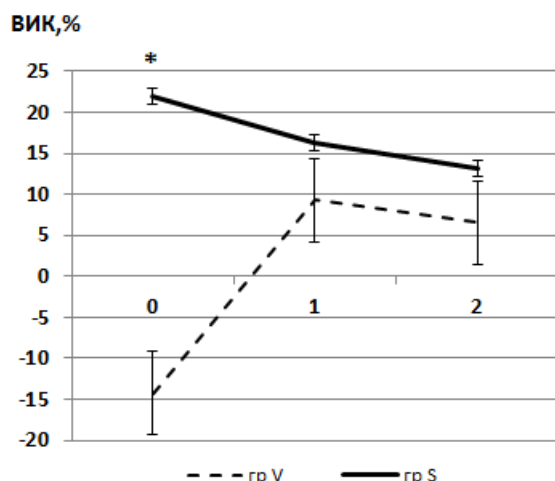


Рис. 1. Средние значения вегетативного индекса Кердо (ВИК, %) у ваготоников (гр. V) и симпатикотоников (гр. S) в различных состояниях (0 – фон, 1 – перед зачетом, 2 – после сдачи зачета).

Примечание: * – достоверность различия $p < 0,05$

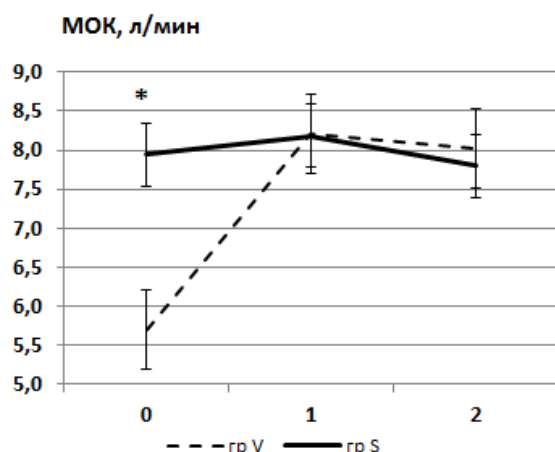


Рис. 2. Средние значения минутного объема кровотока (МОК, л/мин) у ваготоников (гр. V) и симпатикотоников (гр. S) в различных состояниях (0 – фон, 1 – перед зачетом, 2 – после сдачи зачета).

Примечание: * – достоверность различия $p < 0,05$

Анализ сдвигов показателей кровообращения позволяет сделать вывод, что в состоянии ПЭН вегетативные реакции испытуемых (сдвиги) определяются их исходным вегетативным статусом. Так, если у ваготоников перед зачетом усиливаются симпатические влияния на сердце, резко повышается ЧСС, активируется система кровообращения, то у симпатикотоников, наоборот, исходно высокий уровень

симпатических влияний имеет тенденцию к снижению, в результате чего сдвиги показателей ЧСС и МОК увеличиваются не столь выражено. Таким образом, можно заключить, что в состоянии ПЭН у испытуемых усиливаются симпатические влияния на сердце, повышается обмен веществ, активируется система кровообращения.

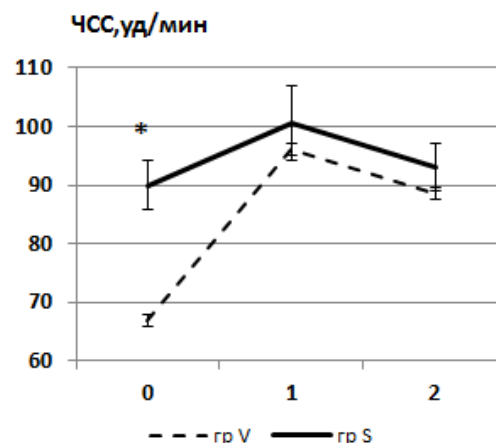


Рис. 3. Средние значения частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) у ваготоников (гр. V) и симпатикотоников (гр. S) в различных состояниях (0 – фон, 1 – перед зачетом, 2 – после сдачи зачета).

Примечание: * – достоверность различия $p < 0,05$

Изменения вегетативных показателей при ПЭН влекут за собой изменения и в психологической сфере испытуемых. При ПЭН активируется не только нервная система, но и включается нейроэндокринная система. В кровь поступают гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды и катехоламины. Выявлено, что в состоянии ПЭН изменения физиологических показателей сопровождаются повышением уровня ситуативной тревожности. Так, у ваготоников сдвиг ситуативной тревожности составил 43,7%, а у симпатикотоников – 31,5%. Все это способствует формированию таких эмоциональных состояний как страх и тревожность, нарушение субъективного восприятия времени. В этом смысле, интегральная реакция организма испытуемых на процедуру зачета носит психофизиологический характер.

Установлено, что субъективное восприятие времени – особенная перцепция, поскольку она имеет под собой скорее когнитивную основу, нежели нейрональную или физическую. Не существует специальных рецепторов, которые бы отвечали за восприятие времени, или же специфических ощущений, характерных для этой модальности. На рис. 4 представлена динамика субъективного восприятия индивидуальной минуты. Из рисунка видно, что под влиянием происходящих в организме физиологических изменений меняется среднее значение длительности субъективной минуты. Так, если исходно симпатикотоники достаточно точно определяли длительность минуты, то ваготоники, наоборот, субъективно ее укорачивали. В состоянии ПЭН на фоне интенсифи-

кации обмена веществ и усиления симпатоадреналовой реакции симпатикотоники «снижали» временную длительность индивидуальной минуты с $60,3 \pm 3,1$ до $56,9 \pm 1,9$ с (сдвиг $T = -5,6\%$), в то время как ваготоники, наоборот, «повышали» ее длительность с $58,5 \pm 3,1$ до $60,0 \pm 6,9$ с (сдвиг $T = 2,6\%$). Полагаем, что в состоянии ПЭН у симпатикотоников уровень ЧСС был выше, и обмен веществ, соответственно, также был выше, что и обусловило для них «быстрое течение» времени. У ваготоников в состоянии ПЭН, наоборот, уровни ВИК и ЧСС были ниже, что позволяет говорить о более низкой скорости протекания обменных процессов у них, а, следовательно, время для них «текло медленнее». Таким образом, субъективное восприятие времени меняется в зависимости от вегетативного статуса и функционального состояния человека. Чем выше у человека уровень симпатических влияний, выше ЧСС, тем выше скорость протекания его обменных процессов, тем быстрее «бежит» его время.

Нами выявлена отрицательная корреляционная связь между исходным значением показателя $T-0$ (с) и его сдвигом в состоянии ПЭН (сдвиг $T, \%$). Коэффициент корреляции при этом составил $r = -0,707$ ($p < 0,05$). Отсюда следует, что исходно низкое значение $T-0$ в состоянии ПЭН приведет к его повышению, и наоборот. Полагаем, что показатель $T-0$ можно рассматривать как прогностический критерий изменения субъективного восприятия времени в состоянии ПЭН.

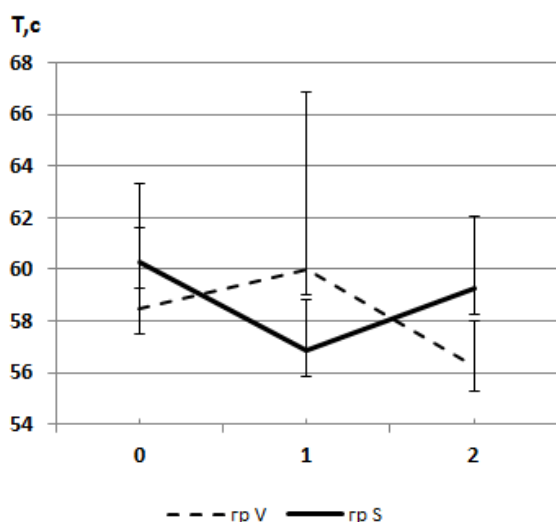


Рис. 4. Средние значения длительности субъективной минуты (Т, с) у ваготоников (гр. V) и симпатикотоников (гр. S) в различных состояниях (0 – фон, 1 – перед зачетом, 2 – после сдачи зачета)

Заключение. Субъективное восприятие времени зависит от исходного вегетативного статуса и функционального состояния человека. При сдаче зачета у испытуемых отмечалось повышение психоэмоционального напряжения, выражавшееся в активации симпатоадреналовой системы, повышении скорости обменных процессов, активации си-

стемы кровообращения, а также в повышении уровня ситуативной тревожности и снижении субъективного восприятия времени. Чем выше у человека уровень симпатических влияний и выше ЧСС, тем больше скорость протекания его обменных процессов, тем быстрее «бежит» его время. Исходный показатель субъективного времени можно рассматривать как прогностический критерий изменения субъективного восприятия времени в состоянии психоэмоционального напряжения. Умение человека контролировать свое субъективное восприятие времени в состоянии психоэмоционального напряжения позволит ему точно оценить реальное время, а, следовательно, правильно построить программу и повысить результативность выполняемой им целенаправленной деятельности.

Литература / References

1. Вагин Ю.Е., Деунезева С.М., Хлытина А.А. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров. Области и ограничения применения // Физиология человека. 2021. Т. 47. С. 31–42 / Vagin YuE, Deunezheva SM, Khlytina AA. Vegetativnyy indeks Kerdo: rol' iskhodnykh parametrov. Oblasti i ogranicheniya primene-niya [Kerdo vegetative index: the role of input parameters. Areas and limitations of use]. Fiziologiya cheloveka. 2021;47:31–42. Russian.
2. Константинова М.В., Анисимов В.Н., Латапов А.В. Спектральная мощность ЭЭГ в бета-диапазоне отражает субъективную оценку времени выполнения задачи Go/NoGo // Физиология человека. 2020. Т. 46, №1. С. 13–21 / Konstantinova MV, Anisimov VN, Latanov AV. Spektral'naya moshchnost' EEG v beta-diapazone otzrazhaet sub'ektivnyuyu otsenku vremeni vypolneniya zadachi Go/NoGo [The spectral power of the EEG in the beta range reflects the subjective assessment of the time taken to complete the Go / NoGo task]. Fiziologiya cheloveka. 2020;46(1):13–21. Russian.
3. Мелёхин А.И. Восприятие и познание времени в пожилом и старческом возрасте: Обзор зарубежных исследований // Современная зарубежная психология. 2015. Т. 4, No 2. С. 11–19 / Melekhin AI. Vospriyatie i poznanie vremeni v pozhilom i staryeskom vozraste: Obzor zarubezhnykh issledovaniy [Perception and cognition of time in old and senile age: Review of foreign studies]. Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya. 2015;4(2):11–9. Russian.
4. Никулина Е.В. Трансформация субъективного времени в экстремальных ситуациях у сотрудников правоохранительных органов // Гуманитарные научные исследования. 2017. № 10 [Электронный ресурс]. URL: <https://human.snauka.ru/2017/10/24476> (дата обращения: 27.07.2021) / Nikulina EV. Transformatsiya sub'ektivnogo vremeni v ekstremal'nykh situatsiyakh u sotrudnikov pravookhranitel'nykh organov [Transformation of subjective time in extreme situations among law enforcement officers]. Gumanitarnye nauchnye issledovaniya. 2017[cite 2021 jul 27];10. Russian. Available from: <https://human.snauka.ru/2017/10/24476>.
5. Пыжова Н.Н., Пыжова М.А. Особенности субъективного восприятия времени при перфекционизме в различных условиях деятельности // Научные труды Республиканского института высшей школы. 2018. №18 (2). С. 325–332 / Pyzhova NN, Pyzhova MA. Osobennosti sub'ektivnogo vospriyatiya vremeni pri perfektsionizme v razlichnykh usloviyakh deyatel'nosti [Features of subjective perception of time with perfectionism in various conditions of activity]. Nauchnye trudy Respublikanskogo instituta vysshey shkoly. 2018;18(2):325–32. Russian.
6. Ракшина Н.С. Восприятие времени студентами первого курса специальности «лечебное дело» с различным уровнем личностной тревожности. В сборнике: ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ И ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ. Сборник научных статей II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией М.А. Поповой, 2018. С. 140–143 / Rakshina NS. Vospriyatie vremeni studentami pervogo kursa spetsial'nosti "lechebnoe delo" s razlichnym urovnem lichnost-noy trevozhnosti. V sbornike: ZDOROVYY OBRAZ ZHIZNI I OKHRANA ZDOROV'Ya. Sbornik nauchnykh statey II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhduнародnym uchastiem. Pod redaktsiey M. A. Popovoy [Perception

of time by first-year students of the specialty "General Medicine" with different levels of personal anxiety. In the collection: HEALTHY LIFESTYLE AND HEALTH PROTECTION. Collection of scientific articles of the II All-Russian scientific-practical conference with international participation. Edited by M.A. Popova; 2018. Russian.

7. Солодкова А.В. Исследования восприятия времени в современной психологии // Современная зарубежная психология. 2017. Т. 6, №3. С. 77–85 / Solodkova AV. Issledovaniya vospriyatiya vremeni v sovremennoy psikhologii [Studies of Time Perception in Contemporary Psychology]. Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya. 2017;6(3):77–85. Russian.

8. Царегородцев А.В. Статистический анализ показателей центральной гемодинамики у студентов с разным уровнем тревожности. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Под редакцией И.В. Шешунова, Н.К. Мазина, Ю.В. Кислицына, 2017. С. 330–331 / Tsaregorodtsev AV. Statisticheskiy analiz pokazateley tsentral'noy gemodinamiki u studentov s raznym urovнем trevozhnosti. V sbornike: Molodezh' i meditsinskaya nauka v XXI veke. Sbornik trudov XVIII Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem. Pod redaktsiey I.V. Sheshunova, N.K. Mazina, Yu.V. Kislitsyna [Statistical analysis of indicators of central hemodynamics in students with different levels of anxiety. In the collection: Molo-dezh and medical science in the XXI century. Proceedings of the XVIII All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation. Edited by I.V. Sheshunova, N.K. Mazina, Yu.V. Kislitsyn]; 2017. Russian.

9. Энциклопедия психодиагностики. Том 2: Психодиагностика взрослых. Самара: изд-во Бахрах-М, 2021. 704 с. / Entsiklopediya psikhodiagnostiki. Tom 2: Psikhodiagnostika vzroslykh [Encyclopedia of Psychodiagnostics. Volume 2: Psychodiagnostics of Adults]. Samara: izd-vo Bakhrakh-M; 2021. Russian.

10. Психология времени: есть ли жизнь между спешкой и скукой. URL: <http://newtonew.com:81/science/psychological-time-relativity/> / The psychology of time: is there a life between haste and boredom. Available from: <http://newtonew.com:81/science/psychological-time-relativity/>.

11. Lusk N., Meck W.H., Yin H.H. Mediodorsal Thalamus Contributes to the Timing of Instrumental Actions // The Journal of Neuroscience. 2020. Vol. 40, N33. P. 6379–6388 / Lusk N, Meck WH, Yin HH. Mediodorsal Thalamus Contributes to the Timing of Instrumental Actions. The Journal of Neuroscience. 2020;40(33):6379–88.

12. Matthews W.J., Meck W.H. Temporal Cognition: Connecting Subjective Time to Perception, Attention, and Memory // Psychological Bulletin. 2016. Vol. 142, No 8. P. 865–907. DOI:10.1037/bul0000045 / Matthews WJ, Meck WH. Temporal Cognition: Connecting Subjective Time to Perception, Attention, and Memory. Psychological Bulletin. 2016;142(8):865–907. DOI: 10.1037/bul0000045

13. Soares S., Atallah B.V., Paton J.J. Midbrain dopamine neurons control judgment of time // Science. 2016. Vol. 354, Issue 6317, P. 1273–1277. DOI: 10.1126/science.aah5234 / Soares S, Atallah BV, Paton JJ. Midbrain dopamine neurons control judgment of time. Science. 2016;354(6317):1273–7. DOI: 10.1126/science.aah5234

14. Tamm M., Jakobson A., Havik M., Timpmann S., Burk A., Ööpik V., Allik J., Kreegipuu K. Effects of heat acclimation on time perception // Int J Psychophysiol. 2015. Vol. 95, N3. P. 261–269. DOI: 10.1016/j.ijpsycho / Tamm M, Jakobson A, Havik M, Timpmann S, Burk A, Ööpik V, Allik J, Kreegipuu K. Effects of heat acclimation on time perception. Int J Psychophysiol. 2015;95(3):261–9. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.

15. Wearden J. The Psychology of Time Perception. Springer, 2016. 232 p. / Wearden J. The Psychology of Time Perception. Springer; 2016.

Библиографическая ссылка:

Фудин Н.А., Классина С.Я., Быкова Е.В. Психоэмоциональное напряжение человека и субъективное восприятие времени // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 35–40. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-35-40.

Bibliographic reference:

Fudin NA, Klassina SYa, Bykova EV. Psikhoemotsional'noe napryazhenie cheloveka i sub"ektivnoe vospriyatie vremeni [Psychoemotional stress of a person and subjective perception of time]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:35–40. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-35-40. Russian.

УДК: 616.248: 612.017

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-41-45

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРИРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ АЛКИЛГЛИЦЕРИНОВОЙ СТРУКТУРЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

А.А. УКСУМЕНКО, М.В. АНТОНЮК, Ю.К. ДЕНИСЕНКО, Е.Ю. БАРАБАШ, О.В. ПЕРЕЛОМОВА

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, ул. Русская, д. 73, г. Владивосток, 690105, Россия, тел./факс: (423) 278- 82- 01

Аннотация. *Цель исследования* – оценить влияние комплексного применения природных алкин-глицеринов морского происхождения на показатели клеточного иммунитета и цитокинового статуса у больных бронхиальной астмой и ожирением. **Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовало 60 пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, частично контролируемого течения и ожирением 1-2 степени. Пациентов разделили на две группы в зависимости от получаемого лечения: пациенты первой группы на фоне базисного медикаментозного лечения дополнительно получали сухие углекислые ванны, пациенты второй группы на фоне базисного медикаментозного лечения дополнительно получали сухие углекислые ванны и природные алкин-глицерины морского происхождения. В качестве группы контроля было обследовано 30 здоровых добровольцев, не имеющих патологию легких и ожирение. **Результаты и их обсуждение.** После проведенного лечения повышенные значения *T*-хелперов снизились до уровня здоровых лиц ($p<0,05$), иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$ снизился в обеих группах ($p<0,01$), также наблюдалось снижение уровня естественных киллеров ($p<0,05$), как следствие происходит нормализация функции других иммуноцитов. В результате лечения устранен исходный дисбаланс в продукции *T*-хелперов 2 типа и *T*-хелперов 17 типа, при этом наибольшее статистически значимое улучшение получено у пациентов во второй группе. Повышенный уровень интерлейкина-4 у пациентов первой группы снизился в 1,6 раза ($p<0,05$), у пациентов второй группы в 1,9 раза ($p<0,05$). Повышенная концентрация интерлейкина-17 также статистически значимо уменьшилась: в первой группе в 1,5 раза ($p<0,01$) и в 1,8 раза ($p<0,01$) во второй группе. Противовоспалительный, иммунокорригирующий эффект нашел отражение и в индексе интерлейкин-4/фактор некроза опухоли- α ($p<0,01$). Значения индекса снизились до уровня здоровых лиц и дисбаланс в системе *T*-хелперов 1- и *T*-хелперов 2 типов иммунного ответа был устранен. Полученные результаты исследования свидетельствуют об иммунокорригирующем эффекте совместного применения сухих углекислых ванн и природных алкин-глицеринов морского происхождения в реабилитации пациентов с бронхиальной астмой и ожирением и указывают на синергическое действие данного лечебного комплекса.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, восстановительное лечение, алкин-глицерины, сухие углекислые ванны.

DYNAMICS OF IMMUNE STATUS INDICATORS IN THE COMPLEX USE OF NATURAL SUBSTANCES OF THE ALKYLGLYCERIN STRUCTURE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY

A.A. UKSUMENKO, M.V. ANTONYUK, Yu.K. DENISENKO, E.Yu. BARABASH, O.V. PERELOMOVA

Vladivostok Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" - Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Russkaya Str., 73, Vladivostok, 690105, Russia, tel./fax: (423) 278-82-01

Abstract. *The research purpose* is to evaluate the effect of the combined use of natural alkynglycerols of marine origin on the parameters of cellular immunity and cytokine status in patients with bronchial asthma and obesity. **Materials and research methods.** The study involved 60 patients with mild bronchial asthma, partially controlled course and obesity of 1-2 degrees. The patients were divided into two groups depending on the received treatment: the patients of the first group received additional dry carbon dioxide baths against the background of the basic drug treatment, the patients of the second group additionally received dry carbon dioxide baths and natural alkynglycerols of marine origin against the background of basic drug treatment. As a control group, 30 healthy volunteers without lung pathology and obesity were examined. **Results and its discussion.** After the treatment, the increased values of *T*-helpers decreased to the level of healthy individuals ($p<0.05$), the immunoregulatory index $CD4^+/CD8^+$ decreased in both groups ($p<0.01$). There was also a decrease in the level of natural killer cells ($p<0.05$), as a result, the normalization of the function of other immunocytes occurs. As a result of treatment, the initial imbalance in the production of *T*-helpers of type 2 and *T*-helpers of type 17 was eliminated, while the greatest statistically significant improvement was obtained in patients in the second group. The increased level of interleukin-4 in patients of the first group decreased 1.6 times ($p<0.05$), in patients of the second group – 1.9 times ($p<0.05$). The increased concentration of interleukin-17 also significantly decreased: in the first group by 1.5 times ($p<0.01$) and by 1.8 times ($p<0.01$) in the second group. The anti-inflammatory, immunocorrective effect was reflected in the interleukin-4 / tumor necrosis factor- α index ($p<0.01$). The index values decreased to the level of healthy individuals and the imbalance in the system of *T*-helpers of 1- and *T*-helpers of type 2 of the immune response was eliminated. The obtained results of the study indicate the immunocorrective effect of the combined use of dry carbon dioxide baths and natural alkyn-glycerols of marine origin in the rehabilitation of patients with bronchial asthma and obesity and indicate the synergistic effect of this therapeutic complex.

Keywords: bronchial asthma, obesity, rehabilitation treatment, alkylglycerols, dry carbon dioxide baths.

Восстановительное лечение пациентов с *бронхиальной астмой* (БА) и ожирением является одной из актуальных проблем современной медицины. Быстро прогрессирующее и более тяжелое течение этого фенотипа диктует необходимость повышения контроля над заболеванием на ранних стадиях – при легкой БА и ожирении 1-2 степени [7,12].

Ранее авторами показано положительное действие *сухих углекислых ванн* (СУВ) на амбулаторном этапе восстановительного лечения таких пациентов [8,9]. Научным сообществом рассматривается целесообразность применения биологически активных добавок к пище, которые получают из липидов морских гидробионтов [2]. Проведенные исследования доказали, что *алкин-глицерины* (АГ), входящие в состав этих липидов, принимают участие в восстановительных процессах мембран клеток, иммунометаболических реакциях, повышая активность цитотоксических макрофагов, которые усиливают *Fc* – рецепторный фагоцитоз естественных киллеров, нейтрофилов, макрофагов, что приводит к более выраженной активации гуморального иммунитета и снижению реакции гиперчувствительности. Природные АГ влияют на проницаемость кальциевых каналов, активность протеинкиназы *C*, которая является специфическим ферментом, регулирующим передачу сигналов внутрь клетки. Эти соединения являются также мощными активаторами кроветворения в костном мозге [2,5]. Поэтому многие ученые считают, что АГ являются важными физиологическим фактором, поддерживающим функцию иммунной системы [5].

Цель исследования – оценить влияние комплексного применения природных АГ морского происхождения на показатели клеточного иммунитета и цитокинового статуса у больных БА и ожирением.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 60 пациентов с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения в сочетании с ожирением 1-2 степени. Среди обследованных женщины составили 78,3% (47 чел.), мужчины – 21,7% (13 чел.). БА диагностировали в соответствии с критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (*GINA*, 2019), международной классификацией болезней X пересмотра [4,13]. Ожирение устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (2004) [15].

Критерии включения в исследование: лица обоих полов; БА легкой степени тяжести, частично контролируемое течение; алиментарно-конституциональное ожирение 1-2 степени. Каждый пациент дал добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Критерии исключения: неконтролируемая БА, тяжелое течение; вторичное ожирение; ожирение 3-4 степени; наличие соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации; беременность и период лактации; злокачественные новообразования;

наличие системных заболеваний; наличие противопоказаний к физиотерапевтическим процедурам. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД-НИИ МКВЛ.

На реабилитацию пациенты поступали в отделение медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ Медицинское объединение ДВО РАН (г. Владивосток). Методом рандомизации больные, принимающие участие в исследовании, были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы (30 чел.) получали базисную медикаментозную терапию, соответствующую степени тяжести заболевания (ИГКС, β_2 -агонисты длительного действия, β_2 -агонисты короткого действия по требованию) и СУВ. На курс 10 процедур. Первые три процедуры проводились с концентрацией *углекислого газа* (CO_2) 15-18 об%, время подачи CO_2 – 2-3 минуты, продолжительность процедур – 10 минут. С 4-й по 10-ю процедуру – концентрацию CO_2 увеличивали до 20 об%, время подачи CO_2 – до 3-х минут и продолжительность процедуры – до 15 минут.

Пациенты 2-й группы наблюдения (30 чел.) на фоне базисной медикаментозной терапии и СУВ получали биологически активную добавку к пище, содержащую АГ морского происхождения (свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.008800.06.12 от 05.06.2012). Суточная доза АГ составляла 360 мг, курс – один месяц.

У всех пациентов оценивали показатели клеточного звена иммунитета, цитокинового статуса. Фенотипирование лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$, определяли иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$). Исследование проводили методом проточной цитофлуориметрии, используя набор «*BD Multitest 6-color TBNK*». В сыворотке крови методом проточной цитометрии определяли содержание фактора некроза опухоли (ФНО- α), ИНФ- γ , интерлейкинов (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, (цитометр *FACSCanto II*; тест-системы фирмы *BD*, США). По соотношению провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-4, ИЛ-6/ИЛ-10) оценивали цитокиновый баланс.

Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, не имеющих патологию бронхолегочной системы и ожирение.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Количественные значения представлены в виде медианы (M_e) и интерквартильного интервала (Q_1 и Q_3), где Q_1 – 25-й процентиль, Q_3 – 75 процентиль. Статистически значимое различие между параметрами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. При поступлении на реабилитацию у пациентов с БА и ожирением

было выявлено увеличение относительных значений *T*-хелперов (*Th*) на 46,1% ($p<0,05$), абсолютных на 25,8% ($p<0,05$) (табл. 1), что согласуется с данными литературы [3].

Пролиферация *Th* может идти по нескольким типам иммунного ответа: *Th1* – клеточно-воспалительному, *Th2* – антительному, *Th17* – воспалительному [1]. Понимание развития воспаления, в том числе в

нижних дыхательных путях, в последние годы существенно поменялось. Сегодня медицинское сообщество активно говорит о *Th17* – ассоциированной БА [10]. Учитывая, что у пациентов с БА и ожирением обнаружены повышения сывороточного ИЛ-4 (табл. 2), *Th2*-маркерного цитокина, в среднем на 63,8% ($p<0,05$), и ИЛ-17, цитокина, продуцируемого *Th17*-лейкоцитами на 81,1% ($p<0,01$), можно говорить, что пролиферация *Th* обусловлена за счет субпопуляций *Th2*-, *Th17*- клеток.

Уровень цитотоксических *CD8*⁺ *T*-клеток у всех обследованных пациентов соответствовал значениям здоровых. Однако за счет повышенных субпопуляций *Th* иммунорегуляторный индекс *CD4*⁺/*CD8*⁺ имел значения на 37,8% ($p<0,05$) выше, чем в контрольной группе.

До лечения у пациентов с БА и ожирением отмечен повышенный уровень относительных и абсолютных показателей естественных киллеров (*NK*) (*CD 16*+*CD56*+) на 25,5% ($p<0,05$) и 22,6% ($p<0,05$) соответственно. В литературе обсуждаются сложные механизмы участия *NK*-клеток в патогенезе БА. В частности, обнаружены *NK*-лимфоциты, активно продуцирующие ИЛ-4 и участвующие в поддержании аллергического воспаления при БА [6].

Анализ уровней цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ и ФНО- α по сравнению со здоровыми, статистически значимых изменений не выявил, но наблюдается тенденция к увеличению уровня данных цитокинов у больных с БА и ожирением на 4,5%, 1,7%, 12,2%, 3,6% и 7,1% соответственно. Повышение концентрации ИЛ-4 демонстрировало причастность *Th2*-клеток к патогенезу БА у данной группы пациентов. *Th1*-лимфоциты продуцируют ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО- α и другие цитокины. Отсутствие низкой концентрации данных биологических маркеров, на фоне повышения ИЛ-4 может говорить об отсутствии выраженного дисбаланса в системе *Th1/Th2* лимфоцитов при БА в сочетании с ожирением. Эта же тенденция просматривалась при анализе индекса ИЛ-4/ФНО- α . Значения данного показателя в среднем на 72,4% ($p<0,05$) отличались между больными БА и здоровыми, причем преимущественно за счет увеличенной концентрации сывороточного ИЛ-4.

Таблица 1

Динамика показателей клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой с ожирением на фоне проводимого лечения, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группа контроля, n=30	1-я группа, n=30	2-я группа, n=30
Лимфоциты, %	34,86 (31,2; 40,75)	36,3 (32; 41,4) 33,9 (28,8; 40,4)	33,39 (29,65; 37,3) 30,63 (27,9; 33,8)
Лимфоциты, тыс.	1972,68 (1518; 2399,5)	2124,9 (1736; 2184) 1902,14 (1576; 2184)	1915,36 (1741,5; 2066,5) 1728,7 (1504,25; 1965,5)
<i>CD 3</i> +, %	64,49 (62,38; 70,73)	70,95 (69,9; 79,12) 69,18 (64,6; 73,5)	70,58 (68,09; 74,53) 67,83 (63,63; 73,96)
<i>CD 3</i> +, тыс.	1342,8 (1064,25; 1636,75)	1288,75 (1051; 1592) 1338,64 (1005; 1596)	1347 (1159; 1488) 1289,9 (1084; 1571,25)
<i>CD 4</i> +, %	39,09 (36,51; 44,86)	* 57,11 (48,34; 66,22) 43,17 (38,76; 49,3) *	* 59,87 (47,5; 60,13) 41,91 (40,52; 49,87) *
<i>CD4</i> +, тыс.	818,99 (553,5; 960,25)	* 1030,66 (824; 1514) 876,87 (672; 999) *	* 1074,45 (711,5; 1121,5) 790,6 (593,5; 994,25) *
<i>CD8</i> +, %	22,79 (17,53; 27,08)	20,86 (19,24; 25,79) 23,82 (20,56; 32,46)	22,28 (19,39; 24,96) 25,23 (23,81; 30,72)
<i>CD8</i> +, тыс.	461,93 (323,5; 643,75)	401,42 (319; 493) 412,81 (395,95; 671)	391,09 (317; 498,5) 497,7 (388,75; 629,25)
<i>CD4</i> +/ <i>CD8</i> +	2,17 (1,44; 2,41)	* 2,95 (1,65; 3,38) 2,14 (1,8; 2,37) **	* 2,99 (2,13; 3,16) 2,15 (2; 2,35) **
<i>CD19</i> +, %	9,77 (7,83; 10,7)	11,42 (9,41; 14,51) 10,51 (7,53; 13,4)	9,44 (6,05; 12,32) 10,56 (8,61; 12,56)
<i>CD19</i> +, тыс.	197,05 (140; 228,75)	175,28 (104; 219) 191,77 (133; 230)	180,82 (121,5; 222) 178,9 (136,75; 203,75)
<i>CD 16</i> + <i>CD56</i> +, %	19,69 (16,7; 21,44)	* 24,72 (18,52; 27,5) 19,12 (15,36; 20,42) *	* 24,15 (21,6; 26,82) 19,38 (14,97; 20,67) *
<i>CD16</i> + <i>CD56</i> +, тыс.	419,49 (238,25; 502,25)	* 514,35 (378; 597) 399,85 (251; 465) *	* 509,6 (419,75; 574) 375,82 (295; 463,5) *

Примечание: в табл. 1 и 2 в числители указаны исходные показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Звездочками справа обозначены достоверные различия между параметрами до и после лечения, слева – относительно здоровых лиц: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

Таблица 2

Динамика показателей цитокинов у больных бронхиальной астмой с ожирением на фоне проводимого лечения, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группа контроля, n=30	1-я группа, n=30	2-я группа, n=30
ИЛ- 2, пг/мл	16,15 (12,03; 19,45)	15,98 (10,52; 23,71) 16,7 (15,48; 17,63)	16,88 (10,4; 16,85) 18,33 (15,28; 18,45)
ИЛ-4, пг/мл	4,78 (3,63; 7,92)	* 7,83 (5,66; 10,17) 4,95 (3,7; 9,29) **	* 7,8 (5,72; 11,39) 4,18 (3,87; 6,47) **
ИЛ-6, пг/мл	4,66 (3,86; 6,42)	4,69 (3,74; 5,24) 5,09 (4,21; 7,35)	4,74 (3,84; 5,36) 5,2 (4,14; 6,49)
ИЛ-10 пг/мл	5,33 (4,81; 5,99)	4,68 (3,67; 5,76) 5,95 (3,6; 9,33)	4,6 (2,94; 5,28) 5,29 (3,42; 6,52)
ФНО- α , пг/мл	2,24 (2,13; 2,75)	2,13 (1,81; 2,53) 2,39 (2,09; 3,09)	2,4 (1,9; 2,66) 2,49 (2,14; 3,03)
ИНФ- γ , пг/мл	29,09 (25,11; 36,79)	27,89 (21,75; 44,37) 32,57 (23,26; 40,16)	28,05 (21,85; 30,97) 32,13 (27,67; 38,41)
ИЛ-17А, пг/мл	38,24 (34,66; 42,52)	** 67,23 (44,3; 79,69) 43,83 (40,54; 48,66) **	** 69,26 (59,53; 79,88) 39,42 (30,5; 42,49) **
ФНО- α /ИЛ-10, у.е.	0,42 (0,25; 0,55)	0,46 (0,43; 0,8) 0,40 (0,17; 0,48)	0,53 (0,27; 0,76) 0,47 (0,41; 0,52)
ИЛ-4/ ФНО- α , у.е.	2,14 (1,54; 2,55)	* 3,69 (3,44; 4,38) 2,15 (1,88; 2,55) *	* 3,29 (2,72; 3,33) 2,01 (1,22; 2,55) *
ИЛ- 6/ ИЛ- 10, у.е.	0,87 (0,62; 1,07)	1,01 (0,56; 1,11) 0,86 (0,65; 1,1)	1,04 (0,7; 1,21) 0,98 (0,69; 1,19)

За продукцию ИЛ-17А ответственны цитотоксические *T*-клетки, инвариантные *NK*-клетки, *NK*-клетки и врожденные лимфоидные клетки 3-го типа [13,15]. Высокий уровень ИЛ-17А у всех обследуемых пациентов демонстрировал нейтрофильный тип воспаления ($p<0,01$). В реализации нейтрофильного эндотипа воспаления принимает участие и жировая ткань. Давно известно, что жировая ткань продуцирует адипокины, концентрация которых у людей с ожирением изменяется. При ожирении наблюдается гиперлептинемия, которая приводит к повышенному синтезу провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α . Основной мишенью данных цитокинов являются *T*-хелперы, которые осуществляют контроль за направлением и выраженностью иммунного ответа. При этом воспалительный процесс характеризуется низкой интенсивностью и выраженной системностью [11].

Гиперпродукция ИЛ-17А, вероятно, объясняет повышенный уровень *NK*-клеток, выявленный в сыворотке данных больных. Таким образом, в иммунопатогенезе больных БА с ожирением участвуют две популяции лимфоцитов: *Th2*- и *Th17* типа, и цитокиновая регуляция играет ключевую роль в терапии данной патологии.

Повышенный уровень цитокинов, выявленный у пациентов легкой БА и ожирением, способствует выработке медиаторов, которые вызывают спазм бронхов, отек слизистой оболочки, гиперсекреции слизи и гиперреактивность бронхов, как следствие развивается системное воспаление, далее фиброз и ремоделирование дыхательных путей [10].

На фоне проведенного лечения произошли положительные иммунологические сдвиги в измененных показателях клеточного иммунитета (табл. 1). Завышенные относительные значения *Th* в 1 группе снизились на 24,4% ($p<0,05$), абсолютный показатель уменьшился на 15,8% ($p<0,05$). Тогда как во 2 группе относительные показатели *Th* снизились на 30% ($p<0,05$), абсолютные на 26,4% ($p<0,05$). Полученные данные имели отражение в значениях иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$, который снизился после лечения на 27,4% ($p<0,01$) в 1 группе и на 28,1% ($p<0,01$) во 2 группе. Надо отметить, что показатели индекса больных БА с ожирением в обеих группах на фоне проведенной терапии соответствовали данным, полученным в группе контроля, и отражали адекватный тип взаимоотношений между субпопуляциями *T*-лимфоцитов.

Повышенный уровень *NK*-клеток у пациентов получавших СУВ, а также СУВ и АГ природного происхождения статистически значимо снизился до уровня здоровых ($p<0,05$). Хотя *NK*-клетки принято считать компонентом врожденного иммунитета, они обладают рядом свойств, характерных для клеток адаптивного иммунитета – *T*- и *B*-клеток. Таким образом, снижение уровня *NK*-клеток позволяет реализовывать нормализацию функции других иммунных клеток.

В результате проведенного лечения был устранен дисбаланс в продукции цитокинов *Th2*- и *Th17* типов, при этом наибольшее статистически значимое улучшение получено при использовании СУВ и природных АГ морского происхождения. Повышенный уровень ИЛ-4 в группе получавшей СУВ снизился на 36,8% ($p<0,01$), а при комплексном использовании СУВ и природных АГ морского происхождения на 46,4% ($p<0,01$). Повышенная концентрация ИЛ-17А также статистически значимо уменьшилась: при использовании СУВ на 34,8% ($p<0,01$) и на 43,1% ($p<0,01$) на фоне применения СУВ и природных АГ морского происхождения. Противовоспалительный, иммунокорректирующий эффект нашел отражение и в индексе ИЛ-4/ФНО- α ($p<0,01$). Значения индекса снизились до уровня здоровых лиц и дисбаланс в системе *Th1*- и *Th2* типов иммунного ответа был устранен.

Полученные результаты исследования свидетельствуют об иммунокорректирующем эффекте комплексной реабилитации пациентов с легкой БА, отягощенной ожирением. Более выраженное положительное влияние на состояние иммунной системы оказывал реабилитационный комплекс с применением природных АГ, что указывает на синергическое действие немедикаментозных методов. Известно, что липиды с алкил связью обладают противовоспалительными свойствами, что вероятно, и обусловлено иммунокорректирующим влиянием АГ.

Заключение. Результаты исследования показали дисбаланс клеточного звена иммунитета и продукции цитокинов *Th2*- и *Th17* типов у пациентов с частично контролируемой БА в сочетании с ожирением, поступающих на амбулаторный этап реабилитации. Комплексная реабилитация с применением СУВ способствует положительной динамике измененных показателей клеточного иммунитета и цитокинов. Включение в комплексное лечение природных АГ морского происхождения позволяет существенно повысить иммунокорректирующий эффект реабилитации вследствие нормализации функциональной активности иммунокомпетентных клеток и устранения дисбаланса в системе *Th1*- и *Th2* типов.

Применение СУВ и природных АГ морского происхождения на фоне базисной медикаментозной терапии у больных с БА легкой степени тяжести и ожирением дает возможность снизить потребность в лекарственной терапии и сократить их применение.

Литература / References

1. Иммунология. Атлас. Р.М. Хаитов, Ф.Ю. Гариб - Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2020. 416 с. /Haitov RM, Garib FYU. Immunologiya. Atlas [Immunology. Atlas]. Moscow: GEOTAR- Media; 2020. Russian.
2. Латышев Н.А., Касьянов С.П., Блинов Ю.Г. Алкил – глицериновые эфиры морских организмов: структура, распределение и биологическая активность // Известия ТИНТО. 2012. Т. 169. С. 261–277 / Latyshev NA, Kas'yanov SP, Blinov YUG. Alkil – glitserinovyye efiry morskikh organizmov: struktura, raspredeleniye i biologicheskaya aktivnost' [Alkyl glycerol ethers of marine organisms: structure, distribution and biological activity]. Izv. TINTO. 2012;169:261-77. Russian.

3. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 99–106 / Leont'yeva NM, Demko IV, Sobko YeA, Ishchenko OP. Kliniko-diagnosticheskiye osobennosti legkoй bronkhial'noy astmy [Clinical and diagnostic features of mild bronchial asthma]. Respiratory Physiology and Pathology Bulletin. 2020;77:99-106. Russian. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-99-106. Russian.

4. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия. URL: <http://mkb10.ru> (дата обращения 16.06.2021). / International classification of diseases ICD-10, available at: <http://mkb10.ru> (cited 16 June 2021). Russian.

5. Новгородцева Т.П., Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Перспективы использования природных алкил – глицеринов в таргетной терапии бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением (Обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. Т. 38, № 6. С. 103–110 / Novgorodtseva TP, Kytikova OYU, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. Perspektivy ispol'zovaniya prirodnnykh alkil – glitserinov v targetnoy terapii bronkhial'noy astmy, assitsirovannoy s ozhireniyem (Obzor literatury) [Prospects for the use of natural alkyl – glycerols in targeted therapy of obesity-associated bronchial asthma (Literature review)]. Siberian Scientific Medical Journal. 2018;38:103-10. Russian.

6. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семёнова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования atopических заболеваний // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, №4. С. 233–241 / Poryadin GV, Salmasi ZHM, Kazimirskiy AN, Semenova LYU. Immunopatogenez formirovaniya atopicheskikh zabolevaniy. [Immunopathogenesis of the formation of atopical diseases]. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(4):233-41. Russian.

7. Руненко С.Д., Зайцева О.В., Жуковская А.В., Петряйкина Е.Е., Заборова В.А., Султанова О.А., Бутко Д.Ю. Современные представления о патогенетических механизмах при сочетании бронхиальной астмы и ожирения в детском возрасте // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14, №4. С. 58–66 / Runenko SD, Zaytseva OA, Zhukovskaya AV, Petryaykina YeYe, Zaborova VA, Sultanova OA, Butko DYU. Sovremennyye predstavleniya o patogeneticheskikh mekhanizmax pri sochetanii bronkhial'noy astmy i ozhireniya v detskom vozraste. [Modern concepts of pathogenetic mechanisms in the combination of bronchial asthma and obesity in childhood]. Practical Pediatrics. 2019;14(4):58-66. Russian.

8. Уксуменко А.А., Антонюк М.А. Возможности применения углекислых ванн при бронхиальной астме // Здоровье. Медицинская

экология. Наука. 2019. Т. 78, №2. С. 5-8 / Uksumenko AA, Antonyuk MV. Possibilities of using carbon bath at bronchial asthma. Health. Medical ecology. Science. 2019;78(2):5-8. Russian.

9. Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Влияние сухих углекислых ванн на состояние клеточного звена иммунитета у больных бронхиальной астмой // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. №4. С. 36–38 / Uksumenko AA, Antonyuk MV, Khodosova KK. Influence of dry carbonatic tubes on the state of cellular link of immunity in patients with bronchial asthma. Herald of physiotherapy and health resort therapy. 2019;25(4):36-8. Russian.

10. Bart N. Lambrecht, Hamida Hammad and John V. Fahy. The Cytocines of Asthma // J. Immunitet. 2019. Vol. 50, Issue 4. P. 975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018 / Bart N. Lambrecht, Hamida Hammad and John V. Fahy. The Cytocines of Asthma. J. Immunitet. 2019;50(4):975-91. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.

11. Cosmi L, Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th 17 cells: new players in asthma pathogenesis // J. Allergy. 2011. Vol. 66. P. 989–998. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x / Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Th 17 cells: new players in asthma pathogenesis. J. Allergy. 2011;66:989-98. DOI:10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x.

12. Global Initiative for Asthma. GINA 2020: сайт. – URL: <https://ginasthma.org/ginareports/> (дата обращения 06.06.2021) / Global Initiative for Asthma. GINA 2020, available at: <https://ginasthma.org/ginareports/> (accessed 6 June 2021).

13. Manni M.L., Robinson K.M., Alcorn J.F. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection // Expert Review of Respiratory Medicine. 2014. Vol. 8. P. 25–42. DOI: 10.1586/17476348.2014.854167 / Manni ML, Robinson KM, Alcorn JF. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. Expert Review of Respiratory Medicine. 2014;8:25-42. DOI: 10.1586/17476348.2014.854167.

14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854> (дата обращения: 10.06.2021). World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO, available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854> (cited 10 June 2021).

15. Yu S., Kim H.Y., Chang Y.J. Innate lymphoid cells and asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014, Vol. 133. P. 943–950. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.015 / Yu S, Kim HY, Chang YJ. Innate lymphoid cells and asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;133:943-50. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.015.

Библиографическая ссылка:

Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Барабаш Е.Ю., Переломова О.В. Динамика показателей иммунного статуса при комплексном применении природных веществ алкилглицериновой структуры у больных бронхиальной астмой и ожирением // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 41–45. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-41-45.

Bibliographic reference:

Uksumenko AA, Antonyuk MV, Denisenko YuK, Barabash EYu, Perelomova OV. Dinamika pokazateley immunnogo statusa pri kompleksnom primenenii prirodnykh veshchestv alkilglitserinovoy struktury u bol'nykh bronkhial'noy astmoy i ozhireniem [Dynamics of immune status indicators in the complex use of natural substances of the alkyl-glycerin structure in patients with bronchial asthma and obesity]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:41-45. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-41-45. Russian.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИПОЛИМФЕДЕМОЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТАЛАССОТЕРАПИИ

Т.В. АПХАНОВА*, М.Ю. ГЕРАСИМЕНКО**, В.Н. СЕРГЕЕВ*, Л.Г. АГАСАРОВ*, Т.В. КОНЧУГОВА*, Д.Б. КУЛЬЧИЦКАЯ*, С.В. САПЕЛКИН***

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия

**ФГБОУ дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Смольная, д. 38, г. Москва, 125445, Россия

***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 117997, Россия

Аннотация. Липолимфедема – комбинированная форма хронических лимфатических отеков нижних конечностей, характеризующаяся сочетанием липедемы с хронической лимфатической недостаточностью нижних конечностей. В разработанном SPA-комплексе применены немедикаментозные технологии, активирующие метаболические реакции, повышающие энергетические затраты и стимулирующие липолиз аномальных жировых отложений при липолимфедеме. Редукция жировой ткани предотвращает дальнейший рост и гипертрофию адипоцитов, что облегчает лимфатический дренаж и венозный возврат из нижних конечностей. **Цель работы:** оценить влияние реабилитационного комплекса, включающего низкокалорийную диету и SPA-методики («холодные» водорослевые обертывания, аппаратную пневмокомпрессию и гидротерапию) на редукцию жировых отложений и отеков при липолимфедеме. **Материалы и методы исследования:** В исследование были включены 60 пациенток с липолимфедемой нижних конечностей I-III стадий, среднего возраста – $53,73 \pm 16,36$ года, ИМТ – $33,76 \pm 7,66$ кг/м². Больные были случайным образом разделены на 2 группы: 1-я группа (основная, n=30) получала лечение, включавшее низкокалорийную диету, курс SPA-методик: «холодные» водорослевые обертывания ног с использованием водорослевого геля (из бурых морских водорослей, *Laminaria Japonica*); переменную пневмокомпрессию и подводный душ-массаж 5 раз в неделю, на курс 10 процедур; 2-я группа (n=30) получала низкокалорийную диету, переменную пневмокомпрессию, лечебную гимнастику в зале 5 раз в неделю, на курс 10 процедур, и являлась группой сравнения. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что после применения SPA-комплекса у больных липолимфедемой нижних конечностей улучшается лимфодренаж, что приводит к уменьшению лимфатического отека, улучшению трофики кожи и подкожной клетчатки, увлажнению кожи. **Заключение.** Таким образом, после применения SPA-комплекса достигается синергичный противоотечный эффект, о чем свидетельствует более выраженная положительная динамика регрессии внеклеточной жидкости по данным биоимпедансометрии у пациенток 1-й группы. В проведенном исследовании также подтверждены липолитический и гипокоагуляционный эффекты холодных водорослевых обертываний, а также интенсивное увлажнение кожи за счет высокого содержания полисахаридов, формирующих водный каркас дермы.

Ключевые слова: липолимфедема, реабилитационный комплекс, низкокалорийная диета, водорослевые обертывания, аппаратная пневмокомпрессия, гидротерапия.

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION PROGRAMS FOR PATIENTS WITH LIPOLYMPHEDEMA OF THE LOWER LIMBS USING THALASSOTHERAPY

T.V. APKHANOVA*, M.YU. GERASIMENKO**, V.N. SERGEEV*, L.G. AGASAROV*, T.V. KONCHUGOVA*, D.B. KULCHITSKAYA*, S.V. SAPELKIN***

*Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of Russia, st. Novy Arbat, 32, Moscow, 121099, Russia

**Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Smolnaya, 38, Moscow, 125445, Russia

***Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of Russia, st. Bolshaya Serpuhovskaya, 27, Moscow, 117997, Russia

Abstract. Lipolymphedema is a combined form of chronic lymphatic edema of the lower extremities, characterized by a combination of lipedema with chronic lymphatic insufficiency of the lower extremities. The proposed SPA-complex used non-drug technologies that activate metabolic reactions, increase energy costs and stimulate lipolysis of abnormal fat deposits on the lower extremities in lipolymphedema. The reduction of adipose tissue prevents further growth and hypertrophy of adipocytes, which facilitates lymphatic drainage and venous return from the lower extremities. **The research purpose** was to assess the impact of a rehabilitation complex, including a low-calorie diet (LCD) and SPA-techniques ("cold" algal wraps, intermittent pneumocompression and hydrotherapy) on the reduction of fatty deposits and edema in lipolymphedema. **Materials and methods:** The study included 60 patients with stage I-III lower limb lipolymphedema, average age – 53.73 ± 16.36 years, BMI – 33.76 ± 7.66 kg/m². The patients were randomly divided into 2 groups: Group 1 (main, n=30) received treatment, which included LCD and a course of SPA-techniques: "cold" seaweed leg wraps using an algal gel (from Brown Seaweed, *Laminaria Japonica*); intermittent pneumocompression (IPC) and underwater shower massage (USM) 5 times a week, 10 procedures per course; the 2 group (n=30) received LCD, IPC, physical exercise (PE) in the gym 5 times a week, for a course of 10 procedures, and was a comparison group. **Results:** It was found that after the use of the SPA-complex in patients with lipolymphedema

of the lower extremities, lymphatic drainage improves, which leads to a decrease in lymphatic edema, an improvement in skin trophism and skin hydration. **Conclusion:** Thus, after the use of the *SPA-complex*, a synergistic anti-edema effect is achieved, as evidenced by a more pronounced positive dynamics of extracellular fluid regression according to bioimpedance measurements (BIM) in patients of the 1 group. The study also confirmed the lipolytic and hypocoagulative effects of cold “cold” seaweed wraps, as well as intensive skin hydration due to the high content of polysaccharides that form the water matrix of the dermis.

Keywords: lipolymphedema, rehabilitation complex, low-calorie diet, algal wraps, hardware pneumocompression, hydrotherapy.

Введение. Липолимфедема – комбинированная форма хронических лимфатических отеков нижних конечностей (ХЛОНК), характеризующаяся сочетанием липедемы с хронической лимфатической недостаточностью нижних конечностей. Как правило, заболевание возникает на фоне длительно протекающей липедемы выраженной стадии, когда к аномальному симметричному разрастанию подкожно-жировой клетчатки нижних конечностей присоединяются отеки различной степени выраженности лимфатические отеки нижних конечностей [4]. Липедемой страдают 11% женщин в возрасте старше 30 лет [18]. Прогрессирующее течение, свойственное липолимфедеме, приводит к формированию значительных косметических и физических дефектов нижних конечностей, затрудняющих повседневную активность пациенток. Диагностика и лечение липолимфедемы представляются весьма проблематичными в связи с временным отсутствием шифра заболевания в МКБ-10 [17].

При липедеме лимфатические коллекторы анатомически интактны, при этом сохранена дренирующая функция паховых лимфоузлов. При прогрессировании липедемы и присоединении лимфатической недостаточности формируется липолимфедема, характеризующаяся системным воспалением, фиброзом кожи и подкожной клетчатки [14]. Непропорциональное увеличение адипоцитов при липедеме приводит к повышению межклеточного давления, вызывающего механическую обструкцию мелких лимфатических сосудов конечностей. Лимфедема также характеризуется гипертрофией адипоцитов, что увеличивает лимфатическую нагрузку и без того перегруженной лимфатической системы и формирует порочный круг [8]. Повышенная стимуляция липогенеза, ранее установленная при ожирении, сопровождающаяся повышением активности *стеарил-КоА-дегидрогеназы* (SCD 1) и повышением *индекса дегидрогенизации жирных кислот* (DI), содержащихся в жировой ткани, также установлена при липедеме [21].

Симптоматическое лечение в первую очередь должно быть направлено на уменьшение субъективных жалоб и косметических дефектов, а также на предотвращение прогрессирования липолимфедемы и инвалидизации [17]. Целями данной тактики лечения является коррекция образа жизни: формирование правильных пищевых привычек; контроль веса, нутрицевтическая коррекция пищевого и микроэлементного статуса; достаточная физическая активность. Из средств компрессионной терапии рекомендуется применение биндажа из *многослойных низкоэ-*

ластичных бинтов (МНБ) и *нерастяжимых регулируемых компрессионных биндажей* (РНКБ), а также аппаратной пневмокомпрессии для повышения эффективности *мышечно-венозных помп* (МВП) голеней [12]. Индивидуально подобранные меры контроля веса, дифференцированные программы физических тренировок для укрепления МВП голени, противоотечные физиотерапевтические методы, психологическая и ортопедическая коррекция также являются важными составляющими консервативной терапии [12,17,18].

У пациенток с липолимфедемой, не отвечающих на консервативную терапию, возможно эффективное применение радикальной хирургической методики тумесцентной липосакции с целью коррекции аномальной жировой ткани [41]. В настоящее время липосакция ограниченно применяется в единичных российских хирургических Клиниках.

Применение мануального лимфодренажа в комплексе с *CDT (Complex Decongestive Therapy)* рекомендуется для лечения липолимфедемы в некоторых странах (США, Германия, Великобритания) [12,14,24].

Конечными целями долгосрочного лечения липолимфедемы являются редукция локальных жировых отложений и отеков, а также нормализация общего веса тела. В предложенном реабилитационном комплексе наряду с *низкокалорийной диетой* (НКД) применялись курсы *SPA-методик*: «холодных» водорослевых обертываний, аппаратной пневмокомпрессии и *подводного душа-массажа* (ПДМ). *SPA-лечение* основывается на создании персонифицированных программ оздоровления, включающих комплексное воздействие разнообразными физиобальнеофакторами (до 5-6 последовательных процедур в день, сменяющих друг друга). Водорослевые обертывания являются эффективными методами талассотерапии и широко используются в *SPA-индустрии*, профессиональной косметологии и восстановительном лечении [33]. Изучение эффективности космезиотического воздействия водорослевых продуктов на глубокие слои кожи – дерму и гиподерму, является актуальной задачей не только косметологии, но и реабилитационной медицины. В настоящее время проводится активное изучение аспектов влияния водорослевых продуктов на состояние дермы: ремоделирование *внеклеточного матрикса* (ВКМ), активность гиалуронидазы, липолитическую, антиоксидантную и антимикробную активности [22,33]. Постановка работы по изучению влияния *SPA-методик*: «холодных» водорослевых обертываний, ап-

паратной пневмокомпрессии и подводного душа-массажа на лимфодренажный и липолитический эффекты у пациенток с липолимфедемой, представляется обоснованной и актуальной.

Цель работы – оценить влияние реабилитационного комплекса, включающего *низкокалорийную диету* (НКД) и *SPA-методику* («холодные» водорослевые обертывания, аппаратную пневмокомпрессию и гидротерапию) на редукцию жировых отложений и отеков при липолимфедеме.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 60 пациенток с липолимфедемой нижних конечностей I–III стадий по классификации *Meier-Vollrath I, Schmeller W.*, 2004 [27]. Средний возраст пациенток составил $53,73 \pm 16,36$ года, длительность заболевания – $10,2 \pm 2,4$ лет, ИМТ – $33,76 \pm 7,66$ кг/м². I стадия липолимфедемы отмечалась у 9 пациентов (15%); II стадия – у 31 пациента (51,7%); III стадия – у 20 пациентов (33,3%). Исследование было проведено на базе реабилитационного комплекса «Юдино» ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России с 2016 по 2018 гг. Больные были случайным образом разделены на 2 группы: *1-я группа* (основная, $n=30$) получала лечение, включавшее НКД (1300 ккал/сутки), курс *SPA-методик*: «холодные» водорослевые обертывания ног с использованием гомогенизированного водорослевого геля (из бурых морских водорослей, *Laminaria Japonica*) температурой 28°C, 40 минут, ежедневно, 5 раз в неделю, на курс 10 процедур; *переменную пневмокомпрессию* (ППК) от аппарата «Лимфа Э» (АКВИТА, Россия), в режиме «восходящей волны с запоминанием давления», II режимом работы, при давлении 60–90 мм рт.ст., экспозицией 40–60 мин, ежедневно, 5 раз в неделю с 2 днями перерыва, на курс лечения 10–12 процедур; а также *подводный душ-массаж* (ПДМ), проводившийся в бассейне с температурой воды 36–37°C, с давлением массирующей струи воды 1,0–1,5 атм., по восходящей методике, длительность процедуры 15–20 минут, 4–5 раз в неделю, на курс 10 процедур; *2-я группа* ($n=30$) получала аналогичную НКД, *переменную пневмокомпрессию* (ППК) от аппарата «Лимфа Э» (АКВИТА, Россия), в режиме «восходящей волны с запоминанием давления», II режимом работы, 40 минут, 60–90 мм рт.ст., 5 раз в неделю, на курс 10 процедур, *лечебную гимнастику* (ЛГ) в зале и являлась группой сравнения.

Низкокалорийная диета (1300 ккал/сутки) включала структуру рациона: белков – 15%, жиров – 25%, 60% – сложных углеводов (овощи, фрукты, необработанные крупы, макароны из твердых сортов пшеницы).

Применялись антропометрические методы контроля: измерение окружностей конечностей в симметричным точкам нижних конечностей (стопа, голень и бедро), *окружностей талии* (ОТ) и *бедер* (ОБ).

Для исследования распределения состава тела и количественной оценки отеков и жировой ткани в организме применялся метод биоимпедансометрии с использованием анализатора состава тела «Медасс ABC-02» (ООО НТЦ «МЕДАСС», г. Москва, Россия).

Проводилось исследование показателей крови: СРБ, коагулограммы, уровней лептина и инсулина в плазме крови.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы *Statistica 10.0* («StatSoft», USA) с оценкой достоверности различий между двумя средними величинами при помощи парного *t*-критерия Стьюдента-Фишера. Различия между средними величинами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Приоритетными направлениями консервативного лечения при липолимфедеме нижних конечностей являются: повышение лимфодренажной и липолитической функций, улучшение микроциркуляции и гемореологии, улучшение состояния кожи и подкожной клетчатки, объединяющиеся под термином уход за кожей (*skin care*).

После курсового воздействия у пациентов 1-й группы отмечено уменьшение клинических проявлений заболевания: уменьшение тяжести, утомляемости в ногах к вечеру, появление «легкости в ногах», уменьшение сухости кожи стоп и голеней, уплотнений в области свода стопы и нижней трети голеней; маллеоларный объем уменьшился с $26,80 \pm 2,79$ см до $24,71 \pm 2,40$ см ($p < 0,05$), на 7,8%. После проведенного курса у пациентов 2-й группы также уменьшились тяжесть, утомляемость в ногах к вечеру, однако у большинства пациентов сохранялись повышенная сухость, шелушение кожи стоп и голеней; маллеоларный объем уменьшился с $26,87 \pm 2,78$ см до $25,86 \pm 2,54$ см ($p < 0,05$), на 3,76% (табл. 1). После проведенного курса лечения у больных 1-й группы, получавших *SPA-методику*, отмечалось снижение массы тела на 3,2% от исходной массы тела, $p < 0,001$. По данным БИМ отмечено уменьшение показателей: ОТ на 4,2%; ОБ на 1,7%; снижение жировой массы на 6,85% $p < 0,001$; тощей массы на 4,9%, $p < 0,05$; уменьшение общей жидкости и внеклеточной жидкости на 5,0% и 4,4%, $p < 0,001$, соответственно. В результате проведенного лечения у пациентов 1-й группы отмечено снижение СРБ с $5,84 \pm 1,53$ до $4,43 \pm 1,37$ ($p < 0,001$); ПТИ снизился с $99,25 \pm 12,90$ до $88,34 \pm 20,60$ ($p < 0,010$); МНО увеличился с $1,12 \pm 0,28$ до $1,15 \pm 0,27$ ($p < 0,05$), фибриноген снизился с $3,95 \pm 1,08$ до $3,02 \pm 0,83$ ($p < 0,05$). В результате снижения веса и уменьшения жировой массы отмечено снижение экспрессии лептина на 30,7%, $p < 0,001$ (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Динамика показателей биоимпедансометрии пациенток с липолимфедомой до и после лечения

Показатели БИМ	1-я группа (n=30) Г НКД+ ХВО+ППК+ПДМ (M±SD)		2-я группа (n=30) НКД+ППК+ЛГ в зале (M±SD)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Вес тела, кг	95,28±17,82	92,3±17,13**	95,92±12,03	93,22±11,54**
ИМТ, кг/м ²	34,3±6,39	33,22±5,72**	34,16±4,09	33,17±3,43**
ОТ, см	102,92±12,89	98,64±11,13**	102,7±11,8	99,23±10,41**
ОБ, см	118,56±11,57	116,6±10,51**	116,29±9,78	115,23±8,1
Маллеоларная окружность, см	26,80±2,79	24,71±2,40*	26,87±2,78	24,71±2,40*
Индекс талии/бедра	0,86±0,06	0,84±0,06*	0,88±0,07	0,86±0,07*
Фазовый угол, градусы	7,60±2,58	6,86±0,56*	7,28±2,33	6,80±0,60
Жировая масса, %	40,91±10,66	39,10±9,56*	38,94±6,95	37,98±7,33
Тощая масса, кг	57,91±10,67	55,18±9,08*↓	57,04±7,83	55,08±5,94
Активная клеточная масса, кг	35,1±10,79	31,07±4,88	33,59±9,14	31,68±4,21
Скелетно-мышечная масса, %	24,41±6,30	24,82±5,38*↓	24,87±5,02	23,92±3,47
Общая жидкость, кг	42,38±7,85	40,3±6,65**↓	41,11±5,96	39,48±4,24*
Внеклеточная жидкость, кг	18,22±3,42	17,42±3,29*	17,16±2,75	16,46±2,38*

Примечание: М – среднее значение; SD – стандартное отклонение. Статистический анализ различий с t-критерием Стьюдента для парных значений, значимых при $p<0,05$; * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$

Таблица 2

Динамика показателей СРБ, гемокоагуляции, уровня гормонов крови больных липолимфедомой до и после лечения

Лабораторные показатели	1-я группа (n=30) НКД + ХВО + ППК+ПДМ		2-я группа (n=30) НКД + ППК +ЛГ в зале	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СРБ, мг/л	5,84±1,53	4,43±1,37**	5,88±1,54	4,97±1,42*
ПТИ, %	99,25±12,9	88,34±20,6*	91,38±15,75	86,83±13,97**
МНО, у.е.	1,12±0,28	1,15±0,27*	1,02±0,06	1,09±0,06*
Фибриноген, г/л	3,95±1,08	3,02±0,83*	4,04±1,06	3,36±0,92*
Лептин, нг/мл	57,53±18,41	39,09±14,00**	59,76±29,38	46,37±28,68*
Инсулин, мкМЕ/мл	11,02±5,73	9,85±4,07	11,43±6,79	10,63±5,11

Примечание: М – среднее значение; SD – стандартное отклонение. Статистический анализ различий с t-критерием Стьюдента для парных значений, значимых при $p<0,05$; * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$

Через 4 недели исследования у больных 2-й группы отмечено снижение массы тела на 2,9% от начального значения ($p<0,05$). По данным БИМ отмечено снижение ИМТ на 3%, $p<0,05$; уменьшение ОТ на 3,5%; а также уменьшение общей жидкости за счет

внеклеточной жидкости, на 4,2 и 3,8%, $p<0,05$, соответственно. В результате проведенного лечения у пациенток 2-й группы отмечено снижение СРБ с $5,88±1,54$ до $4,97±1,42$ ($p<0,05$); ПТИ снизился с $91,38±15,75$ до $86,83±13,97$ ($p<0,001$); МНО увеличился с $1,02±0,06$ до $1,09±0,06$ ($p<0,0001$), фибриноген снизился с $4,04±1,06$ до $3,36±0,92$ ($p<0,0001$). В результате снижения веса и уменьшения жировой массы отмечено снижение экспрессии лептина на 22,3%, $p<0,05$. (табл. 1 и 2).

Патофизиология липолимфедомы включает изменения в подкожно-жировом слое и *внеклеточном матриксе* (ВКМ) дермы, который поддерживает его вместе с вышележащим дермальным слоем [13]. Кожа и подкожная клетчатка являются органами-мишенями, в которых осуществляются патологические процессы при липолимфедоме: угнетение липолиза, гипертрофия адипоцитов, интерстициальный высокобелковый отек гиподермы, сопровождающийся гипоксией, оксидантным стрессом [19]. По определению американских ученых, липедема относится к заболеваниям рыхлой соединительной ткани, которая помимо адипоцитов, иммунных клеток и фибробластов, включает *внеклеточный матрикс* (ВКМ), состоящий из волокон коллагена, эластина и протеогликанов, содержащих *гликозаминогликаны* (ГАГ): *гиалуроновую кислоту* (ГК) и *гепарансульфат* (ГС). Известно, что протеогликаны активируются в избыточной жировой ткани у людей с ожирением. Эти данные предполагают увеличение количества жидкости, связанной с протеогликанами, в жировой ткани при липедеме. Избыточная внеклеточная жидкость элиминируется через лимфатические капилляры или остается в ВКМ, связанная с ГАГ, которые за счет своего сильного отрицательного заряда обладают высокой гидрофильностью и связывают натрий и воду. Избыток жидкости ограничивает доступ клеток к кислороду, что приводит к гипоксии, воспалению и фиброзу. Жидкость внеклеточного матрикса, свободная и связанная с протеогликанами, также увеличивается при лимфедеме.

Гипертрофия адипоцитов сопровождается развитием системного воспаления: повышением активности *матриксных металлопротеиназ* (ММП), эластазы, коллагеназы, гиалуронидазы, которые приводят к и ремоделированию ВКМ: разрушению коллагена I типа, эластина, гиалуроновой кислоты и развитию фиброза кожи и подкожной клетчатки [13,31]. Компоненты ВКМ рыхлых соединительных тканей могут «активно» изменять поток трансапикалярной фильтрации через активное клеточное натяжение сетей коллагена и микрофибрилл, опосредованное провоспалительными медиаторами (*IL-1*, *TNF-α* и простагландины E_1 , E_2 и I_2), инициирующими отек, являющийся неотъемлемой частью иммунного ответа и классическим признаком воспаления [36].

Кожа состоит из двух основных слоев: эпидермиса и дермы, состоящей в основном из соединительной ткани, фибробластов, сшитых волокон коллагена и эластина, выполняющих поддерживающую функцию. Гиалуроновая кислота (ГК) является одним из основных компонентов ВКМ дермы и участвует в восстановлении тканей и обуславливает антиоксидантный эффект.

В настоящее время актуальным является поиск средств для ухода за кожей при липолимфедеме, обладающих одновременно липолитическим и увлажняющим эффектами. Проводится активное изучение космецевтических аспектов влияния водорослевых продуктов на состояние дермы: ремоделирование ВКМ, ингибирование активности гиалуронидазы, матриксных металлопротеиназ (ММП), активности эластазы и экспрессии коллагена, антиоксидантную и антимикробную активность [23,34].

Нами проведен литературный поиск публикаций в международных базах данных (*Scopus, Medline, PubMed*) за последние 10 лет по применению водорослевых обертываний при различных заболеваниях нижних конечностей. Выявлено три направления многочисленных исследований: исследования, посвященные липолитическому эффекту водорослевых обертываний при целлюлите (паникулопатии); исследования, посвященные противовоспалительному эффекту при артрозе коленных суставов; исследования по антивозрастному и антиоксидантному применению водорослевых продуктов с целью предотвращения старения кожи.

Бурые морские водоросли (*Phaeophycophyta*) содержат в своём составе значительное количество микро- и макроэлементов, а также продуцируют целый спектр биологически активных веществ, основную массу которых составляют различные полисахариды, обуславливающие лечебные эффекты водорослевых продуктов (альгинаты, ламинараны, фукоиданы) [33]. Состав полисахаридов зависит от вида водорослей, места их произрастания, стадии развития и времени года. Используемый для процедур «холодных» водорослевых обертываний гомогенизированный гель из бурых морских водорослей «Ламинария ангустата» (*Laminaria Japonica*) производился по уникальной высокотехнологичной «нано»-технологии с использованием низкотемпературного гидролиза, сохраняющего все компоненты водорослей в неизменном виде. Эндемически применяемые в исследовании морские водоросли произрастают только в экологически чистой акватории Охотского моря и Татарского пролива Дальнего Востока [2].

Липолитическое действие водорослевых обертываний. В настоящее время опубликованы результаты небольшого числа исследований, посвященных изучению эффективности влияния компонентов морских водорослей на липолиз и лимфодренаж при ожирении и целлюлите [3,33]. В исследовании Al-Bader T. et

al. (2012 г.) установлено, что экстракты морских водорослей *Furcellaria lumbricalis* (красные водоросли, *Rhodophyta*) и *Fucus vesiculosus* (бурые водоросли, *Phaeophyceae*) в сочетании друг с другом синергично действуют *in vitro*, заметно улучшая механизмы липолиза: способствуют расщеплению липидов в зрелых адипоцитах, а также стимулируют выработку проколлагена I зрелыми фибробластами [3]. В другом исследовании установлено, что фукоидан бурых морских водорослей индуцирует секрецию липопротеинлипазы адипоцитами, которые участвуют в клиренсе триглицеридов (ТГ), ингибирует дифференцировку адипоцитов 3T3-L1, снижает экспрессию гена PPAR-γ в адипоцитах мышей с ожирением [20].

Антикоагулянтная и антитромботическая активность полисахаридов бурых морских водорослей – фукоидана и ламинарина доказана в исследованиях, проведенных в последние десятилетия [23,28,33]. Так, установлено, что ламинарин обеспечивает около 30% антикоагулянтного действия гепарина. Действие фукоидана на свертывающую систему крови осуществляется посредством влияния на тромбин, фактор Ха и фактор IXa: ингибирование тромбина за счет активации антитромбина III. При этом антикоагулянтная активность фукоидана эквивалентна гепарину и продемонстрирована как на моделях *in vivo*, так и на моделях *in vitro* [10,11,25,26].

В проведенном исследовании Rocha A.O. et al., 2019 г. было установлено, что сульфатированный галактофукан из бурых морских водорослей обладает мощной антитромботической активностью в модели венозного тромбоза на крысах [28]. Выявлено также положительное влияние фукоидана на эндотелий и сосудистую стенку: при тестировании *in vitro* с использованием эндотелиальных клеток было обнаружено, что галактофукан стимулирует выработку гепарансульфата, что обуславливает его замедленное действие *in vivo*, связанное с необходимостью накопления гепарансульфата на поверхности кровеносных сосудов, что обуславливает его антитромботическое действие [28]. Таким образом, полисахариды морских водорослей, вероятно, способствуют выработке ГАГ и восстанавливают гликокаликсный эндотелиальный слой, что сопровождается модуляцией антикоагуляционного эффекта. Повышение содержания ГК приводит наряду с увлажняющим эффектом, к восстановлению разрушенного слоя гликокаликса и снижению повышенной капиллярной проницаемости, которые сопровождаются развитием отеков, агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции [31].

Противовоспалительное и антиоксидантное действие водорослевых обертываний. Установлено, что фукоидан является блокатором селектина и используется экспериментально для предотвращения воспалительного повреждения после ишемических событий. Полифенолы водорослей также обладают вы-

раженной антиоксидантной активностью и обуславливают противовоспалительный эффект, обусловленный снижением активности и экспрессии ММП [33]. В экспериментах *in vivo* доказана противомикробная активность экстрактов бурых морских водорослей по отношению к *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli* [34].

Также было показано, что фукоидан защищает кожу за счет нейтрализации свободных радикалов, уменьшения воспаления и реакции чувствительной кожи, улучшения эластичности и упругости кожи [40].

В исследовании сравнительной эффективности грязевых и водорослевых обертываний при остеоартрозе коленных суставов выявлено уменьшение боли, улучшение подвижности сустава, улучшение качества жизни. Через 2 недели после курса лечения в группе с водорослевыми обертываниями отмечено также снижение уровня *TNF-α*, что свидетельствует об уменьшении воспалительной реакции. *TNF-α* является ключевым провоспалительным цитокином, вырабатываемым активированными макрофагами и повышающим экспрессию других провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и интерлейкина-8 [37].

Известно, что ремоделирование ВКМ в гиподерме регулируется несколькими факторами: лептином, *TNF-α*, *VEGF*. Адипоциты и преадипоциты продуцируют ММП-2 и ММП-9, ингибирование которых приводит к блокаде дифференцировки адипоцитов.

Moon et al. [30] обнаружили, что обработка фукоиданом увеличивает уровень проколлагена I типа и ингибирует экспрессию матриксной металлопротеиназы в коже, индуцированную ультрафиолетовым излучением В-диапазона, минимизируют активность эластазы в лейкоцитах человека и тем самым защищают эластичные волокна кожи. Фукоиданы также действуют как ингибиторы тирозиназы и, следовательно, могут уменьшать пигментацию кожи при использовании в средствах для отбеливания кожи [30,38].

Альгинаты, составляющие 35% в составе водорослей, обладают способностью натурального энтеросорбента, связывают токсические вещества, образуя с ними сложные комплексы.

Снижение универсального маркера воспаления – СРБ отмечено у пациентов обеих групп: у пациентов 1-й группы на 24,15% ($p<0,05$), у пациентов 2-й группы – на 15, 48% ($p<0,05$), что видимо обусловлено, противовоспалительным эффектом ХВО и ППК.

Увлажнение кожи при использовании морских водорослей достигается за счет снижения активности гиалуронидазы, повышения содержания в коже ГК, увлажнения эпидермиса и дермы. ГК за счет связывания с водой, тонизирует ткани кожи, увлажняя и укрепляя их, предотвращая и разглаживая морщины, замедляя старение кожи, делая ее эстетически более упругой [39].

Снижение веса при водорослевых обертываниях может достигаться за счет регуляции генов и экспрессии белков, участвующих в липолизе и липогенезе

[20]. В проведенных исследованиях убедительно продемонстрировано, что водоросли *Laminaria japonica* благотворно влияют на супрессию индуцированного питанием ожирения. Доказано, что *Laminaria japonica* дополнительно снижает вес тела, прием пищи, липидный профиль в крови и печени, размер и количество адипоцитов при диете с высоким содержанием жира у жирных крыс. *Laminaria japonica* проявляет активность, модулируя снижение липидного метаболизма за счет снижения активности липогенеза, а также увеличения окисления жирных кислот, при этом без очевидной токсичности.

В целом можно сказать, что некоторые соединения, извлеченные из морских водорослей могут представлять интерес для похудения, поскольку данные подтверждают, что они значительно снижают прирост массы тела за счет регуляции генов и экспрессии белков, участвующих в липолизе и липогенезе [20,42].

Альгиновая кислота может препятствовать образованию рубцов, действуя как физический барьер для проникновения фибробластов и помогая ускорять заживление ран.

Синергичное действие SPA-комплекса, включающего ХВО, ППК, ПДМ. Противоотечный эффект переманной пневмокомпрессии (ПКК) обусловлен повышением внутритканевого давления, усиливающего реабсорбцию интерстициальной жидкости, препятствующего повышенной капиллярной ультрафильтрации и повышению лимфодренажа через открытые клапаны лимфатических капилляров. Установлено, что аппаратная пневмокомпрессия увеличивает венозный возврат и способствует заживлению трофических язв при флеболимфедеме [29,32,43].

Известно, что ППК способствует значительному увеличению глобального фибринолитического потенциала: повышению уровня активности активатора плазминогена урокиназы (uPA) после ППК, значительному снижению уровня фактора VIIa, связанному с повышенным уровнем ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), усиления фибринолиза и подавления активации прокоагулянтов [6,16].

Известно, что ППК обеспечивает профилактику послеоперационного тромбоза глубоких вен, увеличивая скорость венозного кровотока и повышая транспорт коллоидов РФП к лимфатическим сосудам. При этом значительно повышается напряжение кислорода в тканях на 39% [6].

Подводный душ-массаж (ПДМ) стимулируют кожную вазомоторную реакцию, гидростатическое давление действует на ткани и вызывает сжатие кровеносных сосудов, что может способствовать венозному возврату и уменьшению отека и боли [1,5,15]. Подводная сонография ног показала, что погружение в воду уменьшает диаметр нормальных и варикозных вен, увеличивает спонтанный кровоток и уменьшает рефлюкс, если он присутствует [9]. Тепло и плавучесть

воды могут блокировать болевые сигналы, воздействуя на тепловые и механорецепторные рецепторы и увеличивая кровоток. Также существует психическое расслабление, связанное с гидротерапией, которое способствует уменьшению боли [7], а подводные процедуры улучшаютотягающие двигательные факторы и восстанавливают дисфункцию МВП [5].

«Холодное» водорослевое обертывание (ХВО) укрепляет сосуды и обладает лимфодренажным эффектом за счет эффекта «игры» сосудов – сначала сужения, затем расширения их, в том числе и резервных капилляров, усиления притока крови к коже и обмена веществ.

Основные эффекты водорослевых обертываний:

- противоотечный лимфодренажный эффект;
- стимуляция липолиза;
- интенсивное увлажнение кожи за счет снижения активности гиалуронидазы, повышения содержания ГК, формирующей водный каркас дермы;
- обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием за счет коррекции провоспалительных маркеров – компонентов ВКМ.

В ранее проведенных исследованиях установлено, что концентрация ГК увеличивается при хронических и острых отеках конечностей, но ее регулирующая роль не до конца выяснена при вторичной лимфедеме. Повышение концентрации в интерстициальной жидкости ГК, из-за ее большого количества отрицательных зарядов, приводит к усилению набухания межклеточного матрикса и увеличению интерстициального давления. Однако, повышенное давление межклеточной жидкости от усиления ГАГ может одновременно противодействовать капиллярной фильтрации и увеличивать отток интерстициальной жидкости. Таким образом, интерстициальная среда, регулируя содержание белков ВКМ и гликозаминогликанов (ГАГ), сохраняет внутреннюю способность изменять микрососудистую фильтрацию и интерстициальный поток и межклеточное давление жидкости, свойства, которые являются центральными для патофизиологии лимфедемы. Было установлено в эксперименте, что гиалуронан (ГК), но не количество сульфатированных ГАГ увеличивается при отеке кожи. Повышенное содержание ГК было связано с тенденцией к снижению отека тканей и может быть причинно связано с устранением отека. Применение гиалуронидазы для лечения отека в эксперименте способствовало усугублению отека кожи хвоста у экспериментальных мышей. Таким образом, уровень ГК возможно регулируется за счет отека тканей и, в свою очередь, регулирует устранение отека. Предположительно, повышение давления интерстициальной жидкости (из-за повышенного содержания ГК) должно увеличивать давление, препятствующее капиллярной фильтрации, тем самым уменьшая отек за счет усиления оттока интерстициальной жидкости [35].

В основе предложенного SPA-комплекса лежат

немедикаментозные технологии, активирующие метаболические реакции, повышающие энергетические затраты и стимулирующие липолиз аномальных жировых отложений при липолимфедеме. Редукция жировой ткани предотвращает дальнейший рост и гипертрофию адипоцитов, что облегчает лимфатический дренаж и венозный возврат из нижних конечностей.

Установлено, что под влиянием реабилитационных восстановительных комплексов с включением НКД, «холодных» водорослевых обертываний, ППК и ПДМ у больных липолимфедемой нижних конечностей улучшается лимфатический дренаж, что приводит к уменьшению лимфатического отека, улучшению трофики кожи и подкожной клетчатки, увлажнению кожи. Таким образом, достигается синергичный противоотечный эффект, о чем свидетельствует более выраженная положительная динамика регрессии внеклеточной жидкости по данным БИМ у пациентов 1-й группы.

Реализация терапевтического действия комплекса из холодных водорослевых обертываний и последующих пневмокомпрессии и ПДМ осуществляется через дополнительную стимуляцию, по сравнению с чистой пневмокомпрессией, лимфатического дренажа, результатом чего является дополнительное выраженное противоотечное действие, уменьшение гипоксии и улучшение трофических процессов в тканях. Это проявляется уменьшением клинических проявлений, связанных с венозной гипертензией (чувства тяжести, распирающих болей), стиханием явлений венозного дерматита.

Установлено синергичное антитромботическое и антикоагуляционное действие SPA-комплекса, обусловленные снижением вязкости, улучшением реологических свойств крови, улучшением местного кровообращения, питания и оксигенации тканей. У больных с липолимфедемой нижних конечностей отмечены достоверные изменения показателей плазменно-коагуляционной фазы гемостаза.

Разработанный SPA-комплекс, включающий ХВО, лимфодренажные методы (ППК и ПДМ) эффективно снижает отеки, за счет элиминации внеклеточной жидкости, стимулирует липолиз, препятствует экспрессии модуляторов системного воспаления, о чем свидетельствует повышение общего фибринолитического потенциала крови и снижение маркеров воспаления. Редукция локальных жировых отложений сопровождается снижением экспрессии лептина, что снижает аппетит и способствует приверженности к НКД.

Литература / References

1. Князева Т.А., Отто М.П., Апханова Т.В. Применение физических факторов при венозной недостаточности нижних конечностей (пособие для врачей) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2006. № 1. С. 49 / Knyazeva TA, Otto MP, Apkhanova TV. Primenenie fizicheskikh faktorov pri venoznoy nedostatochnosti nizhnikh konechnostey (posobie dlya vrachey) [The use of physical factors in venous insufficiency of the lower extremities (manual for doctors)]. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2006;1:49. Russian.

2. Морские водоросли в восстановительной медицине, комплексной терапии заболеваний с нарушением метаболизма. Под редакцией А.Н. Разумова, А.И. Вялкова. Москва, 2006. С. 107 / Morskije vodorosli v vosstanovitel'noy meditsine, kompleksnoy terapii zabolevaniy s narusheniem metabolizma. Pod redaktsiey A.N. Razumova, A.I. Vyalkova [Algae in restorative medicine, complex therapy of diseases with metabolic disorders. Edited by A.N. Razumova, A.I. Vyalkova]. Moscow; 2006. Russian.
3. Al-Bader T., Byrne A., Gillbro J., Mitarotonda A., Metois A., Vial F., Rawlings A.V., Laloef A. Effect of cosmetic ingredients as anticellulite agents: synergistic action of actives with in vitro and in vivo efficacy // *J Cosmet Dermatol*. 2012. Vol. 11, N1. P. 17–26. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2011.00594.x / Al-Bader T, Byrne A, Gillbro J, Mitarotonda A, Metois A, Vial F, Rawlings AV, Laloef A. Effect of cosmetic ingredients as anticellulite agents: synergistic action of actives with in vitro and in vivo efficacy. *J Cosmet Dermatol*. 2012;11(1):17-26. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2011.00594.x.
4. Al-Ghadban S. Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue // *J Obes*. 2019, 8747461. <https://doi.org/10.1155/2019/8747461> (2019) / Al-Ghadban S. Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. *J Obes*. 2019, 8747461. <https://doi.org/10.1155/2019/8747461> (2019).
5. Becker BE. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications // *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009. Vol. 1. P. 859–872. DOI: 10.1016/j.pmrj.2009.05.017 / Becker BE. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *Physical Medicine and Rehabilitation* 2009;1:859-72. DOI: 10.1016/j.pmrj.2009.05.017
6. Belgrado, Jean-Paul & Bourgeois, Pierre & Röh, N. & Moraine, Jean-Jacques. Intermittent pneumatic compression in the treatment of lymphedema: Current state of knowledge // *European Journal of Lymphology and Related Problems*. 2007. Vol. 17. P. 50–2007 / Belgrado, Jean-Paul & Bourgeois, Pierre & Röh, N. & Moraine, Jean-Jacques. Intermittent pneumatic compression in the treatment of lymphedema: Current state of knowledge. *European Journal of Lymphology and Related Problems*. 2007;17:50-2007.
7. Bender T., Karagülle Z., Bálint G.P., Gutenbrunner C., Bálint P.V., Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy and spa treatment in pain management // *Rheumatology International*. 2005. Vol. 25, N3. P. 220–224. DOI: 10.1007/s00296-004-0487-4 / Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy and spa treatment in pain management. *Rheumatology International* 2005;25(3):220-4. DOI: 10.1007/s00296-004-0487-4.
8. Brorson H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema // *Lymphology*. 2004. Vol. 37, N4. P. 175–177 / Brorson H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema. *Lymphology*. 2004;37(4):175-7.
9. Caggiati A., Lattimer C., Kalodiki E., Oberto S., Bergamo G., Kontothanassis D. Underwater sonography of leg veins // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018. Vol. 41. P. 13–15. DOI: 10.1016/j.ejvsr.2018.10.008 / Caggiati A, Lattimer C, Kalodiki E, Oberto S, Bergamo G, Kontothanassis D. Underwater sonography of leg veins. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;41:13-5. DOI: 10.1016/j.ejvsr.2018.10.008.
10. Chabut D., Fischer A.M., Collic-Jouault S. Low-molecular-weight fucoidan and heparin enhance the basic fibroblast growth factor-induced tube formation of endothelial cells through heparin sulfate-dependent α overexpression. *Mol. Pharmacol*. 2003. Vol. 64, № 3. P. 696–702 / Chabut D, Fischer AM, Collic-Jouault S. Low-molecular-weight fucoidan and heparin enhance the basic fibroblast growth factor-induced tube formation of endothelial cells through heparin sulfate-dependent α overexpression. *Mol. Pharmacol*. 2003;64(3):696-702.
11. Collic-Jouault S., Millet J., Helley D. Effect of low-molecular-weight on experimental arterial thrombosis in the rabbit and rat // *J. Thromb. Haemost*. 2003. № 5. P. 1114–1115 / Collic-Jouault S, Millet J, Helley D. Effect of low-molecular-weight on experimental arterial thrombosis in the rabbit and rat. *J. Thromb. Haemost*. 2003;5:1114-5.
12. Coppel T., Cunneen J., Fetzter S., Gordon K., Hardy D., Jones J. Best Practice Guidelines: The management of lipoedema Vol. 13. Wounds UK. <http://www.wounds-uk.com/best-practice-statements/best-practice-guidelines-the-management-of-lipoedema> 2017. Accessed December 30, 2017 / Coppel T, Cunneen J, Fetzter S, Gordon K, Hardy D, Jones J. Best Practice Guidelines: The management of lipoedema Vol. 13. Wounds UK. <http://www.wounds-uk.com/best-practice-statements/best-practice-guidelines-the-management-of-lipoedema> 2017. Accessed December 30, 2017.
13. Elizabeth M. Culav, C Heather Clark, Mervyn J. Merrilees, Connective Tissues: Matrix Composition and Its Relevance to Physical Therapy // *Physical Therapy*. 1999. Vol. 79, Issue 3. P. 308–319 / Elizabeth M Culav, C Heather Clark, Mervyn J Merrilees, Connective Tissues: Matrix Composition and Its Relevance to Physical Therapy. *Physical Therapy*. 1999;79(3):308-19.
14. Földi E., Földi M. Lipedema. In: Földi E, Földi M, (eds) Textbook of lymphology, 2006. P. 417–427 / Földi E, Földi M. Lipedema. In: Földi E, Földi M, (eds) Textbook of lymphology; 2006.
15. Forestier R.J., Briancon G., Francon A., Erol F.B., Molard J.M. Balneohydrotherapy in the treatment of chronic venous insufficiency // *VASA*. 2014. Vol. 43, N5. P. 365–71. DOI: 10.1024/0301-1526/a000374 / Forestier RJ, Briancon G, Francon A, Erol FB, Molard JM. Balneohydrotherapy in the treatment of chronic venous insufficiency. *VASA*. 2014;43(5):365-71. DOI: 10.1024/0301-1526/a000374
16. Giddings J.C., Morris R.J., Rallis H.M., Jennings G.M., Davies D.A., Woodcock J.P. Systemic haemostasis after intermittent pneumatic compression. Clues for the investigation of DVT prophylaxis and travellers thrombosis // *Clin Lab Haematol*. 2004. Vol. 26, N4. P. 269–273. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2004.00614.x. / Giddings JC, Morris RJ, Rallis HM, Jennings GM, Davies DA, Woodcock JP. Systemic haemostasis after intermittent pneumatic compression. Clues for the investigation of DVT prophylaxis and travellers thrombosis. *Clin Lab Haematol*. 2004;26(4):269-73. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2004.00614.x.
17. Halk A.B., Damstra R.J. First Dutch guidelines on lipedema using the International Classification of Functioning, Disability and Health. // *Phlebology* 2017, Vol. 32, N3. P. 152–159 / Halk AB, Damstra RJ. First Dutch guidelines on lipedema using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Phlebology* 2017;32(3):152-9.
18. Herbst K.L., Mirkovskaya L., Bharhagava A., Chava Y., Te C.H.T. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage // *Arch. Med*. 2015. Vol. 7. P. 1–8 / Herbst KL, Mirkovskaya L, Bharhagava A, Chava Y, Te CHT. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Arch. Med*. 2015;7:1-8.
19. Herbst K.L. Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease. [Updated 2019 Dec 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552156/> / Herbst KL. Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease. [Updated 2019 Dec 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552156/>
20. Jang, W.S., Choong S.Y. Antiobesity Effects of the Ethanol Extract of Laminaria japonica Areshoung in High-Fat-Diet-Induced Obese Rat. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2013. 492807. <https://doi.org/10.1155/2013/492807>
21. Jennifer K Yee, Susan A Phillips, Kambiz Allamehzadeh, Karen L Herbst. Subcutaneous adipose tissue fatty acid desaturation in adults with and without rare adipose disorders // *Lipids Health Dis*. 2012. Vol. 11, N19. P. 1–11. DOI: 10.1186/1476-511X-11-19 / Jennifer K Yee, Susan A Phillips, Kambiz Allamehzadeh, Karen L Herbst. Subcutaneous adipose tissue fatty acid desaturation in adults with and without rare adipose disorders. *Lipids Health Dis*. 2012;11(19):1-11. DOI: 10.1186/1476-511X-11-19.
22. Jesumani V., Du H., Aslam M., Pei P., Huang N. Potential Use of Seaweed Bioactive Compounds in Skincare—A Review // *Marine Drugs*. 2019. Vol. 17, N12. P. 688 / Jesumani V, Du H, Aslam M, Pei P, Huang N. Potential Use of Seaweed Bioactive Compounds in Skincare—A Review. *Marine Drugs*. 2019;17(12):688.
23. Jiao G., Yu G., Zhang J., Ewart H.S. Chemical Structures and Bioactivities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae // *Marine Drugs*. 2011. Vol. 9(2). P. 196–223 / Jiao G, Yu G, Zhang J, Ewart HS. Chemical Structures and Bioactivities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae. *Marine Drugs*. 2011;9(2):196-223.
24. Kruppa P., Georgiou I., Biermann N., Prantl L., Klein-Weigel P., Ghods M. Lipedema-pathogenesis, diagnosis and treatment options. // *Dtsch Arztebl Int*. 2020. Vol. 117. P. 396–403. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0396 / Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M. Lipedema-pathogenesis, diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:396-403. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0396.

25. Kuznetsova T.A., Zaporozhets T.S., Besednova N.N. Immunostimulating and anticoagulating activity of fucoidan from brown algae *Fucus evenescens* of Okhotskoe sea // *Antibiot. Khimioter.* 2003. Vol. 48, №4. P. 11–13 / Kuznetsova T.A., Zaporozhets T.S., Besednova N.N. Immunostimulating and anticoagulating activity of fucoidan from brown algae *Fucus evenescens* of Okhotskoe sea. *Antibiot. Khimioter.* 2003;48(4):11–3.
26. Li H., Wang R., Gao X. Effect of Laminaria japonica-extract on peroxidation and hemorheology // *Zhongguo Gonggong Weisheng.* 2002. Vol. 18, №3. P. 363–364 / Li H., Wang R., Gao X. Effect of Laminaria japonica-extract on peroxidation and hemorheology. *Zhongguo Gonggong Weisheng.* 2002;18(3):363–4.
27. Meier-Vollrath I., Schmeller W. Lipodema – current status, new perspectives // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2004. Vol. 2. P. 181–186 / Meier-Vollrath I., Schmeller W. Lipodema – current status, new perspectives. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2004;2:181–6.
28. Mendes Marques M.L., Presa F.B., Viana R.L.S., Costa M.S.S.P., Amorim M.O.R., Bellan D.L., Alves M.G.C.F., Costa L.S., Trindade E.S., Rocha H.A.O. Anti-Thrombin, Anti-Adhesive, Anti-Migratory, and Anti-Proliferative Activities of Sulfated Galactans from the Tropical Green Seaweed, *Ulva lactuca* // *Marine Drugs.* 2019. Vol. 17, №1. P. 5 / Mendes Marques M.L., Presa F.B., Viana R.L.S., Costa M.S.S.P., Amorim M.O.R., Bellan D.L., Alves M.G.C.F., Costa L.S., Trindade E.S., Rocha H.A.O. Anti-Thrombin, Anti-Adhesive, Anti-Migratory, and Anti-Proliferative Activities of Sulfated Galactans from the Tropical Green Seaweed, *Ulva lactuca*. *Marine Drugs.* 2019;17(1):5.
29. Mohamed W.A.I., Badr N.M., Fouad B.E., Alaal M.E.M.A. Efficacy of Intermittent Pneumatic Compression on Blood Flow in Patient with Varicose Veins // *Arch. Pharm. Pract.* 2020. Vol. 11, № 2. P. 149–153 / Mohamed W.A.I., Badr N.M., Fouad B.E., Alaal M.E.M.A. Efficacy of Intermittent Pneumatic Compression on Blood Flow in Patient with Varicose Veins. *Arch. Pharm. Pract.* 2020;11(2):149–53.
30. Moon H.E., Islam N., Ahn B.R., Chowdhury S.S., Sohn H.S., Jung H.A., Choi J.S. Protein tyrosine phosphatase 1B and α -glucosidase inhibitory Phlorotannins from edible brown algae, *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis* // *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011. Vol. 75, №8. P. 1472–1480. DOI: 10.1271/bbb.110137 / Moon H.E., Islam N., Ahn B.R., Chowdhury S.S., Sohn H.S., Jung H.A., Choi J.S. Protein tyrosine phosphatase 1B and α -glucosidase inhibitory Phlorotannins from edible brown algae, *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(8):1472–80. DOI: 10.1271/bbb.110137.
31. Mortimer P.S., Rockson S.G. New developments in clinical aspects of lymphatic disease // *J Clin Invest.* 2014. Vol. 124, №3. P. 915–921 / Mortimer P.S., Rockson S.G. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest.* 2014;124(3):915–21.
32. Nelson E.A., Hillman A., Thomas K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 2014, № 5 / Nelson E.A., Hillman A., Thomas K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;2014(5).
33. Pereira L. Seaweeds as Source of Bioactive Substances and Skin Care Therapy-Cosmeceuticals, Algaotherapy, and Thalassotherapy // *Cosmetics.* 2018. Vol. 5, №4. P. 68 / Pereira L. Seaweeds as Source of Bioactive Substances and Skin Care Therapy-Cosmeceuticals, Algaotherapy, and Thalassotherapy. *Cosmetics.* 2018;5(4):68.
34. Pérez M.J., Falqué E., Domínguez H. Antimicrobial Action of Compounds from Marine Seaweed. *Mar Drugs.* 2016. Vol. 14, №3. P. 52. DOI: 10.3390/md14030052 / Pérez M.J., Falqué E., Domínguez H. Antimicrobial Action of Compounds from Marine Seaweed. *Mar Drugs.* 2016;14(3):52. DOI: 10.3390/md14030052.
35. Roberts M.A., Mendez U., Gilbert R.J., Keim A.P., Goldman J. Increased hyaluronan expression at distinct time points in acute lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2012;10(3):122–8. DOI: 10.1089/lrb.2012.0001 / Roberts M.A., Mendez U., Gilbert R.J., Keim A.P., Goldman J. Increased hyaluronan expression at distinct time points in acute lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2012;10(3):122–8. DOI: 10.1089/lrb.2012.0001.
36. Rolf K. Reed, Kristofer Rubin, Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix // *Cardiovascular Research.* 2010. Vol. 87, Issue 2. P. 211–217 / Rolf K. Reed, Kristofer Rubin, Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovascular Research.* 2010;87(2):211–7.
37. Sang Hee Lee^a, Ji Hoon Han^a, Sung Jae Lee^b, Hwi Young Cho^c, Jung Heum Baek^a, Jae Gyoon Kim^a Comparison of seaweed pack and mud-pack as treatment for knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study // *Physical Therapy Rehabilitation Science.* 2019. Vol. 8. P. 22–31 / Sang Hee Lee^a, Ji Hoon Han^a, Sung Jae Lee^b, Hwi Young Cho^c, Jung Heum Baek^a, Jae Gyoon Kim^a Comparison of seaweed pack and mud-pack as treatment for knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study. *Physical Therapy Rehabilitation Science.* 2019;8:22–31.
38. Senni K., Gueniche F., Foucault-Bertaud A., Igondjo-Tchen S., Fioretti F., Collic-Jouault S., Durand P., Guezennec J., Godeau G., Letourneur D. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis // *Arch Biochem Biophys.* 2006. Vol. 445, №1. P. 56–64. DOI: 10.1016/j.abb.2005.11.001 / Senni K., Gueniche F., Foucault-Bertaud A., Igondjo-Tchen S., Fioretti F., Collic-Jouault S., Durand P., Guezennec J., Godeau G., Letourneur D. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis. *Arch Biochem Biophys.* 2006;445(1):56–64. DOI: 10.1016/j.abb.2005.11.001.
39. Shibata T., Fujimoto K., Nagayama K., Yamaguchi K., Nakamura T. Inhibitory activity of brown algal phlorotannins against hyaluronidase // *International Journal of Food Science & Technology.* 2002. Vol. 37, №6. P. 703–709. DOI: 10.1046/j.1365-2621.2002.00603.x. / Shibata T., Fujimoto K., Nagayama K., Yamaguchi K., Nakamura T. Inhibitory activity of brown algal phlorotannins against hyaluronidase. *International Journal of Food Science & Technology.* 2002;37(6):703–9. DOI: 10.1046/j.1365-2621.2002.00603.x.
40. Usov A.I., Zelinsky N.D. Chapter 2—Chemical structures of algal polysaccharides. In *Functional Ingredients from Algae for Foods and Nutraceuticals*; Domínguez, H., Ed.; Woodhead Publishing, Elsevier: London, UK, 2013; pp. 23–86 / Usov A.I., Zelinsky N.D. Chapter 2—Chemical structures of algal polysaccharides. In *Functional Ingredients from Algae for Foods and Nutraceuticals*; Domínguez, H., Ed.; Woodhead Publishing, Elsevier: London, UK, 2013.
41. Van de Pas C.B., Boonen R.S.M., Stevens S., Willemsen S., Valkema R., Neumann M. Does tumescent liposuction damage the lymph vessels in lipoedema patients? // *Phlebology.* 2020. Vol. 35, №4. P. 231–236 / Van de Pas C.B., Boonen R.S.M., Stevens S., Willemsen S., Valkema R., Neumann M. Does tumescent liposuction damage the lymph vessels in lipoedema patients? *Phlebology.* 2020;35(4):231–6.
42. Westby T., Cadogan A., Duignan G. In vivo uptake of iodine from a *Fucus serratus* Linnaeus seaweed bath: does volatile iodine contribute? // *Environ Geochem Health.* 2018. Vol. 40, №2. P. 683–691. DOI: 10.1007/s10653-017-0015-6 / Westby T., Cadogan A., Duignan G. In vivo uptake of iodine from a *Fucus serratus* Linnaeus seaweed bath: does volatile iodine contribute? *Environ Geochem Health.* 2018;40(2):683–91. DOI: 10.1007/s10653-017-0015-6.
43. Yamany A., Hamdy B. Effect of sequential pneumatic compression therapy on venous blood velocity, refilling time, pain and quality of life in women with varicose veins: a randomized control study // *J. Phys. Ther. Sci.* 2016/07/29. The Society of Physical Therapy Science, 2016. Vol. 28, № 7. P. 1981–1987 / Yamany A., Hamdy B. Effect of sequential pneumatic compression therapy on venous blood velocity, refilling time, pain and quality of life in women with varicose veins: a randomized control study. *J. Phys. Ther. Sci.* 2016/07/29. The Society of Physical Therapy Science. 2016;28(7):1981–7.

Библиографическая ссылка:

Апханова Т.В., Герасименко М.Ю., Сергеев В.Н., Агасаров Л.Г., Кончугова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Сапелкин С.В. Изучение эффективности программ реабилитации пациентов с липолимфедомой нижних конечностей с использованием талассотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 46–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-46-54.

Bibliographic reference:

Apkhanova TV, Gerasimenko MYu, Sergeev VN, Agasarov LG, Konchugova TV, Kulchitskaya DB, Sapelkin SV. Izuchenie effektivnosti programm reabilitatsii patsientov s lipolimfedomoy nizhnikh konechnostey s ispol'zovaniem talassoterapii [Study of the effectiveness of rehabilitation programs for patients with lipolymphedema of the lower limbs using thalassotherapy]. *Journal of New Medical Technologies.* 2021;4:46–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-46-54. Russian.

НОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИМИДИНА, КАК СРЕДСТВО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

К.А. МИРОШНИЧЕНКО, Д.И. ПОЗДНЯКОВ, Т.Г. КОВАЛЕВА, А.А. ПОТАПОВА, М.В. ЛАРСКИЙ

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, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Аннотация. Введение. Хроническая травматическая энцефалопатия является тяжелым нейродегенеративным заболеванием, требующим целенаправленного фармакологического коррекции. **Цель исследования.** Изучить влияние нового сульфопроизводного пириимидин-4(1H)-она на когнитивные функции и концентрацию специфических маркеров нейродеградации, гиперфосфорилированного τ -белка и β -амилоида в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии. **Материалы и методы исследования.** Моделирование хронической травматической энцефалопатии осуществляли путем прямого механического удара грузом, массой 150 г, на теменную область черепной коробки крыс на протяжении семи дней. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью тестов «условный рефлекс пассивного избегания» по прошествии 60 дней, после воспроизведения патологии. Также исследовали изменения концентраций специфических маркеров нейродеградации в супернатанте головного мозга, используя метод твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** При проведении исследования было установлено наличие когнитивного дефицита у крыс группы негативного контроля, что подтверждается снижением времени латентного захода животных в темный отсек на 77,5% ($p < 0,05$) и увеличению времени избегания на 136,8% ($p < 0,05$), относительно крыс группы положительного контроля. Также отмечено достоверно значимое увеличение концентрации гиперфосфорилированного τ -белка и β -амилоида, относительно крыс группы положительного контроля. При применении нового сульфопроизводного пириимидин-4(1H)-она наблюдалось улучшение когнитивных функций в тесте УРПИ на 186,3% ($p < 0,05$), по сравнению с животными группы негативного контроля. **Заключение.** Проанализировав полученные данные можно предположить наличие у нового сульфопроизводного пириимидин-4(1H)-она церебропротекторной активности, превосходящей по силе препараты сравнения, что свидетельствует о возможном снижении рисков развития клинических проявлений хронической травматической энцефалопатии при применении данного соединения.

Ключевые слова: хроническая травматическая энцефалопатия, черепно-мозговая травма, когнитивный дефицит, нейродегенерация.

A NEW PYRIMIDINE DERIVATIVE AS A MEANS OF PATHOGENETIC CORRECTION OF CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY

К.А. MIROSHNICHENKO, D.I. POZDNYAKOV, T.G. KOVALEVA, A.A. POTAPOVA, M.V. LARSKIY

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute - Branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Av., Pyatigorsk, 357532, Russia, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Abstract. Introduction. Chronic traumatic encephalopathy is a severe neurodegenerative disease that requires targeted pharmacological correction. **The research purpose aim** was to study the effects of the new sulfo-derivative pyrimidin-4(1H)-one on the cognitive functions and the concentration of specific markers of neurodegradation, hyperphosphorylated τ -protein and β -amyloid in experimental chronic traumatic encephalopathy. **Materials and methods.** The modeling of experimental chronic traumatic encephalopathy was carried out by direct mechanical impact with a weight of 150 g into the parietal region of the cranium of rats for seven days. The state of cognitive functions was evaluated using the tests "conditioned reflex of passive avoidance", after 60 days after modeling the pathology. We also studied changes in the concentrations of specific markers of neurodegradation in the supernatant of brain homogenate using the enzyme-linked immunosorbent assay. **Results and its discussion.** During the study, it was found that there was a cognitive deficit in rats under experimental chronic traumatic encephalopathy, which is confirmed by a decrease in the latent time of animals in the dark compartment by 77.5% ($p < 0.05$) and an increase in avoidance time by 136.8% ($p < 0.05$), relative to rats of the negative control group. A significantly significant increase in the concentration of hyperphosphorylated τ -protein and β -amyloid was also observed, relative to rats of the positive control group. When using the new sulfo-derivative pyrimidin-4(1H)-one, an improvement in cognitive functions in the passive avoidance reaction was observed by 186.3% ($p < 0.05$), compared with animals of the negative control group. **Conclusions:** After analyzing the data obtained, it can be assumed that the new sulfo-derivative pyrimidin-4(1H)-one has cerebroprotective activity that is superior to the reference drugs, which indicates a possible reduction in the risks of developing clinical manifestations of experimental chronic traumatic encephalopathy when using this compound.

Keywords: chronic traumatic encephalopathy, traumatic brain injury, cognitive deficit, neurodegeneration.

Введение. Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ), согласно данным литературных источников и исследований отечественных и зарубежных

ученых, является тяжелой нейродегенеративной патологией, клинически проявляющаяся различными нарушениями функций центральной нервной системы

[1,16]. Основной причиной развития данного заболевания выступают периодически повторяющиеся *черепно-мозговые травмы* (ЧМТ), различной силы и происхождения, от профессиональных травм спортсменов, военных до бытовых сотрясений, получаемых в повседневной жизни [13,17]. Анализ данных медицинской статистики показал, что наибольшее количество зафиксированных ЧМТ наблюдается у населения до 45 лет, что соответствует наиболее продуктивному возрасту. Клинические проявления ЧМТ возникают в отсроченном периоде, в виде когнитивного, сенсомоторного дефицитов, нарушений поведенческих и двигательных функций организма, в различной степени вплоть до развития нейродегенеративных заболеваний: ХТЭ, болезни Альцгеймера, Паркинсона, лобно-височной деменции, что в свою очередь приводит к инвалидизации, социальной дезадаптации, смерти [7]. Ежегодно во всем мире регистрируются свыше 14 миллионов проявлений отсроченных последствий ЧМТ [6], что значительно увеличивает экономическую нагрузку на системы здравоохранения для поддержания качества жизни больных [15].

Клиническая симптоматика, проявляющаяся в виде перепадов настроения, агрессии, параноидального бреда, суицидальных наклонностей, снижения когнитивных функций, нарушений координации создают риски для здоровья не только самих больных, но и окружающих их людей [9]. Расходы экономик стран на научно-исследовательские работы, для изучения терапии последствий ЧМТ составляют миллиарды долларов США. Однако на сегодняшний день специфических средств, для лечения данной патологии нет, которые могли бы воздействовать на течение болезни. Поэтому поиск соединений, обладающих способностью нивелировать течение данной патологии, является перспективным направлением развитием фармакологии. Диагностической особенностью ХТЭ является накопление повышенных концентраций гиперфосфорилированного τ -белка и β -амилоида ($A\beta$) в коре больших полушарий, в отличие от других нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции [8,10].

Цель исследования заключалась в изучении влияния нового сульфопроизводного пиримидин-4(1H)-она на когнитивные функции крыс и снижение концентрации τ -белка, $A\beta$ в условиях экспериментальной ХТЭ.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 250-270 г. Животные были разделены по 10 особей на 6 групп. Во время экспериментов крысы содержались в стандартных условиях вивария. Манипуляции, проводимые с животными, выполнялись согласно положениям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета по защите животных, используемых для научных целей.

ХТЭ у животных воспроизводили посредством механического воздействия груза массой 150 г, на про-

тяжении 7 дней, на теменную область черепной коробки крыс (одна черепно-мозговая травма в сутки) [14]. Препараты сравнения и изучаемое соединение вводили *per os* спустя 30 минут после травматического воздействия в течение 7 дней. Препаратами сравнения выступали холин альфосцерат («Церепро», Верофарм РФ, в дозе 100 мг/кг), гопантевая кислота («Пантогам», «ПИК-ФАРМА ПРО», РФ, в дозе 100 мг/кг) [1]. Исследуемое соединение *Sub1* вводили в дозе 100 мг/кг. Группа крыс *негативного контроля* (НК), в качестве фармакологической поддержки, получала физиологический раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. По прошествии 60 дней после последнего травматического воздействия проводили оценку когнитивных функций животных в тесте *условный рефлекс пассивного избегания* (УРПИ). Далее производили раздельное определение концентрации τ -белка (пг/мл) и $A\beta$ (пг/мл) в супернатанте гомогената коры больших полушарий и гиппокампа исследуемых групп животных с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, с применением видоспецифичных наборов реактивов производства компании *Cloud Clone Corp.* (США). Ход анализа строго соответствовал прилагаемой производителем инструкции. Обработка результатов эксперимента была выполнена с помощью метода вариационной статистики с применением пакета прикладных программ *STATISTICA 6.0* (*StatSoft, Inc.*). Для обработки данных использовали критерий сравнения Ньюмена-Кейлса [2].

Результаты и их обсуждение. При изучении состояния когнитивных функций у животных с помощью теста УРПИ, было установлено, что у крыс *группы положительного контроля* (ПК) время латентного захода в темный отсек было равно $33 \pm 4,283$ сек (табл.). У группы животных НК данный период уменьшился на 77,5% ($p < 0,05$), относительно крыс группы ПК, что является параметром, характеризующим развитие когнитивного дефицита у животных [3]. При применении холина альфосцерата, гопантевой кислоты было отмечено увеличение периода времени латентного захода в темный отсек крыс, по отношению к животным группы НК, на 47,6% ($p < 0,05$), 59,3%. Введение изучаемого вещества *Sub1* позволило увеличить период времени латентного захода в темный отсек на 186,3% ($p < 0,05$), относительно группы крыс НК.

При определении концентрации τ -белка в гиппокампе исследуемых животных было отмечено, что значение исследуемого показателя у крыс группы ПК составило $2,4 \pm 0,521$ пг/мл (рис. 2). Содержание τ -белка у группы животных НК увеличилось в 48,9 раза ($p < 0,001$), по сравнению с данными крыс групп ПК. Введение холина альфосцерата, гопантевой кислоты не позволило достоверно снизить концентрацию τ -белка, относительно крыс группы НК. При применении исследуемого соединения *Sub1* наблюдалось уменьшение содержания τ -белка в 2,4 раза ($p < 0,001$), по сравнению с группой животных НК.

При установлении содержания τ -белка в коре

больших полушарий отмечено, что значение последнего у группы крыс ПК составило $6,9 \pm 0,358$ пг/мл (рис. 1). Концентрация τ -белка у животных группы НК возросла, относительно группы крыс ПК, в 44,2 раза ($p < 0,001$). Применение холина альфосцерата, гопантеновой кислоты позволило уменьшить содержание τ -белка на 152,6% ($p < 0,01$), на 137,2% ($p < 0,01$), по сравнению с животными группы НК. Введение исследуемого вещества *Sub1* способствовало снижению концентрации τ -белка, относительно группы крыс НК, на 117,2% ($p < 0,01$).

При определении содержания $A\beta$ в гиппокампе у животных установлено, что концентрация последнего у крыс группы ПК была равна $16,1 \pm 0,857$ пг/мл (рис. 2). Концентрация $A\beta$ у животных группы НК увеличилась в 14,5 раз ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичным показателем крыс группы ПК. Применение холина альфосцерата, гопантеновой кислоты позволило уменьшить содержание $A\beta$, относительно группы животных НК, на 122,2% ($p < 0,05$), в 2 раза ($p < 0,01$) соответственно. При введении исследуемого соединения *Sub1* наблюдалось снижение количества $A\beta$, по сравнению с крысами группы НК, в 6,3 раза ($p < 0,001$).

Таблица

Результаты определения когнитивных функций животных в тесте УРПИ в условиях ХТЭ и ее коррекции

Показатель	ПК	НК	ХА	ГК	Sub1
Количество заходов	$1,0 \pm 0,000$	$1,00 \pm 0,000$	$1,00 \pm 0,000$	$1,25 \pm 0,250$	$1,00 \pm 0,000$
Время первого захода, сек	$58,65 \pm 3,159$	$18,86 \pm 1,328^*$	$27,23 \pm 3,620^*$	$31,55 \pm 11,652$	$56,12 \pm 8,217^*$
Время в светлом отсеке, сек	$118,58 \pm 0,238$	$115,67 \pm 1,896$	$118,37 \pm 0,499$	$116,50 \pm 0,397$	$119,00 \pm 0,486$

Примечание: статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейлса) относительно ПК группы животных ($^{\circ} - p < 0,05$), относительно крыс НК группы ($^* - p < 0,05$). ПК – группа животных положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля; ХА – группа животных, получавшая холина альфосцерат; ГК – группа крыс, которым вводили гопантеновую кислоту; *Sub1* – группа крыс, получавшая исследуемое соединение

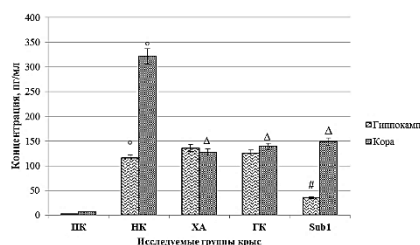


Рис. 1. Изменение содержания τ -белка в гиппокампе и коре больших полушарий в условиях экспериментальной ХТЭ и ее коррекции

Примечание: статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейлса) относительно ПК группы животных ($^{\circ} - p < 0,001$), относительно крыс НК группы ($^* - p < 0,05$; $\# - p < 0,001$; $\Delta - p < 0,01$). Условные обозначения экспериментальных групп соответствуют табл.

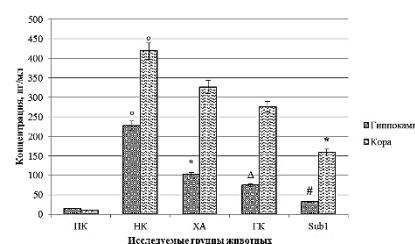


Рис. 2. Изменение содержания $A\beta$ в гиппокампе и коре больших полушарий в условиях экспериментальной ХТЭ и ее коррекции

Примечание: статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейлса) относительно ПК группы животных ($^{\circ} - p < 0,001$), относительно крыс НК группы ($^* - p < 0,05$; $\# - p < 0,001$; $\Delta - p < 0,01$). Условные обозначения экспериментальных групп соответствуют табл.

При изучении содержания $A\beta$ в коре больших полушарий у исследуемых групп животных было отмечено, что у крыс группы ПК количественное значение исследуемого показателя составляло $10,1 \pm 0,985$ пг/мл (рис. 2). Концентрация $A\beta$ у группы животных НК возросла, относительно аналогичного значения у крыс группы ПК, в 39,1 раза ($p < 0,001$). При применении холина альфосцерата, гопантеновой кислоты происходило уменьшение содержания $A\beta$ на 28,4%, на 51,8%, относительно группы животных НК. Введение изучаемого соединения *Sub1* позволило снизить концентрацию $A\beta$, по сравнению с крысами группы НК, на 168,9% ($p < 0,05$).

Патологические процессы, происходящие при формировании ХТЭ, приводят к повышенному накоплению специфических маркеров нейродеградации: гиперфосфорилированного τ -белка и $A\beta$, что подтверждается проведенным экспериментом. В физиологическом состоянии данные белки обеспечивают поддержание структуры нейронов и процессов нейропластичности [10]. Следовательно, наличие данных соединений в неактивной форме может свидетельствовать о нейродеградации, что выражается в виде когнитивного дефицита у исследуемых животных [12]. При применении исследуемого соединения отмечен фармакологический эффект, превосходящий уровень действия препаратов сравнения, что делает перспективным его дальнейшее изучение в качестве средства для терапии ХТЭ. Вышесказанное возможно позволит добиться коррекции течения данной нейродегенеративной патологии, тем самым нивелируются риски для здоровья больных и окружающих их людей.

Заключение. В ходе данного исследования было установлено, что экспериментальная модель ХТЭ способствует развитию нейродегенеративных процессов в коре и гиппокампе крыс, что подтверждается повышением концентрации $A\beta$ и τ -белка и развитием когнитивного дефицита. При применении исследуемого сульфопроизводного пиримидин-

4(1H)-она в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии позволило снизить уровень когнитивного дефицита, концентрации τ -белка и $A\beta$, как в коре больших полушарий и так, гиппокампе, что делает данное соединение перспективным средством патогенетической терапии хронической травматической энцефалопатии.

Литература / References

1. Воронков А.В., Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И., Потапова А.А., Кодониди И.П., Аненко Д.С. Производные пиримидина - перспективные корректоры метаболических и функциональных нарушений головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии // Вестник смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18, №3. С. 18–24 / Voronkov AV, Miroshnichenko KA, Pozdnyakov DI, Potapova AA, Kodonidi IP, Anenko DS. Proizvodnye pirimidina - perspektivnye korrektoory metabo-licheskih i funktsional'nykh narusheniy golovnogo mozga v uslo-viyakh khronicheskoy travmaticheskoy entsefalopatii [Pyrimidine Derivatives are promising correctors of metabolic and functional brain disorders in conditions of chronic traumatic encephalopathy]. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. 2019;18(3):18–24. Russian.
2. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А., Хури Е.И., Мирошниченко К.А., Сосновская А.В., Олохова Е.А. Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза // Фармация и фармакология. 2019. Т. 7, № 1. С. 20–31 / Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Nigaryan SA, Khuri EI, Miroshnichenko KA, Sosnovskaya AV, Olokhova EA. Otsenka respirometricheskoy funktsii mitokhondriy v usloviyakh patologiy razlichnogo geneza [Assessment of mitochondrial respirometric function in conditions of pathologies of various genesis]. Pharmacy & pharmacology. 2019;7(1):20–31. Russian.
3. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Поздняков Д.И., Луговой И.С., Кодониди И.П. Влияние новых производных пиримидина-4(1H)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 19–23 / Voronkov AV, Shabanova NB, Pozdnyakov DI, Lugovoy IS, Kodonidi IP. Vliyaniye novykh proizvodnykh pirimidin-4(1H)-ona na psikhoemo-tsional'nyy disbalans i nekotorye narusheniya energeticheskogo obmena u krys na fone ishemii golovnogo mozga [Influence of new pyrimidine-4(1H)-on derivatives on psychoemotional imbalance and some disorders of energy metabolism in rats with brain ischemia]. Modern problems of science and education. 2017;5:19–23. Russian.
4. Тюреньков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Изменение мнестической и психоэмоциональной функции у животных с недостаточностью половых гормонов и коррекция их ГАМК-ергическими средствами // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8, № 1–2. С. 2379 / Tyurenkov IN, Voronkov AV, Robertus AI. Izmeneniye mnesticheskoy i psikhoemotsional'noy funktsii u zhivotnykh s nedostatochnost'yu polovykh gormonov i korrektsiya ikh GAMK-ergicheskimi sredstvami [Changes in mnestic and psychoemotional functions in animals with sex hormone deficiency and their correction by GABA-ergic means]. Psychopharmacology and biological narcology. 2008;8(1-2):2379. Russian.
5. Bi B., Choi H.P., Hyeon S.J., Sun S., Liu Y. Quantitative Proteomic Analysis Reveals Impaired Axonal Guidance Signaling in Human Postmortem Brain Tissues of Chronic Traumatic Encephalopathy // Experimental neurobiology. 2019. Vol. 28, № 3. P. 362–375 / Bi B, Choi HP, Hyeon SJ, Sun S, Liu Y. Quantitative Proteomic Analysis Reveals Impaired Axonal Guidance Signaling in Human Postmortem Brain Tissues of Chronic Traumatic Encephalopathy. Experimental neurobiology. 2019;28(3):362–75.
6. Centers for Disease, Control, Prevention. CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2013. Vol. 62, № 27. P. 549–552 / Centers for Disease, Control, Prevention. CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain

injury in the United States. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2013;62(27):549–52.

7. Dams-O'Connor K., Guetta G., Hahn-Ketter A.E., Fedor A. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: current knowledge and future directions // Neurodegener Dis Manag. 2016. Vol. 6, № 15. P. 417–429 / Dams-O'Connor K, Guetta G, Hahn-Ketter AE, Fedor A. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: current knowledge and future directions. Neurodegener Dis Manag. 2016;6(15):417–29.
8. Dickson D.W., Kouri N., Murray M.E., Josephs K.A. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau) // J Mol Neurosci. 2011. Vol. 45, № 3. P. 384–389 / Dickson DW, Kouri N, Murray ME, Josephs KA. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). J Mol Neurosci. 2011;45(3):384–9.
9. Fortier C.B., Amick M.M., Grande L. The Boston Assessment of Traumatic Brain Injury-Lifetime (BAT-L) semistructured interview: evidence of research utility and validity // J Head Trauma Rehabil. 2014. Vol. 29, №1. P. 89–98 / Fortier CB, Amick MM, Grande L. The Boston Assessment of Traumatic Brain Injury-Lifetime (BAT-L) semistructured interview: evidence of research utility and validity. J Head Trauma Rehabil. 2014;29(1):89–98.
10. Hyman B.T., Phelps C.H., Beach T.G. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. 2012. Vol. 8, № 1. P. 1–13 / Hyman BT, Phelps CH, Beach TG. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2012;8(1):1–13.
11. Jayadev S. Familial prion disease with Alzheimer disease-like tau pathology and clinical phenotype // Annals of neurology. 2011. Vol. 69, № 4. P. 712–720 / Jayadev S. Familial prion disease with Alzheimer disease-like tau pathology and clinical phenotype. Annals of neurology. 2011;69(4):712–20.
12. McKee A.C., Stern R.A., Nowinski C.J. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy // Brain. 2013. Vol. 136, № 1. P. 43–64 / McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain. 2013;136(1):43–64.
13. McKee A.C., Cantu R.C., Nowinski C.J. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2009. Vol. 68, № 7. P. 709–735 / McKee A.C., Cantu R.C., Nowinski C.J. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2009;68(7):709–35.
14. Pozdnyakov D.I., Miroshnichenko K.A., Voronkov A.V., Kovaleva T.G. The Administration of the New Pyrimidine Derivative—4-[2-[2-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-Vinyl]-6-Ethyl-4-Oxo-5-Phenyl-4H-Pyrimidine-1-Il] Benzulfamide Restores the Activity of Brain Cells in Experimental Chronic Traumatic Encephalopathy by Maintaining Mitochondrial Function // Medicina. 2019. Vol. 55, № 7. P. 386–399 / Pozdnyakov DI, Miroshnichenko KA, Voronkov AV, Kovaleva TG. The Administration of the New Pyrimidine Derivative—4-[2-[2-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-Vinyl]-6-Ethyl-4-Oxo-5-Phenyl-4H-Pyrimidine-1-Il] Benzulfamide Restores the Activity of Brain Cells in Experimental Chronic Traumatic Encephalopathy by Maintaining Mitochondrial Function. Medicina. 2019;55(7):386–99.
15. Roozenbeek B., Maas A.R., Menon D.K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury // Nat Rev Neurol. 2013. Vol. 4. P. 231–236 / Roozenbeek B, Maas AR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. Nat Rev Neurol. 2014;4:231–6.
16. Stern R.A., Daneshvar D.H., Baugh C.M. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy // Neurology. 2013. Vol. 81, № 13. P. 1122–1129 / Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. Neurology. 2013;81(13):1122–9.
17. Van Ommeren R., Hazrati L.N. Pathological Assessment of Chronic Traumatic Encephalopathy: Review of Concepts and Methodology // Acad Forensic Pathol. 2018. Vol. 8, №3. P. 555–564 / Van Ommeren R, Hazrati LN. Pathological Assessment of Chronic Traumatic Encephalopathy: Review of Concepts and Methodology. Acad Forensic Pathol. 2018;8(3):555–64.

Библиографическая ссылка:

Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И., Ковалева Т.Г., Потапова А.А., Ларский М.В. Новое производное пиримидина, как средство патогенетической коррекции хронической травматической энцефалопатии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 55–58. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-55-58.

Bibliographic reference:

Miroshnichenko KA, Pozdnyakov DI, Kovaleva TG, Potapova AA, Larskiy MV. Novoe proizvodnoe pirimidina, kak sredstvo patogeneticheskoy korrektsii khronicheskoy travmaticheskoy entsefalopatii [A new pyrimidine derivative as a means of pathogenetic correction of chronic traumatic encephalopathy]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:55–58. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-55-58. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-59-67

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ СТУДЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ
(обзор литературы)

А.В. ФОМИНА, А. ЕСИМХАНОВА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117438, Россия, e-mail: fomina-av@rudn.ru, e.ainura94@mail.ru

Аннотация. Обзор посвящен проблеме влияния медико-социальных аспектов для формирования профессиональной мотивации студентов в медицинском вузе. Приводятся сведения о медицинском образовании. **Цель исследования** – обзор собственных исследований и данных литературы по анализу специалистов здравоохранения основ профилактического мышления. Интеллектуальная работоспособность и творческая активность, стабильное состояние основных соматических и вегетативных функций, минимальные физиологические затраты организма при выполнении профессиональных задач являющиеся основными критериями профессионального здоровья. Анализ данных литературы и собственных материалов обосновывает актуальность системы в современном медицинском образовании. В целях формирования профессиональных и социально-личностных компетенций является правильная организация учебно-воспитательного процесса, позволяющая минимизировать отрицательные факторы воздействия на обучающихся и обеспечивающая высокий уровень профессиональной подготовки. В деятельности высшего учебного заведения медицинского профиля, наряду с познавательными и учебными мотивами, большое значение имеют профессиональные мотивы – конкретные побуждения, обуславливающие выбор профессии и выполнение профессиональных обязанностей. В сфере высшего образования мотивом профессиональной деятельности считается осознание актуальных потребностей личности, удовлетворяющихся путем выполнения учебной нагрузки и побуждающих к более глубокому изучению и принятию решения по выбору будущей профессии. Таким образом, профессиональная мотивация является внутренним фактором профессионального роста. **Заключение.** Таким образом, на сегодняшний день актуальным остается вопрос разработки комплексных медико-профилактических и гигиенических программ по сохранению здоровья обучающихся медицинских вузов, повышению мотивационной, профессионально-ориентированной практик с учетом выявленных особенностей изучаемого контингента в целях обеспечения соответствия выпускников медицинских вузов потребностям системы здравоохранения страны в интересах обучающихся, населения и общества.

Ключевые слова: медико-социальные аспекты, профессиональная мотивация, здравоохранение, медицинское образование, студенты высшего медицинского образования.

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF STUDENTS' PROFESSIONAL MOTIVATION
IN TRAINING AT A MEDICAL UNIVERSITY
(literature review)

A.V. FOMINA, A. YESSIMKHANOVA

Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya Str., 6, Moscow, 117438, Russia,
e-mail: fomina-av@rudn.ru, e.ainura94@mail.ru

Abstract. The review is devoted to the problem of the influence of medical and social aspects for the formation of professional motivation of students in a medical university. It provides information about medical education. **The research purpose** is to review our own research and literature data on the analysis of health professionals on the basics of preventive thinking. The main criteria for professional health are an intellectual performance and creative activity, a stable state of the main somatic and vegetative functions, the minimum physiological costs of the body when performing professional tasks. Analysis of literature data and own materials substantiates the relevance of the system in modern medical education. In order to form professional and social and personal competencies, the correct organization of the educational process is necessary, which allows minimizing the negative factors of impact on students and ensuring a high level of professional training. In the activities of a higher educational institution of a medical profile, along with cognitive and educational motives, professional motives are of great importance – specific motives that determine the choice of a profession and the performance of professional duties. In the field of higher education, the motive for professional activity is the awareness of the actual needs of the individual, which are satisfied by fulfilling the academic load and prompting a deeper study and decision-making on the choice of a future profession. Thus, professional motivation is an internal factor in professional growth. **Conclusion.** Thus, today, the issue of developing comprehensive medical and preventive and hygienic programs to preserve the health of students of medical universities, to increase motivational, professionally-oriented practices, taking into account the identified features of the studied contingent in order to ensure the compliance of graduates of medical universities with the needs of the country's health system in the interests of students, population and society.

Keywords: medical and social aspects, professional motivation, healthcare, medical education, students of higher medical education.

Введение. Одной из приоритетных ценностей граждан современного государства является приобретение качественного образования, которое диктует необходимость реформ в здравоохранении, а именно в системе медицинского образования. Концепция реформирования здравоохранения Казахстана предусматривает приведение всех процессов в соответствие с международными стандартами и полное ориентирование на практику. Можно выделить три основных направления в ней: совершенствование кадровой политики, основы качества подготовки и непрерывного профессионального развития работников здравоохранения, ускоренное инновационное развитие на основе медицинских исследований. В Российской Федерации также наблюдается формирование нового подхода к образовательной системе, согласно Концепции долгосрочного социально-экономического развития до 2020 года, где с учетом особенностей медицинской науки студенты медицинского вуза составляют особую группу обучающихся. Медицинское образование существенно отличается от других видов образования, так как предусматривает подготовку специалиста, деятельность которого неразрывно связана с несением ответственности за здоровье и жизнь человека и имеет серьезную законодательную основу. Специфичность высших и средних медицинских организаций образования состоит в том, что они, являясь компонентом системы здравоохранения, в своей деятельности руководствуются государственной стратегией высшего образования согласно государственной политике в области образования.

В настоящее время, для более эффективного применения потенциала медицинских кадров в целях обеспечения качества оказываемых медицинских услуг, требуется овладение новыми профессиональными квалификациями, компетенциями и навыками, способствующими в полной мере использовать возможности информационных и коммуникативных технологий [11]. Согласно стандартам Европейской директивы ЕС 2005/36/ЕС «О признании профессиональных квалификаций» выпускник медицинского вуза Казахстана должен получить адекватное знание об основополагающих в медицине науках, хорошо владеть оценкой научно установленных фактов и анализом данных; иметь достаточное понимание структуры, функций и поведения здоровых и больных лиц, а также отношений между состоянием здоровья и физическим и социальным окружением человека; изучить клинические дисциплины и практики с точки зрения профилактики, диагностики и терапии и воспроизводства человека; а также получить клинический опыт под соответствующим наблюдением специалиста.

Поэтому, по мнению авторов, перед будущим специалистом медицинского профиля стоит задача не только получить качественное образование для надлежащего выполнения своих функциональных обязанностей, но и необходимость сохранения и улучшения

состояния собственного здоровья, как основной составляющей профессионального развития [17].

Современное высшее медицинское образование должно быть ориентировано на формирование у будущих специалистов здравоохранения основ профилактического мышления. Интеллектуальная работоспособность и творческая активность, стабильное состояние основных соматических и вегетативных функций, минимальные физиологические затраты организма при выполнении профессиональных задач являются основными критериями профессионального здоровья. Поэтому в процессе качественной подготовки успешных, квалифицированных врачей формирование и сохранение профессионального здоровья должно быть ключевым звеном [20]. Следует отметить, что эффективность выполнения данных задач зависит от уровня личного примера приверженности к сохранению здоровья и здоровому образу жизни сотрудников организаций медицинского образования. Многие исследователи сходятся во мнении, что субъекты медицинского образования подвергаются воздействию большего количества профессиональных факторов по сравнению с другими специальностями. Это объясняется спецификой медицинского образования, предусматривающей раннее вовлечение студентов в профессиональную среду (медицинская практика), что является основанием рассматривать профессиональное здоровье студентов в контексте действующих специалистов медицинского профиля [5]. Так, авторы в своих работах отметили, что наиболее распространенными вредными производственными факторами являются разные виды излучения от лечебно-диагностического оборудования, лекарственные и дезинфицирующие средства, химические реактивы и биологические агенты.

Многочисленными исследованиями выявлено, что успешность обучения студентов в университете во многом зависит от степени адаптации к новым условиям в вузе. Необходимость построения новой системы отношений, новый формат занятий требует от обучающегося активизации адаптационных механизмов [8]. Подверженность воздействию поведенческих факторов риска в виде повышенной нервно-эмоциональной напряженности также выше у студентов-медиков, чем у других сверстников, что отражено в ряде исследований [23]. По мнению авторов [10], воздействие стресса приводит к более раннему износу адаптационных механизмов организма, усилению процессов свободнорадикального окисления, нарушению липидного обмена, нарушению функций гипоталамо-надпочечниковой системы, в результате чего повышается риск развития атерогенных состояний и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что у поступающих в вузы сравнительно одинаковое состояние профиля здоровья, результаты многочисленных исследований сви-

детельствуют о том, что уровень стресса имеет тенденцию к повышению именно у студентов медицинского вуза, достигая пика либо на втором курсе, либо при внедрении студентов в медицинскую практику [2]. Хотя, как отмечают авторы, умеренный стресс может улучшить успеваемость, однако высокий уровень стресса среди студентов-медиков приводит к депрессии, выгоранию и соматическим жалобам. Кроме того, беспокойство и депрессия, возникающие на фоне стресса, являются причиной плохой успеваемости и снижения эмпатии, отсутствия желания продолжать учебу, появления мыслей о суициде. Также при оценке восприятия студентами-медиками стрессоров, влияющих на их благополучие, авторы отмечают значительное воздействие этических аспектов, некоторые аспекты профессиональной деятельности, вызывающие затруднения: степень переживания за страдания и смерть пациентов, страх установления диагноза и причинения вреда здоровью. По мнению большинства респондентов, недостаток практических знаний является причиной профессиональной неуверенности. Помимо этого, согласно выводам ряда исследований, другими отрицательными факторами во время обучения в стенах учреждений медицинского образования являются несбалансированность учебной нагрузки, недостаточно внимательное отношение и слабая поддержка руководства, большой объем информации, финансовые трудности, а также нехватка свободного времени [22,27]. Особенности учебного процесса в вузе приводят к тому, что большинство обучающихся сталкиваются с проблемой рациональной организации своего времени, что приводит к возникновению пробелов в выполнении учебной нагрузки. Ученые посвятили свои работы вопросам адаптации, определения ее причин и факторов, способствующих адаптации студентов в вузе [8] и провели исследования с использованием опросников. Согласно результатам опроса, студенты отметили достаточно напряженный характер адаптации. Кроме того, выявлено выраженное влияние субъективного отношения студентов к событиям в период образовательного процесса в вузе.

Авторы [8] подчеркивают важность роли преподавателя в обеспечении более легкого варианта адаптационного периода студентов. Следовательно, первоочередной задачей руководства и сотрудников медицинского вуза в целях формирования профессиональных и социально-личностных компетенций является правильная организация учебно-воспитательного процесса, позволяющая минимизировать отрицательные факторы воздействия на обучающихся и обеспечивающая высокий уровень профессиональной подготовки. Перед вузом стоит задача по активизации работы кураторов и преподавателей, на которых возлагается функция по оказанию помощи студентам при возникновении у них сложных моментов путем разъяснения подходов их решения. По мнению

отечественных исследователей, значительную роль играет создание действенной мотивации студентов, обуславливающей высокую успеваемость. Как наиболее эффективная, отмечена познавательная мотивация, побуждающая студентов к изучению предмета и формирующая позитивное отношение к учебе. Инструментами познавательной мотивации служат активные технологии, методы и средства обучения, применяющиеся в целях формирования творческого подхода к процессу приобретения профессиональных знаний, умений и навыков.

Кроме того, авторами [3] предлагается целенаправленно развивать системные межпредметные связи, обогащать содержание образования материалом, способствующим усилению потребностно-мотивационных компонентов у студентов. Установлено, что на современном этапе в науке не выработан единый подход к вопросу классификации групп мотивов. Большая часть исследователей делит мотивы на внешние и внутренние, а также отмечают, что результат в профессиональной деятельности зависит от уровня внутренней мотивации, так как именно внутренние мотивы определяют цели деятельности путем непосредственной связи с процессом познания. Кроме того, внутренние мотивы вырабатывают в процессе обучения сами студенты, а преподаватели способствуют их актуализации. Студентам медицинского университета для развития профессиональной мотивации этот аспект мотивации имеет важное значение. Согласно данным этих авторов, внешние мотивы имеют опосредованное отношение к познанию, при этом имеют свойство изменяться.

В деятельности высшего учебного заведения медицинского профиля, наряду с познавательными и учебными мотивами, большое значение имеют профессиональные мотивы – конкретные побуждения, обуславливающие выбор профессии и выполнение профессиональных обязанностей. Так, в публикациях Сергеевой О.С. констатируется [18], что в сфере высшего образования мотивом профессиональной деятельности считается осознание актуальных потребностей личности, удовлетворяющихся путем выполнения учебной нагрузки и побуждающих к более глубокому изучению и принятию решения по выбору будущей профессии. Таким образом, профессиональная мотивация является внутренним фактором профессионального роста.

Исследователи профессиональной мотивации [17,18] сходятся во мнении, что она имеет многоуровневую структуру и в ходе профессиональной подготовки ее сила, устойчивость и структура склонны к изменениям, приближающимся к особенностям будущей профессиональной деятельности. Также были изучены взаимосвязи мотивов. Так, определена прямая связь между профессиональными и научно-познавательными мотивами, обратная – между успеваемостью и утилитарными мотивами. На эффективность

профессиональной деятельности влияют такие параметры мотивов, как сила, устойчивость, структура, множественность и иерархия. Таким образом, профессиональная мотивация представляет собой действие конкретных побуждений, под влиянием которых формируется представление о выборе будущей профессии и поддерживается профессиональная деятельность по выбранной специальности.

В настоящее время существует тенденция к повышению требований к подготовке специалиста в контексте необходимости непрерывного профессионального образования, повышения квалификации и совершенствования, обусловленная ростом и развитием социально-экономических отношений и технического обеспечения жизнедеятельности. В связи с этим, сохраняет свою актуальность вопрос об изучении аспектов профессиональной мотивации.

Личностно-ориентированный подход в учебной деятельности усиливает мотивацию обучения, что, в свою очередь, приводит к повышению активности студента в реализации полученного опыта и выполнении данной деятельности. Кроме того, появляется заинтересованность студентов в ближайших и отдаленных результатах учебной деятельности. Таким образом, учебная деятельность приобретает функции преобразования личности в связи с воздействием на мотивационно-потребностную среду обучающегося. В своих работах авторы [18] подтверждают, что ожидания преподавателей в ходе образовательного процесса побуждают студентов к самосовершенствованию и повышают эффективность подготовки обучающихся к профессиональной деятельности. Таким образом, успеваемость обучающихся в высшем учебном заведении во многом обусловлена развитием учебной мотивации, а не природными способностями.

Мнение исследователей приобретает особую ценность, так как в последнее время прослеживается тенденция падения качества профессионального образования. Причиной этого авторами [12] видится в низкой мотивации студентов к самообразовательной деятельности. Так, анализ данных исследования мотивации студентов [12,18] свидетельствует о низкой познавательной мотивации, тогда как лидирующие позиции занимают вопросы стоимости обучения и перспективы трудоустройства. При этом, будущая профессия рассматривается с точки зрения престижности и высокооплачиваемости. Преобладание утилитарно-практических мотиваций, считающихся слабо действенными, приводит к снижению качества образования. В качестве решения предлагается формирование профессиональных идеалов студентов, как одна из наиболее актуальных педагогических задач. При этом, профессиональный идеал характеризуется высокой стимулирующей и мотивирующей функцией и представляется в образе востребованного компетентного, конкурентоспособного, высокооплачиваемого, морально

и материально устойчивого специалиста-профессионала. В процессе повышения уровня обучения происходит корректировка содержания профессионального идеала и осуществляется процесс профессионального самосовершенствования, наиболее ценного в условиях непрерывно развивающейся современной медицины.

Известно, что прогностически благоприятным фактором удовлетворенности выбранной профессией в будущем служит правильное определение склонностей и профессиональных интересов. Ряд факторов (внешних и внутренних), связанных с отсутствием возможности выбора профессии с учетом интересов и предпочтений, с нерациональной оценкой своих склонностей и профессиональных интересов, а также с искаженным представлением о сути будущей профессии, приводит на практике к неправильному выбору будущей профессии. Здесь необходимо отметить, что на сегодняшний день не отработана практика приема в медицинские вузы с учетом личностных качеств абитуриента, знания других естественно-научных дисциплин, необходимых для качественной подготовки современного врача. Прием в вузы осуществляется только на основе теоретических знаний абитуриентов по узкому кругу базовых предметов.

На сегодняшний день в медицинских университетах России большую популярность приобретает тьюторство. В рамках работы совета студентов медицинских и фармацевтических вузов Минздрава России реализуется проект «Студенческое тьюторство», ставящее перед собой цели по улучшению адаптации студентов к образовательному процессу, созданию благоприятных условий для профессионального и личностного формирования [1]. К кураторству привлекаются студенты, интерны, ординаторы. В задачи тьюторов входит помощь в адаптации к условиям обучения в вузе, формирование положительной мотивации к учебной деятельности, привитие интереса к будущей профессии. Тьюторство в качестве спутника в образовательном пространстве, как неотъемлемый компонент учебно-воспитательного процесса будет способствовать повышению уровня и качества медицинского образования.

В своих трудах Федорова М.А. [18] отмечает, что на сегодняшний день существует необходимость в пересмотре подходов к формированию и организации учебного процесса, усилению самостоятельной работы обучающегося по пути развития у студентов умения к обучению, формирования у них способности к самообразованию, саморазвитию, творческому использованию полученных знаний в процессе самореализации, а также обучения способам адаптации к профессиональной деятельности.

Согласно утверждениям авторов [1,4], мотивация существенно влияет на продуктивность как учебной, так и профессиональной деятельности, следовательно,

является фактором, от которого зависит результат деятельности. Следует подчеркнуть, что мотивация в исследовании позиционируется как активность субъекта, проявляющаяся в желании к эффективному «овладению знаниями и способами деятельности», в его позитивном отношении к процессу обучения, направленная на достижение учебно-познавательной и профессиональной целей. На эффективность учебной деятельности обучающегося оказывают влияние такие параметры мотивации, как мотивационная направленность личности, самооценка, ведущие потребности и активность жизненной позиции.

По данным авторов [9], качество практики в медицинском вузе играет большую роль в формировании адекватного понятия о профессии и интереса к ней. Правильный выбор клинической базы практики должен обеспечить не только получение опыта профессиональной деятельности, но и получение достойных примеров ответственности, приверженности к профессии и ценностного отношения к труду.

В исследовании Ильин Е.П. [7], указывается, что мотивы являются основным компонентом профессиональной направленности обучающегося, которая представляет собой отношение обучающегося к избранной профессии. Уровень профессиональной направленности (низкий или высокий) определяется характером и силой проявления ее составляющих. В работе ряда авторов установлено [4,9], что подготовка к будущей профессиональной деятельности студентов медицинского вуза выступает в виде интегральной модели, состоящей из эмоционально-волевого, когнитивного, деятельностно-практического, рефлексивного и мотивационно-личностного компонентов. Также, ряд исследователей [9,14] выделил несколько компонентов профессиональной направленности: деятельность и отношение личности к профессии, профессиональные интересы, систему профессионально ценностных ориентаций. Таким образом, профессиональная мотивация будущих специалистов медиков неоднородна и зависит от множества факторов: индивидуальных особенностей студентов, уровня развития студенческого коллектива, характера ближайшей референтной группы.

Анкетный опрос, проведенный на базе Негосударственного образовательного учреждения Высшего профессионального образования Российского нового университета [14] ставил цели по изучению влияния формы обучения на мотивационное и регуляционное обеспечение учебной деятельности обучающихся. Результаты анкетного опроса позволяют утверждать, что степень интегрированности мотивов учебной деятельности и мотивации достижения является значительной у студентов очной формы обучения и незначительной у студентов, обучающихся по дистанционной форме. Анализ полученных данных показал, что специфика аналитической и струк-

турной составляющей мотивационной сферы обучающихся вуза зависит от форм обучения. Ученые [9,14] указывают на тот факт, что учебно-профессиональная деятельность обучающихся стимулируется различными взаимосвязанными и систематизированными мотивами. В ходе профессионализации происходит формирование структуры мотивов учения, также и их осознание, в результате чего мотивация становится одним из главных звеньев в рамках овладения профессией.

В ряде научных работ [2,16] рассматривается вопрос социально-личностных компетенций в рамках высшего образования. В современных условиях в процессе профессиональной подготовки студента медицинского вуза имеет значение не только получение первичного профессионального опыта, но и эффективность процесса социализации, направленного на освоение навыков коммуникации, и идентификация в контексте социального взаимодействия как механизм социальной адаптации. В рамках современных исследований активно рассматриваются вопросы формирования профессиональной идентичности в качестве специфического аспекта интеграции личностных и социальных компетенций [2,16]. Однако, на данный момент вопрос о социальных факторах, влияющих на формирование профессиональной идентичности будущих специалистов системы здравоохранения, остается малоизученным. Согласно оценке ученых, уровень трудоустройства по специальности выпускников медицинских вузов составляет около 70%, что создает дефицит кадров по некоторым специальностям [2]. По мнению исследователей [2,16], причиной является несоответствие гуманистической направленности профессии врача и современного статуса медицинского работника в разрезе социально-экономического состояния. В свою очередь, для студента медицинского профиля возникает существенное противоречие в процессе профессионального становления в рамках образовательного процесса в высшем учебном заведении. В конечном счете, это создает фильтр для отбора из общего числа выпускников наиболее талантливых и профпригодных. Наряду с этим, результаты исследования свидетельствуют о достаточной степени призвания как одного из важных аспектов профессиональной идентичности у будущего врача (82,5%). При этом, многие респонденты (63,2%) не хотели бы, чтобы их дети получили в будущем медицинское образование, мотивируя это реалистичной оценкой собственного профессионального выбора, связанного с трудностями в получении образования, элементами коррупции, неудовлетворительной организацией учебного процесса.

Зарубежные авторы также делают выводы о недостаточности работ по исследованию социальных-личностных и профессиональных ценностей в контексте медицинского образования, несмотря на наличие обширной литературы по медицине [25].

Анализ показывает, что адекватная мотивация может способствовать положительным сдвигам в культуре медицинского образования и клинической практики, аналогично тому, что профилактическая помощь может предотвратить начало болезни и помогает укрепить здоровье. В своем исследовании авторы акцентировали внимание на три аспекта: профессиональная компетентность, профессиональная иерархия и социальные различия, которые влияют на физическое и психо-социальное состояние студентов-медиков и проявляются позже в клинических условиях. Исследователи считают своевременным и важным внедрение новых моделей структуры образования и новых форм управления в вузе, основанных на здоровьеориентированной практике.

Согласно рекомендациям ВОЗ, деятельность медицинских специалистов предусматривает улучшение качества обучения на протяжении всей жизни и соответствие профессиональных навыков потребностям современного рынка. В условиях стремительно изменяющихся условий социально-экономического состояния уровень адаптивности и освоения новых технологий зависит от степени готовности выпускников медицинского вуза к непрерывному и постоянному процессу самообразования в рамках парадигмы «образование через всю жизнь». Как известно, перечень медицинских услуг расширяется с активным развитием технологических и цифровых инноваций [26]. Также новые технологии способствуют совершенствованию и повышению качества обучения медицинских специалистов, следовательно, помогают в решении одной из задач высшего учебного заведения – подготовке компетентного и конкурентоспособного специалиста. В докладе группы *Deloitte* [24] отмечено 10 основных тенденций для достижения в системе здравоохранения лучших результатов с меньшими затратами. Организация образовательного процесса в высшем медицинском заведении предусматривает ориентированность на критерии Болонского процесса и требует новых подходов в высшем образовании. Целью любой образовательной программы медицинского вуза является обеспечение квалифицированных и востребованных медицинских специалистов в системе здравоохранении путем обеспечения высокого уровня учебно-познавательной, самостоятельной и профессиональной работы обучающихся.

По данным *Американской медицинской ассоциации* (АМА) выявлено, что эффективность обеспечения населения широкого спектра медицинской помощью напрямую зависит от уровня развития информационных технологий в практическом здравоохранении [21]. Исследователи считают [25,26], что используемые инновационные методы и инструменты обучения в виде интерактивных контент-программ, веб-вещания, видеоконференций расширяют доступ обучающихся к источникам актуальной информации и позволяют

обеспечить качество подготовки выпускников медицинского университета, соответствующее новым стандартам высшего образования. Здесь необходимо отметить, что новый стандарт высшего образования направлен на перспективные потребности государства, общества, личности и определяет цели и ценности профессионального образования.

Для совершенствования подготовки медицинских специалистов важное значение имеют вопросы развития мотивации профессиональной деятельности специалистов сферы здравоохранения. По данным литературных источников [25,26] известно, что современный образовательный процесс характеризуется компетентностным подходом, активным использованием технологий обучения и применением симуляционного оборудования в процессе отработки практических навыков. В рамках модернизации системы здравоохранения должно предусматриваться совершенствование системы медицинского образования путем эффективного функционирования медицинских вузов [24], формирующихся согласно современным требованиям рынка и потребителей, рождающих собой потребность оптимизации профессиональной подготовки работников системы здравоохранения, имеющих соответствующие компетенции и навыки. В данном случае стоит вопрос о разработке новых подходов в высшем образовании для совершенствования системы медицинского образования и дальнейшего обеспечения занятости выпускников. Внедрение новой модели в образовательный процесс продиктовано запросами рынка и требует адаптации и изменения стратегии всех учебных учреждений [25,26].

В России внедрение инновационных технологий привело к преобразованию требований к компетенциям и квалификациям медицинских специалистов, соответственно, эти изменения актуальны и в отношении требований к компетентности студентов медицинского вуза. В современном понимании, новые технологические ресурсы являются неотъемлемой составляющей успешной профессиональной карьеры будущих врачей. Поэтому правильная организация образовательного процесса, учитывающего новые возможности и условия, служит залогом подготовки качественного кадрового состава системы здравоохранения. Качество предоставления доступа к цифровым информационным ресурсам оказывает значительное влияние на уровень приобретения и распространения знаний. При этом, важно сохранить разумный баланс между использованием инновационных или традиционных методов, так как в процессе получения и обработки информации от непосредственного общения с преподавателем или пациентом у студентов-медиков формируются необходимые коммуникативные навыки и навыки клинического мышления. Поэтому перед вузом стоит задача разработки

образовательных подходов с рациональной интеграцией инновационных технологий и традиционных методов обучения, с учетом преимуществ и недостатков каждого [2].

Необходимо отметить, что в образовательном процессе российских медицинских университетов акценты были перенесены на модульные учебные программы и планы, способствующие более гибкой реализации академической и профессиональной подготовки. Установлено, что с помощью модульных программ и планов осуществляется индивидуальный и дифференцированный подход в обучении, усиливаются межпредметные, мультипредметные и транспредметные связи. Использование модульных программ стимулирует мотивацию профессиональной деятельности, предоставляя обучающемуся возможность проявить свои личностные качества, сохранить интерес к процессу получения знаний и к будущей профессии.

Следует отметить, что по новой программе обучения казахстанских вузов согласно стандартам Европейской директивы ЕС 2005/36/ЕС «О признании профессиональных квалификаций» увеличено количество часов практических занятий по клиническим дисциплинам, внедрён практико-ориентированный подход в подготовке выпускника.

Проведенный анализ показал, что наряду с достигнутыми успехами в реформировании медицинского образования, остаются нерешенные вопросы в организации учебного процесса, а также в оценке знаний, умений и практических навыков студентов [21]. Так, вузы в построении образовательных траекторий ограничены требованиями госстандартов. Нет интегрального подхода в оценке знаний, умений и практических навыков, тогда как внедрение новых образовательных технологий предусматривает оценку качества сформированных и развитых профессиональных компетентностей с применением практики независимой экзаменации на различных этапах подготовки врача.

Также выявлено, что при изучении развития профессиональной мотивации студентов медицинского вуза в образовательном процессе не проводился углубленный анализ обучающегося по вопросам формирования ответственного отношения к своему здоровью и сохранения здоровья, развития мотивации профессиональной деятельности будущих специалистов, не изучались особенности образовательной, а также профессионально-ориентированной среды у студентов-медиков в вузе, не выявлены типы и уровни развития профессиональной мотивации будущих врачей. Вместе с тем, на сегодняшний день мало исследований, направленных на изучение профессиональной мотивации студентов медицинского вуза в процессе образования. В научных трудах разных авторов не проведено сопоставление данных, полученных с использованием медико-статистических, гигиенических, клинических методов. В ряде

исследований, посвященных выявлению факторов риска для здоровья участников образовательного процесса высшего и среднего медицинского звена, недостаточно изучены аспекты оценки рисков для здоровья. Изучение медико-социальных аспектов формирования профессиональных и социально-личностных компетенций в процессе обучения в медицинском университете также остается недостаточно изученным вопросом, и является неотъемлемым компонентом подготовки высококвалифицированных и конкурентоспособных кадров в системе здравоохранения.

Заключение. Таким образом, на сегодняшний день актуальным остается вопрос разработки комплексных медико-профилактических и гигиенических программ по сохранению здоровья обучающихся медицинских вузов, повышению мотивационной, профессионально-ориентированной практик с учетом выявленных особенностей изучаемого контингента в целях обеспечения соответствия выпускников медицинских вузов потребностям системы здравоохранения страны в интересах обучающихся, населения и общества.

Литература / References

1. Афанасьева А.С., Карпова Е.В. Сравнительный анализ мотивационно-регуляционного обеспечения учебной деятельности студентов различных форм обучения. В матер. междуна. научно-практ. заочной конф. Ярославль: РИО ЯГПУ, 2016. С. 30–35 / Afanas'eva AS, Karpova EV. Sravnitel'nyj analiz motivacionno-regulyacionnogo obespecheniya uchebnoj deyatel'nosti studentov razlichnyh form obucheniya [Comparative analysis of motivational and regulatory support of educational activity of students of various forms of education]. V mater. mezhdn. nauchno-prakt.zaochnoj konf. YAroslavl': RIO YAGPU; 2016. Russian.
2. Бурханова Ф.Б., Родионова С.Е. Внедрение инновационных активных и интерактивных методов обучения и образовательных технологий в российских вузах: современное состояние и проблемы // Вестник Башкирского университета. 2012. Т. 17, № 4. С. 1862–1875 / Burhanova FB, Rodionova SE. Vnedrenie innovacionnyh aktivnyh i interaktivnyh metodov obucheniya i obrazovatel'nyh tekhnologij v rossijskix vuzax: sovremennoe sostoyanie i problem [Implementation of innovative active and interactive teaching methods and educational technologies in Russian universities: current state and problems]. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2012;17(4):1862–75. Russian.
3. Григорян К.Г., Диндяев С.В. Студенческое тьюторство в Ивановской государственной медицинской академии. В сборн. научных трудов по матер. заочной межрегиональной научно-практ. конферен. Иваново, 2018. С. 53–56 / Grigoryan KG, Dindyaev SV. Studencheskoe t'yutorstvo v Ivanovskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii [Student tutoring at the Ivanovo State Medical Academy]. V sborn. nauchnyh trudov po mater. zaochnoj mezhhregional'noj nauchno-prakt. konferen.. Ivanovo; 2018. Russian.
4. Денисова О.В. Становление профессиональной идентичности студента-медика в образовательном процессе вуза: автореф. дис... канд. психол. наук. Екатеринбург, 2008. 26 с. / Denisova OV. Stanovlenie professional'noj identichnosti studenta-medika v obrazovatel'nom processe vuza: avtoref. Dis. kand. psihol. nauk [Formation of professional identity of a medical student in the educational process of the university: author. Dis.cand. psychol. sciences]. Ekaterinburg; 2008. Russian.
5. Досмагамбетова Р.С., Риклефс И.М., Риклефс В.П., Букеева А.С., Муратова А.З., Калиева Ш.С., Касатова А. М. Особенности медицинского образования в Казахстане // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2014. №4. С. 75–85 / Dosmagambetova RS, Riklifs IM, Riklifs VP, Bukeyeva AS, Muratova AZ, Kalieva ShS, Kasatova AM. Osobennosti medicinskogo obrazovaniya v Kazahstane

[Features of medical education in Kazakhstan]. Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitiye. 2014;4:75–85. Russian.

6. Дубель Е.В., Унгуряну Т.Н. Гигиеническая оценка условий труда медицинского персонала клинических и параклинических отделений стационара // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 1. С. 53–57 / Dubel' EV, Unguryanu TN. Hygienic assessment of working conditions of medical personnel of clinical and paraclinical departments of the hospital. Gigena i sanitariya. 2016;95(1):53–7.

7. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы: все для студента [Электронный ресурс]. URL: <http://www.twirpx.com/file/216656/> (дата обращения: 25.01.2010) / Il'in EP. Motivaciya i motivy: vse dlya studenta [Elektronnyj resurs]. Russian. Available from: <http://www.twirpx.com/file/216656/> (date accessed: 25.01.2010).

8. Лаксаева ЕА, Косова ЮД. Адаптация студентов к условиям обучения в медицинском вузе. В матер. науч-практ конф. «Современная система воспитания студента медицинского вуза: состояние и направления развития». ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Рязань: РИО РязГМУ, 2016. С. 111–115 / Laksaeva EA, Kosova YUD. Adaptaciya studentov k usloviyam obucheniya v medicinskom vuze. V mater. nauch-prakt konf. «Sovremennaya sistema vospitaniya studenta medicinskogo vuza: sostoyanie i napravleniya razvitiya» [Adaptation of students to the conditions of study at a medical university. To mater. scientific-practical conf. "The modern system of education of a student of a medical university: the state and directions of development"]. GBOU VPO RyazGMU Minzdrava Rossii. Ryazan': RIO RyazGMU; 2016. Russian.

9. Леонова В.А. Депрофессионализация в медицине как медико-социальная проблема: автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград: ВолГМУ, 2013. 28 с. / Leonova VA. Deprofessionalizaciya v medicine kak mediko-social'naya problema [Deprofessionalization in medicine as a medical and social problem] [dissertation]. Volgograd: VolgGMU; 2013. Russian.

10. Мухамадеев И.Г. Психодиагностические технологии обучения как средства повышения качества высшего профессионального образования. Материалы Международной научно-практической конференции «Республика Казахстан в международном образовательном пространстве: проблемы и перспективы». Казахстан, 2011. С. 422–424 / Muhamadeev IG. Psihodiagnosticheskie tekhnologii obucheniya kak sredstva povysheniya kachestva vysshego professional'nogo obrazovaniya. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Respublika Kazakhstan v mezhdunarodnom obrazovatel'nom prostranstve: problemy i perspektivy» [Psychodiagnostic teaching technologies as a means of improving the quality of higher professional education. Materials of the International scientific-practical conference "The Republic of Kazakhstan in the international educational space: problems and prospects"]. Kazakhstan; 2011. Russian.

11. Петрова М.М., Каскаева Д.С., Пилюгина М.С., Пронина Е.А., Данилова Л.К. Социальный контроль качества образования в медицинском вузе // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 5. С. 106–110 / Petrova MM, Kaskaeva DS, Pilyugina MS, Pronina EA, Danilova LK. Social'nyj kontrol' kachestva obrazovaniya v medicinskom vuze [Social control of the quality of education in a medical university]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2014;5:106–10. Russian.

12. Пешкова Г.П., Кирушин В.А. Воспитательная работа часть единого образовательного процесса. В матер. науч-практ конф. «Современная система воспитания студента медицинского вуза: состояние и направления развития». ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Рязань: РИО РязГМУ, 2016. С. 127–131 / Peshkova GP, Kiryushin VA. Vospitatel'naya rabota chast' edinogo obrazovatel'nogo processa. V mater. nauch-prakt konf. «Sovremennaya sistema vospitaniya studenta medicinskogo vuza: sostoyanie i napravleniya razvitiya». GBOU VPO RyazGMU Minzdrava Rossii [Educational work is part of a single educational process. In mater. scientific-practical conf. "The modern system of education of a student of a medical university: the state and directions of development." GBOU VPO RyazGMU of the Ministry of Health of Russia]. Ryazan': RIO RyazGMU; 2016. Russian.

13. Рахманкина М.А., Камаева С.А., Царева О.А. Идеи гуманизма в воспитании будущего врача. В матер. науч-практ конф. «Современная система воспитания студента медицинского вуза: состояние и направления развития». ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Рязань: РИО РязГМУ, 2016. С. 34–36 / Rahmankina MA, Kamaeva SA, Careva OA. Idei gumanizma v vospitanii budushchego vracha. V mater. nauch-prakt konf. «Sovremennaya sistema vospitaniya studenta medicinskogo vuza: sostoyanie i napravleniya razvitiya». GBOU VPO RyazGMU Minzdrava Rossii [Ideas of humanism in the education of

the future doctor. In mater. scientific-practical conf. "The modern system of education of a student of a medical university: the state and directions of development." GBOU VPO RyazGMU of the Ministry of Health of Russia]. Ryazan': RIO RyazGMU; 2016. Russian.

14. Романцов М.Г., Храмцова Е.Г., Мельникова И.Ю. Формирование профессиональных компетенций и становление компетентного подхода при обучении в медицинском вузе // Высшее образование сегодня. 2015. № 7. С. 2–10 / Romancov MG, Hramcova EG, Mel'nikova IYU. Formirovanie professional'nyh kompetencij i stanovlenie kompetentnogo podhoda pri obuchenii v medicinskom vuze [Formation of professional competences and the formation of a competence-based approach when teaching in a medical university]. Vysshee obrazovanie segodnya. 2015;7:2–10. Russian.

15. Сергеева О.С. Влияние профессиональных мотивов студентов медицинских училищ на формирование социально ценностных ориентаций к получаемой профессии // Среднее профессиональное образование. 2007. № 3. С. 43–44 / Sergeeva OS. Vliyaniye professional'nyh motivov studentov medicinskih uchilishch na formirovanie social'no cennostnyh orientacij k poluchaemoy professii [The influence of professional motives of students of medical schools on the formation of social value orientations to the profession they receive]. Srednee professional'noe obrazovanie. 2007;3:43–4. Russian.

16. Таптыгина У.В., Мягкова Е.Г., Грицан А.И., Газенкамф А.А., Хинюкер В.В., Ермаков Е.И. Стандартизация преподавания практического навыка в медицинском вузе // Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61, № 4. Р. 257–260. DOI: 10.18821/02017563-2016-4-257-260 / Taptygina UV, Myagkova EG, Grican AI, Gazenkampf AA, Hinovker VV, Ermakov EI. Standartizaciya prepodavaniya prakticheskogo navyka v medicinskom vuze [Standardization of teaching practical skills in a medical university]. Anesteziology i reanimatologiya. 2016;61(4):257–60. DOI: 10.18821/02017563-2016-4-257-260. Russian.

17. Ушаков И.Б., Попов В.И., Петрова Т.Н., Есауленко И.Э. Изучение здоровья студентов как результат взаимодействия медико-биологических, экологических и социально-гигиенических факторов риска // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 4. С. 33–36 / Ushakov IB, Popov VI, Petrova TN, Esaulenko IE. Izucheniye zdorov'ya studentov kak rezul'tat vzaimodejstviya mediko-biologicheskikh, ekologicheskikh i social'no-gigienicheskikh faktorov riska [Studying the health of students as a result of the interaction of biomedical, environmental and socio-hygienic risk factors]. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2017;4:33–6. Russian.

18. Федорова М.А. Теория и методическое обеспечение формирования учебной самостоятельной деятельности студентов в вузе: дис. ...д-ра пед. наук. Орел, 2011. 39 с. / Fedorova M. A. Teoriya i metodicheskoe obespecheniye formirovaniya uchebnoj samostoyatel'noj deyatel'nosti studentov v vuze [Theory and methodological support of the formation of educational independent activity of students in the university] [dissertation]. Orel; 2011. Russian.

19. Хасанова А.А., Шур А.А., Шляпников Д.М. Оценка изменения функций организма под влиянием условий профессиональной деятельности // Вестник Пермского университета. 2014. Вып. 2. С. 48–51 / Hasanova AA, Shur PZ, Shlyapnikov DM. Ocenka izmeneniya funkciy organizma pod vliyaniem uslovij professional'noj deyatel'nosti [Assessment of changes in body functions under the influence of conditions of professional activity]. Vestnik Permskogo universiteta. 2014;2:48–51. Russian.

20. Хурцилава О.Г., Мельцер А.В., Трегубова Е.С., Ерастова Н.В., Крюкова Т.В. Система подготовки специалистов медико-профилактического профиля: проблемы и пути решения // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 1(50). С. 6–12 / Hurcilava OG, Mel'cer AV, Tregubova ES, Erastova NV, Kryukova TV. Sistema podgotovki specialistov mediko-profilakticheskogo profilya: problemy i puti resheniya [The system of training specialists in the medical-preventive profile: problems and solutions]. Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina. 2014;1(50):6–12. Russian.

21. AMA CEO outlines Digital Challenges, Opportunities Facing Medicine // AMA Media Relations. <https://www.ama-assn.org/ama-ceo-outlines-digital-challenges> 01.06.2017 / AMA CEO outlines Digital Challenges, Opportunities Facing Medicine // AMA Media Relations. <https://www.ama-assn.org/ama-ceo-outlines-digital-challenges> 01.06.2017.

22. Brazeau C.M., Shanafelt T., Durning S.J. Distress among matriculating medical students relative to the general population // Acad

Med. 2014. Vol. 89. P. 1520–1525 / Brazeau CM, Shanafelt T, Durning SJ. Distress among matriculating medical students relative to the general population. Acad Med. 2014;89:1520-5.

23. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. Acad Med. 2006. Vol. 81. P. 354–373 / Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. Acad Med. 2006;81:354-73.

24. Global Human Capital Trends 2015// Deloitte Insights <https://www2.deloitte.com/insights/us/en/focus/human-capital-trends/2015.html> / Global Human Capital Trends 2015// Deloitte Insights <https://www2.deloitte.com/insights/us/en/focus/human-capital-trends/2015.html>

25. Orienting to Medicine: Scripting Professionalism, Hierarchy, and Social Difference at the Start of Medical School /Sienna R. Craig, Rebekah Scott, Kristy Blackwood /Springer Science+Business Media, LLC,

part of Springer Nature 2018 / Orienting to Medicine: Scripting Professionalism, Hierarchy, and Social Difference at the Start of Medical School /Sienna R. Craig, Rebekah Scott, Kristy Blackwood /Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018.

26. Reforming health service delivery and organization. Information technology // Working for health and growth: investing in the health workforce Report of the High-Level Commission on Health Employment and Economic Growth. WHO. 2016 / Reforming health service delivery and organization. Information technology. Working for health and growth: investing in the health workforce Report of the High-Level Commission on Health Employment and Economic Growth. WHO; 2016.

27. Yamada Y., Klugar M., Ivanova K. Psychological distress and academic self-perception among international medical students: the role of peer social support // BMC Med Educ. 2014. Vol. 14. P. 256 / Yamada Y, Klugar M, Ivanova K. Psychological distress and academic self-perception among international medical students: the role of peer social support. BMC Med Educ. 2014;14:256.

Библиографическая ссылка:

Фомина А.В., Есимханова А. Медико-социальные аспекты формирования профессиональной мотивации студентов в процессе обучения в медицинском вузе (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 59–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-59-67.

Bibliographic reference:

Fomina AV, Yessimkhanova A. Mediko-sotsial'nye aspekty formirovaniya professional'noy motivatsii studentov v protsesse obucheniya v meditsinskom vuze (obzor literatury) [Medical and social aspects of students' professional motivation in training at a medical university (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:59-67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-59-67. Russian.

УДК: 615

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-68-73

**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЧАБРЕЦА (ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО)
(*THYMUS SERPYLLUM L.*, СЕМЕЙСТВО ЯСНОТКОВЫЕ – *LAMIACEAE*)
(Сообщение III)**

Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ^{***}, Г.Д. СУХИХ^{**}, В.В. ПЛАТОНОВ^{***}, В.А. ДУНАЕВ^{*}, М.В. ВОЛОЧАЕВА^{**}

^{*}Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

^{**}ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ул. Опарина, д.4, г. Москва, 117198, Россия

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

^{****}АНО «ФАРМА 2030», рабочий поселок Шаховская, деревня Судислово, дом 2б часть 2, помещение 2, Московская область, 143700, Россия

Аннотация. Цель исследования – уточнение состава органических веществ чабреца на основе хромато-масс-спектрометрии, определение, структуры соединений с учетом их масс-спектров, в этанольном экстракте травы чабреца. **Материалы и методы исследования.** Химический состав и этанольного экстракта тимьяна (чабреца) был изучен методом хромато-масс-спектрометрии при следующих условиях: использовался газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11. Приведены **результаты исследования** химического состава экстракта, полученного после предварительной исчерпывающей экстракции травы чабреца н-гексаном, хлороформом – этанолом. Хромато-масс-спектрометрия позволила идентифицировать в этанольном экстракте 150 индивидуальных соединений, для которых получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчёт структурно-группового состава экстракта. Количественное содержание групп соединений экстракта следующее (масс. %): углеводороды – 16,31, карбоновые кислоты – 14,91, фуран и пиранпроизводные – 13,29, фенолы – 13,20, азот- и серосодержащие соединения – 12,69, стероиды – 11,20 спирты – 6,78, сложные эфиры – 5,16, альдегиды – 1,12, кетоны – 0,94, гликозиды – 0,78. В пределах каждой группы соединений отмечаются значительные вариации в строении их молекул, а именно, структуре углеродного скелета, природе количественном содержании функциональных групп, наличии двойных и тройных связей в углеводородных цепях и скелете молекул, что, в целом определяет направленность фармакологического действия этанольного экстракта. Особенно следует учесть роль полиненасыщенных жирных карбоновых кислот, углеводов, в том числе, терпенов, азуленов, фуран, пиран, азот- и серосодержащих соединений, фенолов, стероидов, сложных эфиров, спиртов. Также, важным является наличие в экстракте, хотя и в небольшом количестве, альдегидов, кетонов и гликозидов.

Ключевые слова: чабрец, экстракция, этанольный экстракт, масс-спектрометрия.

**CHEMICAL COMPOSITION OF ETHANOL EXTRACT OF THYME HERB
(*THYMUS SERPYLLUM L.*, FAMILY CLEAR - *LAMIACEAE*)
(Report III)**

B.G. VALENTINOV^{***}, G.D. SUKHICH^{**}, V.V. PLATONOV^{***}, V.A. DUNAIEV^{*}, M.V. VOLOCHAEVA^{**}

^{*}Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

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

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

Abstract. The aim of the study is to clarify the composition of organic substances of thyme based on gas chromatography-mass spectrometry, determine the structure of compounds, taking into account their mass spectra, in an ethanol extract of thyme herb. **Materials and research methods.** The chemical composition and ethanol extract of thyme (thyme) was studied by gas chromatography-mass spectrometry under the following conditions: a GC-2010 gas chromatograph connected to a GCMS-TQ-8030 triple quadrupole mass spectrometer controlled by the GCMS software was used Solution 4.11. The results of the study of the chemical composition of the extract obtained after preliminary exhaustive extraction of thyme herb with n-hexane, chloroform – ethanol are presented. Chromato-mass spectrometry made it possible to identify 150 individual compounds in the ethanol extract, for which mass spectra and structural formulas were obtained, and the structural-group composition of the extract was calculated. The quantitative content of groups of extract compounds is as follows (wt%): hydrocarbons – 16.31, carboxylic acids – 14.91, furan and pyran derivatives – 13.29, phenols – 13.20, nitrogen and sulfur-containing compounds – 12.69, sterols – 11.20 spira – 6.78, esters – 5.16, aldehydes – 1.12, ketones – 0.94, glycosides – 0.78. Within each group of compounds, there are significant variations in the structure of their molecules, namely, the structure of the carbon skeleton, the nature of the quantitative content of functional groups, the presence of double and triple bonds in hydrocarbon chains and the skeleton of molecules, which, in general, determines the direction of the pharmacological logical action of ethanol extract. Especially it is necessary to take into account the role of polyunsaturated fatty carboxylic acids, hydrocarbons, including terpenes, azulenes, furan, pyran, nitrogen- and sulfur-containing compounds, phenols, sterols, esters, alcohols. Also, the presence in the extract, albeit in small amounts, of aldehydes, ketones and glycosides is also important.

Keywords: thyme, extraction, ethanol extract, mass spectrometry.

Введение. Применение чабреца (Тимьяна ползучего) в медицинской практике и в кулинарии издавна – обусловлена необходимостью изучения его химического состава разными методами, в том числе высокотехнологичными методами [1-4]. Была дана аналитическая характеристика пектиновых веществ чабреца [5], изучено влияние его водного экстракта на активность трипсина [6,7], исследовался состав эфирных масел чабреца [8], установлена его безопасность и специфическая активность [9,10]. Изучена окислительная активность, отхаркивающий и противовоспалительный эффект в клинической практике [11-13,19].

В траве чабреца присутствуют дубильные вещества, флавоноиды, комеди, горечи, урсоловая и олеаноловая кислоты, соли кальция (Ca), калия (K), магния (Mg), железо (Fe), витамин С, каротин.

Фармакологические эффекты чабреца связывают с эфирными маслами, содержащими тимол (до 30%). Препараты тимьяна кроме отхаркивающих и секретолитических свойств, обладают спазмолитическими свойствами, кровоостанавливающим, седативным действием, мочегонным, болеутоляющим, бронхолитическим, противосудорожным, противоглистным эффектами. Тимол и карвакрол обеспечивают лечебный эффект при воспалительных процессах, резистентности к антибиотикам [1-7]. Листья тимьяна, как пряность применяется в кулинарии, консервной и ликероводочной промышленности [8,14-18].

Цель исследования – уточнение состава органических веществ чабреца на основе хромато-масс-спектрометрии, определение, структуры соединений с учетом их масс-спектров, в этанольном экстракте травы чабреца, перспективные по использованию в фармакологии и медицинской практике.

Материалы и методы исследования. Веточки тимьяна собирают во время полного цветения, без корней, высушивают на открытом воздухе в тени, слоем 5-7 см на бумаге или ткани, перемешивают, обмолачивают и просеивают. Хранят в сухом проветриваемом помещении до 2-х лет.

Высушенные облиственные веточки травы чабреца (тимьяна) размолотили в лабораторной шаровой мельнице, порошок просеяли, затем определенную массу порошка подвергли ступенчатой исчерпывающей экстракции в аппарате Сокслета при температурах кипения н-гексана и хлороформа. Процесс экстракции заканчивали при достижении показателя коэффициента преломления для каждого экстрагента, равного C_{20} исходному значению, что составило 35-40 часов. После каждой ступени экстракции твердый остаток полностью освобождался от экстрагента в вакуумном сушильном шкафу, и только затем экстракцию проводили новым экстрагентом. В данном исследовании исходное лекарственное сырьё (тимьян) вначале экстрагировали н-гексаном, получив твердый остаток (I) затем остаток (I) – экстрагировали

хлороформом, получив твердый остаток (II), который экстрагировали этанолом, с массовой долей 95%. По окончании процесса экстракции этанолом, его отделили, применив вакуумный ротаторный испаритель. Окончательное освобождение от этанола осуществлялось в вакуум сушильном шкафу, с получением темно-зеленого маслянистого вязкого препарата, который после охлаждения до постоянной массы взвесили для определения его выхода (масс. % от исходной массы лекарственного сырья – тимьяна).

Хромато-масс-спектрометрия осуществлялась на газовом хроматографе GC-2010, соединенным с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 с программным обеспечением (ПО) GCMS Solution 4.11.

Хроматография при вводе пробы с делением потока (1:10), колонки ZB-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температуры инжектора 280 °С, (газ-носитель – гелий), со скоростью газа 29 мл/мин.

Аналитические сигналы изучали при температуре переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, электронной ионизации (ЭИ), в диапазоне регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма этанольного экстракта приведена на рис. 1.

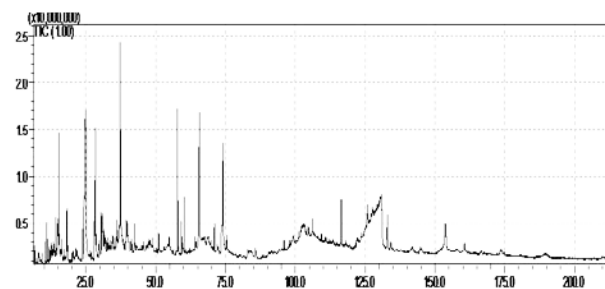


Рис. 1. Хроматограмма

Перечень соединений идентифицированных в этанольном экстракте тимьяна (чабреца), их количественное содержание приведены в табл. 1, данные которой были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Следует отметить на большое разнообразие структурных форм соединений, присутствующих в этанольном экстракте. В составе углеводородные фракции (масс. % от фракции) – 15,70 – н-алкинов (C_{25} , C_{27} , C_{30} , C_{44} , C_{54}), отдельные из которых в качестве заместителя содержат – иод (I); 27,59 – изоалканов (C_7 , C_{25} , C_{27}); 1,04 – терпенов (*O-Ocymen*, β -*Ocymen*, (+)-*4-Caren*); 15,45 – алкинов (C_{18} , C_{19} , C_{20}); 4,97 – алкенов (C_{12} , C_{20}); 4,48 – аренов и 30,77 – циклоалканов, типа: *Bicyclo[2.2.1]heptan*, *2-cyclopropyliden-1,7,7-trimethyl, 1.6-Cyclodien*, *1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl), -[S-(E,E); syn-Tricyclo [5.1.0.0.(2,4)oct-5-ene, 3,3,5,6,8,8-hexamethyl* и др. Особое значение для формирования фармакологической деятельности экстракта имеют – алкины, алкены, терпены.

Таблица

Продолжение таблицы

Список соединений

1	6.638	0,34	2-Furanmethanol
2	7.359	0,09	But-1-ene-3-yne, 1-ethoxy-
3	8.032	0,41	Ethoxy(dimethyl)isopropylsilane
4	9.259	0,15	6-Oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3-one
5	10.296	0,18	2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-
6	10.931	0,25	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one
7	11.153	0,22	3,6-Nonadien-1-ol, (E,Z)-
8	11.732	0,11	3-Oxatricyclo[4.1.1.0(2,4)]octane, 2,7,7-trimethyl-
9	12.123	0,07	2H-Pyran-2,6(3H)-dione
10	12.459	0,07	p-Cymene
11	12.601	0,18	Borazine, 2,4-dimethyl-
12	12.873	0,05	(1S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene
13	13.254	0,07	beta.-Ocimene
14	13.369	0,03	Toluene
15	13.594	0,27	L-Glutamine, N2-[(phenylmethoxy)carbonyl]-
16	14.215	0,19	2-Furanmethanol, 5-ethenyltetrahydro-.alpha.,.alpha.,5-trimethyl-, cis-
17	14.641	0,03	(+)-4-Carene
18	14.791	0,17	trans-Linalool oxide (furanoid)
19	14.949	0,32	Bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid isobutyl-amide
20	15.017	0,27	Phenol, 2-methoxy-
21	15.140	0,23	3,8,11-Trioxatetracyclo[4.4.1.0(2,4).0(7,9)]undecane, (1.alpha.,.2.alpha.,.4.alpha.,.6.alpha.,.7.beta.,.9.beta.)-
22	15.396	0,79	1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-
23	15.541	0,14	Butanoic acid, 3-hexenyl ester, (Z)-
24	15.910	0,08	1,2,4-Benzenetriol
25	16.395	0,2	1,4-Cyclohexadiene, 3-ethenyl-1,2-dimethyl-
26	17.273	0,21	2-Furoic acid, 3-methylbut-2-enyl ester
27	18.233	0,89	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-
28	18.412	0,25	2,4,5,6,7-Pentamethoxyheptanoic acid, methyl ester
29	20.118	0,11	Butanoic acid,4-hexen-1-yl ester
30	20.502	0,16	4H-Pyran-4-one, 3,5-dihydroxy-2-methyl-
31	21.464	0,25	Heptanediamide, N,N'-di-benzoyloxy-
32	21.783	0,14	Spiro (6,6-dimethyl-2,3-diazobicyclo [3.1.0] hex-2-ene-4,1'-cyclopropane)
33	23.803	0,43	2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (Z)-
34	24.350	1,47	Benzofuran, 2,3-dihydro-
35	24.845	7,35	Catechol
36	26.506	0,13	Cyclopentene,3-hexyl-
37	26.974	0,13	Hexane, 1-chloro-5-methyl-
38	27.431	0,07	Mevalonic lactone, trimethylsilyl
39	28.134	0,91	2-Methyl-benzaldoxime
40	28.352	1,72	2-Methoxy-4-vinylphenol
41	28.624	0,58	Thymol
42	29.763	0,57	Glutaric acid, 2,4,5-trifluorobenzyl heptyl ester
43	30.438	0,83	Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetate
44	30.831	1,89	Hydroquinone
45	31.403	0,34	4-Hexen-1-ol, 5-methyl-2-(1-methylethenyl)-, acetate
46	31.733	0,51	Neric acid
47	32.009	0,41	2,3-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ene, 7,7-dimethyl-5-phenyl-, (1.alpha.,.4.alpha.,.5.beta.)-
48	32.123	0,26	2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-2-(2-pentenyl)-, (Z)-
49	32.600	0,37	Cyclopentylphenylmethanol
50	32.915	0,38	gamma.-Murolene
51	33.170	0,27	Tricyclo[3.2.2.0]nonane-2-carboxylic acid
52	33.581	0,45	1-Hexadecyn-3-ol, 3,7,11,15-tetramethyl-
53	33.895	0,14	1,4-Dihydro-1-methylcinnolin-4-oxo-3-carboxylic acid
54	34.017	0,12	Spiro-10-(2,11-dioxabicyclo[4.4.1]undeca-3,5-diene)-2'-(oxirane), 1,3,7,7-tetramethyl-
55	34.275	0,26	2-Propen-1-ol, 3-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-
56	34.493	0,36	cis-p-mentha-1(7),8-dien-2-ol
57	34.594	0,35	trans-Isoeugenol
58	35.097	0,24	Bicyclo[2.2.1]heptane, 2-cyclopropylidene-1,7,7-trimethyl-
59	35.332	0,39	Coumarin, 3,4-dihydro-4,4,7-trimethyl-
60	35.850	0,41	2-(2-Bromopropionyl)phenylglyoxylic acid
61	36.043	0,2	2,6-Dimethyl-3,5,7-octatriene-2-ol, Z,Z-
62	36.194	0,58	Apocynin
63	36.403	0,25	Bicyclo[5.2.0]nonane, 2-methylene-4,8,8-trimethyl-4-vinyl-
64	36.617	0,3	1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [S-(E,E)]-

65	37.227	6,23	(3-Nitrophenyl) methanol, n-propyl ether
66	38.003	0,36	2-Butyn-1-one, 1-cyclohexyl-4,4-diethoxy-
67	38.270	0,56	1,6-Octadiene, 3-ethoxy-3,7-dimethyl-
68	38.838	0,18	Alloaromadendrene
69	39.398	0,89	5-tert-Butyl-4-hydroxyanisole
70	39.803	1,69	10,12-Tricosadienoic acid
71	41.217	0,27	p-Cymene-2,5-diol
72	41.544	0,13	Megastigmatrienone
73	42.371	0,55	syn-Tricyclo[5.1.0.0(2,4)]oct-5-ene, 3,3,5,6,8,8-hexamethyl-
74	43.294	0,21	Benzoic acid, 4-hydroxy-
75	45.018	0,1	Benzenepropanol, 4-hydroxy-3-methoxy-
76	45.596	0,17	gamma.-Elemene
77	46.645	0,13	(1R,7S,E)-7-Isopropyl-4,10-dimethylenecyclodec-5-enol
78	47.005	0,21	3-Cyclohexene-1-carboxaldehyde, 1,3,4-trimethyl-
79	47.548	0,31	cis,cis-7,10-Hexadecadienal
80	47.955	0,44	16-Heptadecen-2,5,8-trione
81	48.430	0,19	Phenol, 2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl)-
82	48.985	0,45	Cyclododecanol
83	49.835	0,08	Benzenepropanoic acid, 4-hydroxy-
84	50.439	0,09	(3E,10Z)-Oxacyclotrideca-3,10-diene-2,7-dione
85	51.001	0,45	2-(2-Methylpropenyl)cyclopropanecarboxylic acid, 2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester
86	52.920	0,18	4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol
87	53.817	0,7	Benzene, 1,1'-butylidenebis-
88	54.818	0,81	Pentadecanoic acid
89	56.313	0,12	1,3-Benzenediol, 5-pentadecyl-
90	57.822	1,52	3-Octadecyne
91	58.136	0,15	2-Hexadecene, 3,7,11,15-tetramethyl-, [R-[R*,R*-(E)]]-
92	59.218	0,31	7-Octadecyne, 2-methyl-
93	59.545	0,32	3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoic acid
94	60.184	0,59	9-Eicosyne
95	63.988	0,15	Dibutyl phthalate
96	64.406	0,19	Tricyclo[20.8.0.0(7,16)]triacontane, 1(22),7(16)-diepoxy-
97	64.617	0,15	(R)-(-)-14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol
98	65.609	4,11	n-Hexadecanoic acid
99	67.427	1,61	Acetamide, N-methyl-
100	68.806	1,38	Oleic Acid
101	69.763	0,6	3,5-Dimethyl-1-dimethylsilyloxycyclohexane
102	70.350	0,18	2-Cyclohexen-1-ol, 4-ethyl-1,4-dimethyl-
103	71.067	0,45	Phytol
104	72.034	0,33	Maltose
105	74.109	4,98	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-
106	76.285	0,01	Octadecanoic acid, 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl ester
107	78.556	0,19	D-Glucopyranose, 4,6-O-heptylidene-
108	80.246	0,21	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, phenylmethyl ester
109	81.396	0,12	2-Dodecen-1-yl(-)succinic anhydride
110	82.996	0,43	2-Dimethylaminoethyl benzylthiocarbamate
111	84.643	0,44	1,25-Dihydroxyvitamin D3, TMS derivative
112	85.701	0,38	cis-9-Hexadecenal
113	88.149	0,05	2-Tridecenal, (E)-
114	90.403	0,27	Octadecanoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-
115	91.634	0,18	n-Tridecanoic acid,methyl(tetramethylene)silyl ester
116	94.412	0,26	beta.-D-Mannofuranoside, farnesyl-
117	95.237	0,29	bis((2Z)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy(dimethyl)silane
118	95.947	0,21	Carbamic acid, 2-(dimethylamino)ethyl ester
119	96.323	0,17	7-Hexadecenal, (Z)-
120	97.952	0,77	n-Nonadecanol-1
121	99.171	1,67	Octadecanoic acid, 2,3-dihydroxypropyl ester
122	101.230	1,24	Triacontane, 1-iodo-
123	104.003	0,88	2H-Quinolizine-1-methanol, octahydro-
124	104.661	1,31	Silane, dimethyl(4-phenylphenoxy)ethoxy-
125	106.158	5,16	2-Methyltetracosane
126	108.057	1,02	Pentanoic acid, 1-ethenyl-1,5-dimethyl-4-hexenyl ester
127	110.736	0,86	Tridecanol, 2-ethyl-2-methyl-
128	112.300	0,39	alpha.-Tocospiro A
129	113.515	0,17	alpha.-Tocospiro B
130	116.466	0,85	Tetratetracontane
131	117.988	0,11	beta. Carotene
132	121.504	0,13	Tetrapentacontane
133	122.193	0,52	Pectolinarigenin
134	123.679	1,21	2-Methylhexacosane
135	125.895	2,13	Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-
136	127.590	4,47	Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate

Продолжение таблицы

137	130.607	8,22	2H,6H-Benzo[1,2-b:5,4-b']dipyran-6-one, 5-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-2,2-dimethyl-10-(3-methyl-2-butenyl)-
138	134.217	0,28	Vitamin E
139	141.847	0,49	6,7-Epoxyregn-4-ene-9,11,18-triol-3,20-dione, 11,18-di-acetate
140	144.893	0,45	I-Bromodocosane
141	153.714	2,05	gamma.-Sitosterol
142	160.585	0,34	Dotriacontane, 1-iodo-
143	166.501	0,2	Stigmasta-3,5-dien-7-one
144	167.672	0,1	9-Hexacosene
145	173.665	0,4	gamma.-Sitostenone
146	174.708	0,15	Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalate
147	180.711	0,09	Eicosyl isopropyl ether
148	189.288	0,75	2H,8H-Benzo[1,2-b:5,4-b']dipyran-2-one, 4-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-10-(3-methyl-2-butenyl)-
149	195.838	0,06	Olean-12-en-28-oic acid, 3-(acetyloxy)-, methyl ester, (3.beta.)-
150	210.104	0,21	Urs-12-en-28-oic acid, 3-hydroxy-, methyl ester, (3.beta.)-

Карбоновые кислоты на 11,66; 43,86 и 4,09 (масс. % от суммы кислот) представлены алкиновыми, алкеновыми и *Benzoic acid* соединениями, проявляющими высокую физиологическую активность, особенно в отношении злокачественных новообразований, ингибируя их развитие, останавливая процесс метастазирования, в конечном итоге разрушая раковую клетку. Данный процесс в значительной степени ингибируется наличием в экстракте различных циклапентапергидропроизводных фенантрена, флавоноидов (13,29%) и фенолов (13,20), (масс. % от экстракта), соответственно.

Соединения фурана представлены замещенными спиртовыми, альдегидными и кетонными группами: (2-Furanmethanol, 2-Furancarboxaldehyd, 5-methyl, 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)furan-3-one); пирана — кетонзамещенными гетероциклами: (4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl, 4H-Pyran-4-one, 3,5-dihydroxy-2-methyl), также присутствуют: Benzofuran, 2,3-dihydro; Coumarin, 3,4-dihydro, 4,4,7- trimethyl, которые представляют широкий спектр фармакологического действия: капилляроукрепляющие (P-витаминное), кардиотропное, спазмолитическое, гипотензивное, желчегонное, гепато-защитное, кровоостанавливающее, мочегонное, противовоспалительное; кумарины — фотосенсибилизирующее, спазмолитическое, противоопухолевое, вероятно, связанное с их антиоксидантной активностью. Полагают, что именно сумма действующих начал (флавоноиды, кумарины, полифенолы) оказывают более надёжный цитозащитный эффект, нежели отдельные вещества, сильнее ингибируют пероксидное окисление липидов (ПОЛ) и другие свободнорадикальные реакции.

В этом отношении весьма выражена роль фенолов, идентифицированных в экстракте, особенно: Cotechol, 2-methoxy-4-vinylphenol, Hydroguinon, trans-Jsoeugenol, на которые приходится: 56,19; 13,15; 14,45 и 2,68 (масс. % от суммы фенолов), соответственно, проявляющие противомикробное, антиоксидантное

(мембраностабилизирующее, цитозащитное), вяжущее действие.

Соединения фенолов способны сорбироваться компонентами цитоплазматической мембраны бактерий, образуя прочные водородные связи с белками повреждая мембрану, в частности повышая её проницаемость для ионов, прежде всего калия и важных метаболитов, теряемых клеткой, а также воды, поступающей извне и способствуя лизису. Антиоксидантное (мембраностабилизирующее, цитозащитное) действие фенольных соединений объясняется их более высокой, чем у других действующих начало, противорадикальной активностью, обусловленной легкостью образования высокореакционной редоксипары типа хинон-гидрохинон, вступающей в окислительно-восстановительные реакции со свободными радикалами — различными агрессивными метаболитами. Свободные радикалы способны необратимо повреждать мембраны клеток и внутриклеточных оргanelл, нуклеиновые кислоты, белки. Реакции свободнорадикального окисления принимает участие в процессах старения, злокачественного перерождения клеток, играют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, хронических воспалительных заболеваний и т.п. Растительные антиоксиданты (фенолы, флавоноиды, ксантоны) выступают совместно с защитной антиоксидантной системой организма, питание облегчая ее задачу «гашения» свободных радикалов, наиболее характерную реакцию ПОЛ.

Стерины — производные циклопентапергидрофенантрена и терпенов представлены большим набором соединений, среди которых доминируют Cholest-5-en-3-ol(3.β.),-carbonochloridat — 43,52, γ-Sitosterol — 19,96, Apocynin — 5.65, Pectolinarigenin — 5,06, γ-Sitostenon — 3,89; α-Tocospiro A — 3,80 и Vitamin E — 2,73 (масс. % от суммы стерина), соответственно. Также присутствуют: β-Caroten, Stigmasta-3,5-dien-7-on, Megastigmatrienon, γ-Muurolen, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, olean-12-en-28-oic acid, 3-(acetoxy)-, methyl ester, Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalette и др. Данные соединения обладают выраженным или уникальными фармакологическими свойствами разных лекарственных растений. Стероидное ядро присутствует в половых и надпочечниковых гормонах, желчных кислот, холестерине у человека и животных. Стероиды участвуют в построении внутренних мембран клеток, проявляют кардиотоническое, стимулирующее и адаптогенное действие, повышают умственную и физическую работоспособность, улучшают функции эндокринных желез, стимулируют иммунитет, пищеварительные функции. Многие стеролы растений, например: β-Sitosterol γ-Sitosterol, Megastigmatrienon и другие имеют структурное сходство с холестерином и способны влиять на его обмен в организме человека. β-Caroten — тетра-терпен обеспечивает специфические функции палочек сетчатки,

от которой зависит восприятие фоновой освещенности и темновая адаптивность глаза; участвует в синтезе хондроитинсульфата – главного полисахарида хрящевой ткани, органической матрицы кости; в построении клеточных мембран и в трофики эпителия дыхательных путей, протоков различных желез (семенников, потовых, и др.), мочевыводящих путей; также проявляет бальзамирующий, ранозаживляющий, эпителизирующий эффект.

Гликозиды в составе этанольного экстракта травы чабреца представлены: *Maltose*, *D-Glucopyranose*, *4,6-O-heptyliden* и β -*D-Mannofuranoside*, *farnesyl*, имея связь со стероидами; они фармакологически очень активны в сочетании с последними. Состав этанольного экстракта травы чабреца (тимьяна) характеризуется достаточно высоким содержанием различных по структуре азот- и серосодержащих соединений – аминов (*L-Glutamin*, *N-2-[(phenylmethoxy)carbonyl]*; *2-Dimethylaminoethyl benzylthiocarbamate*; *Carbanic acid*, *2-(dimethylamoni) ethyl ester*); амидов (*Bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic acid Isobutyl amid*; *Heptanediamide*, *N,N'-dibenzoyloxy*; *Acetamid*, *N-methyl*; *diaz* (*Spiro(6,6-dimethyl-2,3-diazobicyclo [3.1.0] hex-2-ene-4,1'-cyclopropan)*; *2,3-Diazabicyclo [2.2.1] hept-2-ene*, *7,7-dimethyl-5-phenyl-(1.α., 4.α., 5.β.)*); нитро (*3-Nitrophenyl*)-*methanol*, *n-propylether*; хинолинов (*2H-Quinolizine-1-methanol*, *octahydro*); амизолов (*3-Tert-Butyl-4-hydroxyanisol*); альдоксимов (*2-Methyl-benzaloxim*), что можно объяснить широким выбором азот- и серосодержащих исходных соединений, участвующих в биохимических реакциях, сформировавших вещественный состав изученного лекарственного растения.

Наличие в составе этанольного экстракта чабреца (тимьяна) углеводов содержащих в углеводородной цепи двойные и тройные связи, терпенов, циклоалканов, ненасыщенных жирных карбоновых кислот, фенолов, стероидов, гликозидов, азот- и серосодержащих соединений, альдегидов (*cis*, *cis* – *7,10-Hexadecadienal*, *cis-9-Hexadecenal*, *2-Tridecanal*, (*E*), *7-Hexadecanal*, (*Z*); кетонов, сложных эфиров, образованных кислотами (*Acetic*, *Butanoic*, *2-Furoilic Mevalonic*, *Glutaric*, *Octadecanoic*, *H-Tridecanoic acid*) и спиртов – могут использоваться, например, в лечении онкологических заболеваний.

Выводы:

1. Впервые выполнено подробное исследование химического состава этанольного экстракта последовательной исчерпывающей экстракции травы чабреца (тимьяна) н-гексаном, хлороформом и этанолом. Использование хромато-масс-спектрометрии позволило идентифицировать в его составе 150 индивидуальных соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта.

2. Основу состава экстракта определяют углеводороды, карбоновые кислоты, фуран, пиран, азот- и

серосодержащие соединения, фенолы, стероиды, сложные эфиры и спирты, характеризующиеся большим разнообразием структурной организации их молекул, что является научным подходом к объяснению различных направлений фармакологического действия препаратов травы чабреца (тимьяна) в большом наборе заболеваний.

Литература / References

1. Булавин И.В. Морфолого-анатомическая и генетическая характеристика некоторых сортов чабреца из коллекции никитского ботанического сада // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2020. Т. 6 (72), № 4. С. 24–35 / Bulavin IV. Morfoloġo-anatomiġeskaġa i ġeneticheskaja ġarakteristika neġotoryh sortov ġhabreġa iz kolleġcii nikitskogo botaniġeskogo sada [Morphological-anatomical and genetic characteristics of some thyme varieties from the collection of the Nikitsky Botanical Garden]. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologija. Himija. 2020;6(72):24-35. Russian.
2. Бязиева Х.Г.В. Применение чабреца в народе и в медицине // Студенческий. 2021. № 22-1 (150). С. 80–81 / Bjazieva HGV. Primenenie ġhabreġa v narode i v medicine [The use of thyme in the people and in medicine]. Studenġeskij. 2021;22-1(150):80-1. Russian.
3. Валентинов Б.Г., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Платонов В.В., Дунаев В.А., Датиева Ф.С. Химический состав хлороформного экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего) (*Thymus serpyllum* L., семейство яснотковые – *Lamiaceae*) (сообщение II) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-1.pdf> (дата обращения: 08.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-1 / Valentinov BG, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Platonov VV, Dunaev VA, Datieva FS. Himicheskij sostav ġloroformnogo ġekstrakta travy ġhabreġa (tim'jana polzuchego) (*Thymus serpyllum* L., semejstvo ġasnokovyje – *Lamiaceoe*) (soobshhenie II) [Chemical composition of the chloroform extract of the herb of thyme (creeping thyme) (*thymus serpyllum* L., Family light - *Lamiaceoe*) (report II)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 08];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-1
4. Гагуева А.У., Курбанов А.М., Степанова Э.Ф. способ получения жидкого экстракта чабреца. Патент на изобретение RU 2684780 C1, 15.04.2019. Заявка № 2018119074 от 23.05.2018 / Gagueva AU, Kurbanov AM, Stepanova JEF. sposob poluchenija zhidkogo ġekstrakta ġhabreġa [method of obtaining liquid thyme extract]. Russian Federation Patent na izobretenie RU 2684780 C1, 15.04.2019. Zajavka № 2018119074 ot 23.05.2018. Russian.
5. Гагуева А.У., Степанова Э.Ф. Лекарственные препараты отхаркивающего действия. роль растительных источников в терапии кашля: изученность, ассортимент, востребованность // Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13, № 4. С. 23–31 / Gagueva AU, Stepanova JEF. Lekarstvennyje preparaty otkarkivajushhego dejstvija. rol' rastitel'nyh istoġnikov v terapii kašlja: izuġhennost', assortiment, vstrebovannost' [Expectorant drugs. the role of herbal sources in cough therapy: study, assortment, demand]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2018;13(4):23-31. Russian.
6. Григорян К.М., Саргсян М.П., Овсепян В.В. Микробиологическая безопасность и антибактериальная активность сушеной травы чабреца, произрастающей в Армении. В сборнике: Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений. Материалы Международной научно-практической конференции. Научный редактор В.С. Паштецкий. Ответственные редакторы Л.А. Радченко, Н.В. Невкрытая. 2019. С. 220–221 / Grigorjan KM, Sargsjan MP, Ovsepyan VV. Mikrobiologicheskaja bezopasnost' i antibakterial'naja aktivnost' sushennoj travy ġhabreġa, proizrastajushhej v Armenii [Microbiological safety and antibacterial activity of dried thyme grass growing in Armenia. In the collection: Scientific and innovative potential for the development of production, processing and application of essential oil and medicinal plants]. V sbornike: Nauchnyj i innovacionnyj potencial razvitija proizvodstva, pererabotki i primenenija ġefiromaslichnyh i lekarstvennyh rastenij. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Nauchnyj redaktor V.S. Pashtekij. Otvetstvennyje redaktory L.A. Radchenko, N.V. Nevkrytaja; 2019. Russian.
7. Ермолаев И.И., Еканина С.В. Сравнительная оценка количественного содержания тимола в жидких экстрактах, полученных из тимьяна обыкновенного травы и тимьяна ползучего (чабреца) травы // Известия ГТТУ. Медицина, фармация. 2021. № 2. С. 21–27 / Ermolaev II, Ekanina SV. Sravnitel'naja ocenka koliġhestvennogo soderġhanija

timola v zhidkikh jekstraktah, poluchennykh iz tim'jana obyknovennogo travy i tim'jana polzuchego (chabreca) travy [comparative assessment of the quantitative content of thymol in liquid extracts obtained from common thyme grass and creeping thyme (thyme) grass]. Izvestija GGTU. Medicina, farmacija. 2021;2:21-7. Russian.

8. Кароматов И.Д., Асадова Ш.И. Лекарственное растение чабрец обыкновенный // Биология и интегративная медицина. 2017. № 11. С. 168–178 / Karomatov ID, Asadova ShI. Lekarstvennoe rastenie chabrec obyknovennyj [Medicinal plant thyme ordinary]. Biologija i integrativnaja medicina. 2017;11:168-78. Russian.

9. Койшыманов Т.Т. Оптимизация внешних условий культивирования каллусов *Thymus serpyllum* L.-чабреца лекарственного. В сборнике: Фундаментальные и прикладные исследования: от теории к практике. Материалы II международной научно-практической конференции, приуроченной ко Дню российской науки. Воронежский экономико-правовой институт, Баткенский государственный университет, 2018. С. 220–222 / Kojshymanov TT. Optimizacija vnesnih uslovij kul'tivirovanija kallusov *Thymus serpyllum* L.-chabreca lekarstvennogo [Optimization of external conditions of cultivation of *Thymus serpyllum* L.-thyme medicinal. In the collection]. V sbornike: Fundamental'nye i prikladnye issledovanija: ot teorii k praktike. Materialy II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, priurochennoj ko Dnju rossijskoj nauki. Voronezhskij jekonomiko-pravovoj institut, Batkenskij gosudarstvennyj universitet; 2018. Russian.

10. Маскурова Ю.В., Лалиева З.В., Гайворонская Т.В., Рисованная О.Н. Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне психоэмоционального напряжения // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 146 / Maskurova JuV, Lalieva ZV, Gajvoronskaja TV, Risovannaja ON. Povyshenie jeffek-tivnosti lechenija vospalitel'nyh zabolevanij parodonta na fone psihojemocional'nogo naprjazhenija [Improving the effectiveness of treatment of inflammatory periodontal diseases against the background of psychoemotional stress]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2018;6:146. Russian.

11. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Волочаева М.В., Датиева Ф.С., Дунаев И.В. Адсорбционная жидкостная хроматография негексанового элюата этанольного экстракта зеленого грецкого ореха и его листьев (*Juglans Regia* L., семейство ореховые – Juglandaceae) (сообщение I) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №2. Публикация 5-3. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/3-3.pdf> (дата обращения: 13.04.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-3-3 / Platonov VV, Valentinov BG, Sukhikh GT, Dunaev VA, Volochaeva MV, Frankovich VE. Himicheskij sostav n-geksanovogo jekstrakta travy chabreca (tim'jana polzuchego) (*Thymus serpyllum* L., semejstvo jasnotkovye – Lamiaceae) (soobshhenie I) [Chemical composition of n-hexane extract of thyme herb (creeping thyme) (*Thymus serpyllum* L., family of clear-flowered lamiaceae) (message I)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Sep 10];5 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-5/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-2

12. Тарасова В.Н. Аналитическая характеристика пектиновых веществ травы чабреца. В сборнике: Поколение будущего: Взгляд молодых ученых - 2017. Сборник научных статей 6-й Международной молодежной научной конференции. В 4-х томах. Ответственный редактор А.А. Горохов. 2017. С. 119–121 / Tarasova VN. Analiticheskaja harakteristika pektinovyh veshhestv travy chabreca [Analytical characteristics of the pectin substances of thyme grass]. V sbornike: Pokolenie budushhego: Vzglyad molodyh uchenyh- 2017. Sbornik nauchnyh statej 6-j Mezhdunarodnoj molodezhnoj nauchnoj konferencii. V 4-h tomah. Otvetstvennyj redaktor AA. Gorohov; 2017. Russian.

13. Фурман Ю.В., Хвостовой В.В., Быканова А.М. Окислительная по активность экстрактов лекарственных трав // Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы. 2018. № 6 (25). С. 36–38 / Furman JuV, Hvostovoj VV, Bykanova AM.

Oksislitel'naja po aktivnost' jekstraktov lekarstvennyh trav [Oxidative activity of extracts of medicinal herbs]. Rossijskaja nauka i obrazovanie segodnja: problemy i perspektivy. 2018;6(25):36-8. Russian.

14. Хазиев Р.Ш., Гатиятуллина И.Р., Гумаров Р.Р., Елизарова Е.С. Новые подходы к стандартизации травы чабреца. В сборнике: Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием / Под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина, 2020. С. 127–129 / Haziev RSh, Gatijatullina IR, Gumarov RR, Elizarova ES. Novye podhody k standartizacii travy chabreca [New approaches to the standardization of thyme grass]. V sbornike: Novye dostizhenija v himii i himicheskoi tehnologii rastitel'nogo syr'ja. Materialy VIII Vserossijskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Pod red. NG. Bazarnovoj, VI. Markina; 2020. Russian.

15. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия хлороформного экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С. 200–203. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583 / Khadartsev AA, Platonov VV, Belozerova LI. Hromato-mass-spektrometrija hlороformnogo jekstrakta guminovykh kislot sapropelja azovskoj pojmy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshhenie) [Chromatography-mass spectrometry of chloroform extract of humic acids of sapropel of the Azov floodplain, Krasnodar Krai (brief report)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologii. 2017;2:200-3. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583. Russian.

16. Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Платонов В.В., Волочаева М.В., Дунаев В.А., Датиева Ф.С. Адсорбционная жидкостная хроматография хлороформного элюата этанольного экстракта зеленых грецких орехов+листья (*Juglans Regia* L., семейство ореховые – Juglandaceae) (сообщение III) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 93–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-93-96 / Khadartsev AA, Sukhikh GT, Platonov VV, Volochaeva MV, Dunaev VA, Datieva FS. Adsorbtsionnaya zhidkostnaya khromatografiya khlorоformnogo elyuata etanol'nogo ekstrakta zelenykh gretskikh orekhov+list'ya (*Juglans Regia* L., semeystvo orekhovye – Jugl-an-dacere) (soobshchenie III) [Adsorption liquid chromatography of the chloroform eluate of ethanol extract of green walnuts + leaves (*Juglans regia* L., family nut - juglandacere) (Report III)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:93-6. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-93-96. Russian.

17. Шербаков Д.М. Исследование состава эфирных масел чабреца. В сборнике: химия и химическая технология в XXI веке. Материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромбергера. Томск, 2020. С. 628–629 / Shherbakov DM. Issledovanie sostava jefirnyh masel chabreca. V sbornike: himija i himicheskaja tehnologija v XXI veke [Investigation of the composition of thyme essential oils. In the collection: chemistry and chemical technology in the XXI century]. Materialy XXI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii studentov i molodyh uchenyh imeni vydajushhihsja himikov LP. Kuljova i NM. Kizhnera, posvjashhennoj 110-letiju so dnja rozhdenija professora A.G. Stromberga. Tomsk; 2020. Russian.

18. Anonymous. thumi-herba (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herba/thumi-herba>) (англ). European Medicines Agency (17 September 2018) (Дата обращения 26 сентября 2019) / Anonymous. thumi-herba (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herba/thumi-herba>) (англ). European Medicines Agency (17 September 2018) (Data obrashhenija 26 sentjabrja 2019).

19. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Herba Thymi (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/js/2200e/28.html>). apps.who.int (Дата обращения 26 сентября 2019). / WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Herba Thymi (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/js/2200e/28.html>). apps.who.int (Data obrashhenija 26 sentjabrja 2019).

Библиографическая ссылка:

Валентинов Б.Г., Сухих Г.Д., Платонов В.В., Дунаев В.А., Волочаева М.В. Химический состав этанольного экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего) (*thymus serpyllum* L., семейство яснотковые – lamiaceae) (Сообщение III) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 68–73. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-68-73.

Bibliographic reference:

Valentinov BG, Sukhikh GD, Platonov VV, Dunaev VA, Volochaeva MV. Khimicheskij sostav etanol'nogo ekstrakta travy chabreca (tim'yana polzuchego) (*thymus serpyllum* L., semeystvo yasnotkovye – la-miaceae) (Soobshchenie III) [Chemical composition of ethanol extract of thyme herb (*thymusserpyllum*l, family clear - lamiaceae) (report III)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:68-73. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-68-73. Russian.

**ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ
В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

В.Г. СОЛОВЬЕВ, С.П. КАЛАШНИКОВА, Е.Г. НИКУЛИНА, Л.Г. НИКОНОВА, М.А. ГАГАРО, Д.С. БЕЛКИНА

*БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
ул. Мира, д. 40, г. Ханты-Мансийск, 628011, Россия*

Аннотация. Цель исследования. В эксперименте на белых крысах изучали состояние параметров свертывания крови в условиях хронической алкогольной интоксикации и длительного приема энергетического напитка. **Материалы и методы исследования.** Животные были разделены на три группы: контрольная, опытная (алкоголь), опытная (энергетик). В опытных группах с целью создания стабильного потребления энергетического напитка и алкоголя, животные получали в качестве единственного источника жидкости кофеин-содержащий напиток и 15% раствор этанола в течение 30 суток (классическая экспериментальная модель хронической интоксикации). Животные контрольной группы в качестве единственного источника жидкости получали обычную дистиллированную воду. **Результаты и их обсуждение.** Длительная хроническая интоксикация алкоголем приводила к выраженному потреблению тромбоцитов, увеличению концентрации растворимых фибринмономерных комплексов, значительным изменениям клоттинговых показателей: удлинению активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, компенсаторному выбросу фибриногена и антитромбина III в плазме крови опытной группы животных. Длительное употребление «энергетика» вызвало сходные результаты: наблюдалась тромбоцитопения, удлинение клоттинговых тестов, потребление антитромбина III. **Заключение.** Длительный прием алкоголя и энергетического напитка спровоцировал у лабораторных животных существенную активацию свертывания крови, сопровождающуюся тромбоцитопенией и гипокоагуляцией потребления.

Ключевые слова: свертывание крови, тромбоцитопения, активация гемостаза, алкоголь, энергетический напиток.

CHANGE OF BLOOD COAGULATION PARAMETERS UNDER CONDITIONS OF CHRONIC INTOXICATION

V.G. SOLOVYOV, S.P. KALASHNIKOVA, E.G. NIKULINA, L.G. NIKONOVA, M.A. GAGARO, D.S. BELKINA

*SBEI of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug–Ugra “Khanty-Mansiysk State Medical Academy”,
st. Mira, 40, Khanty-Mansiysk, 628011, Russia*

Abstract. The research purpose was to study the state of blood coagulation parameters under conditions of chronic alcohol intoxication and long-term intake of an energy drink in an experiment on white rats. **Materials and methods of research.** The animals were divided into three groups: control, experimental (alcohol), and experimental (energetic). In the experimental groups, in order to create a stable consumption of an energy drink and alcohol, animals received as the only source of liquid a caffeine-containing drink and a 15% ethanol solution for 30 days (a classic experimental model of chronic intoxication). Animals of the control group received ordinary distilled water as the only source of liquid. **Results and its discussion.** Long-term chronic alcohol intoxication led to a pronounced consumption of platelets, an increase in the concentration of soluble fibrin monomeric complexes, significant changes in clotting parameters: prolongation of the activated partial thromboplastin time, prothrombin time, compensatory release of fibrinogen and antithrombin III in the blood plasma of the experimental group of animals. Long-term use of “energetic” caused similar results: there was thrombocytopenia, prolongation of clotting tests, consumption of antithrombin III. **Conclusion.** Long-term intake of alcohol and energy drink provoked a significant activation of blood coagulation in laboratory animals, accompanied by thrombocytopenia and hypocoagulation of consumption.

Keywords: blood coagulation, thrombocytopenia, activation of hemostasis, alcohol, energy drink.

Актуальность. Злоупотребление алкоголем широко распространено во всем мире. В последние годы наблюдается увеличение потребления алкоголя среди подрастающего поколения. Считается, что возраст начала потребления алкоголя напрямую коррелирует с многочисленными отрицательными последствиями для здоровья [9].

Известно, что алкогольная интоксикация вызывает целый комплекс метаболических нарушений, обусловленных влиянием продуктов окисления этанола на внутриклеточный метаболизм, а значит, и весь организм в целом. В литературе широко обсуждается вопросы влияния хронической интоксикации

на состояние всех систем организма [4-7,14]. Безусловно, основное внимание уделяется гепатобилиарной системе, потому как печень является основным местом детоксикации и последующего выведения продуктов окисления этанола. Однако, несмотря на определенные достижения в области изучения патогенеза алкогольной интоксикации, сведения о влиянии длительного приема этанола на систему свертывания крови весьма противоречивы [10,12,15].

Кофеин-содержащие напитки (энергетики) имеют достаточно широкое распространение среди населения, особенно среди студентов. Данный интерес обусловлен, по всей вероятности, повышенными

умственными нагрузками во время сессии и потребностью приема веществ, стимулирующих нервную деятельность [2,13].

Энергетиками называют безалкогольные и слабоалкогольные газированные напитки, содержащие различные тонизирующие биологически активные вещества – преимущественно кофеин, а также экстракты гуараны, женьшеня, мате, аминокислоту таурин, алкалоиды какао, теобромин и теofilлин, а также витамины и углеводы. Способность большинства из этих веществ оказывать психостимулирующее действие является общепризнанным научным фактом, а вот об их влиянии на другие физиологические процессы существует весьма мало научных сведений и даже они являются зачастую довольно противоречивыми.

Цель исследования – изучить состояние параметров тромбоцитарного гемостаза, а также интенсивность сдвигов коагуляционного гемостаза, вызываемых длительным приемом кофеин содержащего напитка, а также в условиях хронической интоксикации алкоголем.

Материалы и методы исследования. В исследованиях в качестве экспериментальных животных использовались самцы нелинейных белых крыс 3-4-месячного возраста, весом 180-220 г. Число крыс в группах сравнения составляло 12.

Животные содержались на смешанном сбалансированном рационе с оптимальным соотношением белков, липидов и углеводов.

Животные были разделены на три группы: контрольная, опытная (энергетик), опытная (алкоголь).

В опытной группе (алкоголь) с целью моделирования длительной (хронической) алкогольной интоксикации использовали метод искусственной полидипсии, согласно которой животные получали 15% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 30 суток (классическая экспериментальная модель хронического алкоголизма: данная концентрация этанола является наиболее оптимальной, поскольку при минимальных затратах времени позволяет добиться добровольного потребления животными максимально больших доз алкоголя, при котором он эффективнее всего оказывает токсическое действие на функции органов и систем) [3].

В опытной группе (энергетик) с целью создания стабильного потребления данного кофеин-содержащего напитка, животные получали в качестве единственного источника жидкости энергетический напиток в течение 30 суток.

Животные контрольной группы в качестве единственного источника жидкости получали обычную дистиллированную воду.

Болезненные манипуляции производили, подвергая животных наркозу этоксиэтаном. Пробы крови брали в шприц из обнаженной овальным разрезом яремной вены. Кровь для коагулологических

исследований стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9, а также 0,125% забуференным раствором глутаральдегида (для исследования морфологии тромбоцитов). Отбор проб, их последующая обработка соответствовали требованиям, принятым для коагулологических исследований [1].

Условия эксперимента и забор крови у животных полностью соответствовал требованиям, изложенным в издании ВОЗ и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003.

Оценка плазменного гемостаза (АЧТВ – *активированное частичное тромбопластиновое время*; ПТВ – *протромбиновое время*; ТВ – *тромбиновое время*; АТ-III – *активность антитромбина-III*; ФГ – *содержание фибриногена*) осуществлялась согласно инструкциям к наборам фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул) на коагулографе «Реалит» (Россия). *Определение количества тромбоцитов (PLT)* осуществляли на гематологическом анализаторе «Dixion Гемалайт 1260» (Россия).

Результаты исследований, имеющие цифровое выражение, анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений. Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что алкоголь угнетает продукцию тромбоцитов, а также может являться причиной их ускоренной деструкции, что в свою очередь может обуславливать тромбоцитопению различной степени выраженности [8,10,15]. В нашем исследовании в плазме крови опытных животных (алкоголь) в ответ на хроническую интоксикацию произошло резкое уменьшение количества тромбоцитов на 28,3% (табл.). Развивалась характерная тромбоцитопения потребления.

Анализ параметров плазменного гемостаза показал, что у животных этой группы длительная алкогольная интоксикация вызывает выраженные изменения, характерные при патологиях, связанных с поражением печени и вероятностью развития хронического ДВС-синдрома. Следствием этого явилось повышение концентрации фибриногена (острофазный белок) и развитие гипокоагуляции. Дефицит факторов свертывания крови повлек за собой удлинение клоттинговых тестов: протромбинового времени (на 17%), активированного частичного тромбопластинового времени (на 15%). Об активации тромбогенеза свидетельствует рост содержания РФМК (на 37%), а также компенсаторный выброс антитромбина-III.

Оценка параметров гемостаза в норме и в условиях длительного приема энергетических напитков выявила следующие результаты (табл.).

В плазме крови опытных животных в ответ на длительный прием энергетического напитка развивалась тромбоцитопения потребления, сопровождающаяся увеличением активированных форм тромбоцитов

и, как следствие, увеличением концентрации в плазме крови больших и малых агрегатов тромбоцитов.

Таблица

Лабораторные показатели у животных в условиях хронической интоксикации

Показатели	Контрольные животные	Опытные животные	
		(алкоголь)	(энергетик)
Тр./PLT, 1×10^9 /л	816,2±23,7	585,4±15,3*	762,6±9,2*
АФ, %	42±2,3	51,3±3,0	66,5±3,5
АЧТВ/АРТТ, с	19,3±0,4	22,7±0,4*	25,02±0,44*
ПТВ/РТТ, с	31,0±0,7	36,3±0,6*	45,2±1,0*
РФМК/РФМС, мг%	8,4±0,5	13,2±0,5*	13,0±0,5*
АТ-III, %	83,8±2,7	92,5±2,1*	75,8±0,9*
ФГ/FG, г/л	5,5±0,2	8,3±0,1*	8,4±0,2*

Примечание: PLT – количество тромбоцитов, АФ – активированные формы, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТВ – протромбиновое время, ФГ – фибриноген, АТ-III – антитромбин III, РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы. Знаком * отмечены достоверно отличающиеся показатели ($p < 0,05$) по сравнению с показателями группы контрольных животных

Данные научных исследований о влиянии энергетических напитков на организм свидетельствуют о негативном влиянии на все физиологические процессы и в особенности на работу ЦНС [2, 11], однако полученные нами результаты позволяют утверждать, что длительный прием «энергетика» может провоцировать также ускорение непрерывно протекающего свертывания крови с выраженным состоянием гипокоагуляции. Так, в плазме крови лабораторных животных произошли существенные изменения, характерные для хронического ДВС-синдрома, а именно – удлинение клоттинговых тестов: АЧТВ на 23%, ПТВ на 31,5% и, как следствие, потребление антитромбина. Увеличение концентрации фибриногена на 34,6%, вероятно, может быть связано с его компенсаторным выбросом в ответ на развивающуюся гипокоагуляцию.

Об активации тромбогенеза свидетельствует также рост содержания РФМК, концентрация которых в плазме крови опытных животных увеличилась более чем в полтора раза.

Заключение. Длительный прием алкоголя и энергетического напитка вызывает у экспериментальных животных активацию свертывания крови, что проявляется приростом маркеров взаимодействия «тромбин-фибриноген», тромбоцитопенией и гипокоагуляцией.

Литература / References

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Изд-во ТГУ, 1980. 310 с. / Baluda VP, Barkagan ZS, Gol'dberg ED. Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza [Laboratory methods for the study of the hemostasis system]. Tomsk: Izd-vo TGU; 1980. Russian.
2. Иванникова И.Д., Мелихова Е.П., Либица И.И. Оценка влияния энергетических напитков на уровень умственной работоспособности студентов // Молодежный инновационный вестник. 2019. № 2(8). С. 356–357 / Ivannikova ID, Melikhova EP, Libitsa II. Otsenka vliyaniya energeticheskikh napitkov na uroven' umstvennoy

rabotosposobnosti studentov [Assessment of the influence of energy drinks on the level of mental performance of students]. Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik. 2019;2(8):356–7. Russian.

3. Кнышова Л.П., Пороцкий С.В., Яковлев А.Т., Мороквин Е.И., Тарасов А.С. Критерии достоверности воспроизведения экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016. № 4. С. 48–51 / Knyshova LP, Poroyskiy SV, Yakovlev AT, Morokovin EI, Tarasov AS. Kriterii dostovernosti vosproizvedeniya eksperimental'noy modeli khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii [Criteria for the reliability of reproduction of the experimental model of chronic alcohol intoxication]. Volgogradskiy nauchno-meditinskii zhurnal. 2016;4:48–51. Russian.

4. Лазько А.Е., Вовченко А.Ф. Гистохимические изменения ткани печени в условиях хронической алкогольной интоксикации // Естественные науки. Физиология. 2016. № 2(55). С. 50–54 / Laz'ko AE, Vovchenko AF. Gistokhimicheskie izmeneniya tkani pecheni v usloviyakh khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii [Histochemical changes in liver tissue under conditions of chronic alcohol intoxication]. Estestvennye nauki. Fiziologiya. 2016;2(55):50–4. Russian.

5. Лелевич С.В., Величко И.М., Лелевич В.В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. № 4. С. 375–380 / Lelevich SV, Velichko IM, Lelevich VV. Neyrokhimicheskie aspekty alkogol'noy intoksikatsii [Neurochemical aspects of alcohol intoxication]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017;4:375–80. Russian.

6. Лелевич В.В., Леднева И.О., Лелевич С.В. Метаболические эффекты хронической алкогольной интоксикации // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. № 3(15). С. 310–314 / Lelevich VV, Ledneva IO, Lelevich SV. Metabolicheskie efekty khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii [Metabolic effects of chronic alcohol intoxication]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017;3(15):310–4. Russian.

7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 174, №2. С. 4–28 / Lazebnik LB, Golovanova EV, Eremina EYu, Krivosheev AB, Sas EI, Tarasova LV, Trukhan DI, Khlynova OV, Tsyganova YuV. Alkogol'naya bolez'n' pecheni (ABP) u vzroslykh [Alcoholic liver disease (ALD) in adults]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020;174(2):4–28. Russian.

8. Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-4.pdf> (дата обращения 25.03.2016). DOI: 10.12737/18605 / Morozov VN, Gladkikh PG, Khadartseva KA. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvaniye krovi (obzor literatury) [Disseminated intravascular coagulation (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2016 [cited 2016 March 25];1 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-4.pdf>. DOI: 10.12737/18605.

9. Накохов Р.З., Губарева Е.А., Вчерашнюк С.П., Богданова Ю.А., Турова А.Ю. Влияние длительного употребления безалкогольных энергетических напитков на морфологию органов // Морфология. 2019. № 2. С. 210–211 / Nakokhov RZ, Gubareva EA, Vcherashnyuk SP, Bogdanova YuA, Turaya AYU. Vliyanie dlitel'nogo upotrebleniya bezalkogol'nykh energo-ticheskikh napitkov na morfologiyu organov [Effect of long-term use of non-alcoholic energy drinks on organ morphology]. Morfolo-giya. 2019;2:210–1. Russian.

10. Тарасова О.И., Огурцов П.П. Гематологические маски хронической алкогольной интоксикации // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. № 4. С. 24–30 / Tarasova OI, Ogurtsov PP. Gematologicheskie maski khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii [Hematological masks of chronic alcohol intoxication]. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya. 2017;4:24–30. Russian.

11. Тухватшин Р.Р., Арстанбеков М.М. Влияние энергетических напитков на экспериментальных животных в условиях барокамерной гипоксии // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2019. № 6. С. 98–100 / Tukhvatshin RR, Arstanbekov MM. Vliyanie energeticheskikh napitkov na eksperimental'nykh zhivotnykh v usloviyakh barokamernoy gipoksii [The effect of energy drinks on experimental

animals under pressure chamber hypoxia]. Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana. 2019;6:98-100. Russian.

12. Уткин С.И. Алкогольный делирий: особенности метаболизма и предикторы развития // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. № 7. С. 64–69 / Utkin SI. Alkol'nyy deliriy: osobennosti metabolizma i prediktory razvitiya [Alcoholic delirium: features of metabolism and predictors of development]. Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova. 2021;7:64-9. Russian.

13. Черниченко А.Д. Особенности влияния энергетических напитков на организм молодого человека // Вестник научных конференций. 2019. № 1-3(43). С. 118–120 / Chernichenko AD. Osobennosti vliyaniya energeticheskikh napitkov na organizm molodogo cheloveka

[Features of the influence of energy drinks on the body of a young person]. Vestnik nauchnykh konferentsiy. 2019;1-3(43):118-20. Russian.

14. Chayanupatkul M., Liangpunsakul S. Alcoholic hepatitis: A comprehensive review of pathogenesis and treatment // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20, N20. P. 6279–6286 / Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Alcoholic hepatitis: A comprehensive review of pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6279-86.

15. Harshe D.G., Thadasare H., Karia S.B. A Study of Patterns of Platelet Counts in Alcohol Withdrawal // Indian J Psychol Med. 2017. N 39(4). P. 441–444 / Harshe DG, Thadasare H, Karia SB. A Study of Patterns of Platelet Counts in Alcohol Withdrawal. Indian J Psychol Med. 2017;39(4):441-4.

Библиографическая ссылка:

Соловьев В.Г., Калашникова С.П., Никулина Е.Г., Никонова Л.Г., Гагаро М.А., Белкина Д.С. Изменение параметров свертывания крови в условиях хронической интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 74–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-74-77.

Bibliographic reference:

Solovyov VG, Kalashnikova SP, Nikulina EG, Nikonova LG, Gagaro MA, Belkina DS. Izmenenie parametrov svertyvaniya krovi v usloviyakh khronicheskoy intoksikatsii [Change of blood coagulation parameters under conditions of chronic intoxication]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:74-77. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-74-77. Russian.

МЕХАНИЗМ ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОГЕННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

И.Г. ДЖИОЕВ, Д.М. КОЧИЕВА, Д.Т. БЕРЕЗОВА, О.В. РЕМИЗОВ, А.А. АГАМИРЗАЕВ

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

Аннотация. Целью работы было выяснение механизмов, вызывающих изменение диуреза и основных процессов мочеобразования при эндогенной гиперпролактинемии. **Материалы и методы исследований.** Опыты ставили на 50-и половозрелых белых крысах Вистар, на которых вначале исследовали водовыделительную функцию почек, объёмную скорость почечного кровотока, содержание в крови креатинина и мочевины, а также мочевины и натрия, как осмотически активных веществ, создающих осмотическое давление в ткани почек и тем самым, регулирующего обратное всасывание воды. Рассчитывали спонтанный диурез, скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды. Затем на 40 крысах создавали модель эндогенной гиперпролактинемии путём ежедневного, течение 28-и дней, в/м введения галоперидола в дозе 0,2 мг/100 г. Опыты проводили на следующий день после однократного, одно-, двух, трёх- и четырёхнедельного введения нейролептика. **Результаты и их обсуждение.** Начиная с конца второй недели и до окончания экспериментов, отмечалось снижение спонтанного шестичасового диуреза, несмотря на то, что в конце третьей и четвертной недель введения галоперидола, отмечалось повышение клубочковой фильтрации, что было обусловлено ускорением объёмной скорости почечного кровотока. Причиной снижения диуреза является повышение канальцевой реабсорбции воды вследствие увеличения в слоях ткани почек осмотического давления, создаваемой повышенным содержанием мочевины и натрия. **Заключение.** Эндогенная гиперпролактинемия, создаваемая в/м введением крысам линии Вистар галоперидола в дозе 0,2 мг/100 г, способствует повышению осмотического давления в ткани почек, что усиливает канальцевую реабсорбцию воды и снижает спонтанный диурез.

Ключевые слова: диурез, эндогенная гиперпролактинемия, мочевина, натрий, почечный кровоток, осмотическое давление.

MECHANISM OF WATER RELEASE FUNCTION OF KIDNEYS ENDOGENIC HYPERPROLACTINEMIA IN EXPERIMENT

I.G. DZHIOEV, D.M. KOCHIEVA, D.T. BEREZOVA, O.V. REMIZOV, A.A. AGAMIRZAEV

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

Abstract. The research purpose was to reveal the mechanisms that cause changes in diuresis and the main processes of urine formation in endogenous hyperprolactinemia. **Materials and research methods.** The experiments were carried out on 50 sexually mature white Wistar rats. At the beginning, we studied the water-excretory function of the kidneys, the volumetric rate of renal blood flow, the content of creatinine and urea in the blood. Urea and sodium as osmotically active substances that create osmotic pressure in the kidney tissue and thereby regulate the reabsorption of water. Spontaneous diuresis, glomerular filtration rate and volume of tubular water reabsorption were calculated. Then, a model of endogenous hyperprolactinemia was created on 40 rats by daily, for 28 days, intramuscular administration of haloperidol at a dose of 0.2 mg / 100 g. The experiments were carried out the next day after a single, one-, two-, three-, and four-week administration of a neuroleptic. **Results and its discussion.** From the end of the second week until the end of the experiments, there was a decrease in spontaneous six-hour diuresis, despite the fact that at the end of the third and fourth weeks of haloperidol administration, an increase in glomerular filtration was noted, which was due to an acceleration of the volumetric renal blood flow rate. The reason for the decrease in urine output is an increase in tubular reabsorption of water due to an increase in osmotic pressure in the layers of kidney tissue, created by an increased content of urea and sodium. **Conclusion.** Endogenous hyperprolactinemia, created by intramuscular administration of haloperidol to Wistar rats at a dose of 0.2 mg / 100 g, increases osmotic pressure in the kidney tissue, which enhances tubular reabsorption of water and reduces spontaneous diuresis.

Keywords: diuresis, endogenous hyperprolactinemia, urea, sodium, renal blood flow, osmotic pressure.

Введение. Пролактин – полипептидный гормон, синтезируемый и секретируемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза, который путем воздействия на трансмембранный рецептор, вызывает стимуляцию пролиферации и дифференцировки клеток молочной железы, необходимых для лактации [11]. Размер пролактина неоднороден, но преобладающей формой как здоровых лиц, так и с гиперпролактинемией является мономерная (маленький пролактин, 23 кДа). Он также может быть димерным (большой пролактин, 45–60 кДа) или макро с молекулярной массой 150–170 кДа [10].

Гиперпролактинемия – наиболее распространенное эндокринное изменение в системе гипоталамус-гипофиз и имеет несколько этиологий, которые можно разделить на три категории: физиологические, фармакологические и системные заболевания. Наиболее распространенной причиной среди системных заболеваний является пролактинома, которая присутствует у 50% пациентов [12].

То, что пролактину приписывается большое число биологических процессов обусловлено тем, что к нему имеются рецепторы в различных тканях с несколькими внутриклеточными доменами, обеспечи-

вающими структурную основу, которая может сигнализировать несколькими киназами в разных местах. Поэтому активация этих сигнальных путей может вызывать такие различные клеточные реакции как инсулинорезистентность, метаболический синдром, модуляцию воспаления, эндотелиальную дисфункцию и ускоренное атеросклеротическое поражение сосудов [7].

Пролактин также описан как один из многочисленных медиаторов связи между нейроэндокринной и иммунной системой, а рецептор пролактина относится к суперсемейству цитокинов и широко представлен в иммунной системе, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и клетки тимуса [8]. На эндотелиальном уровне пролактин стимулирует адгезию мононуклеарных клеток к эндотелиальным клеткам в ответ на воспалительные цитокины, кроме того гиперпролактинемия связана с активностью при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия и рассеянный склероз [9]. Такое разнообразие действий пролактина и обуславливают актуальность его изучения.

Целью работы было выяснение ранее неизвестных механизмов, регулирующих водовыделительную функцию почек при эндогенной гиперпролактинемии.

Материалы и методы исследования. Для выяснения поставленной цели ставились опыты на 50-и половозрелых лабораторных крысах линии Вистар, примерно одного возраста, с весом от 170 до 220 г (190 ± 17 г). Вначале у всех крыс собирали мочу, а затем у десяти животных определили те же показатели, что и у опытных. Оставшимся 40 крысам для создания модели эндогенной гиперпролактинемии начали ежедневно (один раз в сутки) в течение 28-и дней в/м вводить нейролептика галоперидол в дозе 0,2 мг/100 г [1,6].

Мочу собирали в спонтанном состоянии, для чего крыс помещали на шесть часов в специальные мочесборники, в которых вся выделившаяся моча в чистом виде, не смешиваясь с каловыми массами, поступала в мерную ёмкость. Опыты проводили в спонтанном состоянии на следующий день после однократного введения галоперидола и в конце первой, второй, третьей и четвёртой недель.

В собранной моче и плазме крови, взятой в состоянии обезболивания внутривенным введением анестетика общего действия зоветила в дозе 0,1 мл/100г, определяли содержание эндогенного креатинина (метод Поппера) и мочевины (с тиокарбозидом) спектрофотометрически (*Unico 2800*, США), а натрия – *пламенной фотометрией* (ПАЖ-2) [2]. У опытных крыс после недельного введения галоперидола и сбора мочи, и далее после двух, трёх- и четырёхнедельного введения, инвазивным способом определяли объёмную скорость почечного кровотока (ультразвуковой флуометр *Transonic HT 313*, США),

затем изымались почки и разделяли по слоям, собирая отдельно образцы коркового вещества, мозгового вещества и почечного сосочка, которые затем делили на две части. Одни из которых гомогенизировали в специальном кварцевом гомогенизаторе, рассчитанном на небольшие объёмы, с дистиллированной водой в соотношении на 100 мг ткани 1 мл воды. Затем в этих пробах определяли уровня мочевины (поэтому расчёт содержания мочевины на 1 г влажного веса). Другие образцы ткани слоёв почек после взвешивания помещали в термостат, высушивали, растирали, заливали 0,75 н раствором азотной кислоты (для экстракции ионов) и в полученных пробах определяли содержание натрия (поэтому расчёт содержания натрия на 1 г сухого веса) [5]. Расчётными показателями были спонтанный диурез, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция воды, содержание процента воды в ткани слоёв почек.

Полученные результаты подвергались статистической обработке (программа «*GraphPad Prism 8.41*») с использованием параметрического метода сравнения средних величин, достоверность оценивалась по *t*-критерию Стьюдента.

Работа с животными, постановка на них опытов, выведение из них и последующая утилизация всегда проводились согласно приказами «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (МЗ РФ № 199н от 01. 04. 2016 г.) и «Ветеринарно-санитарные правила сбора, утилизации и уничтожения биологических отходов» (Минсельхоз РФ № 400 от 16. 08. 2007 г.).

Разрешение на проведении экспериментов на животных (в рамках запланированной кандидатской диссертации) было получено этическим комитетом Северо-Осетинской государственной медицинской академией 30 ноября 2017 года, протокол № 7.10.

Результаты и их обсуждение. Однократное введение крысам галоперидола со сбором мочи на следующий день не оказало никакого влияния на спонтанный диурез и основные процессы мочеобразования, и даже недельное введение нейролептика лишь только немного снизило диурез из-за усиления канальцевой реабсорбции воды, несмотря на незначительное ускорение клубочковой фильтрации (рис.). Продолжение введения галоперидола уже в конце второй недели вызвало статистически значимое снижение диуреза с контрольного значения в $0,17 \pm 0,012$ мл/час/100 г до $0,13 \pm 0,008$ мл/час/100 г ($p < 0,01$). В конце третьей и четвёртой недель спонтанный диурез оставался сниженным, близким к тому, что было ранее (рис.), несмотря на то, что одновременно статистически значимо повысилась скорость клубочковой фильтрации с $14,73 \pm 1,21$ мл/час/100 г до $19,03 \pm 1,52$ мл/час/100 г (в конце третьей недели, $p < 0,05$,) и до $20,06 \pm 1,74$ мл/час/100 г (в конце четвёртой недели, $p < 0,02$). Причиной снижения диуреза при

ускорении фильтрации было повышение канальцевой реабсорбции воды.

Снижение спонтанного диуреза за счёт усиления обратного всасывания воды, очевидно было связано с

повышением осмотического давления в почках, которое создают многие вещества, но мочевины и натрия среди них являются основными, поэтому мы и определяли их содержание.

Недельное введение крысам галоперидола вызвало лишь тенденцию к повышению содержания мочевины в гомогенате ткани слоёв почек, но в конце второй недели введения нейролептика изменения приобрели статистически значимые отличия, с повышением уровня мочевины в корковом веществе на

19,4% ($p < 0,05$), в мозговом на 27,2% ($p < 0,01$) и в почечном со- сокке на 29,6% ($p < 0,01$). Дальнейшее введение галоперидола особо не повысило содержание мочевины (табл.).

То есть введение галоперидола, начиная с конца второй недели вызвало повышение содержания мочевины в ткани почек и увеличение осмотического давления, способствующее усилению движения воды из канальцев в интерстиций, и тем самым снижая диурез.

Концентрационный градиент мочевины между канальцевой мочой и внеклеточной жидкостью возникает, во-первых, из-за реабсорбции натрия, анионов и воды, во-вторых, в собира- тельные трубки поступает моча с относительно высокой концен- трацией мочевины, которая просачивается в интерстиций мозгового вещества и образова- ния осмотического градиента, который способствует всасыва- нию свободной воды и образова- нию гипертонической мочи [3].

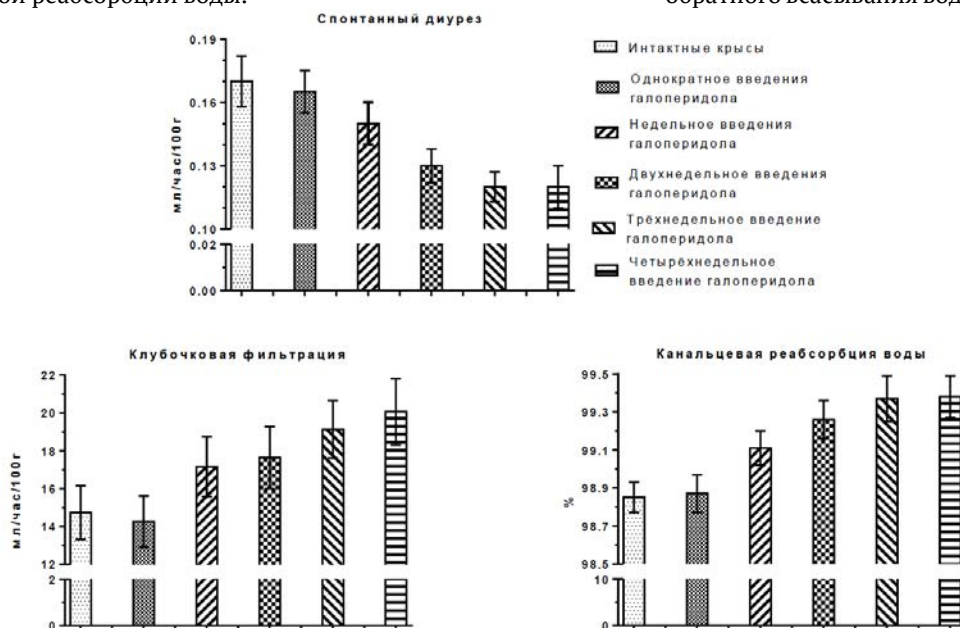


Рис. Спонтанный диурез, клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция воды после однократного и после одной, двух, трёх и четырёх недель введения галоперидола

Таблица

Содержание мочевины, натрия и воды в слоях почек после введения галоперидола

Исследуемые показате- ли	Стат. показ.	Мочевина (мкмоль/г влажной ткани)	Натрий (мкмоль/г сухой ткани)	Вода (%)
Интakтные крысы				
Корковое вещество	$M \pm m$	$28,45 \pm 1,48$	$24,48 \pm 1,38$	$75,84 \pm 0,38$
Мозговое вещество	$M \pm m$	$62,85 \pm 3,09$	$40,04 \pm 2,26$	$79,46 \pm 0,46$
Почечный сосочек	$M \pm m$	$180,75 \pm 7,15$	$94,96 \pm 6,27$	$85,77 \pm 0,52$
Недельное введение галоперидола				
Корковое вещество	$M \pm m$ p	$31,64 \pm 2,15^*$	$25,92 \pm 1,75^*$	$76,72 \pm 0,42^*$
Мозговое вещество	$M \pm m$ p	$67,25 \pm 4,36^*$	$44,18 \pm 3,05^*$	$80,12 \pm 0,39^*$
Почечный сосочек	$M \pm m$ p	$188,75 \pm 9,39^*$	$98,05 \pm 5,64^*$	$85,07 \pm 0,63^*$
Двухнедельное введение галоперидола				
Корковое вещество	$M \pm m$ p	$33,97 \pm 1,82$ $< 0,05$	$28,02 \pm 1,84^*$	$77,33 \pm 0,50$ $< 0,05$
Мозговое вещество	$M \pm m$ p	$79,94 \pm 4,65$ $< 0,01$	$47,27 \pm 3,64^*$	$80,87 \pm 0,42$ $< 0,05$
Почечный сосочек	$M \pm m$ p	$234,25 \pm 12,69$ $< 0,01$	$103,48 \pm 6,88^*$	$86,34 \pm 0,72^*$
Трёхнедельное введение галоперидола				
Корковое вещество	$M \pm m$ p	$35,42 \pm 1,94$ $< 0,01$	$30,65 \pm 2,63$ $< 0,05$	$77,82 \pm 0,54$ $< 0,02$
Мозговое вещество	$M \pm m$ p	$82,02 \pm 5,25$ $< 0,001$	$48,92 \pm 3,05$ $< 0,02$	$81,22 \pm 0,57$ $< 0,02$
Почечный сосочек	$M \pm m$ p	$241,66 \pm 15,08$ $< 0,001$	$108,25 \pm 7,12^*$	$87,69 \pm 0,63$ $< 0,05$
Четырёхнедельное введение галоперидола				
Корковое вещество	$M \pm m$ p	$36,04 \pm 2,16$ $< 0,01$	$32,07 \pm 2,43$ $< 0,02$	$77,90 \pm 0,53$ $< 0,01$
Мозговое вещество	$M \pm m$ p	$80,55 \pm 4,29$ $< 0,001$	$50,13 \pm 3,43$ $< 0,01$	$81,47 \pm 0,61$ $< 0,02$
Почечный сосочек	$M \pm m$ p	$238,55 \pm 18,60$ $< 0,001$	$112,46 \pm 8,18^*$	$87,82 \pm 0,59$ $< 0,05$

Примечание: p – статистически значимые отличия по отношению к данным интактных крыс;

* – отсутствие статистически значимых отличий

Конечно, повышение уровня мочевины в слоях почек могло быть обусловлено увеличением её содержания в крови. Проведённые исследования показали, что уровень мочевины в плазме крови крыс при завершении недельного введения галоперидола был $5,12 \pm 0,34$ ммоль/л, что было немногим больше контроля, равного $4,76 \pm 0,29$ ммоль/л. В двухнедельных опытах отличие стало значительней – $5,88 \pm 0,37$ ммоль/л и достоверной ($p < 0,05$). На 22-й день, после трёхнедельного введения галоперидола содержание мочевины стало $6,04 \pm 0,51$ ммоль/л, что было больше контроля на 26,8% ($p < 0,02$), и немногим больше стал уровень мочевины при завершении опытов – $6,12 \pm 0,49$ ммоль/л (на 28,6%, $p < 0,01$).

Таким образом, выявленное повышение содержания мочевины в плазме крови крыс после введения им галоперидола, очевидно способствует тому, что её уровень повышается и в слоях почек, создавая в них более высокое осмотическое давление, приводящее к усилению канальцевой реабсорбции и уменьшению спонтанного диуреза. Но, очевидно влияние на снижение диуреза мог оказать и антидиуретический гормон, от которого, в определённой степени, зависит содержание мочевины в интерстициальной ткани почки, её реабсорбция и экскреция [4].

В содержании натрия в слоях ткани почек после введения галоперидола также произошли аналогичные изменения, но в меньшей степени, чем мочевины и только в конце третьей недели они приобрели статистически значимое отличие в корковом и мозговом веществах, в почечном сосочке отмечалась только тенденция к повышению. Изменения с такой же интенсивностью сохранились и на четвёртой неделе (табл.). То есть введение крысам галоперидола способствует также повышению содержания натрия в слоях почек, увеличивая в них осмотическое давление и тем самым стимулируя канальцевую реабсорбцию воды и, соответственно снижение спонтанного диуреза.

Процент воды в слоях почек после недельного введения галоперидола оставался близким к контролю (табл.), а изменения, имеющие достоверное отличие ($p < 0,05$) в корковом ($75,84 \pm 0,38\%$ – контроль и $77,33 \pm 0,50\%$ – опыт) и мозговом ($79,46 \pm 0,46\%$ и $80,87 \pm 0,42\%$) веществах почек появились после двухнедельного введения галоперидола, а в трех- и четырёхнедельных исследованиях отмечались и в почечном сосочке (табл.).

Таким образом, ежедневное, в течение четырёх недель, в/м введение крысам галоперидола в дозе 0,2 мг/100 г способствует повышению в слоях ткани почек содержания осмотически активных веществ – мочевины и натрия. При этом уровень мочевины увеличивается во всех слоях почек после двух недель, сохраняясь увеличенным и в дальнейшем, а натрия – с третьей недели и только в корковом и мозговом веществах. Повышение этих веществ способствует увеличению осмолярности ткани почек, создаваемом, в

первую очередь, повышенным содержанием мочевины, что приведёт к усилению канальцевой реабсорбции воды из просвета в интерстиций (это подтверждает увеличение содержания воды в слоях почек), из которой она удаляется в общий кровоток и, соответственно происходит снижение диуреза.

Определение осмолярности ткани почек позволило объяснить одну из причин усиления канальцевой реабсорбции воды, но процесс всасывания воды является завершающим этапом мочеобразования, который начинается с фильтрации жидкости и растворённых в ней веществ в клубочках нефронов. И то, с какой скоростью будет прохождение фильтрата через клубочковые барьеры, скажется на количестве первичной мочи, а в дальнейшем может отразиться и на объёме конечной мочи. Поэтому, кроме определения скорости клубочковой фильтрации мы, для выяснения одного из возможных механизмов, способных оказать влияние на скорость фильтрации, определяли объёмную скорость почечного кровотока, которая у интактных крыс была $10,34 \pm 0,42$ мл/мин. Недельное введение галоперидола не оказало особого влияния на почечный кровоток ($10,86 \pm 0,52$ мл/мин). Не было изменений и после двух недель введения нейролептика ($11,15 \pm 0,69$ мл/мин). В то время как после трёх недель введения галоперидола произошло статистически значимое повышение этого показателя до $12,25 \pm 0,78$ мл/мин ($p < 0,05$), а при завершении экспериментов даже немногим более – $12,87 \pm 0,92$ мл/мин ($p < 0,02$). Если сопоставить эти результаты с данными скорости клубочковой фильтрации, то между ними можно отметить прямую зависимость. То есть повышение скорости клубочковой фильтрации в конце третьей и четвёртой недель введение галоперидола, очевидно было обусловлено увеличением объёмной скорости почечного кровотока.

Заключение. Ежедневное на протяжении четырёх недель в/м введение белым половозрелым лабораторным крысам линии Вистар галоперидола в дозе 0,2 мг/100 г для создания эндогенной гиперпролактинемии вызывает, начиная с конца второй недели и до окончания экспериментов, снижение спонтанного шестичасового диуреза даже несмотря на повышение скорости клубочковой фильтрации, обусловленной ускорением объёмной скорости почечного кровотока. Причиной снижения диуреза является повышение канальцевой реабсорбции воды вследствие увеличения в слоях ткани почек осмотического давления создаваемой увеличенным в них содержанием мочевины и натрия.

Литература / References

1. Джиоев И.Г., Кочиева Д.М., Хубулов И.Г., Ремизов О.В., Ваниев И.А. Функции почек при экспериментальной эндогенной гиперпролактинемии на фоне гиперкальциемии // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30909> / Dzhioev IG, Kochieva DM, Khubulov IG, Remizov OV, Vaniev IA. Funktsii pochk pri eksperimental'noy endogennoy giperpro-laktinonii na fone giperkal'tsiemii [Renal function in experimental endogenous hyperprolactinemia against the background of hypercalcemia]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021;3.

Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30909>

2. Камышников В.С. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований). М.: МЕДпресс-информ, 2017. 720 с. / Kamysnikov VS. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (metody i traktovka laboratornykh issledovaniy) [Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory research)]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. Russian.

3. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Холл Дж.Э. Лоросфера, 2018. 1328 с. / Meditsinskaya fiziologiya po Gaytonu i Kholllu. Kholll Dzh.E. Lo-gosfera [Medical physiology according to Guyton and Hall. Hall J.E. Lo-gosphere]; 2018. Russian.

4. Нормальная физиология / под ред. Б.И. Ткаченко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 688 с. / Normal'naya fiziologiya. pod red. B.I. Tkachenko [Normal physiolog-y. ed. B.I. Tkachenko]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian.

5. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. М.: Ленинград, 1979. 256 с. / Ryabov SI, Natochin YuV, Bondarenko BB. Diagnostika bolezney pochek [Diagnosis of kidney disease]. Moscow: Leningrad; 1979. Russian.

6. Таболова Л.С., Джиоев И.Г., Акоева Л.А., Гиреева Л.А. Влияние экспериментальной эндо – и экзогенной гиперпролактинемии на водовыделительную функцию почек // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11135> / Tabolova LS, Dzhioev IG, Akoeva LA, Gireeva LA. Vliyaniye eksperimental'noy endo – i ekzogennoy giperprolaktinemii na vodo-vydelitel'nyuyu funktsiyu pochek [Influence of experimental endo – and exogenous hyperprolactinemia on renal water excretory function]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2013;6. Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11135>

7. Berinder K., Nyström T., Höybye C., Hall K., Hulting A.L. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy // Pituitary. 2011. Vol. 14 (3). P. 199–207. DOI: 10.1007/s11102-010-0277-9 / Berinder K,

Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting A.L. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. Pituitary. 2011;14(3):199–207. DOI: 10.1007/s11102-010-0277-9.

8. Bernabeu I., Casanueva F.F. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? // Endocrine. 2013;44(2):273–4. DOI: 10.1007/s12020-013-9914-1 / Bernabeu I, Casanueva FF. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? Endocrine. 2013;44(2):273–4. DOI: 10.1007/s12020-013-9914-1.

9. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. Front Immunol. 2018. Vol. 9 (73). DOI: 10.3389/fimmu.2018.00073 / Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. Front Immunol. 2018;9(73). DOI: 10.3389/fimmu.2018.00073.

10. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A., Camacho-Arroyo I., Cerbon M. Prolactin function and putative expression in the brain // Endocrine. 2017. Vol. 57(2). P. 199–213. DOI: 10.1007/s12020-017-1346-x / Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbon M. Prolactin function and putative expression in the brain. Endocrine. 2017;57(2):199–213. DOI: 10.1007/s12020-017-1346-x.

11. Tzanakis N.D., Gregerson K.A. Prolactin actions // Journal of Molecular Endocrinology. 2013. Vol. 52 (1). P. 95–106. DOI: 10.1530/JME-13-0220 / Tzanakis ND, Gregerson KA. Prolactin actions. Journal of Molecular Endocrinology. 2013;52(1):95–106. DOI: 10.1530/JME-13-0220

12. Vilar L., Fleseriu M., Bronstein M.D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2014. Vol. 58(1). P. 9–22. DOI: 10.1590/0004-2730000003002 / Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2014;58(1):9–22. DOI: 10.1590/0004-2730000003002.

Библиографическая ссылка:

Джиоев И.Г., Кочиева Д.М., Берёзова Д.Т., Ремизов О.В., Агамирзаев А.А. Механизм водовыделительной функции почек при экспериментальной эндогенной гиперпролактинемии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 78–82. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-78-82.

Bibliographic reference:

Dzhioev IG, Kochieva DM, Berezova DT, Remizov OV, Agamirzaev AA. Mekhanizm vodovydritel'noy funktsii pochek pri eksperimental'noy endogennoy giperprolaktinemii [Mechanism of water release function of kidneys endogenic hyperprolactinemia in experiment]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:78–82. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-78-82. Russian.

УДК: 615.8: 616.248

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-83-91

ПРИМЕНЕНИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДИКИ

А.А. ЛОБАНОВ, И.А. ГРИШЕЧКИНА, С.В. АНДРОНОВ, А.Д. ФЕСЮН, А.П. РАЧИН, А.И. ПОПОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия*

Аннотация. Бронхиальная астма как нозологическая единица известна давно. Особую актуальность данное заболевание стало приобретать в последние десятилетия, в связи с ростом частоты симптомов в популяции, широкой распространённостью и смертностью. Несмотря на внедрение новых классов препаратов лечение бронхиальной астмы, до настоящего времени сохраняются проблемы контроля над течением заболевания. В курортологии накоплен огромный опыт лечения пациентов с использованием природных физических факторов, который может эффективно использоваться для терапии бронхиальной астмы. **Целью** статьи является обзор современных возможностей терапии пациентов с бронхиальной астмой с применением природных физических факторов в период санаторно-курортного лечения. Подробно описаны виды, используемой терапии, методики их практического применения, показания и противопоказания к направлению пациентов на санаторно-курортное лечение. Раскрыты основные механизмы действия используемых видов терапии на организм больного бронхиальной астмой, некоторые условия их применения. Даны рекомендации по персонализированному подходу к терапии заболевания с учётом требований современных клинических рекомендаций к определению, диагностике и терапии бронхиальной астмы. Санаторно-курортное лечение при бронхиальной астме определяется как немедикаментозное воздействие на течение заболевания, уменьшающее частоту и выраженность последующих обострений, а также удлиняющее продолжительность ремиссий. Его применение даёт, прежде всего, дополнительные возможности в терапии аллергического, неаллергического фенотипа бронхиальной астмы и фенотипа бронхиальной астмы с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма, климатотерапия, спелеотерапия, бальнеология, пелоиды, аргиллотерапия, парафин, озокерит, санаторно-курортное лечение.

HEALTH AND SPA TREATMENT IN BRONCHIAL ASTHMA: THE EFFICIENCY OF THE METHOD AND THE TECHNIQUES

A.A. LOBANOV, I.A. GRISHECHKINA, S.V. ANDRONOV, A.D. FESYUN, A.P. RACHIN, A.I. POPOV

*Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia*

Abstract: Bronchial asthma as a nosological unit has been known for a long time. This disease has become of particular relevance in recent decades due to the increase in the frequency of symptoms in the population, widespread prevalence and mortality. Despite the introduction of new classes of drugs for the treatment of asthma, the problems of control over the course of the disease still persist. In balneology, a vast experience has been accumulated in treating patients with the use of natural physical factors, which can be effectively used for BA therapy. **The research purpose** is to review the modern possibilities of therapy for patients with asthma using natural physical factors during the period of spa treatment. The types of therapy, methods of practical application, indications and contraindications for referring patients to spa treatment are described in detail. The main mechanisms of action of the used therapy on the organism of a patient with asthma are revealed, as well as some conditions for their application. Recommendations are given for a personalized approach to the treatment of the disease, taking into account the requirements of modern clinical guidelines for the definition, diagnosis and therapy of asthma. Sanatorium treatment for asthma is defined as a non-drug effect on the course of the disease, reducing the frequency and severity of subsequent exacerbations, as well as lengthening the duration of remission. Its application provides, first of all, additional opportunities in the treatment of allergic, non-allergic AD phenotype and AD phenotype with obesity.

Keywords: Bronchial asthma, climatotherapy, speleotherapy, balneology, peloids, argilotherapy, paraffin, ozokerite, spa treatment.

Введение. По определению текста рекомендаций «Глобальная инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative on Asthma, (GINA)) 2019 «Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [55].

БА является широко распространённым заболе-

ванием во всех возрастных группах, однако её распространённость является неоднородной, что связывается с не только с различным генетическим фоном в исследуемых популяциях, но и с разным набором внешне- и внутрисредовых факторов, в том числе и климатических, воздействующих на больного [13,25,26,52,56].

Типичными для БА признаками, характеризующими заболевание, является наличие в клинической картине обструкции бронхиального дерева, эозинофильного воспаления и сенсибилизации организма к

значимым аллергенам, хотя ни одно из этих проявлений само по себе не является патогномичным при диагностике болезни [14,26,51].

БА также характеризуется множественностью клинических проявлений, что обуславливает выделение фенотипов заболевания, имеющих разную клиническую картину. Известны аллергический, неаллергический фенотип заболевания, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей и БА с ожирением [26,56].

Основной задачей лечения БА является установление длительного контроля над заболеванием, который осуществляется с помощью выполнения следующих мероприятий: идентификации и элиминации факторов, усугубляющих симптомы и поддерживающие воспаление дыхательных путей; адекватного фармакологического лечения для устранения бронхоконстрикции, предотвращения и устранения воспаления дыхательных путей; достижения партнёрских отношений между пациентом и врачом; использования показателей *функции внешнего дыхания* (ФВД) как объективного отражения степени тяжести течения и мониторингования ответа на терапию [26].

Порядок направления пациентов в санаторно-курортные учреждения. В соответствии с Приказом Минздрава России от 28.09.2020 № 1029н пациенты, страдающие БА, направляются на санаторно-курортное лечение. За счёт немедикаментозного воздействия последнего возможно улучшить течение БА, снизить количество и тяжесть обострений, уменьшить лекарственную нагрузку на пациента [45] и годовые затраты на лечение заболевания, а также повысить социальную адаптацию, качество жизни и более раннее возвращение к труду [1,7,14,21].

Перечень нозологий для направления в санаторно-курортные организации определён тем же приказом и представлен ниже:

– J 45.0, J 45.1 БА аллергическая, неаллергическая, смешанная, лёгкого и среднетяжёлого течения, контролируемая и частично-контролируемая, при наличии дыхательной недостаточности не выше I степени (пациентов рекомендуется направлять на климатические и бальнеологические курорты с углекислыми, хлоридно-натриевыми водами).

– J 45.8 БА, гормонозависимая, контролируемая, при наличии дыхательной недостаточности не выше I степени (лечение проводится в санаторно-курортных организациях).

Программы курортного лечения составляются индивидуально по результатам клинического обследования [14]. Все методы, использующие в лечении природные физические факторы, легко комбинируются с диетой, психотерапией, физиотерапией, *лечебной физической культурой* (ЛФК), и методиками легочной реабилитации [41,45], а также сочетаются с базисной медикаментозной терапией БА. Оптимальная продолжительность санаторного лечения составляет

14-21 день (Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 05.05.2016 г. № 279 п.20).

Климатические курорты делятся на приморские (Ленинградская и Калининградская курортная зона, Крымские курорты, Черноморские побережье, Владивостокская курортная зона (Ейск-Ахтар), горные (Предгорье Северного склона Главного Кавказского Хребта, Белокуриха, Кисловодск Шиванда), лесные и равнинные (Предгорье Уральских гор, Южный Урал, Юматово, курорт Валдай, курорты, расположенные на среднерусской возвышенности). Пациенты направляются также на климатобальнеологические (Кисловодск, Сочи, Сухуми Чемал, Дарасун, Аршан), климатогрязевые (Анапа, Лермонтовский курорт, Светлогорск) и бальнеогрязевые курорты (Есентуки, Пятигорск, Талая, озера Шира) [4,14,64], при этом, предпочтение отдаётся местным, для пациента санаторно-курортным организациям [14].

Климатотерапия. Климатотерапия объединяет такие методы воздействия природных физических факторов как аэротерапии, аэрофитотерапии, гелиотерапии (солнечные ванны), талассотерапии (лечебные купания) и спелеотерапии – использования микроклимата пещер, соляных копей, гротов, шахт [14]. При проведении климатореабилитации у больных БА возможно ликвидировать нарушение вентиляции лёгких, в результате возникновения дис- и ателектазов, бронхиальную обструкцию, ослабление дыхательной мускулатуры, уменьшить проявления гиперреактивности бронхов, а также восстановить функциональное состояние организма в целом [31,45,46,69]. При этом многими исследователями подчёркивается положительное влияние на состояние больного повторного лечения на климатических курортах [7,69].

При проведении климатолечебных процедур у пациентов с БА в зависимости от сезона и места проведения лечения выработаны параметры, позволяющие назначать и проводить с минимальным риском либо определённые процедуры, либо полномасштабную реабилитацию [45,46,49]. Так, например на Южном берегу Крыма и на степных курортах республики климатические процедуры назначают при температуре воздуха в пределах 20-26°C, температуре воды в начале морских купаний не ниже 22°C, после адаптации – 20°C и уровне духоты не более 2 баллов [45,46]. На территории Москвы и Подмосковья, а также санаторно-курортного комплекса «Вулан» (г. Геленджик) разработан и внедрён в практическую работу санаториев автоматизированный медико-метеорологический комплекс, проводящий определение медицинского типа погоды на текущие и последующие двое суток с выделением наиболее биотропного для организма погодного фактора. Это также даёт возможность назначать климатолечебные процедуры с минимумом нежелательных явлений. Этот комплекс, прежде всего, позволяет предсказывать и проводить профилактику метеопатий [31].

Горный климат благоприятно сказывается на состоянии больных БА. Это связывается с тем, что по мере поднятия на высоту, в силу более сильной разрежённости воздуха снижается сопротивление дыхательных путей и парциальное давление кислорода в крови, в силу чего сначала учащается, а затем становится более глубоким дыхание. Отмечается также повышенное образование витамина *D*, что способствует укреплению иммунитета. В воздухе уменьшается количества клещей домашней пыли и пыльцы, что ведёт к подавлению провоспалительного иммунологического ответа при бронхиальной астме и способствует снижению уровня *Ig E* [49,63]. При нахождении детей на горных станциях в условиях горного климата в течение 1 месяца (4 недели) многими исследователями сообщалось об уменьшении у пациентов потребности в приёме ингаляционных глюкокортикостероидов, снижении вариабельности пиковой скорости выдоха в течение суток, уменьшении эозинофилии в сыворотке крови и уменьшении количества оксида азота в выдыхаемом воздухе [49,52,53,57,70]. Последний факт свидетельствует об уменьшении явлений оксидативного стресса в дыхательных путях пациентов с БА при поднятии на высоту.

Имеется связь аллергологического статуса пациента, сенсibilизации его организма к причинно-значимым аллергенам при atopической БА и течением заболевания, а также результатами лечения, которая должна учитываться при направлении на климатические курорты [14,49,71]. Серия медицинских обследований 168 крымчан в период 2011–2013 годах [6], находившихся в течение 21 дня на лечении в санаториях побережья Южного берега Крыма, выявила зависимость результатов их санаторно-курортного лечения от аэропаллинологических факторов региона. Другими словами, лечение на курорте в период пыления сосны приводило к достижению лучшего результата, чем в период цветения кипариса, амброзии и кедра, или в отсутствии пыления этих растений. Так, в частности, максимальный паллинологический риск в Ялте, создаваемый пылью растений, был выявлен в феврале, марте, апреле, августе и сентябре, что соответствовал периоду цветения кипариса и амброзии [2].

При фенотипе БА с ожирением методы традиционного санаторно-курортного лечения (климатотерапия, ванны и т.д.) эффективно сочетаются с другими методами лечения патологии – диетотерапией и методиками ЛФК [12,19,20,26,41,43,44], медикаментозной терапией.

Спелеотерапия. При atopическом фенотипе БА пациентам назначается спелеотерапия [34,35]. Курсовое пребывание при спелеотерапии способствует уменьшению дискринических нарушений, улучшению эвакуаторной способности бронхов, стимуляции фагоцитоза, элиминации бактериальной флоры и аллергенов, иммунных комплексов, уменьшению отёчности слизистой оболочки дыхательных путей [48,50,57].

Спелеотерапия в условиях микроклимата соляных шахт заключается в систематическом пребывании больных в подземном помещении согласно графику. Продолжительность одной процедуры варьирует от 3 до 12 ч в сутки в зависимости от состояния больного. Курс лечения 18–30 дней. В помещении спелеолечебницы пациенты принимают удобную позу, засыпают или выполняют дыхательную гимнастику, терренкур с медленными и глубокими вдохами и выдохами. Их состояние контролирует медицинская сестра. Продолжительность ежедневно проводимых дневных процедур – 1–5 ч, ночных – 12 ч (с 20:00 до 08:00). Повторный курс спелеотерапии проводят через 12 мес. В процессе спелеотерапии больные проходят три этапа лечения: период акклиматизации и адаптации, период максимальных нагрузок процедурами спелеотерапии и период реадaptации. Дозирование процедур осуществляется по продолжительности воздействия и параметрам микроклимата [29,36,39].

В период адаптационных спусков у некоторых больных возможна бальнеологическая реакция, выражающаяся в усугублении респираторных симптомов и ухудшении состояния. При развитии спелеореакции подземные спуски отменяются до её купирования или временно назначаются только дневные спуски. В случае адекватной реакции положительный терапевтический эффект начинает проявляться к 10–12 дню лечения [29,39].

Особым способом лечения пациентов с БА является высокогорная спелеотерапия, проводимая в шахтах и спелеолечебницах гор Ала-Тоо (горная система Тянь-Шань) на высоте 2100 метров над уровнем моря. Установлено, что высокогорная спелеотерапия обладает иммуномодулирующим и гипосенсибилизирующим действием на организм больных БА и повышает их качество жизни [29,35,39,48,50].

Применение минеральных вод. У пациентов с БА эффективно используется применение минеральных вод, как наружное в виде ванн, так и внутреннее «питьевое» и ингаляционное [47]. Механизм действия наружного применения природных лечебных вод связывают с нормализацией функций сердечно-сосудистой, активацией гипоталамо-надпочечниковой системы, что приводит, в конечном итоге, к уменьшению спазма гладких мышц бронхов путём рефлекторного и гуморального воздействия. Влияние гидростатического (механического) давления на организм больного облегчает экскурсию лёгких, вызывает перестройку гемодинамики. Входящие в состав минеральных вод ионы магния, кальция, и другие усваиваясь организмом способствуют снижению аллергического воспаления и снятию бронхоспазма. При этом с помощью изменения методик (прежде всего, температуры) и дозировки бальнеопроцедур, можно изменять требования к механизмам нейрогуморальной регуляции функций организма. В бальнеологической практике лечения пациентов с БА чаще используются хлоридно-натриевые, радоновые и

сероводородные минеральные воды [27,29,32,39].

Уменьшение воспалительного потенциала и аллергических проявлений у больных с БА наблюдается при применении хлоридных натриевых и морских ванн. Основной механизм их действия связан с образованием «соляного плаща», который оказывает раздражающее действие на кожные рецепторы, вызывая мощный рефлекторный ответ, способствующий перестройке легочной гемодинамики, а также изменяет тепловой обмен с повышением внутренней температуры тела [3,39].

Более активное влияние на процессы аллергического воспаления оказывают радоновые ванны. Несмотря на незначительную проникающую способность, β -частицы вызывают выраженную ионизацию молекул, особенно воды, на долю которой в организме приходится 70-80%. Курсовое применение радоновых ванн улучшает гормональную регуляцию и уменьшает дисфункцию иммунной системы, которые приводят к снижению антигенной сенсибилизации, угнетению анафилактических свойств белка, уменьшению уровня антител, биогенных аминов, эозинофилов. Выделяется радон преимущественно через лёгкие, при этом максимальное облучение эпителия наблюдается в бронхах среднего калибра, особенно сегментарных и субсегментарных. Результат – изменение тиксотропных свойств мокроты и поверхностной активности альвеолярного сурфактанта [22,39].

Наиболее подробно изучены при БА механизмы действия горячих термальных ванн в радоновых источниках, применяемых в Японии (*therapy Touji or Onsen*) [54,59], воздействие которых связывается с повышением уровня кортизола в крови, выбросом адреналина и норадреналина, а также с улучшением психического самочувствия пациента. Исследователями было также отмечено изменение содержания эффекторных клеток и цистининовых лейкотриенов C4, B4 в крови больных БА [56,60,66,67].

В целом, включение радоновых ванн в комплекс санаторно-курортного лечения приводит к улучшению респираторных симптомов и ФВД (увеличения прироста объёма форсированного выдоха за 1 минуту и улучшение пиковой скорости выдоха) [65], подавлению гиперреактивности бронхов, уменьшению процента эмфизематозных участков (по данным компьютерной томографии лёгких) [61,62].

В механизме терапевтического действия сульфидных вод большая роль отводится гормональным сдвигам, изменениям функции симпатoadренальной системы и иммунологической реактивности, а также их противовоспалительному действию. Сульфидные ванны оказывают общеседативное и вегетостабилизирующее действие [22,39], наиболее эффективны при сопутствующих заболеваниях кожи (экзема, нейродермит).

Уменьшение выраженности одышки у больных с

БА наблюдается и при курсовом применении углекислых ванн. При проведении процедуры углекислота проникает в кровь через кожу и дыхательные пути. Это способствует реализации спазмолитического действия, высвобождению кислорода, связанного с гемоглобином и доставке его к тканям, уменьшению компенсаторной гипервентиляции [24]. В бальнеологической практике на основе применения углекислых ванн разработан более щадящий метод лечения пациентов с БА – сухие углекислые ванны [38].

В ряде санаториев (Дальневосточные санатории, Горячинск, Бурятия) в комплексном лечении пациентов с успехом применяются азотные ванны, которые являясь слабым раздражителем, обуславливают противовоспалительный, десенсибилизирующий, седативный эффект и улучшают гемодинамику лёгких у пациентов с БА [15,40]. Оптимальный курс лечения, как правило, составляет 10-15 процедур.

При БА и заболеваниях верхних дыхательных путей (хронический ларингит, трахеит, бронхит) находит своё применение питье гидрокарбонатных вод в количестве 200-300 мл 3-4 раза в день за 30-45 минут до приёма пищи температурой 35-45°C, если функция желудочно-кишечного тракта не нарушена. Приём минеральной воды способствуют повышению отделения мокроты, разжижению, уменьшению её вязкости и более свободному отхаркиванию [39].

Для аэрозольной ингаляционной терапии чаще используются лечебные и лечебно-столовые минеральные воды с минерализацией от 1-10 г/дм³ – хлоридные, гидрокарбонатные, кремнистые как в нативном виде, так и в виде 1-2% раствора или купажированные с другими минеральными водами, а также препараты пелоидов в виде 0,1% раствора [4,23,40].

Ингаляции минеральных вод в первую очередь оказывают корректирующее воздействие на механизмы местной защиты, способствуют уменьшению деструкции эпителия и адсорбции микроорганизмов. Считается, что гидрокарбонатные воды благоприятно воздействуют на бронхиальный дренаж, хлоридные и кремнистые воды обладают противовоспалительным действием [28,30].

В качестве технических устройств для ингаляционной терапии минеральными водами применяются компрессорные и ультразвуковые небулайзеры. Использование последних позволяет преобразовывать природные лечебные минеральные воды в аэрозоли с малой величиной частиц, тем самым способствуя осаждению (седиментации) большего процента лечебного субстрата в бронхах и нижних дыхательных путях. В соответствии с существующими методиками желательно подогревать минеральную воду до 37°C. Длительность ингаляции – 10-12 мин. Курс лечения – 10-15 процедур.

Немедикаментозная аэрозольная терапия оказывает дополнительное системное противовоспалительное

действие, улучшает состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, бронхиальную проходимость и адаптивные возможности у больных БА [4,23,28,30,39,40].

Грязелечение, аргиллотерапия, нафталан.

Грязелечение при БА оказывает выраженный противовоспалительный, иммуномодулирующий и адаптогенный эффект, который по эффективности не ниже, чем при других пульмонологических заболеваниях [11]. Для улучшения клинического результата пелоидотерапию комбинируют с другими методами лечения (климатическими, бальнеологическими, физиотерапией, диетотерапией, ЛФК, медикаментозными и пр.) [5,9,23,42], также вводятся дополнительные зоны воздействия в зависимости от вида коморбидной патологии пациента либо изменяют температурный режим проведения методик для повышения их эффективности или безопасности [10]. Пелоиды применяются в виде аппликаций торфяных, сапропелевых, сульфидных природных грязей и грязевых препаратов (различные препараты с включением в состав пелоидов Тамбуканского озера и прочих) на грудную клетку, а также рефлексогенные зоны [5,8,39,58,68]. Кроме общеизвестного противовоспалительного действия следует отметить, что входящий в состав сульфидных грязей лецитин оказывает дополнительное положительное влияние на сурфактантную систему лёгких [1].

Глины относятся к классу альтернативных теплоносителей, основные термофизические параметры её во многом аналогичны или же превосходят данные показатели у пелоидов. Механизм лечебного действия аппликаций глины (аргиллотерапия) обусловлен выраженным рефлекторным раздражением различно дифференцированных нервных окончаний, расположенных в коже. Применения курсов аргиллотерапии по методике «местных компрессов» у детей с заболеваниями респираторной системы (в т.ч. при БА) в составе комплексной терапии приводит к регрессу клинической картины, улучшению показателей анализа крови и иммунограммы. При сопоставлении комплексного эффекта лечения в группе детей, применявших в комплексной программе курсы аргиллотерапии по сравнению с детьми, получавшими курсы пелоидотерапии, он был одинаков [16,17].

В основе физиологического влияния парафина и озокерита также лежит тепловое воздействие, оказывающее противовоспалительный, рассасывающий, антиспастический эффект, сходный с лечебными грязями, их применение разрешено пациентам, начиная с детского возраста [18].

Противопоказания к санаторно-курортному лечению у пациентов с БА общие, как для пациентов с заболеваниями бронхолёгочной системы [29,39]. С позиций персонифицированного подхода при направлении пациентов с БА на лечение в санаторно-

курортную организацию врачам дополнительно необходимо учитывать содержание в воздухе пылицы, промышленной и природной пыли, наличие лесных пожаров в регионе пребывания пациента. Эту работу в настоящее время возможно провести, используя ряд онлайн-приложений и данные специализированных интернет-ресурсов.

Заключение. Российскими [14,26] и зарубежными учёными [56] ежегодно публикуется большое количество работ, посвящённых изучению различных проявлений бронхиальной астмы, её диагностике, профилактике и лечению.

В то же время существуют многочисленные исследования, посвящённые санаторно-курортному лечению БА, результаты которых эффективно используются в настоящий период времени. Большинство лечебных методик, применяющихся в санаторно-курортных организациях, относятся к немедикаментозным, их воздействие может улучшить течение заболевания, снизить количество и тяжесть обострений, уменьшить лекарственную нагрузку на пациента, улучшить качество жизни, ускорить более раннее возвращение к труду, а также снизить прямые и косвенные затраты на лечение нозологии. Проведение повторных курсов санаторно-курортного лечения у пациентов с лёгкой и средней тяжести БА позволяют снизить риск будущих обострений заболевания.

Лечение с помощью воздействия природных физических факторов доказало свою высокую эффективность при atopическом и неatopическом фенотипе БА и БА с ожирением, воздействуя на частоту и интенсивность симптомов и частоту симптомов, а также на показатели функции внешнего дыхания.

Литература / References

1. Айрапетова Н.С., Рассулова М.А., Разумов А.Н. Обоснование и подходы к восстановительному лечению больных с хроническими заболеваниями органов дыхания // Пульмонология. 2007. № 6. С. 104–109 / Ayrapetova NS, Rassulova MA, Razumov AN. Obosnovanie i podkhody k vosstanovitel'nomu lecheniyu bol'nykh s khronicheskimi zabolevaniyami organov dykhaniya [Rationale and approaches to the rehabilitation treatment of patients with chronic respiratory diseases]. Pul'monologiya. 2007;6:104-9. Russian.
2. Анализ эффективности санаторно-курортного лечения пациентов с бронхолёгочной патологией на Южном берегу Крыма в зависимости от периода цветения кипариса вечнозелёного / Савченко В.М. [др.] // Вопросы курортологии и лечебной физической культуры. 2016. № 4. С. 31–35 / Savchenko VM, et al. Analiz effektivnosti sanatorno-kurortnogo lecheniya patsientov s bronkholegochnoy patologiyey na Yuzhnom beregu Kryma v zavisimosti ot perioda tsveteniya kiparisa vечно-zelenogo [Analysis of the effectiveness of sanatorium-resort treatment of patients with bronchopulmonary pathology on the southern coast of Crimea, depending on the flowering period of evergreen cypress]. Voprosy kurortologii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2016;4:31-5. Russian.
3. Антонюк М.В. Возможности санаторно-курортной реабилитации пульмонологических больных в условиях Приморского края // Здоровье. Медицинская экология, наука. 2017. Т. 71, № 4. С. 7–11 / Antonyuk MV. Vozmozhnosti sanatorno-kurortnoy reabilitatsii pul'monologicheskikh bol'nykh v usloviyakh Primorskogo kraia [Possibilities of sanatorium-resort rehabilitation of pulmonary patients in the conditions of Primorsky Krai]. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya, nauka. 2017;71(4):7-11. Russian.

4. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Медицинская реабилитация пульмонологических больных: современный взгляд на проблему и перспективы в условиях Дальнего Востока // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Т. 59. С. 87–91 / Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Meditsinskaya reabilitatsiya pul'mo-nologicheskikh bol'nykh: sovremennyy vzglyad na problemu i per-spektivy v usloviyakh Dal'nego Vostoka [Medical rehabilitation of pulmonary patients: a modern view of the problem and prospects in the Far East]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2016;59:87-91. Russian.
5. Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Ходосова К.К. Комплексная пелоидотерапия и интерлейкины аллергического воспаления при бронхиальной астме // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. № 2. С. 94–95 / Barabash EYu, Gvozdenko TA, Khodosova KK. Kompleksnaya pelloidoterapiya i interleykiny allergicheskogo vospaleniya pri bronkhi-al'noy astme [Complex peloid therapy and interleukins of allergic inflammation in bronchial asthma]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2018;2:94-5. Russian.
6. Влияние аэропаллинологических факторов воздушной среды Южного берега Крыма на результаты санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой / Пирогова М.Е. [и др.] // Вопросы курортологии и лечебной физической культуры. 2019. № 2. С. 18–26 / Pirogova ME, et al. Vliyaniye aeropalinologicheskikh faktorov vozduшной sredy Yuzhnogo berega Kryma na rezul'taty sanator-no-kurortnogo lecheniya bol'nykh bronkhi-al'noy astmoy [Influence of aeropalinological factors of the air environment of the southern coast of Crimea on the results of sanatorium-resort treatment of patients with bronchial asthma]. Voprosy kurortologii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2019;2:18-26. Russian.
7. Дудченко Л.Ш., Юсупалиева М.М., Ковальчук С.И. Лонгитудинальное наблюдение за пациентами с бронхиальной астмой // Крымский терапевтический журнал. 2019. № 1. С. 29–35 / Dudchenko LSh, Yusupalieva MM, Koval'chuk SI. Longitudinal'noe nablyudeniye za patsientami s bronkhi-al'noy astmoy [Longitudinal monitoring of patients with bronchial asthma]. Krymskiy terapev-ticheskiy zhurnal. 2019;1:29-35. Russian.
8. Ежов В.В., Васенко В.И., Маркович О.В. Обзор результатов применения сопочных грязей в медицинской практике // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. № 3. С. 121–127 / Ezhov VV, Vasenko VI, Markovich OV. Obzor rezul'tatov primeneniya sopochnykh gryazey v meditsinskoй praktike [Review of the results of the use of hill mud in medical practice]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2018;3:121-7. Russian.
9. Зарипова Т.Н., Антипова И.И. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с гипертонической болезнью // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т. 8, № 4. С. 33–36 / Zaripova TN, Antipova II. Kliniko-funktsional'nye osobennosti techeniya bronkhi-al'noy astmy v sochetanii s gipertonicheskoy boleznyu [Clinical and functional features of the course of bronchial asthma in combination with essential hypertension]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2009;8(4):33-6. Russian.
10. Зарипова Т.Н., Антипова И.И. Обоснование использования аппликаций торфа в пульмонологии: материалы Третьей международной научно-практической конференции. «Проблемы изучения и использования торфяных ресурсов Сибири». Томск, 27 сентября – 3 ноября 2015 г. С. 196–201 / Zaripova TN, Antipova II. Obosnovaniye ispol'zovaniya applikatsiy torfa v pul'monologii: materialy Tret'ey mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. «Problemy izucheniya i ispol'zovaniya torfyanikh resursov Sibiri» [Justification of the use of peat applications in pulmonology: materials of the Third International Scientific and Practical Conference. "Problems of studying and using peat resources of Siberia"]. Tomsk, 27 sentyabrya – 3 noyabrya 2015 g. Russian.
11. Зонис Я.М. Немедикаментозная реабилитация больных обструктивными заболеваниями легких // Пульмонология. 2000. № 4. С. 83–87 / Zonis YaM. Nemedikamentoznaya reabilitatsiya bol'nykh obstruktivnymi zabolevaniyami legkikh [Non-drug rehabilitation of patients with obstructive pulmonary diseases]. Pul'monologiya. 2000;4:83-7. Russian.
12. Изучение взаимосвязи респираторных нарушений и избыточной массы тела у подростков с бронхиальной астмой в специализированном санатории / Мокина Н.А. [и др.] // Вопросы курортологии и лечебной физической культуры. 2015. № 3. С. 27–34 / Mokina NA, et al. Izuchenie vzaimosvyazi respiratornykh narusheniy i izbytochnoy massy tela u podrostkov s bronkhi-al'noy astmoy v spetsializirovannom sanatorii [Study of the relationship between respiratory disorders and overweight in adolescents with bronchial asthma in a specialized sanatorium]. Voprosy kurortologii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2015;3:27-34. Russian.
13. Ингаляционная терапия / под ред. С.Н. Авдеева, В.В. Архипова В.В. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 400 с. / Ingalyatsionnaya terapiya. pod redaktsiey SN Avdeeva, VV Arkhipova [Inhalation therapy. edited by SN Avdeev, VV Arkhipov]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Russian.
14. Каладзе Н.Н., Езерницкая А.И., Бабак М.Л. Состояние гипофизарно-эпифизарной системы и ростовых факторов у больных бронхиальной астмой, находящихся на этапе санаторно-курортной реабилитации // Вестник физиотерапии и курортологии. 2016. № 1. С. 62–76 / Kaladze NN, Ezernitskaya AI, Babak ML. Sostoyaniye gipofizarno-epifizarnoy sistemy i rostovykh faktorov u bol'nykh bronkhi-al'noy astmoy, nakhodyashchikhsya na etape sanatorno-kurortnoy reabilitatsii [The state of the pituitary-epiphyseal system and growth factors in patients with bronchial asthma at the stage of sanatorium rehabilitation]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2016;1:62-76. Russian.
15. Климатические факторы курорта «Горячинск»: методические рекомендации / под ред. И.Н. Смирновой. Томск: SST, 2004. 15 с. / Klimaticheskie faktory kurorta «Goryachinsk»: metodicheskie rekomendatsii. Pod red. I.N. Smirnovoy [The state of the pituitary-epiphyseal system and growth factors in patients with bronchial asthma at the stage of sanatorium rehabilitation]. Tomsk: SST; 2004. Russian.
16. Коваленко Н.М. Природные теплоносители в восстановительном лечении детей с заболеваниями респираторной системы // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. № 4. С. 45–50 / Kovalenko NM. Prirodnye teplonositeli v vosstanovitel'nom lechenii detey s zabolevaniyami respiratornoy sistemy [Natural thermal fluids in the rehabilitation treatment of children with respiratory system diseases]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2018;4:45-50. Russian.
17. Коваленко Н.М., Неретина А.Ф. Природные лечебные факторы в курсе восстановительного лечения детей с патологией респираторной системы // Вестник ВолГМУ. 2011. Т. 39, № 3. С. 100–103 / Kovalenko NM, Neretina AF. Prirodnye lechebnye faktory v kurse vosstanovitel'nogo lecheniya detey s patologiei respiratornoy sistemy [Natural healing factors in the course of rehabilitation treatment of children with respiratory system pathology]. Vestnik VolGМУ. 2011;39(3):100-3. Russian.
18. Конова О.М., Давыдова И.В. Физические факторы при бронхообструктивном синдроме у детей раннего возраста // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019. Т. 56, № 1. С. 36–40 / Konova OM, Davydova IV. Fizicheskie faktory pri bronkhoobstruktivnom sindrome u detey rannego vozrasta [Physical factors in broncho-obstructive syndrome in young children]. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2019;56(1):36-40. Russian.
19. Кузьмина Я.С. Изменение жировой массы тела и физической работоспособности у больных бронхиальной астмой в процессе восстановительного лечения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2006. Т. 22. С. 53–54 / Kuz'mina YaS. Izmeneniye zhirovoy massy tela i fizicheskoy rabotosposobnosti u bol'nykh bronkhi-al'noy astmoy v protsesse vosstanovitel'nogo lecheniya [Changes in body fat mass and physical performance in patients with bronchial asthma in the course of restorative treatment]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2006;22:53-4. Russian.
20. Кузьмина Я.С. Эргоспирометрическая оценка восстановительного лечения больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2007. Т. 53, № 1. С. 223–224 / Kuz'mina YaS. Ergospirometricheskaya otsenka vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh bronkhi-al'noy astmoy s izbytochnoy massoy tela [Ergospirometric assessment of rehabilitation treatment in overweight patients with bronchial asthma]. Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2007;53(1):223-4. Russian.
21. Лян Н.А., Хан М.А. Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016. Т. 45, № 2. С. 7–20 / Lyan NA, Khan MA. Meditsinskaya reabilitatsiya detey s bronkhi-al'noy astmoy [Medical rehabilitation of children with bronchial asthma]. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2016;45(2):7-20. Russian.
22. Никонорова М.В. Управление качеством оздоровительного лечения в условиях современного курорта (на примере работы отделения аллергологии и клинической иммунологии, ЛПУП «Санаторий Родник» г. Пятигорск) // Государственное управление. Электронный вестник. 2012. Т. 30. С. 1–11 / Nikonorova MV. Upravleniye

kachestvom ozdorovitel'nogo lecheniya v usloviyakh sovremennogo kurorta (na primere raboty otdeleniya allergologii i klinicheskoy immunologii, LPUP «Sana-toriy Rodnik» g. Pyatigorsk) [Management of the quality of health treatment in a modern resort (on the example of the work of the Department of Allergology and Clinical Immunology, LPUP "Sanatorium Rodnik", Pyatigorsk)]. Gosudarstvennoe upravlenie. Elektronnyy vestnik. 2012;30:1-11. Russian.

23. Обоснование целесообразности использования физических факторов в лечении больных аллергическим ринитом с сопутствующей бронхиальной астмой / Зарипова Т.Н. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2016. № 3. С. 94–100 / Zaripova TN, et al. Obosnovanie tselesoobraznosti ispol'zovaniya fizicheskikh faktorov v lechenii bol'nykh allergicheskimi rini-tom s soputstvuyushchey bronkhial'noy astмой [Substantiation of the expediency of using physical factors in the treatment of patients with allergic rhinitis with concomitant bronchial asthma]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2016;3:94-100. Russian.

24. Применение бальнеотерапии в лечении аллергических заболеваний у детей / Хан М.А. [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2013. Т. 33, № 2. С. 22–31 / Khan MA, et al. Primenenie bal'neoterapii v lechenii allergicheskikh zabolevaniy u detey [The use of balneotherapy in the treatment of allergic diseases in children]. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2013;33(2):22-31. Russian.

25. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2020. 768 с. / Pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. pod red. A.G. Chuchalina [Pulmonology: national guidelines. Short edition. ed. A.G. Chuchalina]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Russian.

26. Реабилитация больных бронхиальной астмой и ожирением / Дудченко Л.Ш. [и др.] // Курортная медицина. 2018. № 2. С. 64–69 / Dudchenko LSh, et al. Reabilitatsiya bol'nykh bronkhial'noy astмой i ozhireniem [Rehabilitation of patients with bronchial asthma and obesity]. Kurortnaya meditsina. 2018;2:64-9. Russian.

27. Реабилитация на Южном берегу Крыма. Актуально ли сегодня? / Дудченко Л.Ш. [и др.] // Consilium Medicum. 2016. Т. 18, № 11. С. 92–95 / Dudchenko LSh, et al. Reabilitatsiya na Yuzhnom beregu Kryma. Aktual'no li segodnya? [Rehabilitation on the southern coast of Crimea. Is it relevant today?]. Consilium Medicum. 2016;18(11):92-5. Russian.

28. Самсонова И.П. Коррекция гиперреактивности дыхательных путей у часто болеющих детей и подростков с болезнями органов дыхания ингаляциями Константиновской минеральной водой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2007. Т. 24. С. 69–70 / Samsonova IP. Korrektsiya giperreaktivnosti dykhatel'nykh putey u chasto boleyushchikh detey i podrostkov s boleznyami organov dykhan- nia ingalyatsiyami Konstantinovskoy mineral'noy vody [Correction of airway hyperresponsiveness in frequently ill children and adolescents with respiratory diseases by inhalation of Konstantinovskaya mineral water]. Byulleten' fiziologii i pato-logii dykhan- nia. 2007;24:69-70. Russian.

29. Санаторно-курортное лечение: национальное руководство / под ред. А.Н. Разумов, В.И. Стародубова, Г.Н. Пономаренко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 752 с. / Sanatorno-kurortnoe lechenie: natsional'noe rukovodstvo. Pod redaktsiey A.N. Razumov, V.I. Starodubova, G.N. Ponomarenko [Spa Treatment: A National Guide. Edited by A.N. Razumov, V.I. Starodubova, G.N. Ponomarenko]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. Russian.

30. Смирнова И.Н. Немедикаментозная аэрозольная терапия больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой. Дис. д.м.н. Томск, 2004. 352 с. / Smirnova IN. Nemedikamentoznaya aero-zol'terapiya bol'nykh khronicheskimi bronkhitom i bronkhial'noy astмой [Non-drug aerosol therapy for patients with chronic bronchitis and bronchial asthma] [dissertation]. Tomsk; 2004. Russian.

31. Современные технологии оценки климата и погоды с целью оптимизации методов климатотерапии в комплексном санаторно-курортном лечении детей с бронхиальной астмой / Уянаева А.И. [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016. Т. 45, № 2. С. 20–24 / Uyanaeva AI, et al. Sovremennyye tekhnologii otsenki klimata i pogody s tsel'yu optimizatsii metodov klimatoterapii v kom-pleksnom sanatorno-kurortnom lechenii detey s bronkhial'noy astмой [Modern technologies for assessing climate and weather in order to optimize the methods of climatotherapy in the complex sanatorium-resort treatment of children with bronchial asthma]. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2016;45(2):20-4. Russian.

32. Солдатченко С.С., Ярош А.М. Курортно-климатическое лечение воспалительных заболеваний лёгких // Украинский пульмонологический журнал. 2003. № 2. С. 35–37 / Soldatchenko SS,

Yarosh AM. Kurortno-klimaticheskoe lechenie vospalitel'nykh zabolevaniy legkikh [Resort-climatic treatment of inflammatory lung diseases]. Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal. 2003;2:35-7. Russian.

33. Тологонов Т.И. Влияние повторного курса высокогорной спелеотерапии на клиническую картину у больных с бронхиальной астмой // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2014. № 5. С. 45–47 / Tologonov TI. Vliyanie povtornogo kursa vysokogornoy speleoterapii na klinicheskuyu kartinu u bol'nykh s bronkhial'noy astмой [Influence of repeated course of alpine speleotherapy on the clinical picture in patients with bronchial asthma]. Nauka, novyye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana. 2014;5:45-7. Russian.

34. Тологонов Т.И. Особенности влияния высокогорной спелеотерапии на кожно-аллергические тесты у больных бронхиальной астмой // Известия ВУЗов Кыргызстана. 2014. № 8. С. 84–86 / Tologonov TI. Osobennosti vliyaniya vysokogornoy speleoterapii na kozhno-allergicheskie testy u bol'nykh bronkhial'noy astмой [Features of the influence of alpine speleotherapy on skin-allergic tests in patients with bronchial asthma]. Izvestiya VUZov Kyrgyzstana. 2014;8:84-6. Russian.

35. Тулебеков Б.Т., Тологонов Т.И. Влияние высокогорной спелеотерапии на уровень контроля у персистирующей бронхиальной астмы // Вестник КазНМУ. 2019. № 4-1. С. 1–3 / Tulebekov BT, Tologonov TI. Vliyanie vysokogornoy speleoterapii na uroven' kontrolya u persistiruyushchey bronkhial'noy astмой [Influence of alpine speleotherapy on the level of control in persistent bronchial asthma]. Vestnik KazNMU. 2019;4-1:1-3. Russian.

36. Тулебеков Б.Т., Тологонов Т.И. Влияние высокогорной спелеотерапии на показатели внешнего дыхания бронхиальной астмы // Вестник КазНМУ. 2019. № 4. С. 4–7 / Tulebekov BT, Tologonov TI. Vliyanie vysokogornoy speleoterapii na pokazateli vneshnego dykhan- nia bronkhial'noy astмой [Influence of alpine speleotherapy on indicators of external respiration of bronchial asthma]. Vestnik KazNMU. 2019;4:4-7. Russian.

37. Тулебеков Б.Т., Тологонов Т.И. Влияние высокогорной спелеотерапии внешнего дыхания при бронхиальной астме // Вестник КазНМУ. 2019. № 3. С. 45–46 / Tulebekov BT, Tologonov TI. Vliyanie vysokogornoy speleoterapii vneshnego dykhan- nia pri bronkhial'noy astме [Influence of alpine speleotherapy of external respiration in bronchial asthma]. Vestnik KazNMU. 2019;3:45-6. Russian.

38. Уксуменко А.А., Антонюк М.В. Возможности применения углекислых ванн при бронхиальной астме // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. Т. 78, № 2. С. 5–8 / Uksumenko AA, Antonyuk MV. Vozmozhnosti primeneniya uglekislykh vann pri bronkhial'noy astме [Possibilities of using carbon dioxide baths for bronchial asthma]. Zdorov'e. Meditsinskaya ekolo-giya. Nauka. 2019;78(2):5-8. Russian.

39. Физиотерапия и Курортология : руководство для врачей / под ред. В.М. Боголюбова. в 3-х томах. Москва: БИНОМ, 2020 / Fizioterapiya i Kurortologiya: rukovodstvo dlya vrachey pod red. V.M. Bogolyubova. v 3-kh tomakh [Physiotherapy and Balneology: a guide for physicians, ed. V.M. Bogolyubov. in 3 volumes]. Moscow: BINOM; 2020. Russian.

40. Челнокова Б.И. Использование термальных вод Приморского, Хабаровского и Камчатского краев, Еврейской автономной области в санаторно-курортном лечении // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т. 71, № 4. С. 74–80 / Chelnokova BI. Ispol'zovanie ter-mal'nykh vod Primorskogo, Khabarovskogo i Kamchatskogo kraev, Evreyskoy avtonomnoy oblasti v sanatorno-kurortnom lechenii [The use of thermal waters of Primorsky, Khabarovsk and Kamchatka territories, the Jewish Autonomous Region in sanatorium treatment]. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2017;71(4):74-80. Russian.

41. Шишко Е.Ю., Викулова Н.Н. Физическая реабилитация больных с бронхиальной астмой на санаторно-курортном этапе // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. № 1. С. 131–132 / Shishko EYu, Vikulova NN. Fizicheskaya reabilitatsiya bol'nykh s bronkhial'noy astмой na sanatorno-kurortnom etape [Physical rehabilitation of patients with bronchial asthma at the spa stage]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2018;1:131-2. Russian.

42. Эффективность пелоидотерапии при лёгкой частично контролируемой бронхиальной астме / Барабаш Е.Ю. [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. № 2. С. 7–14 / Barabash EYu, et al. Effektivnost' peloidoterapii pri legkoy chastichno kontroliruemoy bronkhial'noy astме [The effectiveness of peloid therapy in mild partially controlled bronchial asthma]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2019;2:7-14. Russian.

43. Юбицкая Н.С., Антонюк М.В. Актуальные вопросы медикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Т. 73. С. 87–97 / Yubitskaya NS, Antonyuk MV. Aktual'nye voprosy medikamentoznogo lecheniya patsientov s fenotipom sochetaniya bronkhial'noy astmy i ozhireniya [Topical issues of drug treatment of patients with the phenotype of a combination of bronchial asthma and obesity]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2019;73:87–97. Russian.
44. Юсупалиева М.М., Савченко В.М. Эффективность комбинированной лазеротерапии в лечении больных бронхиальной астмой, сочетающейся с аллергическим ринитом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. № 4. С. 14–18 / Yusupalieva MM, Savchenko VM. Effektivnost' kombinirovannoy lazeroterapii v lechenii bol'nykh bronkhial'noy astmy, sochetayushcheyusa s allergicheskim rinitom [The effectiveness of combined laser therapy in the treatment of patients with bronchial asthma combined with allergic rhinitis]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2017;4:14–8. Russian.
45. Ярош А.М. Приморские курорты Крыма 2. Сезонные возможности климатореабилитации больных людей на приморских курортах Крыма // Вестник физиотерапии и курортологии. 2009. № 4. С. 14–15 / Yarosh AM. Primorskie kurorty Kryma 2. Sezonnye vozmozhnosti klimatoreabilitatsii bol'nykh lyudey na primorskikh kurortakh Kryma [Seaside resorts of Crimea 2. Seasonal opportunities for climatic rehabilitation of sick people at the seaside resorts of Crimea]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2009;2:14–5. Russian.
46. Ярош А.М. Приморские курорты Крыма Сезонные возможности климатореабилитации здоровых людей на приморских курортах Крыма // Вестник физиотерапии и курортологии. 2009. № 3. С. 12–14 / Yarosh AM. Primorskie kurorty Kryma Sezonnye vozmozhnosti klimatoreabilitatsii zdorovykh lyudey na primorskikh kurortakh Kryma [Seaside resorts of Crimea Seasonal opportunities for climate-rehabilitation of healthy people at the seaside resorts of Crimea]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2009;3:12–4. Russian.
47. Balneotherapy and hydrotherapy in chronic respiratory disease / Khaltayev N. [et al.] // Journal of Thoracic Disease. 2020. Vol. 12, № 8. P. 4459–4468 / Khaltayev N, et al. Balneotherapy and hydrotherapy in chronic respiratory disease. Journal of Thoracic Disease. 2020;12(8):4459–68.
48. Beamon S., Falkenbach A., Fainburg G., Linde K. Speleotherapy for asthma // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001. № 2. P. CD001741 / Beamon S, Falkenbach A, Fainburg G, Linde K. Speleotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001;2:CD001741.
49. Bessot J.S. Climatotherapie dans l'asthme: etude critique // Evue francaise d'allergologie et d'immunologie Clinique. 1997. Vol. 37, № 8. P. 1123–1134 / Bessot JS. Climatotherapie dans l'asthme: etude critique. Evue francaise d'allergologie et d'immunologie Clinique. 1997;37(8):1123–34.
50. Changes in the elemental composition of particulate matter in a speleotherapeutic cave / Licbinsky R. [et al.] // Atmospheric Pollution Research. 2020. Vol. 11, № 7. P. 1142–1154 / Licbinsky R, et al. Changes in the elemental composition of particulate matter in a speleotherapeutic cave. Atmospheric Pollution Research. 2020;11(7):1142–54.
51. Climatotherapie quels benefices? / Le Roux P. [et al.] // Climatotherapie. Revue française d'allergologie et d'immunologie Clinique. 2005. Vol. 45. P. 33–36 / Le Roux P, et al. Climatotherapie quels benefices? Climatotherapie. Revue française d'allergologie et d'immunologie Clinique. 2005;45:33–6.
52. Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatics children / Straub D.A. [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. 2004. Vol. 15. P. 20–25 / Straub DA, et al. Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatics children. Pediatr. Allergy Immunol. 2004;15:20–5.
53. Effect of allergen avoidance at high altitude on-direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma / Van Velzen E. [et al.] // Thorax. 1996. Vol. 51. P. 582–584 / Van Velzen E, et al. Effect of allergen avoidance at high altitude on-direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. Thorax. 1996;51:582–4.
54. Effects of some physical conditions on leaching rate of radon from radioactive minerals originating from some hot springs / Sakoda A. [et al.] // Radiation Measurements. 2008. Vol. 43. P. 106–110 / Sakoda A, et al. Effects of some physical conditions on leaching rate of radon from radioactive minerals originating from some hot springs. Radiation Measurements. 2008;43:106–10.
55. GINA: Interim Guidance About COVID-19 & Asthma - Updated 26 April 2021. URL: www.ginasthma.org / GINA: Interim Guidance About COVID-19 & Asthma - Updated 26 April 2021. URL: www.ginasthma.org.
56. Hanamoto K., Kiyonori Y. A comparative study on radioactive characteristics of the minerals for radon therapy // Radiation Measurements. 2005. Vol. 39. P. 157–160 / Hanamoto K, Kiyonori Y. A comparative study on radioactive characteristics of the minerals for radon therapy. Radiation Measurements. 2005;39:157–60.
57. Hihg Altitude climate therapy reduces peripheral blood obstruction in children with house-dust mite allergic asthma / Simon H.U. [et al.] // Pediatr. Pulmonol. 1994. Vol. 17. P. 304–311 / Simon HU, et al. Hihg Altitude climate therapy reduces peripheral blood obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. Pediatr. Pulmonol. 1994;17:304–11.
58. Integration of naturopathic medicine into acute inpatient care: An approach for patient-centred medicine under diagnosis-related groups / Romeyke T. [et al.] // Complementary Therapies in Clinical Practice. 2017;28:9–17 / Romeyke T, et al. Integration of naturopathic medicine into acute inpatient care: An approach for patient-centred medicine under diagnosis-related groups. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2017;28:9–17.
59. Khai Vu. D.O., Fumihiro, Mitsunobu M.D. Spa Therapy for Bronchial Asthma // Alternative and Complementary Therapies. 2004. № 6. P. 144–150 / Khai VuDO, Fumihiro, Mitsunobu MD. Spa Therapy for Bronchial Asthma. Alternative and Complementary Therapies. 2004;6:144–50.
60. Mifune T., Mitsunobu F., Hosaki Y. Spa therapy and function of adrenocortical glands in patients with steroid-dependent intractable asthma (SDIA). Relationship to clinical asthma type, and clinical efficacy // J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1996. Vol. 59. P. 133–140 / Mifune T, Mitsunobu F, Hosaki Y. Spa therapy and function of adrenocortical glands in patients with steroid-dependent intractable asthma (SDIA). Relationship to clinical asthma type, and clinical efficacy. J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1996;59:133–40.
61. Mitsunobu F., Mifune T., Hosaki Y. Effects of spa therapy on asthmatics with low ventilatory function. Relationship to asthma type, patient age, and airway inflammation // J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1997. Vol. 60. P. 125–132 / Mitsunobu F, Mifune T, Hosaki Y. Effects of spa therapy on asthmatics with low ventilatory function. Relationship to asthma type, patient age, and airway inflammation. J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1997;60:125–32.
62. Mitsunobu F., Mifune T., Hosaki Y. Improvement of forced vital capacity (FVC) by spa therapy in patients with bronchial asthma // J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1996. Vol. 59. P. 218–224 / Mitsunobu F, Mifune T, Hosaki Y. Improvement of forced vital capacity (FVC) by spa therapy in patients with bronchial asthma. J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1996;59:218–24.
63. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyper responsiveness / Peroni D.G. [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. 1994. Vol. 149. P. 1442–1446. / Peroni DG, et al. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyper responsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:1442–6.
64. Petrovska I.A., Petrov A. Changes in the clinico-functional and immunological indices of patients with chronic obstructive lung disease, the allergic form, following combined climatotherapy at Sandanski Health resort // Vutr Boles. 1991. Vol. 30, № 1. P. 41–44 / Petrovska IA, Petrov A. Changes in the clinico-functional and immunological indices of patients with chronic obstructive lung disease, the allergic form, following combined climatotherapy at Sandanski Health resort. Vutr Boles. 1991;30(1):41–4.
65. Tanizaki Y., Kitani H., Mifune T. Ten-year study of spa therapy in 329 patients with bronchial asthma. J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1994. Vol. 57. P. 142–150 / Tanizaki Y, Kitani H, Mifune T. Ten-year study of spa therapy in 329 patients with bronchial asthma. J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1994;57:142–50.
66. Tanizaki Y., Kitani H., Okazaki M. Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 1. Relationship to clinical asthma type and patient age // J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1993. Vol. 56. P. 143–150 /

Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M. Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 1. Relationship to clinical asthma type and patient age. J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1993;56:143-50.

67. Tanizaki Y., Kitani H., Okazaki M. Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 9. Suppression of bronchial hyperresponsiveness // J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1993. Vol. 56. P. 135–142 / Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M. Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 9. Suppression of bronchial hyperresponsiveness. J Jpn Assoc Phys Med Baln Clim. 1993;56:135-42.

68. The presence of respiratory disorders in individuals with low back pain: A systematic review / Beeckmans N. [et al.] // Manual Therapy. 2016. Vol. 26. P. 77–86 / Beeckmans N, et al. The presence of respiratory disorders in individuals with low back pain: A systematic review. Manual Therapy. 2016;26:77-86.

69. The role of the climate in complex treatment of respiratory disease / Pohanka V. [et al.] // Zdrowie Publiczne Zarządzanie. 2012. Vol. 10, № 1. P. 9–12 / Pohanka V, et al. The role of the climate in complex treatment of respiratory disease. Zdrowie Publiczne Zarządzanie. 2012;10(1):9-12.

70. Valletta E.A. Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and re-exposure // Allergy. 1995. Vol. 50. P. 366–369 / Valletta EA. Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and re-exposure. Allergy. 1995;50:366-9.

71. Waisel Y. Survey of Allergenic Airborne Pollen and Spores in the Dead Sea region // World Applied. Sciences Journal. 2008. Vol. 4, № 2. P. 730–735 / Waisel Y. Survey of Allergenic Airborne Pollen and Spores in the Dead Sea region. World Applied. Sciences Journal. 2008;4(2):730-5.

Библиографическая ссылка:

Лобанов А.А., Гришечкина И.А., Андронов С.В., Фесюн А.Д., Рачин А.П., Попов А.И. Применение санаторно-курортного лечения при бронхиальной астме: эффективность метода и используемые методики // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 83–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.

Bibliographic reference:

Lobanov AA, Grishechkina IA, Andronov SV, Fesyun AD, Rachin AP, Popov AI. Primenenie sanatorno-kurortnogo lecheniya pri bronkhial'noy astme: effektivnost' metoda i ispol'zuemye metodiki [Health and spa treatment in bronchial asthma: the efficiency of the method and the techniques]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:83-91. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-83-91. Russian.

УДК: 796.011.5; 796.015.84

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-92-97

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАБОЛИЧЕСКИХ АНДРОГЕННЫХ СТЕРОИДОВ В СПОРТЕ И ФИТНЕСЕ: ОБНОВЛЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ (обзор литературы)

А.Б. МИРОШНИКОВ, А.В. СМОЛЕНСКИЙ, О.И. БЕЛИЧЕНКО, А.В. ТАРАСОВ, С.Ю. ЗОЛИЧЕВА, А.Д. ФОРМЕНОВ

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК)» (РГУФКСМиТ), Сиреневый бульвар, д.4, г. Москва, 105122, Россия, e-mail: benedikt116@mail.ru

Аннотация. Анаболические-андрогенные стероиды включают широкий спектр соединений, которые проявляют свое действие посредством различных механизмов. Крупнейшие спортивные организации запрещают использование стероидов, тем не менее, в настоящее время преобладающая область использования их расширилась до тех, кто заинтересован в них для эстетического построения своего тела. **Цель исследования** – проанализировать современную мировую научную литературу и обновить данные по использованию анаболических-андрогенных стероидов в спорте и фитнесе. **Материалы и методы исследования.** Поиск рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов для обзора по данной проблеме, опросов и клинических случаев был проведен в поисковых системах: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Web of Science и Cochrane. **Результаты и их обсуждение.** В результате поиска были получены новые данные касающиеся: 1) эпидемиологии применения анаболических-андрогенных стероидов в спорте и фитнесе; 2) побочных эффектов от их использования. Также в обзоре публикуются обновленные консенсусные заявления и рекомендации Американского Колледжа Спортивной Медицины по анаболическим-андрогенным стероидам. **Заключение.** Распространенность пользования стероидов в спорте падает, но она начинает расти среди пользователей фитнеса. Потребление анаболических стероидов связано с рядом побочных эффектов и должно пресекаться как в спорте, так и фитнесе.

Ключевые слова: анаболические стероиды, тестостерон, допинг в спорте, антидопинговый контроль, ВАДА, РУСАДА.

THE USE OF ANABOLIC ANDROGENIC STEROIDS IN SPORT AND FITNESS: UPDATED INFORMATION (literature review)

A.B. MIROSHNIKOV, A.V. SMOLENSKY, O.I. BELICHENKO, A.V. TARASOV, S.Yu. ZOLICHEVA, A.D. FORMENOV

FSBEI HE "Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism (GTSOLIFK)" (RGUFGSMiT), Lilac Boulevard 4, Moscow, 105122, Russia, e-mail: benedikt116@mail.ru

Abstract. Anabolic-androgenic steroids include a wide variety of compounds that act through a variety of mechanisms. Major sports organizations prohibit the use of steroids; however, the prevailing field of use has now expanded to those who are interested in them for the aesthetic construction of their bodies. **The research purpose** is to analyze the current world scientific literature and update data on the use of anabolic-androgenic steroids in sports and fitness. **Materials and research methods.** A search for randomized controlled trials and meta-analyses for subject reviews, surveys and case studies was conducted in search engines: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Web of Science, and Cochrane. **Results and its discussion.** As a result of the search, new data were obtained concerning: 1) the epidemiology of the use of anabolic-androgenic steroids in sports and fitness; 2) the side effects from their use. The review also publishes updated consensus statements and recommendations from the American College of Sports Medicine on anabolic-androgenic steroids. **Conclusion.** The prevalence of steroid use in sports is falling, but it is starting to rise among fitness users. The consumption of anabolic steroids is associated with a number of side effects and should be discouraged in both sports and fitness.

Keywords: anabolic steroids, testosterone, doping in sports, anti-doping control, WADA, RUSADA.

История использования анаболических-андрогенных стероидов в спорте и фитнесе. Анаболические-андрогенные стероиды (ААС) – это препараты, химически и фармакологически связанные с тестостероном (Т), которые способствуют росту мышц [16]. Использование ААС подробно изучалось в различных книгах, мета-анализах и обзорах [2,10,24]. Воздействие экстрактов яичек и кастрации на животных и людей изучалось на протяжении многих тысяч лет [32]. Предположения, что потребление ткани яичек может улучшить импотенцию, также были задокументированы в 140 г. до н.э. [21]. Т был синтезирован и биохимически описан в конце 1920-х и 1930-х годах, и с тех пор было разработано множество различных его синтетических вариаций [22].

Использование Т или ААС спортсменами началось в 1940-х и 1950-х годах и значительно увеличилось после этого, достигнув высшей точки в использовании во время Олимпийских игр 1968 года [20]. Первоначально многие врачи не верили, что ААС улучшают показатели спортсменов, и Международный олимпийский комитет (МОК) не включил ААС в список запрещенных веществ. Американский Колледж Спортивной Медицины (ACSM) принял аналогичную позицию в своем первом заявлении по ААС в 1977 году, но позже изменил свое мнение в публикации 1987 года [4]. Хотя 1970-е годы были временем, когда об употреблении ААС было известно в основном среди спортсменов, участвующих в соревнованиях, 1980-е годы стали временем, когда упо-

требление ААС вышло далеко за пределы спорта и распространилось на фитнес клубы, а осведомленность общественности об употреблении ААС возросла. Несмотря на то, что Всемирное Антидопинговое Агентство (ВАДА) внесло ААС в запрещенный список, использование ААС в спорте продолжается, а рост использования ААС среди населения в целом за последнее десятилетие, по-видимому, опережает их использование в спорте [25]. В табл. 1 представлена краткая хронология некоторых ключевых событий использования ААС спортсменами.

Таблица 1

Хронология некоторых ключевых исторических событий, связанных с использованием ААС

Год	Событие
1889	<i>Brown-Sequard</i> сообщает в « <i>Societe de Biologie</i> » об опытах, с инъекциями водных вытяжек из яичек собак и морских свинок, показывая увеличение мышечной силы и выносливости после инъекции в течение 2 недель.
1896	<i>Zoth и Pregel</i> впервые предложили использование андрогенов у спортсменов и исследовали влияние экстрактов яичек на мышечную силу и спортивные результаты.
1927	<i>Fred Koch и Lemuel McGee</i> (Чикагский университет) выделили нечистую, но сильнодействующую форму тестостерона, измельчив несколько тонн бычьих яичек.
1928	<i>Ernst Laqueur</i> выделил тестостерон.
1935	<i>Adolf Butenandt и Leopold Ruzicka</i> синтезировали тестостерон.
с 1936	Тематические исследования показали, что испытуемым давали тестостерон в Германии, а в недокументированных отчетах предполагалось, что ААС вводили немецким солдатам во время Второй мировой войны [13].
1945	<i>De Kruif</i> опубликовал «Мужской гормон» и высказал предположение, что спортсмены проявляют интерес к тестостерону, чтобы увидеть его положительные эффекты.
1958	Фармацевтическая компания <i>Ciba</i> произвела Дианабол – вскоре после этого доктор <i>Ziegler</i> начал давать препарат некоторым членам команды Йоркской тяжелой атлетики.
1965	<i>Oral Turinabol</i> был синтезирован немецкой государственной фармацевтической компанией.
1969	Редактор <i>Track & Field News (John Hendershott)</i> назвал ААС «Завтраком чемпионов».
1974	Был разработан первый метод для определения ААС в моче.
1975	В Запрещенный список МОК включили ААС.
1976	На Олимпийских играх в Монреале было введено тестирование на ААС – только 8 из 275 тестов были признаны положительными, несмотря на то, что большинство спортсменов признались, что использовали ААС.
1976	Прошла Национальная конференция <i>ACSM</i> , которая включала симпозиум и круглый стол по ААС в спорте – возникли две поляризованные группы: те, кто считал ААС «золотом дураков» или «мифом», по сравнению с теми, кто понимал их эргогенный потенциал. Преобладающим медицинским мнением было то, что ААС были неэффективны до 1980-х годов (возможно, отчасти для того, чтобы отговорить их от использования), что привело к недоверию между спортсменами и медицинским сообществом [7].
1977	<i>ACSM</i> публикует «Заявление о позиции относительно использования ААС и злоупотребления ими в спорте», в котором делается вывод о том, что «... нет убедительных доказательств того, что чрезвычайно большие дозы ААС либо помогают, либо снижают работоспособность...»
1980	Доктор <i>Manfred Donike</i> разработал новый метод тестирования тестостерона.
1988	Правительство США принимает закон о борьбе со злоупотреблением лекарствами, согласно которому распространение или хранение ААС в немедицинских целях является федеральным правонарушением.
1990	Правительство США принимает закон о контроле над анаболическими стероидами – 27 ААС и родственные им препараты добавлены к препаратам класса III, простое хранение которых может привести к тюремному заключению.
2004	В Закон о контроле над ААС внесено 26 новых соединений, включая прогормоны.

Таблица 2

Сообщенные факторы мотивации использования ААС спортсменами

↑ мышечная масса, сила, мощность, выносливость, скорость, уровень физической подготовки, энергия, объем крови, максимальное потребление кислорода.	Боятся, что их соперники используют ААС, и они должны использовать ААС для поддержания конкурентного баланса.
↑ половое влечение.	Поощрение со стороны друзей, семьи и тренеров.
↑ спортивные успехи, шансы на победу, индивидуальные результаты, стремление к максимальному раскрытию потенциала.	↑ Восстановление между тренировками и соревнованиями, толерантность к боли.
↑ социальное признание, принятие сверстников, уверенность в себе, агрессия, умственная напряженность и бдительность.	Отсутствие страха быть пойманным или привлеченным к ответственности спортивными руководящими органами.
↑ финансовая выгода, шанс на стипендию, известность.	↓ жировые отложения и риск травм, ↑ потеря массы тела.
Улучшение внешнего вида, самооценки, настроения, личной защиты.	↓ эффекты старения, вероятность мышечной дисморфии.

Эпидемиология применения анаболических-андрогенных стероидов в спорте и фитнесе.

По данным МОК, на ААС приходится более 50% положительных случаев допинга [12]. Ближний Восток имеет самую высокую распространенность потребления ААС: 21,7% мировых пользователей, за ним следуют Южная Америка (4,8%), Европа (3,8%), Северная Америка (3,0%), Океания (2,6%), Африка (2,4%) и Азия (0,2%) [33]. В нескольких исследованиях изучалась частота использования ААС в спорте и фитнесе. Опрос более 500 мужчин, использующих ААС (средний возраст 29 лет), показал, что ~ 70% занимались фитнесом, 12% соревновательным бодибилдингом, 8% тяжелой атлетикой и 9% спортсменов, участвующих в других видах спорта [18]. Опрос 12 женщин, пользующихся ААС, показал, что 33% женщин занимались фитнесом, а 67% участвовали в соревнованиях по бодибилдингу и тяжелой атлетике [17]. Многие потребители ААС скрывают это, например, в одном из исследований было обнаружено, что 56% респондентов скрывали информацию об использовании ААС врачам [27]. Возраст начала употребления начинается позже, чем у большинства наркотиков, и только 6% потребителей ААС начинают употреблять их до 18 лет [27]. Что касается видов спорта, то рецензируемые исследования сообщают о самой высокой распространенности использования ААС у тяжелоатлетов, пауэрлифтеров и бодибилдеров (от 33,3% до 79,5%) [23,29]. Недавний опрос бодибилдеров показал, что 85% использовали Т и другие ААС, такие как дростанолон, пропионат, станозолол, тренболон, ацетат и ундециленат болденон [14]. Также, 100% респондентов не прошедшие допинг-тест (спортсмены, занимающиеся силовыми видами спорта: пауэрлифтеры, стронгмены, армлифтеры и т. д.), сообщили об использовании ААС, 66% сообщили об использовании

стимуляторов и 80% об использовании нестероидных анаболических веществ [19]. Интересно, что пользователи ААС потратили в среднем 268 ± 472 ч на изучение ААС перед их использованием [18]. По данным *Cohen* [11] и *Ip* [18] спортсмены сообщили следующие факторы мотивации использования ААС (табл. 2).

Побочные эффекты от использования анаболических-андрогенных стероидов. Обзор доступной литературы, проведенный в 2021 году *Albano* и соавторами [3], показал, что длительное применение высоких доз ААС может привести к серьезным последствиям, таким как: гипогонадизм, сердечная недостаточность, нейродегенерация, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, атеросклероз и внезапная сердечная смерть. Согласно мета-анализу, *Christou* и соавторов (3.879 участников; 1.766 пользователей ААС и 2.113 пользователей без ААС) большинство людей, после использования ААС, демонстрировали гипогонадизм со стойко низким уровнем гонадотропина и Т [9], причем согласно систематическому обзору *Vilar Neto* и соавторов (проанализировано 179 случаев пользователей ААС) гипогонадизм, вызванный приемом ААС невозможно вылечить [35]. Также, по данным целого ряда исследований, ААС вызывают развитие артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда [5, 28, 30]. Кроме того, описаны случаи развития острого коронарного синдрома и злокачественных нарушений сердечного ритма (желудочковой тахикардии, частой желудочковой экстрасистолии). Таким образом, прием ААС, при имеющейся тенденции к повышению кровяного давления и сдвигах метаболизма в сторону возникновения факторов риска (повышенное содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов, повышенное образование свободных радикалов и др.) многократно увеличивает возможность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [31], несмотря на молодой возраст спортсменов, принимающих их. Недавний систематический обзор проанализировал 14 исследований, в которых в общей сложности сообщалось о 137 летальных случаях злоупотребления ААС [12]. Гистопатологические исследования показали повреждение миокарда, характеризующееся гипертрофией миоцитов, очаговым поражением миоцитов с потерей миофибриллярных клеток, интерстициальным фиброзом, в основном субэпикардальным, и поражением мелких сосудов. Также с использованием ААС был связан ряд побочных эффектов, включая развитие аденом печени и несколько случаев развития гепатоцеллюлярной карциномы [36]. У около одной трети пользователей ААС развивается синдром зависимости, который характеризуется повышенным уровнем психопатологии, когнитивными нарушениями, а также агрессивным и антисоциальным поведением. Механизмы, лежащие в основе этих внутри- и межличностных проблем, неизвестны. В целом, *Vaskinn* и соавт. [34] обнаружили,

что у мужчин и женщин, занимающихся тяжелой атлетикой и зависимых от ААС, способности теоретического мышления снижены по сравнению с теми, кто не употребляет ААС. Снижение способности теоретического мышления может быть одним из факторов, лежащих в основе более высоких показателей антисоциального поведения, зарегистрированных в этой популяции. *Hauger* и соавт. [15] подтвердили связь между использованием ААС, агрессией и насилием у людей, занимающихся тяжелой атлетикой. Однако эта ассоциация в первую очередь проявляется у зависимых от ААС пользователей и антисоциальные черты личности являются важным посредником. Недавно *Aknouche* и соавторы описали случай 32-летнего мужчины который обратился в полицию с заявлением, что он, только что убил свою девушку, нанеся ей несколько ударов кухонным ножом. Примерно через 90 минут после нападения был взят образец крови. В крови не было алкоголя, фармацевтических препаратов и наркотиков, но результаты теста на метандиенон и тренболон оказались положительными. Преступник признался, что регулярно употреблял анаболические стероиды для увеличения своей мышечной массы [1]. Хорошо документировано, что прием ААС вызывают психическую активацию, увеличивает чувство доминирования и возможно поэтому возникает «стероидная ярость» [6]. Также, полученные данные свидетельствуют о том, что длительное использование ААС в высоких дозах может оказывать неблагоприятное воздействие на старение мозга, потенциально связанное с зависимостью и чрезмерным использованием ААС [8].

Консенсусные заявления и рекомендации ACSM по анаболическим-андрогенным стероидам. В 2021 году ACSM сделало заявление и обновило свои рекомендации, касающиеся ААС [7]. Рекомендации представляют собой консенсус группы авторов, ACSM, и включают рекомендации других профессиональных организаций, обладающих опытом в данной области.

Консенсусные заявления и рекомендации ACSM:

1. Дозозависимое введение ААС значительно увеличивает мышечную силу, безжировую массу тела, выносливость и мощность. Эффект в первую очередь проявляется, когда использование ААС сопровождается прогрессивной программой тренировок.

2. Исторически сложилось так, что использование ААС в основном наблюдалось у соревнующихся спортсменов, а также у начинающих бодибилдеров и пауэрлифтеров. Использование ААС в рекреационных целях, по-видимому, превзошло использование ААС в спорте, о чем свидетельствуют опросы, показывающие, что спортсмены-любители являются основными потребителями ААС. ACSM осуждает незаконное использование ААС в рекреационных целях.

3. ААС классифицируются как препараты из

Списка III, запрещены несколькими спортивными руководящими органами и запрещены к использованию в спортивных целях. ACSM выражает сожаление по поводу незаконного использования ААС в рекреационных целях и для повышения работоспособности спортсменов.

4. Тренеры, инструкторы и медицинский персонал должны отслеживать и осознавать видимые признаки использования и злоупотребления ААС. К ним относятся (но не ограничиваются ими):

- значительное увеличение мышечной массы, силы и мощности за относительно короткий период времени (или наоборот, что может обозначать отмену ААС);

- акне, устойчивые к медикаментозному лечению;
- развитие необъяснимой сыпи, гинекомастии, увеличения волосяного покрова на теле и заметного увеличения поверхностной васкуляризации;

- изменения темперамента, настроения и агрессивного поведения (тяжелая депрессия или суицидальное поведение могут указывать на отмену ААС);

- маскулинизация лица и задержка жидкости; и мышечная масса, которая кажется непропорциональной строению тела или половой зрелости у молодых спортсменов.

– Кроме того, наличие у человека материалов, связанных с ААС (книги, статьи, веб-сайты, информация о дилерах, иглы, флаконы), может отражать намерения и может потребовать дальнейшего диалога со стороны тренера, инструктора и медицинского персонала.

– Медицинский персонал должен знать правила и требования к документации, касающиеся использования ААС спортсменами, имеющими медицинские показания к их применению.

5. Использование и злоупотребление ААС связано с рядом заметных побочных эффектов у мужчин и женщин, включая (но не ограничиваясь) подавление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, психологические изменения, иммуносупрессию и нездоровые сердечно-сосудистые, гематологические, репродуктивные, печеночные, почечные, покровные ткани, костно-мышечные и метаболические эффекты. Некоторые побочные эффекты могут быть обратимыми после прекращения приема, но некоторые из них могут представлять опасность для здоровья после продолжительности использования ААС.

6. Использование ААС детьми препубертатного и перипубертатного возраста может привести к ранней вирилизации, преждевременному закрытию зон роста и снижению роста.

7. Тренеры, инструкторы и медицинский персонал должны знать причины использования ААС и злоупотребления ими и по возможности сдерживать их. Программы профилактики, основанные на образовании, могут помочь; а также предоставление человеку научных советов по питанию и тренировкам –

это рекомендуемая стратегия для смягчения риска использования ААС.

8. Заместительная андрогенная терапия одобрена для лечения нескольких клинических заболеваний и патологий. ACSM признает законное и этическое использование ААС в клинических целях и поддерживает способность врачей предоставлять пациентам андрогенную терапию, когда это считается необходимым с медицинской точки зрения.

Выводы. Анаболические-андрогенные стероиды – это семейство гормонов, которыми злоупотребляют спортсмены и люди, которые ведут активный образ жизни из-за их хорошо известных свойств увеличения мышечной массы и силы. Этот обзор свидетельствует о том, что неправильное использование и злоупотребление ААС вызывает ряд неблагоприятных воздействий на все ткани и органы тела, подчеркивая механику побочных эффектов. Подводя итог, воспалительные цитокины, окислительный стресс, нарушение синтеза белка и апоптоз являются общими механизмами, участвующими в повреждении, связанном с ААС. Несколько исследований показали, что сердечно-сосудистая и эндокринная система, репродуктивная система, опорно-двигательный аппарат, а также почки и печень в большинстве случаев подвержены побочным эффектам после приема ААС. Некоторые побочные эффекты быстро регрессируют после приостановки (например, побочные дерматологические эффекты или изменения крови). Однако есть некоторые побочные эффекты, которые сохраняются в течение некоторого времени и могут не исчезнуть полностью после приостановки (например, побочные эффекты на репродуктивную, гормональную, нервную и иммунную системы, поражение органов почек и печени, а также сердечно-сосудистые или поведенческие нарушения). Результат этого обзора подчеркивает необходимость изучения последствий употребления этих веществ на организм спортсмена и людей, ведущих активный образ жизни.

Литература / References

1. Aknouché F., Gheddar L., Kernalléguen A. Anabolic steroids and extreme violence: a case of murder after chronic intake and under acute influence of metandienone and trenbolone // Int J Legal Med. 2021. 135. Vol. 4. P. 1449–1453 / Aknouché F., Gheddar L., Kernalléguen A. Anabolic steroids and extreme violence: a case of murder after chronic intake and under acute influence of metandienone and trenbolone. Int J Legal Med. 2021;135(4):1449–53.
2. Albaker W., Alkhars A., Elamin Y. Anabolic-Androgenic Steroid Abuse among Gym Users, Eastern Province, Saudi Arabia // Medicina (Kaunas). 2021. Vol. 57, N 7. P. 703 / Albaker W., Alkhars A., Elamin Y. Anabolic-Androgenic Steroid Abuse among Gym Users, Eastern Province, Saudi Arabia. Medicina (Kaunas). 2021;57(7):703.
3. Albano G.D., Amico F., Cocimano G. Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review // Healthcare (Basel). 2021. Vol. 9, N 1. P. 97 / Albano GD, Amico F, Cocimano G. Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. Healthcare (Basel). 2021;9(1):97.
4. American College of Sports Medicine position stand on the use of anabolic-androgenic steroids in sports // Med Sci Sports Exerc. 1987. Vol. 19, N 5. P. 534–539 / American College of Sports Medicine position stand on the use of anabolic-androgenic steroids in sports. Med Sci Sports Exerc. 1987;19(5):534–9.

5. Baggish A.L., Weiner R.B., Kanayama G. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use // *Circulation*. 2017. Vol. 135, N 21. P. 1991–2002 / Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation*. 2017;135(21):1991–2002.
6. Bertozzi G., Sessa F., Albano G.D. The Role of Anabolic Androgenic Steroids in Disruption of the Physiological Function in Discrete Areas of the Central Nervous System // *Mol Neurobiol*. 2018. Vol. 55, N 7. P. 5548–5556 / Bertozzi G, Sessa F, Albano GD. The Role of Anabolic Androgenic Steroids in Disruption of the Physiological Function in Discrete Areas of the Central Nervous System. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5548–56.
7. Bhasin S., Hatfield D.L., Hoffman J.R. Anabolic-Androgenic Steroid Use in Sports, Health, and Society // *Med Sci Sports Exerc*. 2021. Vol. 53, N 8. P. 1778–1794 / Bhasin S, Hatfield DL, Hoffman JR. Anabolic-Androgenic Steroid Use in Sports, Health, and Society. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(8):1778–94.
8. Bjørnebekk A., Kaufmann T., Hauger L.E. et al. Long-term Anabolic-Androgenic Steroid Use Is Associated With Deviant Brain Aging // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021. Vol. 6, N 5. P. 579–589 / Bjørnebekk A, Kaufmann T, Hauger LE. Long-term Anabolic-Androgenic Steroid Use Is Associated With Deviant Brain Aging. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(5):579–89.
9. Christou M.A., Christou P.A., Markozannes G. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and metaanalysis // *Sports Med*. 2017. Vol. 47, N 9. P. 1869–1883 / Christou MA, Christou PA, Markozannes G. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and metaanalysis. *Sports Med*. 2017;47(9):1869–83.
10. Christou M.A., Christou P.A., Markozannes G. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Sports Med*. 2017. Vol. 47, N 9. P. 1869–1883 / Christou MA, Christou PA, Markozannes G. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2017;47(9):1869–83.
11. Cohen J., Collins R., Darkes J., Gwartzney D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States // *J Int Soc Sports Nutr*. 2007. Vol. 4, N 12 / Cohen J, Collins R, Darkes J, Gwartzney D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007;4:12.
12. Esposito M., Licciardello G., Privitera F. Forensic Post-Mortem Investigation in AAS Abusers: Investigative Diagnostic Protocol. A Systematic Review // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, N 8. P. 1307 / Esposito M, Licciardello G, Privitera F. Forensic Post-Mortem Investigation in AAS Abusers: Investigative Diagnostic Protocol. A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1307.
13. Franke W.W., Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government // *Clin Chem*. 1997. Vol. 43, N 7. P. 1262–1279 / Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem*. 1997;43(7):1262–79.
14. Hackett D.A. Training, Supplementation, and Pharmacological Practices of Competitive Male Bodybuilders Across Training Phases // *J Strength Cond Res*. 2021. 10.1519/JSC.0000000000003989 / Hackett DA. Training, Supplementation, and Pharmacological Practices of Competitive Male Bodybuilders Across Training Phases. *J Strength Cond Res*. 2021. 10.1519/JSC.0000000000003989.
15. Hauger L.E., Havnes I.A., Jørstad M.L., Bjørnebekk A. Anabolic androgenic steroids, antisocial personality traits, aggression and violence // *Drug Alcohol Depend*. 2021. Vol. 221. P. 108604 / Hauger LE, Havnes IA, Jørstad ML, Bjørnebekk A. Anabolic androgenic steroids, antisocial personality traits, aggression and violence. *Drug Alcohol Depend*. 2021;221:108604.
16. Heuberger J.A.A.C., Cohen A.F. Review of WADA Prohibited Substances: Limited Evidence for Performance-Enhancing Effects // *Sports Med*. 2019. Vol. 49, N 4. P. 525–539.
17. Ip E.J., Barnett M.J., Tenerowicz M.J. Women and anabolic steroids: an analysis of a dozen users // *Clin J Sport Med*. 2010. Vol. 20, N 6. P. 475–481 / Ip EJ, Barnett MJ, Tenerowicz MJ. Women and anabolic steroids: an analysis of a dozen users. *Clin J Sport Med*. 2010;20(6):475–81.
18. Ip E.J., Barnett M.J., Tenerowicz M.J. The anabolic 500 survey: characteristics of male users versus nonusers of anabolic-androgenic steroids for strength training // *Pharmacotherapy*. 2011. Vol. 31, N 8. P. 757–766.
19. Jokipalo I., Khudayarov A. A Netnography and a Survey on Doping Use among Competitive Doping-untested Strength-sport Athletes // *Int J Sports Med*. 2021. Vol. 42, N 7. P. 645–650 / Jokipalo I, Khudayarov A. A Netnography and a Survey on Doping Use among Competitive Doping-untested Strength-sport Athletes. *Int J Sports Med*. 2021;42(7):645–50.
20. Kanayama G., Pope H.G. Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes // *Mol Cell Endocrinol*. 2018. Vol. 464. P. 4–13 / Kanayama G, Pope HG. Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;464:4–13.
21. Kochakian C.D., Yesalis C.E. 3rd. Anabolic-androgenic steroids: a historical perspective and definition. In: Yesalis CE 3rd, editor. *Anabolic Steroids in Sports and Exercise*. Champaign, IL: Human Kinetics, 2000. P. 17–49 / Kochakian CD, Yesalis CE. 3rd. Anabolic-androgenic steroids: a historical perspective and definition. In: Yesalis CE 3rd, editor. *Anabolic Steroids in Sports and Exercise*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2000.
22. Kopera H. The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids // *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1985. Vol. 271. P. 11–18 / Kopera H. The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1985;271:11–8.
23. Perry P.J., Lund B.C., Deninger M.J. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders: an Internet survey of drug utilization // *Clin J Sport Med*. 2005. Vol. 15, N 5. P. 326–330 / Perry PJ, Lund BC, Deninger MJ. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders: an Internet survey of drug utilization. *Clin J Sport Med*. 2005;15(5):326–30.
24. Piacentino D., Kotzalidis G.D., Del Casale A. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review // *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015. Vol. 13, N 1. P. 101–121 / Piacentino D, Kotzalidis GD, Del Casale A. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015;13(1):101–21.
25. Pope H.G. Jr, Khalsa J.H., Bhasin S. Body image disorders and abuse of anabolic-androgenic steroids among men // *JAMA*. 2017. Vol. 317, N 1. P. 23–24 / Pope HG Jr, Khalsa JH, Bhasin S. Body image disorders and abuse of anabolic-androgenic steroids among men. *JAMA*. 2017;317(1):23–4.
26. Pope H.G. Jr, Wood R.I., Rogol A. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement // *Endocr Rev*. 2014. Vol. 35, N 3. P. 341–375 / Pope HG Jr, Wood RI, Rogol A. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2014;35(3):341–75.
27. Pope H.G., Kanayama G., Ionescu-Pioggia M., Hudson J.I. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians // *Addiction*. 2004. Vol. 99, N 9. P. 1189–1194 / Pope HG, Kanayama G, Ionescu-Pioggia M, Hudson JI. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. *Addiction*. 2004;99(9):1189–94.
28. Rasmussen J.J., Schou M., Madsen P.L. Cardiac systolic dysfunction in past illicit users of anabolic androgenic steroids // *Am Heart J*. 2018. Vol. 203. P. 49–56 / Rasmussen JJ, Schou M, Madsen PL. Cardiac systolic dysfunction in past illicit users of anabolic androgenic steroids. *Am Heart J*. 2018;203:49–56.
29. Santos A.M., da Rocha M.S., da Silva M.F. Illicit use and abuse of anabolic-androgenic steroids among Brazilian bodybuilders // *Subst Use Misuse*. 2011. Vol. 46, N 6. P. 742–748 / Santos AM, da Rocha MS, da Silva MF. Illicit use and abuse of anabolic-androgenic steroids among Brazilian bodybuilders. *Subst Use Misuse*. 2011;46(6):742–8.
30. Seara F.A.C., Barbosa R.A.Q., de Oliveira D.F. Administration of anabolic steroid during adolescence induces long-term cardiac hypertrophy and increases susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult Wistar rats // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017. Vol. 171. P. 34–42 / Seara FAC, Barbosa RAQ, de Oliveira DF. Administration of anabolic steroid during adolescence induces long-term cardiac hypertrophy and increases susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult Wistar rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;171:34–42.

31. Sivalokanathan S., Małek Ł., Malhotra A. The Cardiac Effects of Performance-Enhancing Medications: Caffeine vs. Anabolic Steroids // Preprints. 2020. 2020120559 / Sivalokanathan S, Małek Ł, Malhotra A. The Cardiac Effects of Performance-Enhancing Medications: Caffeine vs. Anabolic Steroids. Preprints. 2020. 2020120559.

32. Taylor W.N. Anabolic Steroids and the Athlete. 2nd ed. North Carolina: McFarland and Company Inc., 2002 / Taylor W.N. Anabolic Steroids and the Athlete. 2nd ed. North Carolina: McFarland and Company Inc.; 2002.

33. Torrisi M., Pennisi G., Russo I. Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review // Medicina (Kaunas). 2020. Vol. 56, N 11. P. 587 / Torrisi M, Pennisi G, Russo I. Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review. Medicina (Kaunas). 2020;56(11):587.

34. Vaskinn A., Hauger L.E., Bjørnebekk A. Theory of mind in users of anabolic androgenic steroids // Psychopharmacology (Berl). 2020.

Vol. 237, N 10. P. 3191–3199 / Vaskinn A, Hauger LE, Bjørnebekk A. Theory of mind in users of anabolic androgenic steroids. Psychopharmacology (Berl). 2020;237(10):3191-9.

35. Vilar Neto J.O., da Silva C.A., Bruno da Silva C.A. Anabolic androgenic steroid-induced hypogonadism, a reversible condition in male individuals? A systematic review // Andrologia. 2021. Vol. 53, N 7. P. e14062 / Vilar Neto JO, da Silva CA, Bruno da Silva CA. Anabolic androgenic steroid-induced hypogonadism, a reversible condition in male individuals? A systematic review. Andrologia. 2021;53(7):e14062.

36. Woodward C., Smith J., Acreman D., Kumar N. Hepatocellular carcinoma in body builders; an emerging rare but serious complication of androgenic anabolic steroid use // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2019. Vol. 23, N 2. P. 174–177 / Woodward C, Smith J, Acreman D, Kumar N. Hepatocellular carcinoma in body builders; an emerging rare but serious complication of androgenic anabolic steroid use. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2019;23(2):174-7.

Библиографическая ссылка:

Мирошников А.Б., Смоленский А.В., Беличенко О.И., Тарасов А.В., Золичева С.Ю., Форменов А.Д. Использование анаболических андрогенных стероидов в спорте и фитнесе: обновленная информация (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 92–97. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-92-97.

Bibliographic reference:

Miroshnikov AB, Smolensky AV, Belichenko OI, Tarasov AV, Zolichyeva SYu, Formenov AD. Ispol'zovanie anabolicheskikh androgenykh steroidov v sporte i fitnese: obnoblennaya informatsiya (obzor literatury) [The use of anabolic androgenic steroids in sport and fitness: updated information (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:92-97. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-92-97. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 004.891.3

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-98-102

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.А. БЛАГОСКЛОНОВ, Б.А. КОБРИНСКИЙ

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, ул. Вавилова, д. 44, к. 2, г. Москва, 119333, Россия, e-mail: nblagosklonov@frccsc.ru, kba_05@mail.ru

Аннотация. Наследственные заболевания, являющиеся орфанной (редкой) патологией, насчитывают более 6 000 различных фенотипов. Для пациентов с некоторыми метаболическими заболеваниями, характеризующимися прогрессирующим течением, раннее определение точного диагноза является основой для предотвращения развития болезни при своевременном назначении лечения эффективными препаратами. Результатом является повышение качества жизни, а при некоторых клинических формах полное излечение от болезни. Однако дифференциальная диагностика этих генетических заболеваний сопряжена с рядом трудностей, обусловленных крайне низкой частотой встречаемости в популяции и сходством фенотипических проявлений. В то же время ошибка на этапе клинического обследования может затруднить и задержать необходимое подтверждение диагноза на этапе лабораторного или молекулярно-генетического тестирования. **Цель исследования** – повышение точности и своевременности постановки диагноза при наследственных лизосомных болезнях накопления на долабораторном этапе дифференциальной диагностики с помощью компьютерной экспертной системы поддержки принятия решений. **Материалы и методы исследования.** Извлечение знаний об орфанных заболеваниях было двухэтапным. На первом этапе материалом исследования были отечественные и зарубежные источники информации о клинических проявлениях наследственных лизосомных болезней накопления – монографии, руководства и статьи, включая описания клинических случаев, а также информационные онлайн базы данных. В процессе извлечения знаний применялись семантический, текстологический и лингвистический методы анализа текстов. Для структурированного представления знаний использовалась специально разработанная текстологическая карта. На втором этапе знания, зафиксированные в текстологических картах, уточнялись экспертами, которые оценивали все признаки с помощью факторов уверенности. **Результаты и их обсуждение.** Разработана структура системы, включающая интерфейс пользователя, базу знаний, базу данных (рабочую область), блок объяснений. База знаний реализована на основе интегральной модели заболевания, включающей экспертную оценку модальности и факторы уверенности признаков, а также учитывающей возрастные особенности проявления диагностируемой патологии. Алгоритм сопоставительного анализа обеспечивает сравнение конкретного случая с эталонным вариантом интегральной модели и обеспечивает возможность ранжирования выдвигаемых системой диагностических гипотез. Блок объяснения позволяет представить пользователю информацию о признаках, подтверждающих выдвинутую гипотезу, недостающих для однозначного подтверждения гипотезы и не относящихся к предполагаемому диагнозу. Система реализована на онтологической платформе IACPaaS. Результаты тестирования показали высокую (свыше 80%) эффективность идентификации нозологических форм на двух выборках: (1) клинические случаи с верифицированным диагнозом по данным из отечественных и зарубежных публикаций, (2) выборка верифицированных данных по историям болезни специализированной российской клиники. **Заключение.** Разработана экспертная диагностическая система поддержки принятия решений для лизосомных наследственных заболеваний с расширяемой базой знаний.

Ключевые слова: экспертная система, модель заболевания, факторы уверенности, долабораторная диагностика, система поддержки принятия решений, наследственные болезни, орфанные болезни.

EXPERT SYSTEM FOR DIAGNOSTICS OF HEREDITARY DISEASES

N.A. BLAGOSKLONOV, B.A. KOBIRINSKII

Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Vavilov Str. 44, buil.2, Moscow, 119333, Russian Federation, e-mail: nblagosklonov@frccsc.ru, kba_05@mail.ru

Abstract. Hereditary diseases, which are as orphan (rare) pathology, have more than 6,000 different phenotypes. For patients with certain metabolic diseases characterized by a progressive course, early determination of an accurate diagnosis is the basis for preventing the development of the disease with the timely appointment of treatment with effective drugs. The result is an increase in the quality of life, and in some clinical forms, a complete cure for the disease. However, the differential diagnosis of these genetic diseases is associated with several difficulties due to the extremely low frequency of occurrence in the population and the similarity of phenotypic manifestations. At the same time, an error at the stage of clinical examination can complicate and delay the necessary confirmation of the diagnosis

at the stage of laboratory or molecular genetic testing. **The research purpose** is to improve the accuracy and timeliness of diagnosis in hereditary lysosomal storage diseases at the pre-laboratory stage of differential diagnosis using a computer expert decision support system. **Materials and methods.** The extraction of knowledge about orphan diseases was a two-stage process. At the first stage, the research material was Russian and foreign sources of information on the clinical manifestations of hereditary lysosomal storage diseases - monographs, guidelines, and articles, including descriptions of clinical cases, as well as online information databases. In the process of knowledge extraction, semantic, textological and linguistic methods of text analysis were used. For the structured presentation of knowledge, a specially developed textological card was used. At the second stage, the knowledge recorded in the textological cards was refined by experts, who assessed all signs using confidence measures. **Results and its discussion.** The structure of the system has been developed, which includes a user interface, a knowledge base, a database (work area), and a block of explanations. The knowledge base is implemented based on an integral model of the disease, which includes an expert assessment of modality and confidence factors of signs, as well as taking into account the age-related characteristics of the manifestation of the diagnosed pathology. The comparative analysis algorithm provides a comparison of a specific case with the reference version of the integral model and provides the possibility of ranking the diagnostic hypotheses put forward by the system. The explanation block allows the user to present information about the signs that support the hypotheses that are missing for unambiguous confirmation of the hypothesis and are not related to the proposed diagnosis. The system is implemented on the IACPaaS ontological platform. The test results showed a high (over 80%) efficiency of identification of nosological forms in two samples: (1) clinical cases with a verified diagnosis based on data from Russian and foreign publications, (2) a sample of verified data from case histories of a specialized Russian clinic. **Conclusion.** Expert diagnostic decision support system for lysosomal hereditary diseases with an expandable knowledge base has been developed.

Keywords: expert system, disease model, confidence measures, pre-laboratory diagnostics, decision support system, hereditary diseases, orphan diseases.

Введение. Наследственные заболевания относятся к редкой (орфанной) патологии, которая в Российской Федерации по официальному определению предполагает частоту в популяции 1:10 000 и реже [4]. По оценкам различных исследователей редкие заболевания имеют место в мире у каждого семнадцатого человека [16]. В Евросоюзе, редкими болезнями страдают порядка 30 000 000 человек [14]. Однако, несмотря на такие относительно высокие общие цифры, каждая нозологическая форма из более 6 000 генетически детерминированных болезней встречается у очень малого числа людей [12].

Низкая встречаемость в популяции отдельных клинических форм обуславливает сложности и особенности диагностики орфанных заболеваний, к которым можно отнести:

- недостаточный уровень знаний врачей о клинических проявлениях наследственной патологии,
- отсутствие личного опыта в наблюдении и ведении пациентов с большинством редких болезней;
- сходство фенотипических проявлений заболеваний;
- высокая вариабельность релевантных признаков;
- прогрессирование признаков заболеваний с возрастом.

Подавляющее большинство орфанных заболеваний проявляются (манифестируют) в детском возрасте. Максимально ранняя диагностика этой патологии особенно важна с учетом возможности назначения ферментозаместительной терапии для отдельных клинических форм, применение которой позволяет остановить прогрессирование заболевания. Чем раньше будет начато лечение, тем больше шансов у пациента на увеличение возраста дожития и предотвращение или снижение риска инвалидизации.

Использование компьютерных технологий, в частности российской и французской интеллектуальных систем [2,9], продемонстрировало возможность

повышения точности постановки правильного диагноза у пациентов, страдающих наследственными болезнями. Но эти системы в настоящее время уже не эксплуатируются. В настоящее время действует несколько зарубежных систем – *Face2Gen* [5], *Rare Disease Discovery* [6], *POSSUM* [7], осуществляется разработка новых, в частности, *Ada DX* [15].

Цель исследования – повышение своевременности постановки диагноза пациентам, страдающим наследственными болезнями, с использованием компьютерной экспертной системы поддержки принятий решений, формирующей узкий дифференциально-диагностический ряд на долабораторном этапе обследования.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования являлись отечественные и зарубежные источники информации, включавшие описание фенотипических проявлений заболеваний из группы лизосомных болезней накопления – мукополисахаридозов, муколипидозов и ганглиозидозов. Рассматривались монографии, клинические исследования, описания клинических случаев и клинические рекомендации. Кроме того, анализировались информационные ресурсы по наследственным заболеваниям, такие как *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* [12], *Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)* [8], *Human Phenotype Ontology (HPO)* [10], *OrphaNet* [13], содержащие описания фенотипических проявлений.

Извлечение знаний на первом этапе осуществлялось когнитологом из литературных источников, с последующей экспертной оценкой на втором этапе, включавшем характеристику модальности и меры доверия (факторов уверенности) для манифестации и выраженности проявления для каждого признака. Оценка признаков осуществлялась с учетом возраста, были сформированы 4 возрастные группы: «до 1 года», «от 1 года до 3 лет», «от 4 до 6 лет» и «7 лет и старше».

Когнитолог для извлечения знаний из разноязычных источников информации использовал семантический, текстологический и лингвистический методы анализа текстов, результаты которого заносятся в специально разработанную текстологическую карту [11]. На данном этапе извлечения знаний интерес составлял не только факт присутствия признака при определенной клинической форме, но и такие атрибуты как возраст манифестации, сила выраженности и частота встречаемости у больных. Вся полученная информация была представлена в форме матрицы «признаки-свойства» для каждой возрастной группы.

Экспертная система реализована на онтологической облачной платформе IACPaaS [1].

Результаты и их обсуждение. Разработана система поддержки принятия диагностических решений при наследственных заболеваниях «ГенДиЭС». Схематично основные архитектурные компоненты представлены на рисунке 1: А – интерфейс ввода врача-генетика, Б – рабочая область, В – база знаний, Г – блок логического вывода, Д – блок объяснения.

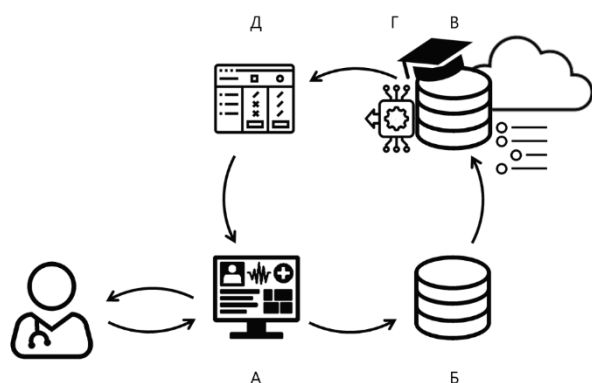


Рис. 1. Архитектура системы ГенДиЭС

Интерфейс реализован в виде веб-приложения, что обеспечивает доступ с любого устройства через браузер. Выбор признаков осуществляется из меню. Врач заносит информацию о выявленных у пациента признаках, указывая пол и возраст. Эти данные поступают в рабочую область системы.

База знаний содержит описания клинических форм, сопровождающиеся тремя экспертными оценками признаков, характеризующими модальность, манифестацию и выраженность проявления для каждой из четырех возрастных групп в едином признаковом пространстве. Количество диагностически значимых признаков, отобранных экспертами для трех групп лизосомных болезней накопления, составило 35, из которых 22 являются характерными для мукополисахаридозов, 21 для ганглиозидозов, 27 для мукотилидозов. База знаний является расширяемой.

Правила базы знаний реализованы на основе интегральной модели заболевания. Эта модель представляет собой сумму комплексных оценок признаков в пределах возрастной группы: $I = \sum_{i=1}^n P_i$, где: I –

интегрированная оценка признаков болезни, P_i – комплексная оценка признака, i – количество признаков, n – совокупность признаков заболевания (группы заболеваний).

Комплексная оценка признака, которая является суммой произведений трех экспертных оценок, рассчитывается по формуле: $P_i = M_i \cdot m_i \cdot s_i$, где: P_i – признак (симптом), M_i – модальность признака, характеризующая его частоту, m_i – фактор уверенности манифестации признака, s_i – фактор уверенности выраженности признака.

Модель заболевания имеет две модификации: (1) эталонная модель заболевания, которая включает все описанные экспертами признаки, (2) модель конкретного случая, рассчитываемая как сумма только тех признаков, которые отмечены у пациента.

Данные нового пациента, поступающие из рабочей области, запускают активизацию соответствующих правил в базе знаний, которая завершается формированием ранжированного списка гипотез в блоке логического вывода. Ранжирование гипотез осуществляется с учетом вероятности сходства с эталонными описаниями.

В экспертной системе предусмотрены два режима работы: (1) формирование гипотез на основе признаков пациента, (2) подтверждение/неподтверждение предполагаемого врачом диагноза по ограниченному набору указанных им признаков.

Дифференциальная диагностика в каждом новом клиническом случае осуществляется с помощью специально разработанного алгоритма сопоставительного анализа. Динамически изменяющийся порог осуществляет отсеивание гипотез, выдаваемых системой на основе признаков отсутствующих в эталоне, но имеющих в описании пациента. В основе такого подхода лежит представление о признаках, характерных для определенного наследственного заболевания или для фенотипически сходных болезней. По умолчанию количество допустимых признаков «не относящихся к заболеванию» равно нулю, но увеличивается при отсутствии гипотез.

По признакам пациента в модели рассчитываются оценки для каждой из отобранных гипотез в конкретном случае. Затем осуществляется сравнение полученных оценок с эталонными оценками заболеваний и рассчитывается вероятность совпадения для каждой диагностической гипотезы. Полученный перечень гипотез, не более пяти, ранжируется от максимального совпадения к минимальному и передается в блок объяснения.

Для объяснения гипотез, включенных в сформированный дифференциально-диагностический ряд, указываются перечни соответствующих признаков:

1. признаки пациента, которые совпали с эталоном;
2. признаки пациента, которые отсутствовали в эталоне;

3. признаки из эталона, которые отсутствовали у пациента.

В первый список признаков включаются те признаки, которые были введены врачом и присутствуют в эталонном описании для данной нозологической формы. Это отвечает на вопрос почему экспертная система предположила, что у больного именно данное заболевание. Во второй список входят признаки, которые система посчитала «лишними» или не относящимися к данному заболеванию. В клинической практике это может объясняться тремя причинами: а) фенотипом данного конкретного пациента, включая этнические особенности и индивидуальные отклонения от общепринятых норм; б) неклассическим проявлением заболевания; в) коморбидностью – наличием еще одного наследственного заболевания. Третий список составляют признаки, которые присутствуют в эталоне, но не были отмечены у пациента. При этом врачу предлагается обратить на них внимание и, по возможности, провести дополнительный осмотр больного для повышения его уверенности в предложенной диагностической гипотезе.

В настоящее время проведены два этапа тестирования системы на группе из 15 клинических форм мукополисахаридозов. На первом этапе тестирование проводилось на литературных данных – описаниях двадцати клинических случаев мукополисахаридозов из публикаций с лабораторно подтвержденным диагнозом. На втором этапе тестирование осуществлялось на данных электронных медицинских карт двадцати девяти пациентов, страдающих мукополисахаридозами (с подтвержденными диагнозами), полученными в обезличенном виде из Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева. Критерием успешности формирования дифференциально-диагностического ряда было включение верифицированного диагноза в перечень гипотез, выдаваемых системой ГенДиЭС.

На данных из литературных источников точность диагностики составила 90% – верный диагноз присутствовал в перечне гипотез в 18 случаях из 20. При тестировании на данных из электронных медицинских карт точность диагностики составила 80% – верный диагноз был получен в 23 случаях из 29. По результатам двух этапов тестирования усредненная точность составила 84%, то есть подтвержденный диагноз присутствовал в перечне гипотез в 41 случае из 49.

Заключение. Разработанная экспертная система по поддержке принятия диагностических решений при наследственных заболеваниях ГенДиЭС обеспечивает формирование ранжированного перечня гипотез с объяснением роли признаков, отмеченных у пациента. Это позволит уменьшить ошибки диагностики и будет содействовать раннему выявлению и назначению специальной терапии [3].

Тестирование системы на двух выборках с верифицированным диагнозом – по данным из публикаций и из электронных медицинских карт продемонстрировало достаточно высокую (более 80%) эффективность долабораторной дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления.

Облачное расположение системы на платформе IACPaas обеспечит врачам широкую доступность диагностики орфанных болезней с использованием экспертной системы ГенДиЭС на основе обезличенных данных пациентов.

Литература / References

1. Грибова В.В., Клещев А.С., Москаленко Ф.М., Тимченко В.А., Федоричев Л.А., Шалфеева Е.А. Облачная платформа IACPAAS для разработки оболочек интеллектуальных сервисов: состояние и перспективы развития // Программные продукты и системы. 2018. Т.31. №3. С. 527–536. DOI: 10.15827/0236-235X.123.527-536 / Gribova VV, Kleshchev AS, Moskalenko FM, Timchenko VA, Fedorishchev LA, Shalfeeva EA. Oblachnaya platforma IACPAAS dlya razrabotki obolochek intellektual'nykh servisov: sostoyaniye i per-spektivy razvitiya [IACPAAS cloud platform for the development of intelligent services shells: state and development prospects]. Pro-grammnye produkty i sistemy. 2018;31(3):527-36. DOI: 10.15827/0236-235X.123.527-536. Russian.
2. Кобринский Б.А. Компьютерная поддержка врачебных решений в педиатрии: регистр и диагностическая система по наследственным болезням // Вестник ВОИВТ. 1991. №1. С. 20–25 / Kobrinskiy BA. Komp'yuternaya podderzhka vrachebnykh resheniy v pediatrii: registr i diagnosticheskaya sistema po nasledstven-nym boleznyam [Computer support of medical decisions in pediatrics: register and diagnostic system for hereditary diseases]. Vestnik VOIVT. 1991;1:20-5. Russian.
3. Назаренко Л.П., Назаренко М.С. Особенности раннего проявления лизосомных болезней накопления // Медицинская генетика. 2013. №9. С. 20–23 / Nazarenko LP, Nazarenko MS. Osobennosti rannego proyavleniya lizosomnykh bolezney nakopleniya [Features of the early manifestation of lysosomal storage diseases]. Meditsinskaya genetika. 2013;9:20-3. Russian.
4. Федеральный закон №323-ФЗ (ред. от 22.12.2020) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" / Federal'nyy zakon №323-FZ (red. ot 22.12.2020) "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii" [Federal Law No. 323-FZ (as amended on December 22, 2020) "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation"]. Russian.
5. Allanson J.E., Cunniff C., Hoyme H.E., McGaughran J., Muenke M., Neri G. Elements of morphology: Human malformation terminology for the head and face // American Journal of Medical Genetics Part A. 2009. Vol. 149A. P. 6–28. DOI: 10.1002/ajmg.a.32612 / Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: Human malformation terminology for the head and face. American Journal of Medical Genetics Part A. 2009;149A:6-28. DOI: 10.1002/ajmg.a.32612.
6. Alves R., Piñol M., Vilaplana J., Teixidó I., Cruz J., Comas J., Vilaprinyo E., Sorribas A., Solsona F. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases // PeerJ. 2016. No 4. P. e2211. DOI: 10.7717/peerj.2211 / Alves R, Piñol M, Vilaplana J, Teixidó I, Cruz J, Comas J, Vilaprinyo E, Sorribas A, Solsona F. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. PeerJ. 2016;4:e2211. DOI: 10.7717/peerj.2211.
7. Fryer A. POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) // Journal of Medical Genetics. 1991. Vol. 28, No 1. P. 66–67 / Fryer A. POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations). Journal of Medical Genetics. 1991;28(1):66-7.
8. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/> (дата обращения: 13.08.2021) / Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/> (cited: 13.08.2021).
9. Gouvenet J., Caraboenf M., Ayme S. GENDIAG: A computer assisted facility in medical genetics based on belief functions // Methods of Information in Medicine. 1985. Vol. 24, No 4. P. 177–180 / Gouvenet J, Caraboenf M, Ayme S. GENDIAG: A computer assisted facility in medical

genetics based on belief functions. *Methods of Information in Medicine*. 1985;24(4):177–80.

10. Human Phenotype Ontology. URL: <https://hpo.jax.org/app> (дата обращения: 13.08.2021) / Human Phenotype Ontology. URL: <https://hpo.jax.org/app> (cited: 13.08.2021).

11. Kobrinskii B.A., Demikova N.S., Blagosklonov N.A. Knowledge Engineering in Construction of Expert Systems on Hereditary Diseases // Artificial Intelligence. 16th Russian Conference, RCAI 2018, Moscow, Russia, September 24–27, 2018, Proceedings. 2018. Vol. 934. P. 35–45. DOI: 10.1007/978-3-030-00617-4_4 / Kobrinskii BA, Demikova NS, Blagosklonov NA. Knowledge Engineering in Construction of Expert Systems on Hereditary Diseases. Artificial Intelligence. 16th Russian Conference, RCAI 2018, Moscow, Russia, September 24–27, 2018, Proceedings. 2018;934:35–45. DOI: 10.1007/978-3-030-00617-4_4.

12. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man // Gene Map Statistics. URL: <https://omim.org/statistics/geneMap> (дата обращения: 13.08.2021) / OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man // Gene Map Statistics. URL: <https://omim.org/statistics/geneMap> (cited: 13.08.2021).

13. Orphanet. URL: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (дата обращения: 13.08.2021) / Orphanet. URL: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (cited: 13.08.2021).

14. Rare diseases // European Commission. URL: https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases_en (дата обращения: 13.08.2021) / Rare diseases // European Commission. URL: https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases_en (cited: 13.08.2021).

15. Ronicke S., Hirsch M.C., Türk E., Larionov K., Tientcheu D., Wagner A.D. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019. No 14. P. 69. DOI: 10.1186/s13023-019-1040-6 / Ronicke S, Hirsch MC, Türk E, Larionov K, Tientcheu D, Wagner AD. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14:69. DOI: 10.1186/s13023-019-1040-6.

16. What is a rare disease? // Rare Disease UK. URL: <https://www.raredisease.org.uk/what-is-a-rare-disease> (дата обращения: 13.08.2021) / What is a rare disease? Rare Disease UK. URL: <https://www.raredisease.org.uk/what-is-a-rare-disease> (cited: 13.08.2021).

Библиографическая ссылка:

Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Экспертная система для диагностики наследственных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 98–102. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-98-102.

Bibliographic reference:

Blagosklonov NA, Kobrinskii BA. Ekspertnaya sistema dlya diagnostiki nasledstvennykh zabolevaniy [Expert system for diagnostics of hereditary diseases]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;4:98–102. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-98-102. Russian.

РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НАСТУПЛЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

А.В. МАКАРИХИН*, А.Г. НЕМКОВ**, О.М. РЕЙТБЛАТ***, Д.Б. ЕГОРОВ**

*ООО «Лаборатория разработки информационно-когнитивных систем»,
ул. Мельзаводская, д. 8, кв. 26, г. Тюмень, 625001, Россия

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

***ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», ул. Котовского, д. 55, г. Тюмень, 625023, Россия

Аннотация. Актуальность. В настоящее время высокая смертность населения России, обусловленная болезнями системы кровообращения, является одной из самых актуальных проблем отечественной системы здравоохранения. Главным инструментом снижения смертности от таких заболеваний остаются профилактические мероприятия, эффективность которых во многом определяется таргетностью подхода. Большинство традиционных факторов риска для прогнозирования бесполезны. Необходимо получение новых прогностических знаний при использовании таких современных технологий анализа, как машинное обучение в дополнение к экспертным знаниям. **Цель исследования.** Анализ факторов наступления неблагоприятных кардиологических событий у прикрепленного населения медицинской организации и разработка прогностической модели на их основе. **Материалы и методы исследования.** С использованием инструментов анализа больших данных и методов машинного обучения было проведен анализ данных пациентов, перенесших инфаркт миокарда по сведениям, накопленным в медицинской информационной системе Тюменской области. В основу анализа легла выборка из 7557 данных пациентов. Структура выборки была разделена на две группы по признаку коронарных событий: 1. пациенты, перенесшие инфаркт миокарда; 2. пациенты с лабильной артериальной гипертензией и отсутствием на момент проведения исследования сосудистых катастроф. Суммарно для целей исследования было отобрано 130 тыс. рутинно и лабораторно зарегистрированных показателей. **Результаты и их обсуждение.** Была разработана модель машинного обучения, построена модель классификации с применением градиентного бустинга над решающими деревьями на базе свободно распространяемой библиотеки CatBoost, а также прикладных пакетов scikit-learn и eli5 для языка программирования python. **Заключение.** По итогам работы сделаны выводы о подкрепляющем на частоту инфаркта миокарда эффекте уровня гематокрита. Разработана модель прогнозирования инфаркта миокарда по динамике показателей за 5 недель до наступления инфаркта, учитывающая 47 признаков. Результаты, полученные в ходе «полевого» исследования, косвенно подтверждают прогностическую значимость реализованной модели.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, факторы риска, машинное обучение, искусственный интеллект.

DEVELOPMENT OF A PREDICTIVE MODEL OF MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON MACHINE LEARNING TECHNOLOGIES

A.V. MAKARICHIN*, A.G. NEMKOV**, O.M. REYTB�AT***, D.B. EGOROV**

*LLC “Laboratory for the Development of Information and Cognitive Systems”,
st. Melzavodskaya, 8, apt. 26, Tyumen, 625001, Russia

**Tyumen State Medical University, st. Odessa, 54, Tyumen, 625023, Russia

***Tyumen Regional Clinical Hospital №1, st. Kotovskogo, 55, Tyumen, 625023, Russia

Abstract. Introduction. The high mortality rate of the population of Russia, caused by diseases of the circulatory system, is one of the most pressing problems of the domestic health care system. Preventive measures remain the main tool for reducing mortality from such diseases, the effectiveness of which is largely determined by the targeted approach. Most of the traditional predictive risk factors are useless. New predictive knowledge is needed using advanced analysis technologies such as machine learning in addition to expert knowledge. **The research purpose** was to analyze the factors of adverse cardiac events in the attached population of a medical organization and to develop a prognostic model based on them. **Materials and methods.** Using big data analysis tools and machine learning methods, we analyzed the data of patients who had myocardial infarction according to the information accumulated in the medical information system. The analysis was based on a sample of 7.557 patient data. The sample structure was divided into two groups based on coronary events: the 1st group - the patients with myocardial infarction; the 2nd group - the patients with labile arterial hypertension and the absence of vascular catastrophes at the time of the study. In total, 130 thousand routinely and laboratory recorded indicators were selected for the purposes of the study. **Results and its discussion.** A machine learning model was developed. Based on these data, a classification model was built using gradient boosting over decision trees based on the free CatBoost library, as well as scikit-learn and eli5 application packages for the python programming language. **Conclusion.** Based on the results of the work, conclusions were drawn about the effect of hematocrit level on the frequency of myocardial infarction. A model for predicting myocardial infarction was developed based on the dynamics of indicators 5 weeks before the onset of a heart attack, taking into account 47 signs. The results obtained in the course of the “field” study indirectly confirm the predictive value of the implemented model.

Keywords: myocardial infarction, risk factors, machine learning, artificial intelligence.

Актуальность. В настоящее время высокая смертность населения России, обусловленная болезнями системы кровообращения (БСК), является одной из самых актуальных проблем отечественной системы здравоохранения [1]. Также по данным ВОЗ, стандартизированный коэффициент смертности от БСК в РФ остается одним из самых высоких в Европе [5]. Несмотря на наличие определенных успехов в лечении неотложных кардиологических состояний, главным инструментом снижения смертности от БСК остаются профилактические мероприятия, эффективность которых во многом определяется таргетностью подхода. При этом пригодность традиционных факторов риска для выявления атеросклероза на доклинической стадии очень спорная. Исследование INTERHEART с использованием данных 52 стран показало, что большинство традиционных факторов риска, хоть и выявляются у пациентов с инфарктом миокарда, для прогнозирования его – бесполезны [8].

В Тюменской области, благодаря созданию централизованной лаборатории и работе с 2016 г. амбулаторного звена в электронной медицинской карте, сформировался существенный объём истинных медицинских данных [6], что позволяет предполагать возможность получения новых прогностических знаний при использовании таких современных технологий анализа, как машинное обучение в дополнение к экспертным знаниям.

Цель исследования – анализ факторов наступления неблагоприятных кардиологических событий у прикрепленного населения медицинской организации и разработка прогностической модели на их основе. В основе этой работы лежит междисциплинарный подход, обобщающий применение экспертных знаний, инструментов анализа больших данных и методов машинного обучения.

Для достижения поставленной цели были выделены следующие **задачи**:

1. Подготовка данных: выравнивание, нормализация, очистка;
2. Определение периода прогностической значимости исследуемых данных и набора исследуемых признаков;
3. Построение прогностической модели;
4. Оценка качества прогностической модели.

Материалы и методы исследования. С использованием инструментов анализа больших данных и методов машинного обучения было проведено анализ данных пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) по сведениям, накопленным в медицинской информационной системе Тюменской области, которая хранит информацию о 1.61 млн. приписного населения и включает в себя приблизительно 22.6 млн. протоколов осмотров, 8.1 млн. электронных рецептов, 1.6 млн. исследований и порядка 125 млн. зарегистрированных показателей здоровья граждан,

а также другие структурированные/неструктурированные данные. В основу анализа легла выборка из 7557 данных пациентов. Структура выборки была разделена на две группы по признаку коронарных событий: 1) пациенты, перенесшие ИМ; 2) пациенты с лабильной артериальной гипертензией и отсутствием на момент проведения исследования сосудистых катастроф (НеИМ). Суммарно для целей исследования было отобрано 130 тыс. рутинно и лабораторно зарегистрированных показателей.

На следующем этапе была разработана модель машинного обучения. На основании этих данных была построена модель классификации с применением градиентного бустинга над решающими деревьями на базе свободно распространяемой библиотеки CatBoost, а также прикладных пакетов scikit-learn и eli5 для языка программирования python, что в совокупности сделало возможным осуществить анализ данных пациентов за 5 недель до наступления инфаркта и обнаружить, в том числе, краткосрочные тенденции (факторы), недостаточно описанные в современной литературе.

Набор критериев полученной модели определялся экспертно с учётом полноты исследуемых данных для сохранения прогностической значимости модели.

Результаты и их обсуждение. Период прогностической значимости (5 недель) был определён экспериментально путём добавления переменных, соответствующих периоду наблюдения, и их исключения при снижении прогностической способности модели. В качестве метрики использовалась Логистическая функция ошибки, результаты доступны в табл. 1.

Таблица 1

Сравнение точности алгоритмов по Logloss критерию

Оценщик		Недели наблюдения (количество признаков)					
		0 (11)	1 (20)	2 (29)	3 (38)	4 (47)	5 (56)
Logloss	Learn	0.2733 (0.0)	0.2030 (-0.0703)	0.2224 (+0.0194)	0.1810 (-0.0414)	0.1534 (-0.0276)	0.1752 (+0.0218)
	Test	0.3663 (0.0)	0.3050 (-0.0613)	0.2946 (-0.0104)	0.2769 (-0.0177)	0.2580 (-0.0189)	0.2792 (+0.0212)

Результаты ретроспективного анализа, отражены на рис. 1*, где представлена диаграмма влияния факторов наступления коронарных событий. Она получена с помощью методов машинного обучения и характеризует удельный вес признака на наступление инфаркта.

Среди наиболее выделяющихся признаков – традиционные: пол, возраст, уровень холестерина венозной крови, уровень липопротеинов низкой плотности венозной крови и индекс массы тела в последнюю неделю до ИМ. Все эти признаки хорошо известны. Необычным с точки зрения удельного веса в данной выборке оказался гематокрит.

Для исследования данного показателя, было вы-

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 3-4

полнено сопоставление групп пациентов по максимальному уровню гематокрита за период наблюдения. Результат отражен на рис. 2, 3.

На рис. 2 видно, что доля ИМ увеличивается вместе с уровнем гематокрита и уменьшается при его снижении. 60% пациентов, перенесших ИМ, имели максимальный уровень гематокрита в диапазоне от 40 до 50, в то время как 53% пациентов из противоположной группы имели уровень гематокрита от 30 до 40. На рис. 3 видно, что точка гематокрита, разделяющая две группы, находится в интервале значений 40–45. При этом коэффициент корреляции Спирмена между коронарным событием и максимальным уровнем гематокрита дает небольшое значение $=0.176$, что свидетельствует о подкрепляющем эффекте данного показателя.

Рабочая гипотеза такова, что у пациентов перенесших ИМ, гематокрит в комбинации с другими признаками, в конечном итоге, провоцировал тромбоз и последующий инфаркт. Информация о состоянии анатомии сосудов намеренно не была включена в исследование, ввиду валового отсутствия её у второй группы наблюдаемых. Полученные выводы лежат в основе модели машинного обучения, метрики которой представлены далее.

Метрики модели. Для оценки алгоритмов в задачах бинарной классификации, как правило, используется матрица ошибок (*confusion matrix*) [3]. В нашем случае есть два класса и алгоритм, предсказывающий принадлежность каждого объекта одному из классов. Сформированная матрица ошибок на базе нашего алгоритма отражена на рис. 4, в соответствии с которым был выполнен расчет общей доли правильных ответов: доля правильных ответов характеризует способность модели правильно определять истинно-больных и истинно-здоровых пациентов и рассчитывалась по формуле (*Accuracy*): $(TP + TN)/(TP + FP + FN + TN) = 0.89$.

Как показывает расчетное значение, модель демонстрировала хорошую долю правильных ответов (*Accuracy* = 0.89), но не учитывала сбалансированность выборки, поэтому был рассмотрен баланс классов более детально, что представлено в табл. 2.

Важно отметить, что в бинарной классификации чувствительность положительного класса равна специфичности отрицательного класса. Для расчета показателей применялась метрика для оценки точности классификационных моделей [2]. Согласно табл. 2 «Точность (*Precision*)» отражает долю правильно классифицированных больных пациентов от общего количества пациентов, классифицированных, как больные, и рассчитывается по формуле: $TP/(TP + FP)$; «Чувствительность (*Se*)» демонстрирует долю правильно классифицированных больных пациентов от общего фактического количества больных пациентов и рассчитывается по формуле: $TP/(TP + FN)$; «Специфичность (*Spe*)» характеризует долю правильно классифицированных здоровых пациентов от общего количества здоровых и рассчитывается по формуле: $TN/(FP + TN)$.

Таблица 2

Оценка точности классификационных моделей

Класс	Точность (<i>Precision</i>)	Чувствительность (<i>Se</i>)	Специфичность (<i>Spe</i>)	<i>F1</i> - score	Количество
НеИМ	0.90	0.96	0.66	0.93	303
ИМ	0.84	0.66	0.96	0.74	90
Ave/Total	0.87	0.81	0.81	0.83	393

В отличие от доли правильных ответов (*Accuracy*), «Точность» и «Чувствительность» не зависят от соотношения классов и потому применимы в условиях несбалансированных выборок. Тем не менее качество алгоритма находится приблизительно посередине между точностью и специфичностью, и для того, чтобы найти эту середину, используется *F1-score* критерий [4]. Он выступает средней гармонической этих двух метрик и рассчитывается по формуле: $(1 + \beta^2) * (precision * recall) / (\beta^2 * precision + recall)$.

Где β , в данном случае, определяет вес точности в метрике, и при $\beta = 1$, это среднее гармоническое (с множителем 2, чтобы в случае *precision* = 1 и *recall* = 1 иметь *F1* = 1). Таким образом, способность алгоритма качественно относить пациентов к группе ИМ с использованием *F1-score* критерия составляет 74%.

Несмотря на все преимущества взвешенного прогностического критерия *F1-score* и его доступную интерпретацию, основной метрикой определения качества модели в нашем случае выступила логистическая функция потерь [7]:

$$LogLoss = -\frac{1}{n} \sum_{i=0}^n [y_i \log(\hat{y}_i) + (1 - y_i) \log(1 - \hat{y}_i)],$$

где $\hat{y}$ – это ответ алгоритма на *i*-ом объекте; y – истинная метка класса на *i*-ом объекте, а n – размер выборки.

Можно представить минимизацию *logloss*, как задачу максимизации точности (*Accuracy*) путем штрафа за неверные прогнозы. Такой подход позволяет вести «жадную» оценку штрафом при неверном ответе классификатора. Этот метод позволяет отсекал выбросы в данных, которые нужно не забывать фильтровать или рассматривать отдельно. Оптимальное значение *logloss* для данной модели на имеющихся данных = 0.2580, этому значению соответствуют метрики, полученные в табл. 2.

Полученная модель была апробирована на данных приписного населения медицинской организации амбулаторного звена в городе Тюмени. Были отобраны зарегистрированные показатели пациентов за 5 недель до текущей даты и отправлены в модель для формирования прогноза наступления неблагоприятных коронарных событий. Система классифицировала 56 пациентов как лиц, имеющих с высокой степенью вероятности получение коронарной катастрофы. Данные этих пациентов были направлены в учреждение для проведения дополнительного исследования и оценки клинического состояния. В результате были получены характеристики исследуемой группы, которые представлены в табл. 3, где доли групп содержат

пересечения относительно общей суммы.

Таблица 3

Характеристики исследуемой группы

п/п	Доля в группе	Описание доли
1	55,4%	Имели ИБС
2	25,0%	Имели по ЭКГ нарушение реполяризации. Из них 10,7% провели каротидную ангиографию
3	26,8%	Имели сахарный диабет 2 типа, из них 7,1% перенесли катастрофу
4	35,7%	Перенесли сосудистые катастрофы: 12,5% – ОНМК; 16,1% – МПИКС; 7,1% – ПИКС-ОНМК
5	39,3%	Получили ВМП, из них 25% перенесли катастрофу
6	28,6%	Имеют фактор риска повышенной мочевой кислоты
7	30,4%	Имеют превышение креатинина более 90 ммоль/л, из них 17,9% перенесли катастрофу
8	25%	Имеют превышение триглицеридов

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1) Уровень *гематокрита* оказывает подкрепляющий эффект на частоту ИМ. 60% пациентов, перенесших ИМ, имели максимальный уровень *гематокрита* в диапазоне от 40 до 50, в то время как 53% пациентов из противоположной группы имели уровень *гематокрита* ниже (от 30 до 40).

2) Разработана модель прогнозирования ИМ по динамике показателей за 5 недель до наступления инфаркта, учитывающая 47 признаков. На выборке 5% от генеральной совокупности, точность модели составляет согласно *F1-score* критерию 74%, логистическая функция потерь достигает минимального значения 0.2580.

3) Результаты, полученные в ходе «полевого» исследования, косвенно подтверждают прогностическую значимость реализованной модели.

4) Инструменты анализа больших данных и методы машинного обучения позволяют взглянуть на проблему инфаркта с точки зрения «анатомии данных» и получить в том числе, новые знания о причинах его возникновения и развития.

Литература / References

1. Григорьева Н.С., Демкина А.Е. Ограничения и возможности для достижения целей национального проекта «Здравоохранение» в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях современной модели государственного устройства // Государственное управление. Электронный вестник. 2019. №76. С. 258–278 /

Grigor'eva NS, Demkina AE. Ogranicheniya i vozmozhnosti dlya dostizheniya tseley natsional'nogo proekta «Zdravookhraneniye» v bor'be s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v usloviyakh so-vremennoy modeli gosudarstvennogo ustroystva [Limitations and opportunities for achieving goals of national healthcare project in the fight against cardiovascular diseases in the context of a modern state model]. Gosudarstvennoe upravleniye. Elektronnyy vestnik. 2019;76:258–78. Russian.

2. Информационно-образовательный портал, посвященный вопросам анализа и обработки данных [Электронный ресурс] // Лучшая метрика для оценки точности классификационных моделей. Режим доступа: <http://datareview.info/article/luchshaya-metrika-dlya-ocenki-tochnosti-klassifikatsionnykh-modelej/> (Дата обращения: 01.09.2021) / Information and educational portal dedicated to the analysis and processing of data [Internet]. The best metric for assessing the accuracy of classification models. Russian. Available from: <http://datareview.info/article/luchshaya-metrika-dlya-ocenki-tochnosti-klassifikatsionnykh-modelej/> (cited: 2021 Sep 01).

3. Информационный портал, посвященный вопросам анализа и обработки данных [Электронный ресурс] // Confusion Matrix – Deep Dive. Адрес доступа: <https://towardsdatascience.com/confusion-matrix-deep-dive-8a028b005a97>. Дата обращения: 01.09.2021 / Information portal dedicated to the analysis and processing of data [Internet]. Confusion Matrix - Deep Dive. Russian. Available from: <https://towardsdatascience.com/confusion-matrix-deep-dive-8a028b005a97>. (cited: 2021 Sep 01).

4. Мюллер А., Гвидо С. Введение в машинное обучение с помощью Python. Руководство для специалистов по работе с данными. Вильямс, 2017. С. 306 / Müller A, Guido C. An Introduction to Machine Learning with Python. A guide for data scientists [Vvedeniye v mashinnoye obucheniye s pomoshch'yu Python. Rukovodstvo dlya spetsialistov po rabote s dannymi]. Williams; 2017. Russian.

5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. № 11(1). С. 5–10 / Oganov RG, Maslennikova GYa. Demograficheskie tendentsii v Rossiyskoy Federatsii: vklad bolezney sistemy krovoobrashcheniya [Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012;11(1):5–10. Russian.

6. РИА Новости. Тюменская область // В Тюменской области сократилась смертность от сердечных заболеваний. [Электронный ресурс] Адрес доступа: <https://ria.ru/20191101/1560488325.html>. Дата обращения: 01.09.2021 / RIA News. Tyumen region // In the Tyumen region, mortality from heart disease has decreased. [Electronic resource] Available from: <https://ria.ru/20191101/1560488325.html>. Date of access: 01.09.2021. Russian.

7. Vidgen R., Kirshner S., Tan F. Business Analytics: A Management Approach Kindle Edition. Red Globe Press, 2019. P. 223 / Vidgen R, Kirshner S, Tan F. Business Analytics: A Management Approach Kindle Edition. Red Globe Press; 2019.

8. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. 2004. № 364. P. 937–952 / Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937–52.

Библиографическая ссылка:

Макарихин А.В., Немков А.Г., Рейтблат О.М., Егоров Д.Б. Разработка прогностической модели наступления инфаркта миокарда на основе технологий машинного обучения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 103–106. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-103-106.

Bibliographic reference:

Makarichin AV, Nemkov AG, Reytblat OM, Egorov DB. Razrabotka prognosticheskoy modeli nastupleniya infarkta miokarda na osnove tekhnologiy mashinnogo obucheniya [Development of a predictive model of myocardial infarction based on machine learning technologies]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:103-106. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-103-106. Russian.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ НА ОСНОВЕ НЕЧЕТКИХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

В.А. БЕЛОЗЕРОВ*, Н.А. КОРЕНЕВСКИЙ**, С.Н. ГРИГОРЬЕВ***, В.В. АКСЕНОВ**

*БМУ «Курская областная клиническая больница», ул. Сумская, д. 45-а, г. Курск, 305007, Россия, e-mail: b9102107495@yandex.ru

**ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ул. 50 лет Октября, д. 94, г. Курск, 305040, Россия, e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

***БМУ «Курская областная клиническая больница», ул. Сумская, д. 35а, г. Курск, 305004, Россия

Аннотация. Одним из ключевых эхографических признаков очаговой патологии поджелудочной железы является наличие контуров образования и их характер. Однако, дифференциальная диагностика очаговых образований поджелудочной железы остается сложной клинической задачей из-за схожести их эхоосемиотики. **Цель исследования.** Повышение качества дифференциальной диагностики очаговой патологии поджелудочной железы. **Объекты и методы исследования.** Для получения видеоданных использовалась эндоскопическая видеосистема фирмы «Olympus» EVIS EXERA II с ультразвуковым процессором EU-ME1. По результатам исследований выделены основные типы эталонных эндосонограмм, отображающих характер контуров дифференцируемой патологии, на основании которых получена нечеткая гибридная модель дифференциальной диагностики хронического очагового панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. **Результаты и их обсуждение.** В ходе математического моделирования и статистических испытаний на репрезентативных контрольных выборках было показано, что полученная модель дифференциальной диагностики, использующая эталонные эндосонограммы, отражающие характер контуров очаговых образований поджелудочной железы, обеспечивает уверенность в искомом диагнозе на уровне 0,45. Дополнительная информация, используемая при анализе эндосонограмм, повышает диагностическую уверенность до величины 0,9.

Ключевые слова: математическая модель, дифференциальная диагностика, хронический очаговый панкреатит, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, эталонная эндосонограмма, характер контуров очаговых образований, нечеткие решающие правила.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOCAL PATHOLOGY OF THE PANCREAS ACCORDING TO ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY BASED ON FUZZY MATHEMATICAL MODELS

V.A. BELOZEROV*, N.A. KORENEVSKIJ**, S.N. GRIGOREV***, V.V. AKSENOV**

*Kursk Regional Clinical Hospital; 35a Sumskaya Str., Kursk, 305004, Russia

**South-Western State University; 94, 50 Let Oktyabrya Str., Kursk, 305040, Russia

***Kursk Regional Clinical Hospital; 35a Sumskaya Str., Kursk, 305004, Russia

Abstract. One of the key echographic signs of focal pathology of the pancreas is the presence of formation contours and their nature. However, the differential diagnosis of focal formations of the pancreas remains a difficult clinical task due to the similarity of their echosemiotics. **The research purpose** is to improve the quality of differential diagnosis of focal pancreatic pathology. **Object and methods of research.** To obtain video data, an endoscopic video system of the Olympus EVIS EXERA II company with an EU-ME1 ultrasound processor was used. According to the results of the research, the main types of reference endosonograms were identified, reflecting the nature of the contours of the differentiated pathology, on the basis of which a fuzzy hybrid model of the differential diagnosis of chronic focal pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma was obtained. **Results and its discussion.** In the course of mathematical modeling and statistical tests on representative control samples, it was shown that the obtained model of differential diagnosis, using reference endosonograms reflecting the nature of the contours of focal formations of the pancreas, provides confidence in the desired diagnosis at the level of 0.45. The additional information used in the analysis of endosonograms increases the diagnostic confidence to a value of 0.9.

Keywords: mathematical model, differential diagnosis, chronic focal pancreatitis, ductal adenocarcinoma of the pancreas, reference endosonogram, characteristics of the contours of focal formations, fuzzy decision rules.

Введение. Несмотря на большой арсенал и разнообразие применяемых клинических и инструментальных методов исследования органов панкреатобилиарной зоны, качество диагностики заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) остается неудовлетворительным [4, 8]. Своевременное выявление характера изменений в пораженном органе до настоящего времени встречает большие трудности, обусловленные отсутствием патогномоничных клинических признаков, особенно на ранних стадиях заболевания, велика доля ошибок, затруднительна дифференциальная

диагностика диффузных и очаговых изменений ПЖ [8]. Полем деятельности для современного рентгенолога, к сожалению, чаще всего остается диагностика нерезектабельных опухолей [5]. Диагностика солидных поражений ПЖ так же остается важной клинической задачей. Фокусом внимания является дифференциация между очаговым панкреатитом и протоковой аденокарциномой ПЖ. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУС), компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются высокоэффективными методами диагностики.

Среди них ЭУС обладает уникальной способностью визуализировать эхографическую текстуру паренхимы ПЖ из-за близости расположения ультразвукового датчика [11]. Преимуществом методики ЭУС является так же возможность детальной оценки границ опухоли, уточнение степени местной распространенности и прицельной биопсии для морфологического исследования [3].

Для злокачественных новообразований ПЖ характерен очаговый характер поражения органа. Основным признаком очага является наличие контура, что возводит анализ информативности этого признака в ранг первостепенных задач. Однако, характеристика контуров при различной очаговой патологии ПЖ в литературе противоречива. В связи с этим детализация их характера является актуальной проблемой, а ее решение позволит улучшить качество дифференциальной диагностики патологии органа и объективизировать данные эндосонографии.

Цель исследования – повышение качества дифференциальной диагностики очаговой патологии поджелудочной железы по данным эндоскопической ультрасонографии на основе анализа характера контуров очаговых образований с использованием нечетких математических моделей.

Материалы и методы исследования. В 2014–2020 гг. по поводу очаговых образований панкреатобилиарной зоны в Курской областной клинической больнице ЭУС выполнена у 272 пациентов. Женщин было 112 (41,2%), мужчин – 160 (58,8%). Возраст больных варьировал от 27 до 88 лет (средний возраст $54 \pm 6,75$ года). ЭУС являлась составляющей лечебно-диагностического алгоритма в этой группе больных и использовалась как уточняющий метод исследования. Применялась эндоскопическая видеосистема фирмы «Olympus» EVIS EXERA II с ультразвуковым процессором EU-ME1. Эндосонография выполнялась ультразвуковыми видеогастроскопами: GF UM160 с радиальным датчиком и GF UC140P-AL5 с конвексным. Подготовка пациентов к исследованию включала выполнение эзофагогастродуоденоскопии для уточнения состояния верхних отделов ЖКТ, отказ от приема пищи в течение 8 час., от приема жидкости в течение 4 час. Все исследования выполнялись в условиях общей анестезии. Методика проведения исследования соответствовала стандартной эндосонографии панкреатобилиарной зоны [10]. В исследование включены все пациенты, поступившие в клинику с очаговыми солидными образованиями ПЖ, которым выполнялась ЭУС. Критериями исключения было наличие кистозного компонента и ограничения к выполнению исследования в виде ранее выполненных резекционных вмешательств, или патологии, препятствующей проведению аппарата. Сравнение признаков, описывающих характер контуров очагового образования, проводили в группе, в которую были включены 149 пациентов. Сольдные опу-

холевые образования ПЖ выявлены у 109 (40,1%) пациентов, локальные формы *хронического панкреатита* (ХП) диагностированы у 40 (14,7%) больных. С целью анализа первичных данных производилась видеофиксация всех исследований с последующей архивацией информации в цифровом формате.

Окончательный диагноз основывался на результатах интраоперационной ревизии, морфологического исследования интраоперационно полученного биоптата, материала чрескожных и ЭУС контролируемых пункций очаговых образований, щипковых биопсий в случае прорастания опухоли в двенадцатиперстную кишку или общий желчный проток или на совокупности данных всех методов клинического и инструментального обследования и последующего наблюдения за пациентами. Такой подход к отбору пациентов позволил провести статистический анализ полученных данных, оценить их информативность и построить частные решающие правила дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ.

Результаты и их обсуждение. В связи с целью исследования, основное внимание акцентировалось на дифференциальной диагностике очаговой формы ХП и протоковой аденокарциномы ПЖ, поскольку данная патология вызывает наибольшие диагностические трудности в связи со схожестью сонографических характеристик этих образований. Контур является важным элементом классификации объекта. Под контуром изображения понимается пространственно протяженный разрыв, перепад или скачкообразное изменение значений яркости эхосигналов [13]. Контуров целиком определяют форму объекта, мало зависят от яркости и цвета и содержат необходимую информацию для дальнейшей классификации объекта. Соответственно четкость контуров определяется величиной контрастного перехода. При увеличении четкости происходит сокращение перехода между контрастными областями и наоборот.

Характер контуров очагового образования является диагностически значимым эхографическим признаком в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы и хронического очагового панкреатита и является неотъемлемой характеристикой очагового образования. При описании очаговых образований большинство исследователей описывают характер его контуров [9, 12]. Оценка характера контуров при очаговом панкреатите и опухолях ПЖ в литературе неоднозначна. Данные литературы относительно четкости контуров протоковой аденокарциномы противоречивы [3,9,12]

Такая противоречивость интерпретации данных ЭУС при очаговых образованиях ПЖ свидетельствует о субъективности оценки эхопризнаков, а так же об отсутствии единого стандартизированного подхода в оценке эхографических диагностических критериев. Критерии в различных исследованиях оцениваются как

самостоятельно, так и попарно, и в совокупности с другими признаками, что не способствует универсализации и систематизации диагностического алгоритма.

На основании данных литературы и собственных наблюдений актуальными эхографическими критериями, характеризующими контуры очагового образования, считали их ровность, четкость, выраженность, равномерность.

Характер контуров очаговых образований определяется гистологической структурой самого образования, степенью его дифференцировки, состоянием окружающей паренхимы ПЖ, а также размерами очагового образования [12].

Нами был проведен ретроспективный анализ протоколов и цифровых видеоматериалов исследований из сформированной информационной медицинской базы данных. При проспективном и ретроспективном анализе видеоизображений ЭУС пациентов с очаговой патологией ПЖ была сформирована шкала изображений, отображающая характер контуров очаговых образований, состоящая из совокупности эндосонограмм всех обследованных больных исследуемой группы. Изображения извлекались из видеороликов путем нарезки кадров с последующим отбором наиболее оптимальных и четких образцов. При этом, для формирования эндосонограммы из видеоизображений использовались разработанные универсальные алгоритмы, позволяющие выделять фрагменты максимально однородные и отвечающие требованиям разрабатываемой шкалы характера контуров. В область интереса старались включить участок контура образования, содержащий как можно больше характерных признаков патологии ПЖ обследуемого пациента. Основным моментом алгоритма выделения информативных областей интереса из кадрированных изображений являлся выбор участка контура очагового образования наиболее близко расположенному к источнику эхосигнала, где разрешающая способность сканера максимальна. Кроме того, анализировались контуры изображений очагов, которые визуализировались идентичными из продольного и поперечного сканов, что свидетельствует об объективном отображении их структур, не искаженных артефактами, помехами и витиеватыми тангенциальными срезами изображений с наложением рядом расположенных объектов. Сонографические изображения на шкале характера контуров расположили в порядке нарастания патологических изменений паренхимы ПЖ от нормальной, через хронический очаговый панкреатит до аденокарциномы с низкой степенью дифференцировки наиболее крупной по размерам. Отсутствие формальной процедуры формирования исходной системы признаков, используемых для решения поставленной задачи дифференциальной диагностики патологии ПЖ побуждает полагаться на опыт экспертов ультразвуковой диагностики, ориентированных в па-

тологии органов панкреатобилиарной зоны. Визуальный анализ полученных изображений показал, что опытный врач ультразвуковой диагностики достаточно надежно выделяет восемь основных характерных контуров очаговой патологии ПЖ, позволяющих осуществлять искомую классификацию. При этом, меньшая детализация, по мнению экспертов приводит к снижению качества диагностики, а большая детализация вызывает перенапряжение функции селективности внимания и потере четкости восприятия врача, принимающего диагностические решения. Таким образом, из совокупности изображений шкалы эндосонограмм нами выделены усредненные типовые эталонные эндосонограммы, которые включают и характеризуют контуры очагов, соответствующих дифференцируемой патологии ПЖ.

На рис. приведены изображения выделенных эталонных эндосонограмм, описывающих основные типы контуров очаговых образований ПЖ.

С целью анализа эффективности и корректности работы полученной классификации изображений проведен ретроспективный анализ видеоматериалов ЭУС пациентов с патологией ПЖ и распределением всего массива графических «сырых» данных по основным типам сонограмм, характеризующих контуры образований ПЖ. Распределение пациентов по классам ХП и рак ПЖ по типам контуров приведено в табл. 1. В этой таблице приведены условные названия типов контуров, выделенных из шкалы эхоизображений, характеризующих различную очаговую патологию. Приведенные названия носят условный характер и не являются диагнозом или самостоятельной нозологической формой и призваны облегчить ориентировку в сонографических изображениях шкалы и оптимизировать работу экспертов и пользователей алгоритма.

Таблица 1

Распределение пациентов с ХП и раком ПЖ по основным типам эхографической текстуры

№	Характер контуров	ХП		Рак ПЖ	
		абс.	частот.	абс.	частот.
1	ХП с лобулярными изменениями паренхимы	5	0,13	-	-
2	ХП с очаговыми изменениями паренхимы	7	0,18	-	-
3	Хронический очаговый панкреатит	8	0,21	9	0,08
4	ХП с выраженной очаговостью изменений	8	0,21	17	0,16
5	Высокодифференцированная аденокарцинома	8	0,21	20	0,18
6	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	2	0,05	25	0,23
7	Низкодифференцированная аденокарцинома	-	-	29	0,27
8	Низкодифференцированная аденокарцинома больших размеров	-	-	9	0,08

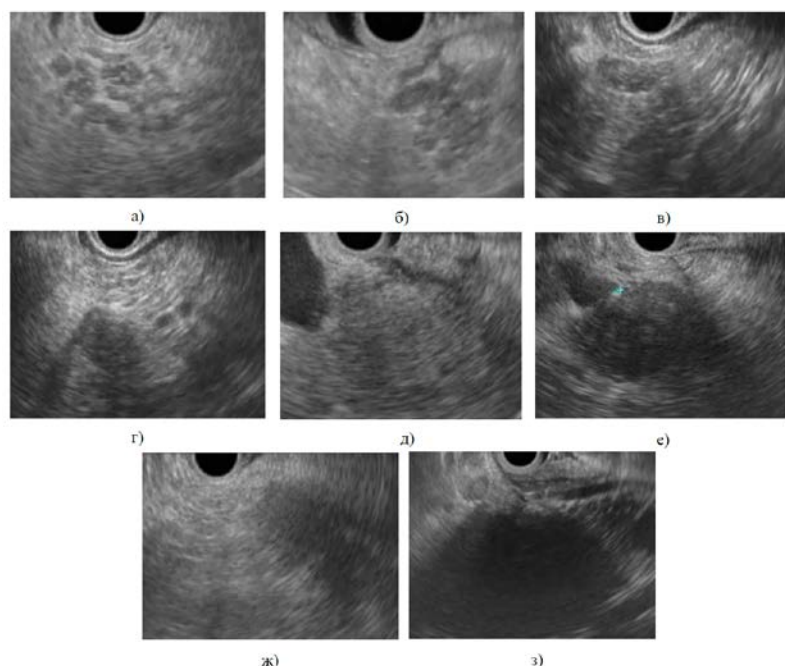


Рис. Эталонные эндосонограммы: а) контуры при ХП с лобулярными изменениями паренхимы ПЖ; б) контуры при ХП с очаговыми изменениями паренхимы ПЖ; в) контуры при хроническом очаговом панкреатите; г) контуры при ХП с выраженной очаговостью; д) контуры при высокодифференцированной аденокарциноме; е) контуры при умеренно дифференцированной аденокарциноме; ж) контуры при низкодифференцированной аденокарциноме; з) контуры при низкодифференцированной аденокарциноме больших размеров

По данным табл. 1 были построены гистограммы классов ХП и рак ПЖ на шкале упорядоченных рисунков (видеоряда) S с последующим статистическим анализом полученных результатов.

Таблица 2

Усредненные показатели экспертной оценки уверенности в принимаемых решениях по эталонным эхоизображениям

№	Характер контуров	ХП	Рак ПЖ
		уверенность	уверенность
1	ХП с лобулярными изменениями паренхимы	0,55	0
2	ХП с очаговыми изменениями паренхимы	0,50	0,15
3	Хронический очаговый панкреатит	0,41	0,20
4	ХП с выраженной очаговостью изменений	0,35	0,28
5	Высокодифференцированная аденокарцинома	0,25	0,30
6	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	0,15	0,45
7	Низкодифференцированная аденокарцинома	0,12	0,55
8	Низкодифференцированная аденокарцинома больших размеров	0,12	0,55

Проведенный анализ показал, что исследуемые классы состояний имеют значительную зону пересечений, что в совокупности с нечетко сформирован-

ным видеорядом, формирующим шкалу S , делает целесообразным для синтеза частного решающего правила использовать *методологию синтеза гибридных нечетких решающих правил* (МСГНРП) [1,2,6,7].

Отличительной особенностью МСГНРП является активное соединение естественного интеллекта врачей (клиническое мышление) и интеллекта инженера когнитолога с искусственным гибридным интеллектом.

Применительно к решаемой задаче интеллект опытных врачей используется для анализа плохо структурированных изображений эндосонограмм, позволяя одновременно выделять из зоны клинического интереса информативные области характерные для исследуемой патологии. Причем эти области формируются под воздействием множества факторов, иногда не доступных искусственному интеллекту. Сюда входят опыт, интуиция, коллективный разум и другие, возможно плохо изученные особенности мышления.

На первом этапе синтеза нечетких решающих правил эксперты произвели оценку уверенности в принимаемых

решениях по классам ХП и рак ПЖ для выбранных эталонных эхоизображений. Усредненные показатели работы экспертов по исследуемым диагностическим классам приведены в таблице (табл. 2).

Анализ выбранных эталонных эндосонограмм показал, что специалисты достаточно уверенно оценивают степень совпадения и близость наблюдаемых ими реальных эндосонограмм к эталонным сонограммам. Это создает предпосылки значительного увеличения точности в принимаемых решениях путем перехода от шкалы порядка к более мощной шкале интервалов с отображением на ней меры близости между типовыми эндосонограммами, отражающими патологию ПЖ. Такая шкала S позволяет судить о том, насколько близко располагается объект наблюдений с соответствующим эталоном к исследуемым классам состояний. В ходе проведенных исследований, с учетом мнений высококвалифицированных экспертов и структуры данных решаемой задачи, шкала интервалов S была построена по следующим правилам. Номерам типовых эхографических текстур были поставлены в соответствие целые числа от 1 до 8 с учетом того, что с ростом этих чисел увеличивается уверенность в принимаемых решениях по классу рак ПЖ через класс ХП. В качестве единицы измерений выбран отрезок шкалы величиной 0,1. Используя общие реко-

мендации МСГНП и данные табл. 2 эксперты на интервальной шкале S построили графики функций принадлежности $\mu_{\omega_{\Pi}}(S)$ и $\mu_{\omega_{\text{Р}}}(S)$ к классам хронический панкреатит (класс ω_{Π}) и рак (класс $\omega_{\text{Р}}$), которые аналитически описываются выражениями:

$$\mu_{\omega_{\Pi}}(S) = \begin{cases} 0,55, & \text{если } S \leq 1; \\ 0,55 - 0,028(S-1)^2, & \text{если } 1 < S \leq 4; \\ 0,05 + 0,028(S-7)^2, & \text{если } 4 < S \leq 7; \\ 0,05, & \text{если } S > 7; \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_{\text{Р}}}(S) = \begin{cases} 0, & \text{если } S \leq 1; \\ 0,15 S - 0,015, & \text{если } 1 \leq S < 2; \\ 0,089 S - 0,028, & \text{если } 2 \leq S < 6,5; \\ 0,55, & \text{если } S \geq 6,5; \end{cases}$$

Частные уверенности U_{ω_i} в исследуемых классах состояний $i = \Pi, \text{Р}$ по признаку, характеризующему контуры исследуемых эхоструктур, определяются соответствующими функциями принадлежности:

$$U_{\omega_{\Pi}} = \mu_{\omega_{\Pi}}(S); U_{\omega_{\text{Р}}} = \mu_{\omega_{\text{Р}}}(S).$$

Логика работы этих решающих правил заключается в том, что по выбранной врачом сонограмме с точностью 0,1 определяется значение S с расчетом соответствующих значений функций принадлежности, которые определяют уверенность по исследуемым классам состояний $U_{\omega_{\Pi}}$ и $U_{\omega_{\text{Р}}}$.

Принятие решения о принадлежности пациента к одному из исследуемых классов состояний осуществляется по максимальному значению U_{ω_i} :

$$\Omega_i = \max\{U_{\omega_{\Pi}}, U_{\omega_{\text{Р}}}\} \quad (1)$$

Для подтверждения полученной точности классификации была сформирована контрольная выборка из пациентов с верифицированным диагнозом в количестве 50 человек для класса ω_{Π} и 32 для класса $\omega_{\text{Р}}$. Дополнительно к каждому классу были сформированы альтернативные классы, включающие другую патологию ПЖ, включая альтернативную, и относительно здоровых людей (100 и 82 человека соответственно). В ходе контроля качества работы решающего правила (1) определялось количество ошибок, совершаемых этим правилом по пациентам, имеющим исследуемую патологию по отношению к альтернативному классу.

По результатам срабатывания решающих правил определялись такие показатели качества классификации, принятые в теории распознавания образов, как *диагностическая специфичность* (ДС), *диагностическая чувствительность* (ДЧ) и *диагностическая эффективность* (ДЭ).

Расчеты показали, что показатель ДЧ, характеризующий качество срабатывания решающего правила (1) для класса ω_{Π} , равен 0,57. Показатель ДС, решающего правила (1) для класса ω_{Π} равен 0,54, а показатель ДЭ – 0,55. Для класса $\omega_{\text{Р}}$: ДЧ=0,58, ДС=0,55,

ДЭ=0,56. Приведенные результаты расчетов подтверждают результаты математического моделирования и экспертного оценивания.

В ходе математического моделирования и экспертного оценивания было установлено, что использование модели (1) для наиболее часто встречающихся типов контуров без учета других особенностей анализируемых сонограмм обеспечивает уверенность в правильном принятии решений по классу $\omega_{\text{Р}}$ не ниже 0,45 и по классу ω_{Π} не ниже 0,52.

Дополнительный учет анализируемых структур во взаимосвязи их отношения к протоковым системами печени и ПЖ, а так же магистральным сосудам увеличивает диагностическую уверенность по классу $\omega_{\text{Р}}$ до 0,85 и т.д. Уверенность по классу $\omega_{\text{Р}}$ превышает величину 0,95.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что информация о характере контуров без дополнительных информативных признаков не может использоваться для надежной дифференциальной диагностики исследуемых классов патологии. Однако, критерии эхографической структуры контуров обладают достаточно высокой информативностью, что позволяет рекомендовать их для включения в состав гибридных нечетких решающих правил, обеспечивающих дифференциальную диагностику панкреатита и рака ПЖ с требуемой для медицинской практики точностью.

Сформированная шкала эхографической характеристики контуров очаговых образований ПЖ в перспективе позволит описывать и дифференцировать другие солидные образования органа.

Заключение. ЭУС обладает преимуществом детальной оценки эхографической структуры ПЖ. Разработка эхопризнаков очаговых образований ПЖ на основе детальной оценки характера контуров с использованием разработанных гибридных нечетких решающих правил позволяет объективизировать данные эндосонографии и улучшить результаты неинвазивной дифференциальной диагностики. Однако, для повышения информативности нечеткой математической модели в решающих правилах необходимо учитывать все ключевые сонографические характеристики очага: форму, размеры, экзогенность и эхографическую текстуру.

Литература / References

1. Белозеров В.А., Корневский Н.А. Дифференциальная диагностика патологии поджелудочной железы по данным эндоскопической ультрасонографии на основе нечетких математических моделей // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2021. Т. 20, № 1. С. 102–110 / Belozеров VA, Korenevskiy NA. Differential'naya diagnostika patologii podzhehudochnoy zhelezy po dannym endoskopicheskoy ul'trasonografii na osnove nechetkikh matematicheskikh modeley [Differential diagnosis of pancreatic pathology according to endoscopic ultrasonography data based on fuzzy mathematical models]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh si-stemakh. 2021;20(1):102-10. Russian.
2. Белозеров В.А., Корневский Н.А. Нечеткие модели дифференциальной диагностики очаговых образований поджелудочной железы по данным эндоскопической ультрасонографии на основе

анализа реперных схем эталонных эндосонограмм // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2020. Т. 10, №3. С. 118–135 / Belozero VA, Korenevskiy NA. Differentsial'naya diagnostika patologii podzheludchnoy zhelezy po dannym endoskopicheskoy ul'trasonografii na osnove nechetkikh matematicheskikh modeley [Differential diagnosis of pancreatic pathology according to endoscopic ultrasonography data based on fuzzy mathematical models]. Sistemy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2021;20(1):102-10. Russian.

3. Ветшева Н.Н. Дооперационная диагностика солидных опухолей поджелудочной железы: обзор литературы // Медицинская визуализация. 2016. №5. С. 50–58 / Vetsheva NN. Dooperatsionnaya diagnostika solidnykh opukholey podzheludchnoy zhelezy: obzor literatury [Preoperative diagnosis of solid tumors of the pancreas: a literature review]. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2016;5:50-8. Russian.

4. Дусмухамедова З.Т., Фазилова А.А., Абзалова М.Я. Характерные особенности ультразвуковой картины хронического панкреатита // Молодой ученый. 2017. № 10. С. 133–136 / Dushmanmedova ZT, Fazilov AA, Abzalova MYa. Kharakternye osobennosti ul'trazvukovoy kartiny khronicheskogo pankreatita [Characteristic features of the ultrasound picture of chronic pancreatitis]. Molodoy uchenyy. 2017;10:133-6. Russian.

5. Кармазановский Г.Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: протоколы лучевых исследований, дифференциальная диагностика (лекция, часть 1) // Медицинская визуализация. 2016. №4. С. 54–63 / Karmazanovskiy GG. Opukholi podzheludchnoy zhelezy solidnoy struktury: protokoly luchevykh issledovaniy, differentsial'naya diagnostika (lektsiya, chast' 1) [Pancreatic tumors of solid structure: protocols of radiation research, differential diagnosis (lecture, part 1)]. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2016;4:54-63. Russian.

6. Корневский Н.А. Использование нечеткой логики принятия решений для медицинских экспертных систем // Медицинская техника. 2015. №1. С. 33–35 / Korenevskiy NA. Ispol'zovanie nechetkoy logiki prinyatiya resheniy dlya meditsinskikh ekspertnykh sistem [Using fuzzy decision-making logic for medical expert systems]. Meditsinskaya tekhnika. 2015;1:33-5. Russian.

7. Корневский Н.А., Родионова С.Н., Хрипина И.И. Методология синтеза гибридных нечетких решающих правил для медицинских интеллектуальных систем поддержки принятия решений. Старый Оскол: ТНТ, 2019. 472 с. / Korenevskiy NA, Rodionova SN, Khripina II. Metodologiya sinteza gibridnykh nechetkikh reshayushchikh pravil dlya meditsinskikh intellektual'nykh sistem podderzhki prinyatiya resheniy [Methodology for the synthesis of hybrid fuzzy decision rules for medical

intelligent decision support systems]. Staryy Oskol: TNT; 2019. Russian.

8. Нарантуя Т., Фролова И.Г., Величко С.А. Комплексная лучевая диагностика рака поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1. С. 40–44 / Narantuyaa T, Frolova IG, Velichko SA. Kompleksnaya luchevaya diagnostika raka podzheludchnoy zhelezy [Comprehensive radiological diagnosis of pancreatic cancer]. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2009;1:40-4. Russian.

9. Неустроев В.Г., Ильичева Е.А., Расулов Р.И., Владимиров А.А., Хмельницкая В.А. Эндосонография в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита // Бюллетень ВНИИ СО РАМН. 2006. №6. С. 76–81 / Neustroev VG, Il'icheva EA, Rasulov RI, Vladimirova AA, Khmel'nitskaya VA. Endosonografiya v differentsial'noy diagnostike raka podzheludchnoy zhelezy i khronicheskogo pankreatita [Endosonography in the differential diagnosis of pancreatic cancer and chronic pancreatitis]. Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2006;6:76-81. Russian.

10. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. ЭУСбука. Руководство по эндоскопической ультрасонографии. Москва: Практическая медицина, 2013. С. 99–129 / Nechipay AM, Orlov SYu, Fedorov ED. EUSbuka. Rukovodstvo po endoskopicheskoy ul'trasonografii [EUSbuka. Endoscopic Ultrasonography Guide]. Moskva: Prakticheskaya meditsina; 2013. Russian.

11. Пронина Г.М., Орлова М.В. Роль эндоскопии и эндо-УЗИ в диагностике рака поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. 2019. Т. 24, №3. С. 36–44 / Pronina GM, Orlova MV. Rol' endoskopii i endo-UZI v diagnostike raka podzheludchnoy zhelezy [The role of endoscopy and endoultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2019;24(3):36-44. Russian.

12. Солодина Е.Н. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике хирургических заболеваний органов панкреатобилиарной зоны. Дисс. д.м.н. М., 2016. 240 с. / Solodina EN. Endoskopicheskoe ul'trazvukovoe issledovanie v diagnostike khirurgicheskikh zabolevaniy organov pankreatobiliarnoy zony [Endoscopic ultrasound investigation in the diagnosis of surgical diseases of the organs of the pancreatobiliary zone] [dissertation]. Moscow; 2016. Russian.

13. Титов И.О., Емельянов Г.М. Выделение контуров изображения движущегося объекта // Вестник Новгородского Государственного университета. 2010. Т. 55. С. 27–31 / Titov IO, Emel'yanov GM. Vydelenie konturov izobrazheniya dvizhushchegosya ob'ekta [Selecting the contours of a moving object]. Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo universiteta. 2010;55:27-31. Russian.

14. Hawes R.H., Fockens P. Endosonography. Elsevier Inc., 2006. 329 p. / Hawes RH, Fockens P. Endosonography. Elsevier Inc.; 2006.

Библиографическая ссылка:

Белозеров В.А., Корневский Н.А., Григорьев С.Н., Аксёнов В.В. Дифференциальная диагностика очаговой патологии поджелудочной железы по данным эндоскопической ультрасонографии на основе нечетких математических моделей // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 107–112. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-107-112.

Bibliographic reference:

Belozero VA, Korenevskiy NA, Grigorev SN, Aksenov VV. Differentsial'naya diagnostika ochagovoy patologii podzheludchnoy zhelezy po dannym endoskopicheskoy ul'trasonografii na osnove nechetkikh matematicheskikh modeley [Differential diagnosis of focal pathology of the pancreas according to endoscopic ultrasonography based on fuzzy mathematical models]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:107-112. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-107-112. Russian.

ЗНАЧИМОСТЬ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.З. ГУСЕЙНОВ*, О.В. СЕРТАКОВА**, П.В. ГОЛЫШКО***, М.Н. ДУДИН****

*Тулский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

**Министерство здравоохранения Московской области, бульвар Строителей, д. 1, г. Красногорск, 143407, Россия

***ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ, 11-я Парковая ул., д. 32, г. Москва, 105077, Россия

****Институт проблем рынка РАН, Нахимовский пр., д. 47, г. Москва, 117418, Россия

Аннотация. Цель исследования: представить классификацию телемедицинских технологий, которые могут быть использованы в клинической онкологии и в рамках паллиативной медицинской помощи, описать ожидаемые эффекты от внедрения этих технологий в систему российского здравоохранения. **Материалы и методы исследования:** статья основывается на междисциплинарном методологическом подходе, который позволяет разрабатывать и предлагать высокотехнологичные решения для общественного здравоохранения. В статье использованы: методы статистического анализа и сравнения открытых российских и глобальных данных о динамике и структуре заболеваемости, смертности от новообразований; методы научного синтеза, обосновывающие целесообразность и эффективность внедрения телемедицинских технологий в сегмент клинической онкологии в российском здравоохранении. **Заключение:** телемедицинские технологии имеют высокий потенциал применения в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции; социально-экономические эффекты, которые можно ожидать от внедрения телемедицинских и в дополнение к ним цифровых технологий в клинической онкологии российского здравоохранения, существенно превышают объёмы инвестиций в их внедрение в медицинских организациях.

Ключевые слова: рак, новообразования, клиническая онкология, телемедицина, технологии, эффективность, COVID-19, эпидемия.

IMPORTANCE OF TELEMEDICINE TECHNOLOGIES IN NEW CORONAVIRUS INFECTION

A.Z. GUSEINOV*, O.V. SERTAKOVA**, P.V. GOLYSHKO***, M.N. DUDIN****

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

**Ministry of Health of the Moscow Region, Stroiteley Boulevard, 1, Krasnogorsk, 143407, Russia

***GBUZ GKB named after D.D. Pletnev DZM, 11th Parkovaya st., 32, Moscow, 105077, Russia

****Institute for Market Problems of the RAS, Nakhimovskiy pr., 47, Moscow, 117418, Russia

Abstract. Purpose of the study is to present a classification of telemedicine technologies that can be used in clinical oncology and in palliative care, to describe the expected effects of the introduction of these technologies into the Russian healthcare system. **Materials and research:** the article is based on an interdisciplinary methodological approach that allows to developing and offer high-tech solutions for public health. In the article, we used the methods of statistical analysis and comparison of open Russian and global data on the dynamics and structure of morbidity, mortality from neoplasms; methods of scientific synthesis that substantiate the feasibility and effectiveness of the implementation of telemedicine technologies in the segment of clinical oncology in Russian healthcare. **Conclusion:** telemedicine technologies have a high potential for application in the context of an epidemic of a new coronavirus infection. The socio-economic effects that can be expected from the introduction of telemedicine and, in addition to them, digital technologies in clinical oncology of Russian healthcare, significantly exceed the volume of investments in their implementation in medical organizations.

Keywords: cancer, neoplasms, clinical oncology, telemedicine, technology, efficiency, COVID-19, epidemic.

Введение. Распространение в России и в мире новой коронавирусной инфекции (НКВИ) ведёт не только к перегрузке национальных систем здравоохранения, но и к утяжелению, а также к структурным изменениям в бремени болезней. По данным Росстата и Минздрава России за последние два эпидемических года прослеживается рост численности заболевших и умерших от болезней органов дыхания и системы кровообращения, но вместе с тем снижается численность заболевших и умерших от онкологических заболеваний*. Снижение численности пациентов и количества смертей от новообразований можно было бы рассматривать как позитивный

тренд, однако, проблема заключается в том, что эпидемия COVID-19 маскирует и заболевания новообразованиями, и прочую неинфекционную заболеваемость в силу следующих причин:

- 1) отвлечение всех ресурсов национальных систем здравоохранения на лечение и борьбу с распространением НКВИ;
- 2) сокращение количества первичных текущих и плановых обращений граждан в медицинские организации, не связанных с НКВИ, из-за опасений заражения;
- 3) секвестр плановых диспансерных, профилактических медицинских осмотров, а также различных скрининговых программ из-за высокой нагрузки на врачей и средний медицинский персонал.

* Росстат (2021). Официальная статистика. Население. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 25.10.2021)

Консорциум глобального моделирования COVID-19 и рака указывает на то, что в долгосрочной перспективе вторичное воздействие эпидемии на онкологические и другие неинфекционные заболевания может привести к ещё большим человеческим жертвам^{**}. Поэтому уже в настоящее время необходимо, во-первых, изыскать резервы для предотвращения взрывного роста онкологических заболеваний и/или осложнений, связанных с этим классом болезней. И, во-вторых, необходимо использовать современные информационно-коммуникационные и телемедицинские технологии для профилактики онкологических болезней и ведения онкологических больных. Еще в 90-х годах прошлого века появились научные публикации о том, что телемедицинские технологии могут быть использованы в практике клинической онкологии [3]. В первом и втором десятилетии текущего века были проведены дополнительные исследования, которые показали, что:

а) возможность наиболее раннего, быстрого и постоянного, в том числе удаленного доступа пациента к специалисту позитивно влияет на исход болезни [7];

б) телемедицинские технологии существенно улучшают качество паллиативной медицинской помощи в тяжелых и наиболее сложных случаях заболевания раком [20].

Цель исследования. В данной статье представлена классификация назначений телемедицинских технологий, которые могут быть использованы в клинической онкологии и в рамках паллиативной медицинской помощи, а также описаны ожидаемые эффекты от внедрения этих технологий в систему российского здравоохранения.

Материалы и методы исследования. Изложенные в статье материалы представляют собой обзорное практико-теоретическое исследование потенциальной применимости телемедицинских технологий в клинической онкологии и паллиативной медицинской помощи. Представленные в статье статистические данные получены из публичных источников, базирующихся на ресурсах Росстата и ВОЗ, и снабжены необходимыми ссылками. В качестве основного метода исследования использован контентный метод, с использованием которого:

1) структурированы и обобщены данные, полученные из научных трудов специалистов в смежной, междисциплинарной области (телемедицина + онкология) исследований;

2) определены основные классы телемедицинских технологий, их назначение и способы их эксплуатации в практике клинической онкологии и паллиативной помощи онкологическим больным;

3) сформулированы и описаны основные ожидаемые от внедрения телемедицинских технологий в онкологическом сегменте российской системы здравоохранения.

Результаты и их обсуждение. До 2020 года, когда НКВИ существенным образом изменила картину заболеваемости основными классами болезней и кардинально изменила структуру национального бремени болезней, темпы прироста новых случаев выявления новообразований в России составляли в среднем 2% в год (рис. 1).

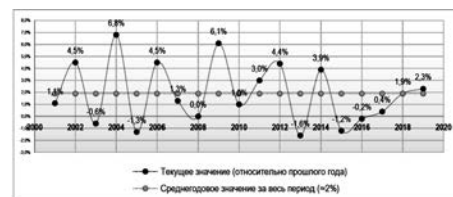


Рис. 1. Динамика изменения количества новых случаев выявления новообразований среди населения России^{***}

Данные глобальной статистики показывают, что за 2020 год по всему миру было выявлено около 2 млн новых случаев, при этом почти половина случаев пришлось на пять основных видов новообразований, однако смертность от новообразований имеет иную структуру (рис. 2).

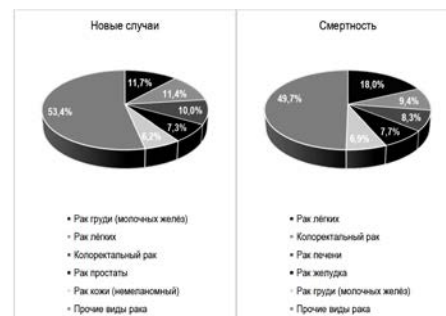


Рис. 2. Структура новых случаев и смертности от различных видов рака в мире по состоянию на начало 2021 года^{****}

Очевидно, что неагрессивные формы рака, адекватное и своевременное выявление и лечение которых может привести пациентов не только к ремиссии, но и к полному выздоровлению – должны быть получить дополнительное внимание со стороны клинической онкологии. Агрессивные формы рака должны не только получить дополнительное внимание, но и дополнительное технико-технологическое обеспечение с тем, чтобы у врачей была возможность наиболее ранней диагностики регулярного консультирования пациентов и контроля их приверженности лечению.

^{**} COVID-19 and Cancer Global Modelling Consortium. URL: <https://ccgmc.org/> (дата обращения 25.10.2021)

^{***} Росстат (2021). Официальная статистика. Население. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 25.10.2021)

^{****} International Agency for Research on Cancer (2021). URL: <https://www.iarc.who.int/research-home/> (дата обращения: 25.10.2021)

Вместе с тем Консорциум глобального моделирования COVID-19 и рака отмечает, что эпидемия НКВИ формирует особый механизм неблагоприятного влияния на исходы лечения новообразований (табл. 1). Проблема негативного влияния эпидемии НКВИ на исходы выявления и лечения различных онкологических заболеваний не является исключительно российской. Так, например, в Австралии, Канаде, Германии, Италии, Нидерландах, Великобритании на срок от одного месяца до полугода были приостановлены национальные программы скрининга рака груди (молочных желёз). Математическое моделирование показало, что чем больше задержка в диагностике, тем выше экспонента прироста новых случаев. В частности, для Австралии, где национальная программа скрининга была закрыта на один месяц – это означает дополнительно 35 смертей на миллион, а для Великобритании – это более 1000 дополнительных смертей на миллион [8].

Таблица 1

Потенциальный механизм негативного воздействия на исходы рака в условиях эпидемии НКВИ^{**}**

Элемент механизма	Содержание элемента механизма
Задержка диагностики и отложенная диагностика	1) сбой в программах скрининга и диспансеризации из-за отвлечения ресурсов, техники и технологий в «красные зоны»; 2) задержка в проявлении симптомов из-за отложенных обращений пациентов, связанных с невозможностью попасть на текущий или плановый приём, скрининг, диспансеризацию
Снижение выживаемости пациентов	1) негативный социально-психологический и биологический (эпидемический) фон протекания онкологических заболеваний и их лечения; 2) последствия прерывания лечения и профилактики из-за отвлечения ресурсов в «красные зоны»; 3) эффекты влияния сопутствующих (коморбидных) заболеваний и осложнений, в том числе связанных с заражением НКВИ; 4) наличие конкурирующего риска смертности от НКВИ
Увеличение риска заболеваний раком	1) прямое биологическое воздействие на риск развития онкологического заболевания, связанное в том числе с различными осложнениями после COVID-19; 2) рискованное поведение во время эпидемии (усиление тенденций к здоровьеповреждению: малая подвижность, алкоголизация, курение и т.п.)

В другом исследовании на примере четырех стран (Австралия, Нидерланды, Норвегия, США) показано, что [19]:

- а) сбой в национальных программах скрининга рака шейки матки потенциально увеличивает количество случаев на 5–6% в год;
- б) около 60% избыточного бремени этого вида рака, связанного со сбоем в скрининге и другими элементами механизма негативного воздействия на исходы рака в условиях эпидемии НКВИ, произошло

у женщин до 50 лет, т.е. находящихся в наиболее активной фазе жизни.

Аналогичные негативные последствия влияния НКВИ на исходы рака выявляются по всему миру и по другим новообразованиям, включая и колоректальный рак [5], на который приходится 10% всех случаев смерти от онкологических заболеваний в мире по итогам 2020 года.

Но в России проблема негативного воздействия эпидемии НКВИ на онкологическую заболеваемость осложняется следующими социально-экономическими факторами:

– во-первых, дефицит кадровых ресурсов и специалистов с высокой профессиональной компетентностью, что характерно не только для провинции, но и для центров экономического притяжения (крупные областные города и мегаполисы), но в последних нехватка кадровых ресурсов и компетенций решается именно за счёт оттока врачей и среднего медицинского персонала из провинции;

– во-вторых, низкий уровень жизни, образованности (не образования) и благосостояния населения, что одновременно означает и отсутствие стремления к здоровьесберегающему поведению, и отсутствие способности к осознанию последствий позднего обращения к специалистам по поводу новообразований, и низкая приверженность лечению вследствие низкого же уровня доверия национальной системе здравоохранения;

– в-третьих, невысокая доля государственных (налоговых) расходов на национальное здравоохранение и поддержание общественного здоровья не позволяет своевременно в соответствии с международными стандартами и подходами обновлять нормативные рекомендации по лечению и профилактике онкологических заболеваний, а также увеличивать уровень технологичности российской медицины в целом за счёт использования и новых информационно-коммуникационных ресурсов, и новых программно-аппаратных средств, относимых к *digital medicine*.

Мы полагаем, что в данной ситуации частично проблема может быть решена за счёт широкого вовлечения телемедицинских технологий в организацию медицинской помощи и предоставления медицинских услуг населению в условиях сохраняющейся высоких эпидемических рисков [4,17]. Зарубежная европейская и американская практика внедрения телемедицинских технологий в клиническую онкологию, накопившая в этом контексте лучший опыт, подразделяет эти технологии на два больших класса сервисные и корпоративные (рис. 3).

В один класс принято относить корпоративные телемедицинские технологии, которые опосредуют организацию лечебного процесса [11,18] в медицинской организации и в том числе:

^{****} COVID-19 and Cancer Global Modelling Consortium.
URL: <https://ccgmc.org/> (дата обращения: 24.10.2021)

Таблица 2

Ожидаемые эффекты внедрения телемедицинских технологий в практику клинической онкологии в российском здравоохранении [12-14,10,18]

Социальные эффекты	Экономические эффекты
Наиболее раннее выявление скрытой заболеваемости, снижение количества тяжелых случаев и неблагоприятных исходов в неагрессивных формах рака	Снижение профессиональной и ресурсной нагрузки на специалистов общей практики и онкологического сегмента
Стимулирование здоровьесберегающего поведения у населения и пациентов с онкологическими заболеваниями	Решение проблемы кадрового и компетентностного дефицита среди врачей и среднего медицинского персонала
Стимулирование приверженности онкологических пациентов к лечению и профилактике	Увеличение доступности медицинской помощи и услуг для населения удаленных регионов
Увеличение выживаемости онкологических пациентов и снижение рисков онкологических заболеваний среди населения	Сохранение численности населения, в том числе граждан, находящихся в экономически активном возрасте для ведения ими активной трудовой или общественной жизни

а) конституируют внутренний и внешний документооборот, обмен данными, информацией между медицинскими организациями, регулирующими и контролирующими органами, статистическими ведомствами;

б) обеспечивают информационную поддержку планирования деятельности медицинской организации, а также распределение ресурсов, материально-техническое, технологическое и лекарственное обеспечение деятельности этой организации;

в) используются в обучении и развитии персонала, а также для обмена опытом между специалистами медицинских организаций, проведения различных медицинских научно-практических мероприятий, получение профессиональной помощи.

Во второй класс принято включать сервисные технологии, т.е. те, которые непосредственно участвуют в предоставлении медицинской помощи и оказании соответствующих услуг [3,10]. В этот класс следует отнести следующие виды телемедицинских технологий:

а) онлайн-консультирование текущих пациентов, сбор анамнеза новых пациентов, назначение консультаций у других специалистов, выписка электронных рецептов, направление на клиническую диагностику, скрининг;

б) проведение удаленных вмешательств и измерений (технологии *digital medicine*): специальные фармацевтические и биопрепараты, применение которых и контроль действия которых отслеживается через специальные программно-аппаратные средства, а также маркеры движения и безопасности, жизненных показателей;

в) контроль приверженности лечению (*adherence to treatment*), мониторинг ежедневного поведения, удаленный мониторинг режима лечения и восстановления, уход за пациентами с ограниченной подвижностью, в том числе перевод пациентов на прецизионное лечение.

Кроме этого следует отметить, что телемедицинские технологии дополняются продвинутыми цифровыми технологиями и, например, для наиболее агрессивных форм рака (в частности, для рака кожи – наиболее агрессивного онкологического заболевания, для которого критически важно наиболее раннее выявление) разрабатываются программные и аппаратные решения, основанные на работе искусственного интеллекта. Скрининг рака кожи проводится с использованием запутанных нейронных сетей глубокого обучения, которые показали эффективность ранней диагностики на уровне 91-96% [9].

В рамках данной статьи весьма сложно полностью описать тот технологический прогресс, который уже в настоящее время достигнут в медицинской науке и практике в контексте профилактики, ранней диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов. Однако, можно структурировать основные ожидаемые эффекты внедрения телемедицинских технологий в практику клинической онкологии в российском здравоохранении, которые представлены в табл. 2.

Масштабное внедрение телемедицинских технологий в практику клинической онкологии – это мероприятие, требующее дополнительных инвестиций.

Однако, социально-экономические эффекты, которые могут быть получены от такого внедрения, объективно на несколько порядков выше ожидаемых затрат тем более в условиях, когда НКВИ потенцирует сокращение численности населения и продолжительности жизни.

Закключение. В данной статье были раскрыты основные положения относительно использования телемедицинских технологий в сегменте клинической онкологии. Ситуация, которая сложилась в этом сегменте, может быть оценена как критически

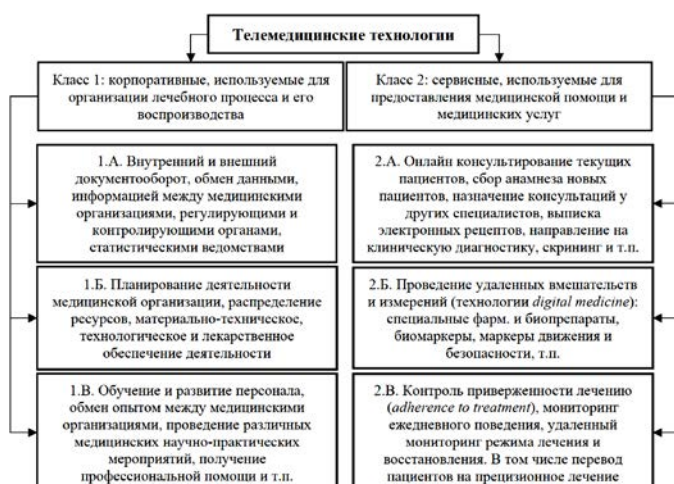


Рис. 3. Классификация телемедицинских технологий, используемых в зарубежной практике клинической онкологии [1,2,15,16]

негативная, поскольку с одной стороны эпидемия НКВИ маскирует заболеваемость раком и мы видим объективное снижение смертности в России от новообразований. Но с другой стороны отложенная заболеваемость проявит себя в полной мере после завершения эпидемии, многие развитые страны уже столкнулись с тем, что закрытие национальных программ скрининга некоторых агрессивных видов и форм рака в долгосрочной перспективе значительно, а в некоторых случаях – многократно увеличивает заболеваемость и смертность пациентов, находящихся в экономически активном возрасте.

В статье описан потенциальный механизм негативного воздействия на исходы рака в условиях эпидемии НКВИ, разработанный Консорциумом глобального моделирования COVID-19 и рака, а также предложено использовать телемедицинские технологии для решения накапливаемых проблем. Описанные социально-экономические эффекты, которые можно ожидать от внедрения телемедицинских и в дополнение к ним цифровых технологий в клинической онкологии, существенно превышают объёмы инвестиций в их внедрение в медицинских организациях.

Литература / References

1. AlDossary S. A systematic review of the methodologies used to evaluate telemedicine service initiatives in hospital facilities // International journal of medical informatics. 2017. Vol. 97. P. 171–194 / AlDossary S. A systematic review of the methodologies used to evaluate telemedicine service initiatives in hospital facilities. International journal of medical informatics. 2017;97:171-94.
2. Berezsky O. Fuzzy system of diagnosing in oncology telemedicine // Sensors & Transducers. 2017. Vol. 208, No 1. P. 32 / Berezsky O. Fuzzy system of diagnosing in oncology telemedicine. Sensors & Transducers. 2017;208(1):32.
3. Chan R.J. The efficacy, challenges, and facilitators of telemedicine in post-treatment cancer survivorship care: an overview of systematic reviews // Annals of Oncology. 2021 / Chan RJ. The efficacy, challenges, and facilitators of telemedicine in post-treatment cancer survivorship care: an overview of systematic reviews. Annals of Oncology. 2021.
4. Daggubati L.C. Telemedicine for outpatient neurosurgical oncology care: lessons learned for the future during the COVID-19 pandemic // World neurosurgery. 2020. Vol. 139. P. e859–e863 / Daggubati L.C. Telemedicine for outpatient neurosurgical oncology care: lessons learned for the future during the COVID-19 pandemic. World neurosurgery. 2020;139:e859-63.
5. de Jonge L. Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2021. Vol. 6, No 4. P. 304–314 / de Jonge L. Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2021;6(4):304-14.
6. Doolittle G.C., Allen A. Practising oncology via telemedicine // Journal of Telemedicine and Telecare. 1997. Vol. 3, No 2. P. 63–70 / Doolittle G.C., Allen A. Practising oncology via telemedicine. Journal of Telemedicine and Telecare. 1997;3(2):63-70.
7. Doolittle G.C., Spaulding A.O. Providing access to oncology care for rural patients via telemedicine // Journal of Oncology Practice. 2006. Vol. 2, No 5. P. 228 / Doolittle G.C., Spaulding A. O. Providing access to

oncology care for rural patients via telemedicine. Journal of Oncology Practice. 2006;2(5):228.

8. Figueroa J.D. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening // Preventive Medicine. 2021. Vol. 151. P. 106585 / Figueroa J.D. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening. Preventive Medicine. 2021;151:106585.
9. Fogel A.L., Kvedar J.C. Artificial intelligence powers digital medicine // NPJ digital medicine. 2018. Vol. 1, N 1. P. 1–4 / Fogel A.L., Kvedar J.C. Artificial intelligence powers digital medicine. NPJ digital medicine. 2018;1(1):1-4.
10. Jue J.S., Spector S.A., Spector S.A. Telemedicine broadening access to care for complex cases // Journal of Surgical Research. 2017. Vol. 220. P. 164–170 / Jue JS, Spector SA, Spector SA. Telemedicine broadening access to care for complex cases. Journal of Surgical Research. 2017;220:164-70.
11. Kvedar J., Coye M. J., Everett W. Connected health: a review of technologies and strategies to improve patient care with telemedicine and telehealth // Health affairs. 2014. Vol. 33, No 2. P. 194–199 / Kvedar J, Coye MJ, Everett W. Connected health: a review of technologies and strategies to improve patient care with telemedicine and telehealth. Health affairs. 2014;33(2):194-9.
12. Lewis G.D. Long-term institutional experience with telemedicine services for radiation oncology: a potential model for long-term utilization // Advances in radiation oncology. 2020. Vol. 5, No 4. P. 780–782 / Lewis GD. Long-term institutional experience with telemedicine services for radiation oncology: a potential model for long-term utilization. Advances in radiation oncology. 2020;5(4):780-2.
13. Royce T.J., Sanoff H.K., Rewari A. Telemedicine for cancer care in the time of COVID-19 // JAMA oncology. 2020. Vol. 6, No 11. P. 1698–1699 / Royce TJ, Sanoff HK, Rewari A. Telemedicine for cancer care in the time of COVID-19. JAMA oncology. 2020;6(11):1698-9.
14. Russo J.E., McCool R.R., Davies L. VA telemedicine: an analysis of cost and time savings // Telemedicine and e-Health. 2016. Vol. 22, No 3. P. 209–215 / Russo J. E., McCool R. R., Davies L. VA telemedicine: an analysis of cost and time savings // Telemedicine and e-Health. 2016. Vol. 22. No 3. pp. 209-215.
15. Satcher R.L. Telemedicine and telesurgery in cancer care: inaugural conference at MD Anderson Cancer Center // Journal of surgical oncology. 2014. Vol. 110, No 4. P. 353–359 / Satcher R.L. Telemedicine and telesurgery in cancer care: inaugural conference at MD Anderson Cancer Center. Journal of surgical oncology. 2014;110(4):353-9.
16. Sene A., Kamsu-Foguem B., Rumeau P. Telemedicine framework using case-based reasoning with evidences // Computer methods and programs in biomedicine. 2015. Vol. 121, No 1. P. 21–35 / Sene A, Kamsu-Foguem B, Rumeau P. Telemedicine framework using case-based reasoning with evidences. Computer methods and programs in biomedicine. 2015;121(1):21-35.
17. Shirke M.M., Shaikh S.A., Harky A. Implications of telemedicine in oncology during the COVID-19 pandemic // Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. 2020. Vol. 91, No 3. P. e2020022 / Shirke MM, Shaikh SA, Harky A. Implications of telemedicine in oncology during the COVID-19 pandemic. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. 2020;91(3):e2020022.
18. Sirintrapun S.J., Lopez A.M. Telemedicine in cancer care // American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018. Vol. 38. P. 540–545 / Sirintrapun SJ, Lopez A. M. Telemedicine in cancer care. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018;38:540-5.
19. Smith M.A. Impact of disruptions and recovery for established cervical screening programs across a range of high-income country program designs, using COVID-19 as an example: A modelled analysis. Preventive Medicine, 2021. P. 106623 / Smith MA. Impact of disruptions and recovery for established cervical screening programs across a range of high-income country program designs, using COVID-19 as an example: A modelled analysis. Preventive Medicine; 2021.
20. Worster B., Swartz K. Telemedicine and palliative care: an increasing role in supportive oncology // Current oncology reports. 2017. Vol. 19, No 6. P. 37 / Worster B, Swartz K. Telemedicine and palliative care: an increasing role in supportive oncology. Current oncology reports. 2017;19(6):37.

Библиографическая ссылка:

Гусейнов А.З., Сертасова О.В., Голышко П.В., Дудин М.Н. Значимость телемедицинских технологии при новой коронавирусной инфекции // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 113–117. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-113-117.

Bibliographic reference:

Guseinov AZ, Sertakova OV, Golysko PV, Dudin MN. Znachimost' telemeditsinskikh tekhnologii pri novoy koronavirusnoy infektsii [Importance of telemedicine technologies in new coronavirus infection]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:113-117. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-113-117. Russian.

НОВОЕ ПОНЯТИЕ СИСТЕМНОГО СИНТЕЗА В БИОМЕДИЦИНЕ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

В.В. ЕСЬКОВ*, Н.В. ИВАХНО**, И.А. ГРИЦЕНКО*, К.Е. МАМИНА*

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

**ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, д. 98, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Основу биокбернетики сейчас составляет системный анализ (без системного синтеза). В работе представлены основы системного синтеза в изучении сердечно-сосудистой системы. **Цель исследования.** Построение модели поведения параметров кардиоинтервалов женщин ХМАО-Югры с возрастом. **Объекты и методы исследования.** Исследовались три возрастные группы приезжих женщин Югры (средний возраст $\langle T_1 \rangle = 27$ лет, $\langle T_2 \rangle = 43$ года, $\langle T_3 \rangle = 58$ лет). Рассчитывались параметры кардиоинтервалов (по выборкам) и площади псевдоаттракторов $S = \Delta x_1 \Delta x_2$. Здесь Δx_1 – вариационный размах для кардиоинтервалов, Δx_2 – вариационный размах для их скорости изменения. **Результаты и их обсуждение.** Получена возрастная динамика изменения средних значений площади псевдоаттрактора $\langle S \rangle$ от возраста (группы испытуемых). Построена модель такого возрастного изменения S в виде уравнения регрессии $S(T)$. **Выводы.** Все 114 выборок демонстрируют статистическую неустойчивость, поэтому необходимо производить расчет площади псевдоаттракторов (они являются параметрами порядка). Для этих площадей S можно строить модели, которые являются руслами – главными уравнениями, описывающими сердечно-сосудистую систему. Именно такое уравнение и было найдено нами.

Ключевые слова: системный анализ, биосистемы, статистическая неустойчивость, псевдоаттракторы, эффект Еськова-Зинченко.

NEW UNDERSTANDING OF SYSTEMS SYNTHESIS IN BIOMEDICINE AND HUMAN

V.V. ESKOV*, N.V. IVAKHNO**, I.A. GRITSSENKO*, K.E. MAMINA*

*Surgut State University, Lenin Pr., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru

**Tula State University, Lenin Ave., 98, Tula, 300012, Russia

Abstract. System synthesis must lay down the foundation of all Biocybernetics. The paper presents a foundation of system synthesis in cardio-respiratory system investigation. **The research purpose** is to construct a new model for cardio-vascular parameter behavior for groups of woman in KHAMAO-Ugra, Russia. **Object and methods.** It was investigated three aging woman groups with average age: $\langle T_1 \rangle = 27$ y., $\langle T_2 \rangle = 43$ y., $\langle T_3 \rangle = 58$ y. We investigated the parameters of cardio-intervals (according to samples) and pseudo-attractors square $S = \Delta x_1 \Delta x_2$, where Δx_1 – variation of cardio-intervals, Δx_2 – variation of cardio-intervals changing speed. **Results.** It was calculated the average square of pseudo-attractor according to age of every group ($\langle S \rangle$). We calculated the model of such behavior $\langle S \rangle$ from age T as an equation of regression of the second dimension. **Conclusion.** All 114 samples of cardio-intervals demonstrated the statistic instability. So, we need of a new parameter (as S of pseudo-attractors) for description of cardio-vascular description (the S is order parameter). For such S (order parameter) we can construct the mathematical models which are presented the channel. It is real system synthesis (we presented order parameter and channel). The equation (as a model) was presented now.

Keywords: systems analysis, biosystems, statistical instability, pseudo-attractors, the Eskov-Zinchenko effect..

Введение. Основоположник кибернетики Н. Винер уделял особое внимание работам П.К. Анохина, который сформулировал основные принципы организации (и управления) в живых системах. По этой причине Н. Винер определил кибернетику как науку об управлении в живых и неживых системах. Однако принципы построения таких систем управления базировались на статистике, путем анализа получаемых выборок параметров биосистемы $x_i(t)$.

Вся кибернетика базируется на статистическом анализе систем управления, а в ее основе лежит системный анализ поведения таких систем. Однако, еще в 1948 году W. Weaver предлагал исключить статистику из анализа биосистем, а значит из всей биокбернетики [16]. При этом W. Weaver не представил доказательств этой гипотезы (биосистемы – системы третьего типа (СТТ) – не объект статистики). Более 50-ти лет эту его работу [16] просто игнорировали.

Поэтому вся биокбернетика сейчас базируется на системном анализе, который использует различные статистические методы. При этом, в конце 20-го века начала появляться новая наука – системный синтез (СС), в основе которого лежит отыскание параметров порядка (ПП) – главных диагностических признаков в медицине, русел (уравнений, описывающих эти ПП) и джокеров [10–14].

Очевидно, что СС тоже требует создания новых методов, моделей и теории, которые должны выйти за пределы современной детерминистской и стохастической науки (ДСН). При этом такой выход потребует создание новых понятий и новых моделей для описания биосистем. Сейчас именно такую науку и создают в рамках теории хаоса-самоорганизации [1–11].

Объекты и методы исследования. Исследования проводились на трех группах приезжих женщин (на территорию ХМАО-Югры, проживание не менее

10 лет). Первая группа (средний возраст $\langle T_1 \rangle = 27$ лет), вторая группа с $\langle T_2 \rangle = 43$ года и третья группа со средним возрастом $\langle T_3 \rangle = 58$ лет. Каждая группа содержала по 38 человек и у каждого человека (из каждой группы) мы с помощью прибора «Элокс-01» регистрировали выборки *кардиоинтервалов* (КИ).

Регистрация КИ осуществлялась не менее 5 минут так, что в каждой выборке КИ было не менее 300-т значений (параметров КИ). В итоге, мы для каждого человека по этой выборке находили средние значения, а затем эти 38 средних значений КИ усредняли уже для всей группы. В итоге, для каждой группы мы находили три средние значения: $\langle KI_1 \rangle$, $\langle KI_2 \rangle$ и $\langle KI_3 \rangle$.

Кроме этой статистической обработки данных мы рассчитывали параметры псевдоаттракторов. Для этого в координатах $x_1(t)$ – величина КИ в миллисекундах и $x_2(t)$ – величина изменения $x_1(t)$ на каждом отрезке КИ, мы строили фазовые траектории и находили фазовые портреты для выборок КИ. В итоге мы получали двумерный вектор состояния *сердечно-сосудистой системы* (ССС) каждого человека и в таком двумерном фазовом пространстве состояний строили фазовые траектории этого вектора $x = x(t) = (x_1, x_2)^T$.

Каждый такой фазовый портрет ограничивали прямоугольником (*псевдоаттрактором* – ПА), внутри которого находился вектор состояния $x(t)$. Рассчитывались площади S каждого такого ПА в виде $S = \Delta x_1 \cdot \Delta x_2$. Здесь Δx_1 – вариационный размах для x_1 , а Δx_2 – вариационный размах для $x_2(t)$. Площадь S для ПА была в условных единицах [2–9].

В итоге мы рассчитали по 38 значений этих площадей S для каждой группы и определили среднее значение площади псевдоаттрактора для первой возрастной группы $\langle S_1 \rangle$, для второй возрастной группы $\langle S_2 \rangle$ и для третьей группы $\langle S_3 \rangle$. Эти средние площади являлись характеристиками состояния ССС для каждой такой группы.

Далее, для этих значений $\langle S \rangle$ мы рассчитывали уравнение регрессии, которое бы могло описывать динамику изменения параметров ССС с возрастом (у нас речь идет о КИ). Расчет уравнения регрессии производили методом наименьших квадратов. В итоге было получено уравнение, которое является руслом – главным уравнением, которое основано на *параметрах порядка* (ПП), т.е. на S для ПА.

Результаты и их обсуждение. Сразу отметим, что за последние 20 лет мы доказали реальность *эффекта Еськова-Зинченко* (ЭЭЗ). Он основан на отсутствии статистической устойчивости выборок любых параметров. У нас речь идет о ССС, в виде параметра КИ. Этот ЭЭЗ был нами доказан и для поведения ССС [2–11].

Однако, следует более подробно остановиться на расчетах параметров ПА по значениям КИ. Как уже было сказано выше мы рассчитывали двумерный вектор состояния ССС $x(t)$, где x_1 – значение КИ, а x_2 – скорость изменения x_1 .

В этом двумерном фазовом пространстве мы построили по 38 фазовых портретов для площадей группы испытуемых. Был выполнен статистический расчет этих 38-и площадей в рамках расчета доверительных интервалов.

В итоге, мы получили три средние значения площади $\langle S \rangle$ для каждой возрастной группы. Эти три значения $\langle S_1 \rangle = 112713$ у.е., $\langle S_2 \rangle = 66808$ у.е., $\langle S_3 \rangle = 77968$ у.е. для трех разных возрастных групп. Отметим, что эти данные были получены при построении 114-и фазовых портретов для всех трех возрастных групп.

В качестве характерного примера таких фазовых портретов мы представляем рис. 1. Здесь представлены фазовые траектории вектора $x(t)$ для двух разных выборок (для женщин из двух разных возрастных групп, испытуемая возрастом 25 лет и испытуемая возрастом 48 лет).

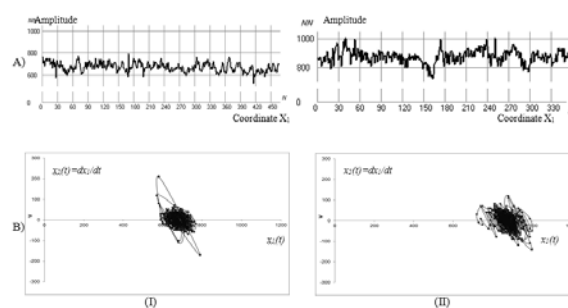


Рис. 1. Характерные фазовые портреты для КИ (B) $x_1 = x_1(t)$ и примеры пульсоинтервалографии (A). Здесь представлен фазовый портрет вектора КИ x на плоскости с координатами x_1 и $x_2 = dx_1/dt$ (б) для обследуемых двух возрастных групп): I – испытуемая R3, возраст – 25 лет ($S_1 = 83\,600$ у.е.); II – испытуемая E, возраст – 48 лет ($S_2 = 72\,800$ у.е.), приезжие

На этом рис. 1 кроме фазовых портретов мы представили и сами графики изменения величины $x_1(t)$, т.е. КИ со временем. Очевидно, что эти площади $S_1 = 83600$ у.е. и $S_2 = 72800$ у.е. различаются, как и средние значения по этим двум группам (см. $\langle S_1 \rangle$ и $\langle S_2 \rangle$). В итоге мы имеем расчет средних значений площади S для ПА в виде рис. 2, где представлены значения $\langle S \rangle$ по группам. Эти средние значения может описать математика (с помощью уравнения регрессии).

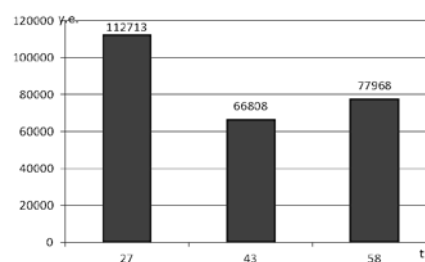


Рис. 2. Усреднённые значения площадей псевдоаттракторов S (в у.е.) на основе расчета кардиоинтервалов x_1 и их скоростей изменений $x_2 = dx_1/dt$ для 3-х групп приезжих женщин Югры (средний возраст группы указан на рис. 2)

Действительно, мы использовали уравнения регрессии (квадратичное уравнение), для которого с помощью метода наименьших квадратов были найдены все три параметра этого уравнения. В итоге, мы рассчитали следующее уравнение регрессии: $S(t)=0,12t^2-11,17t+327,26$. Фактически, это уравнения является руслом, т.к. в общем виде описывает возрастную динамику поведения главного диагностического признака (S – площадь псевдоаттрактора) со временем.

Напомним, что S действительно является параметром порядка, т.к. любой динамический признак (параметры ССС) не могут объективно описывать состояние ССС. Любая выборка КИ (и других параметров ССС) уникальна. Для этого достаточно многократно повторить у любого испытуемого регистрацию любого $x_i(t)$ и сравнить эти полученные выборки.

любой человек из всех трех групп показывает такую статистическую неустойчивость. В табл. 1 мы имеем число $k_1=10$ пар выборки КИ, для которых $p_{ij} \geq 0,05$. Остальные пары статистически не совпадают. Они не могут иметь общую генеральную совокупность.

Аналогичные результаты показывает и вся группа. Если взять 15 выборок КИ (для 15-ти человек из группы) и построить матрицу парных сравнений этих 15-ти выборок, то мы получим сходный результат. Всегда число $k_2 \leq 15\%$ в таких матрицах парных сравнений выборок КИ (для разных испытуемых). При этом уже используется не критерий Вилкоксона, а критерий Манна-Уитни (а также: критерий Краскела-Уоллисса, Ньюмана-Кейлса). В табл. 2 это число $k_2=15$.

В итоге, мы за последние 20 лет доказали гипотезу *W. Weaver* [16] о том, что все биосистемы не могут

быть объектом ДСН [1-13] в геронтологии и во всей биомедицине. Это означает завершение дальнейшего применения методов статистики в медицине. Тогда требуются новые переменные и новые параметры порядка для системного синтеза.

В качестве таких главных переменных мы предлагаем расчет площади S для ПА, которая статистически не изменяется, если физиологическое состояние объекта также не изменяется. Оказалось, что именно S для ПА может быть главным диагностическим признаком и для S можно составлять главные уравнения (у нас это уравнения регрессии для $S(t)$), которое представляет русло. Тогда мы можем решать задачу системного синтеза в геронтологии.

В 1948 году один из основоположников теории информации, выдающийся ученый 20-го века *W. Weaver* предложил вывести все биосистемы за пределы современной *детерминистско-стохастической науки* (ДСН) [16]. Он предлагал создать третью науку, в которой бы учитывались реальные (особые) свойства СТТ – биосистем. Однако только 20 лет назад научной школе профессора В.М. Еськова удалось доказать специфику биосистем (и гипотезу *W. Weaver*) [1-8].

В рамках новой науки (теории хаоса-самоорганизации) был доказан эффект *Еськова-Зинченко* (ЭЗ) в виде статистической неустойчивости любых выборок любых параметров организма человека. Это доказывает уникальность СТТ и создает большие трудности для дальнейшего использования статистики в изучении биосистем в геронтологии и во всей медицине. С уникальными выборками современная ДСН не работает.

Для иллюстрации этого ЭЗ мы представили табл. 1 и 2 (для одного человека и одной группы). В этих таблицах доля статистического совпадения крайне мала

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок кардиоинтервалов (КИ) одного и того же человека (без нагрузки, число повторов $n=15$), использовался критерий Вилкоксона (критерий различий $p<0,05$, число совпадений $k_1=10$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	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	0,00
4	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	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,73	0,79	0,02	0,02	0,34	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,73		0,52	0,00	0,01	0,45	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,52		0,00	0,00	0,67	0,32	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00		0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,01	0,00	0,11		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,45	0,67	0,00	0,00		0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,02	0,32	0,00	0,00	0,05		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,01	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	0,01		0,06
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	

Таблица 2

Матрица парного сравнения выборок кардиоинтервалов (КИ) группы женщин (без нагрузки, число повторов $n=15$), использовался критерий Манна-Уитни (критерий различий $p<0,05$, число совпадений $k_2=15$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	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	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
6	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,86	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00		0,19	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,19		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,86	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00
14	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Для примера мы представляем таблицу, в которой даны критерии Вилкоксона p_{ij} для одного из всех 114 обследованных испытуемых. Подчеркнем, что

(статистика не работает). Сейчас таких таблиц построено несколько тысяч и везде закономерность одинакова: нет статистической устойчивости выборки. Тогда необходимо создавать новые инварианты.

Напомним, что главной задачей системного синтеза является нахождение ПП. В качестве такого ПП в геронтологии мы предлагаем рассчитывать площади псевдоаттракторов (рис. 1) по двум переменным (у нас $x_1(t)$ – это сами КИ, а $x_2 = dx_1/dt$). Площади ПА могут быть инвариантами (это мы доказали ранее) и тогда можно рассчитывать средние значения $\langle S \rangle$ по группам. В итоге, эти средние $\langle S \rangle$ могут иметь некоторую общую модель. У нас это модель изменения S с возрастом ($S(t)$, см. рис. 3).

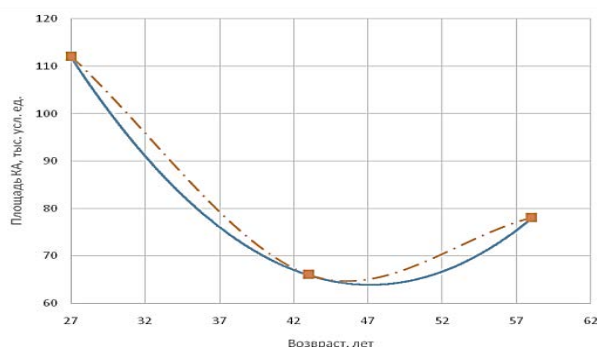


Рис. 3. Поведение реальных и модельных параметров S для КА при изменении возраста (для кардиоинтервалов) у женщин – приезжего населения. На графике: модельные данные – сплошная линия, реальные данные – штрих-пунктирная линия

Тогда мы можем находить русла – главные уравнения, которые объективно могут описывать состояние CCC как у одного человека, так и у группы испытуемых. Именно такой пример системного синтеза мы сейчас представили в виде возрастной динамики изменения КИ у приезжих (на Север России) групп женщин. При этом мы нашли и параметры порядка и русла в геронтологии, т.е. установили особенность старения CCC для определенной гендерной группы.

Выводы. За последние 20 лет была доказана гипотеза *W. Weaver* во всей биомедицине в виде эффекта Эсковского-Зинченко. В этом эффекте наблюдается статистическая неустойчивость выборок как отдельных испытуемых (табл. 1), так и группы разных испытуемых (табл. 2). Этот эффект завершает дальнейшее использование статистики в геронтологии и во всей медицине.

В этой связи возникает закономерная проблема разработки новых критериев оценки состояния CCC в геронтологии. Мы предлагаем расчет параметров псевдоаттракторов в фазовом пространстве состояний. Оказалось, что площади S для этих ПА статистически сохраняются, если не изменяется физиологическое состояние испытуемых. Тогда эту площадь S для ПА можно использовать как параметр порядка – главного диагностического признака в геронтологии.

Расчет этих S для трех групп женщин (жители Севера РФ) позволил найти и главное уравнение (русло), которое описывает возрастные изменения CCC (по параметрам порядка – $S(t)$). В итоге, мы рассчитали такое уравнение (русло) и продемонстрировали решение задачи системного синтеза: нахождение параметров порядка и русел в геронтологии. Подчеркнем еще раз, что такую проблему в рамках статистики решить невозможно из-за статистической уникальности выборок параметров CCC.

Литература / References

1. Галкин В.А., Есков В.В., Пятин В.Ф., Кирасирова Л.А., Кульчицкий В.А. Существует ли стохастическая устойчивость выборок в нейронауках? // Новости медико-биологических наук. 2020. Т. 20, № 3. С. 126–132 / Galkin VA, Eskov VV, Pyatin VF, Kirasirova LA, Kulchitsky VA. Sushchestvuet li stokhasticheskaya ustoychivost' vyborok v neironaukakh? [Is there stochastic sample stability in neurosciences?]. Novosti mediko-biologicheskikh nauk. 2020;20(3):126–32. Russian.
2. Галкин В.А., Филатова О.Е., Есков В.М., Попов Ю.М. Связи между прошлым и будущим состоянием биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 14–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24 / Galkin VA, Filatova OE, Es'kov VM, Popov YuM. Svyazi mezhdu proshlym i budushchim sostoyaniem biosistem [Relations between the past and future state of biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:14–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24. Russian.
3. Есков В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции *complexity*: монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2016. 307 с. / Eskov VV. Matematicheskoe modelirovanie gomeostaza i evolyutsii complexity [Mathematical modeling of homeostasis and evolution of complexity]. Tula: Izd-vo TulGU; 2016. Russian.
4. Есков В.В., Пятин В.Ф., Филатова Д.Ю. Башкатова Ю.В. Хаос параметров гомеостаза сердечно-сосудистой системы человека. Самара: Изд-во ООО «Порто-Принт», 2018. 312 с. / Eskov VV, Pyatin VF, Filatova DYU, Bashkatova YUV. Khaos parametrov gomeostaza serdechno-sosudistoi sistemy cheloveka [Chaos of homeostasis parameters of the human cardiovascular system]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-Print»; 2018. Russian.
5. Есков В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденеева Т.С., Мордвинцева А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020. Т. 29, № 3. С. 211–216 / Eskov VV, Bashkatova YUV, Shakirova LS, Vedeneeva TS, Mordvintseva AYU. Problema standartov v meditsine i fiziologii [The problem of standards in medicine and physiology]. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2020;29(3):211–6. Russian.
6. Есков В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Мельникова Е.Г. Роль хаоса в регуляции физиологических функций организма / Под ред. А.А. Хадартцева. Самара: ООО «Порто-принт», 2020. 248 с. / Eskov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Melnikova EG. Rol' khaosa v regul'yatsii fiziologicheskikh funktsii organizma. Pod red. A.A. Khadartseva [The role of chaos in the regulation of physiological functions of the body]. Ed. A.A. Khadartseva]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-print»; 2020. Russian.
7. Есков В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Чертищев А.А. Существуют ли стандарты в физиологии и медицине? // Клиническая медицина и фармакология. 2020. Т. 6, № 1. С. 27–31. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-1-27-31 / Eskov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Chertishchev AA. Sushchestvuyut li standarty v fiziologii i meditsine? [Are there standards in physiology and medicine?]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2020;6(1):27–31. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-1-27-31. Russian.
8. Есков В.В., Галкин В.А., Филатова О.Е., Шакирова Л.С., Хвостов Д.Ю. Моделирование эвристической деятельности мозга человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 13–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-9-17 / Es'kov VV, Galkin VA, Filatova OE, Shakirova LS, Khvostov DYU. Modelirovanie evristicheskoi deyatel'nosti mozga cheloveka [Modeling the heuristic activity of the human brain]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;1:13–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-9-17. Russian.
9. Есков В.М., Галкин В.А., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Организация движений: стохастика или хаос? / Под. ред. член-корр. РАН, д.биол.н., профессора Г.С. Розенберга. Самара: Издательство ООО

«Порто-принт», 2020. 144 с. / Eskov VM, Galkin VA, Pyatin VF, Filatov MA. Organizatsiya dvizhenii: stokhastika ili khaos? Pod. red. G.S. Rozenberga [Organization of movements: stochastic or chaos? Under. ed. G.S. Rozenberg]. Samara: Izdatel'stvo OOO «Porto-print»; 2020. Russian.

10. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: Изд-во ООО «Порто-принт», 2017. 388 с. / Eskov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticheskikh system. Pod red. G.S. Rozenberga [Complexity: Chaos of Homeostatic Systems. Ed. G.S. Rozenberg]. Samara: Izd-vo OOO «Porto-print»; 2017. Russian.

11. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем / Под ред. Хадарцева А.А., Розенберга Г.С. Тула: изд-во Тульское производственное полиграфическое объединение, 2017. 596 с. / Eskov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticheskikh system. Pod red. Khadartseva A.A., Rozenberga G.S. [The End of Certainty: Chaos of Homeostatic Systems. Ed. Khadartseva A.A., Rozenberg G.S.]. Tula: izd-vo Tul'skoe proizvodstvennoe poligraficheskoe ob'edinenie; 2017. Russian.

12. Еськов В.М., Колосова А.И., Фадюшина С.И., Мордвинцева А.Ю. Хаотическая динамика ритмики сердца // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 25–34. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-18-28 / Es'kov VM, Kolosova AI, Fadyushina SI, Mordvintseva AYU. Khaoticheskaya dinamika ritmiki serdtsa [Chaotic dynamics of heart rhythm]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;1:25-34. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-18-28. Russian.

13. Еськов В.М., Газя Г.В. Неопределенность в промышленной экологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 5–12.

DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-12 / Es'kov VM, Gazya GV. Neopredelennost' v promyshlennoi ekologii [Uncertainty in industrial ecology]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:5-12. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-12. Russian.

14. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 2. С. 120–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668 / Filatov MA, Prokhorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoi neustoichivosti vyborok v fiziologii [Possibilities of modeling statistical instability of samples in physiology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2020;27(2):120-4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668. Russian.

15. Хадарцев А.А., Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Веденеев В.В. Место общей теории систем в когнитивных исследованиях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 31–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-35-47 / Khadartsev AA, Es'kov VV, Bashkatova YuV, Vedeneev VV. Mesto obshchei teorii sistem v kognitivnykh issledovaniyakh [The place of general systems theory in cognitive research]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:31-47. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-35-47. Russian.

16. Weaver W. Science and Complexity // American Scientist. 1948. Vol. 36. P. 536–544 / Weaver W. Science and Complexity. American Scientist. 1948;36:536-44.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.В., Ивахно Н.В., Гриценко И.А., Мамина К.Е. Новое понятие системного синтеза в биомедицине и экологии человека // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 118–122. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-118-122.

Bibliographic reference:

Eskov VV, Ivakhno NV, Gritsenko IA, Mamina KE. Novoe ponyatie sistemnogo sinteza v biomeditsine i ekologii cheloveka [New understanding of systems synthesis in biomedicine and human]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:118-122. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-118-122. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Глубокоуважаемые коллеги!

6-7 октября 2022 года в г. Санкт-Петербурге состоится

XI Всероссийская научно-практическая конференция

«БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕНЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ», посвященная 70-летию образования кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии

Место проведения конференции: 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 21, лечебно-диагностический центр, корпус 6, аудитория 21.

Начало регистрации участников: 6 октября в 09 часов 00 минут.

Начало работы конференции: в 10 часов 00 минут.

Организационный комитет:

Зверев Д.П. – начальник кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, к.м.н. доцент, полковник медицинской службы

Мясников А.А. – профессор кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, д.м.н. профессор

Андрусенко А.Н. – старший преподаватель кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, к.м.н., подполковник медицинской службы

Шитов А.Ю. – старший преподаватель кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, к.м.н., подполковник медицинской службы

Основные направления работы конференции

1. Теоретические и прикладные вопросы использования методов баротерапии при лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных.

2. Состояние и перспективы развития гипербарической физиологии и водолазной медицины.

3. Актуальные вопросы физиологии труда лиц, работающих в субэкстремальных и экстремальных условиях деятельности.

4. Медицинское обеспечение аварийно-спасательных работ на море.

В работе конференции предполагается участие руководящего состава медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации, специалистов медицинских организаций Министерства обороны и Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также других министерств и ведомств, представителей медицинских ВУЗов и научно-исследовательских учреждений.

Документация по конференции будет представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для размещения на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования России в качестве образовательного мероприятия.

Участие в конференции предполагает выступление с докладом и (или) направление статей для публикации. Предусмотрена возможность участия в конференции с видеодокладом (видеозапись доклада в формате *.mp4, *.avi).

Заявка на участие в конференции в виде «Регистрационной карты участника»^{*} должна быть направлена в оргкомитет **до 01 апреля 2022 года**.

Статьи в сборник научных трудов конференции принимаются **до 01 августа 2022 года**. Оргкомитет конференции оставляет за собой право не рассматривать материалы, присланные после 01 августа 2022 года, а также не соответствующие требованиям к оформлению и обсуждаемым вопросам конференции. По итогам работы конференции планируется публикация научных трудов в журнале «Морская медицина».

Контактные лица: Андрусенко Андрей Николаевич (тел. +7(900)647-08-65),

Шитов Арсений Юрьевич (тел. +7(911)707-87-80).

Электронная почта: podplav@vmeda.org

^{*} Подробно с информацией о конференции можно ознакомиться на сайте: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2021/12/info-conference-2022-fpp.pdf>

Раздел V

ДИСКУССИИ

Section V

DISCUSSION

УДК: 616-7(470.571)

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-124-128

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ИХ ЭКСПЛУАТАЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М.И. ЧУБИРКО, В.П. КОСОЛАПОВ, Ю.М. ЧУБИРКО, Г.В. СЫЧ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, Россия, 394000, e-mail: mail@vrngmu.ru

Аннотация. Все официально используемые изделия медицинского назначения в РФ проходят процедуру государственной регистрации. Однако, в этой сфере все еще существуют некоторые проблемы организационного и правового характера. **Целью данного исследования** явилось проведение анализа существующей нормативной правовой базы, системы проведения государственной регистрации изделий медицинского назначения, условий купли – продажи, применения изделий медицинского назначения, а также ответственности за использование изделий медицинского назначения без регистрационных удостоверений. **Материалы и методы исследования.** Материалами исследования послужили: федеральные законы, постановления правительства Российской Федерации, другие нормативные правовые документы, регулирующие государственную регистрацию изделий медицинского назначения, их применение и оборот на рынке. **Заключение.** В целях информирования потребителей медицинских услуг предлагается шире использовать возможности QR-кодирования изделий медицинского назначения, в том числе, с возможностью проверки изделия самим пациентом с помощью приложения на смартфоне (по примеру алкогольного регулирования). Рекомендуется повысить ответственность за использование изделий медицинского назначения со стороны медицинских работников и ответственность поставщиков продукции. Пересмотреть вопрос использования изделий медицинского назначения с истекшим регистрационным удостоверением, но действующим сроком годности в части продажи оборудования. Внести изменения (дополнения) в существующую нормативную правовую базу с целью актуализации современных тенденций.

Ключевые слова: регистрация медицинских изделий, изделия медицинского назначения, медицинское изделие, регистрационное удостоверение, Росздравнадзор.

CURRENT STATE OF THE REGISTRATION PROBLEM OF MEDICAL DEVICES AND ITS USE IN THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION

M. I. CHUBIRKO, V. P. KOSOLAPOV, Y. M. CHUBIRKO, G.V. SYCH

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko "Ministry of Health of the Russian Federation,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, Russia, 394000, e-mail: mail@vrngmu.ru

Abstract. All officially used medical devices in the Russian Federation undergo state registration. However, there are still some organizational and legal problems in this area. **The research purpose** was to analyze the existing regulatory framework, the system for state registration of medical devices, conditions of purchase and sale, the use of medical devices, as well as responsibility for the use of medical devices without registration certificates. **Materials and research methods.** The research materials were the federal laws, decrees of the government of the Russian Federation, other regulatory legal documents governing the state registration of medical devices, their use and market turnover. **Conclusion.** In order to inform consumers of medical services, it is proposed to make wider use of the possibilities of QR-coding of medical products, including the possibility of checking the product by the patient himself using an application on a smartphone (for example, alcohol regulation). It is recommended to increase the responsibility for the use of medical devices on the part of medical workers and the responsibility of suppliers of products. We propose to reconsider the issue of using MN products with an expired registration certificate, but with a valid expiration date in terms of the sale of equipment and to made changes (additions) to the existing regulatory legal framework in order to update modern trends.

Keywords: registration of medical devices, medical devices, medical device, registration certificate, Roszdravnadzor..

Актуальность. Развитие современных методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний человека невозможно без применения разнообразных изделий медицинского назначения. В целях обеспечения безопасного их использования и оценки

эффективности применения изделий медицинского назначения, медицинские изделия проходят процедуру государственной регистрации. Только получив регистрационное удостоверение, изделия медицинского назначения могут применяться в медицинской

практике. В тоже время в процессе использования изделий медицинского назначения возникают вопросы их перемещения на рынке, связанные с со сроками действия регистрационных удостоверений и сроками годности изделий медицинского назначения. Несовпадение сроков годности изделий медицинского назначения и сроков действия регистрационных удостоверений на них приводит к необходимости повторного получения регистрационного удостоверения на изделия медицинского назначения или к ситуации, которую можно рассматривать, как административное правонарушение. Решение вопросов взаимосвязи сроков действия регистрационных удостоверений и сроками годности изделий медицинского назначения будут способствовать их рациональному, эффективному и экономически обоснованному использованию. Это будет способствовать расширению объема оказываемых услуг в сфере профилактики, диагностики и лечения заболеваний населения, окажет положительное влияние на демографическую ситуацию в стране.

Цель исследования – проведение анализа существующей нормативной правовой базы, системы проведения государственной регистрации изделий медицинского назначения, условий купли – продажи, применения изделий медицинского назначения, а также ответственности за использование изделий медицинского назначения без регистрационных удостоверений.

Материалы и методы исследования. Материалами исследования послужили: федеральные законы, постановления правительства Российской Федерации, другие нормативные правовые документы, регулирующие государственную регистрацию изделий медицинского назначения, их применение и оборот на рынке.

Результаты и их обсуждение. В соответствии со ст. 38 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 22.12.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021), *медицинскими изделиями* являются любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия, применяемые в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также вместе с другими принадлежностями, необходимыми для применения указанных изделий по назначению, включая специальное программное обеспечение, и предназначенные производителем для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека, проведения медицинских исследований, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности, функциональное назначение которых не реализуется путем фармакологического, иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека [6,15].

Медицинские изделия могут признаваться взаимозаменяемыми, если они сравнимы по функциональному назначению, качественным и техническим характеристикам и способны заменить друг друга.

На территории РФ все *изделия медицинского назначения* (ИМН) классифицированы по видам и классам в зависимости от потенциального риска их применения, согласно Номенклатурной классификации медицинских изделий, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 года N 4н [10].

Для того, чтобы обезопасить конечных потребителей медицинских изделий (медицинские организации, медицинский персонал, пациенты и т.д.), к обращению на рынке допускаются исключительно те товары, которые прошли процедуру государственной регистрации в установленном порядке. По итогу выдается *регистрационное удостоверение на медицинское изделие* – это документ, подтверждающий факт государственной регистрации медицинского изделия.

Ведомством, ответственным за регистрацию на территории Российской Федерации (РФ) является *Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения* (Росздравнадзор) [7].

Подобный подход позволяет максимально снизить долю *фальсифицированных* медицинских изделий, которые сопровождаются искаженной информацией о характеристиках и свойствах, *недоброкачественных*, не соответствующих требованиям нормативной, технической или эксплуатационной документации (или совсем без документации) и *контрафактных* изделий, находящихся в обороте с нарушением гражданского законодательства.

Таким образом, основная цель регистрации ИМН – выпуск на внутренний рынок страны безопасных и качественных изделий.

Тем не менее, более низкая стоимость незарегистрированных изделий по сравнению с легитимными продолжает создавать спрос со стороны медицинских организаций различных форм собственности и частнопрактикующих врачей в условиях рыночной экономики. Это подтверждается результатами проверок *Росздравнадзора*.

В соответствии с законодательством Российской Федерации за производство, реализацию или ввоз на территорию Российской Федерации незарегистрированных, контрафактных, недоброкачественных и фальсифицированных ИМН возникает административная или уголовная ответственность [2,13].

Административная ответственность наступает в следующих случаях:

За оборот фальсифицированных медицинских изделий граждане могут быть оштрафованы от 70.000 до 100.000 рублей, должностные лица и ИП – от 100.000 до 600.000 рублей, тогда как юридические лица – от миллиона до пяти миллионов рублей, либо приостановление деятельности до 90 суток. (Ч. 1 статьи 6.33 КоАП РФ).

Идентичные наказания возникают при реализации или ввоз на территорию Российской Федерации недоброкачественных медицинских изделий, если эти действия не содержат уголовно наказуемого деяния.

Если же фальсифицированные, контрафактные или недоброкачественные МИ реализуются с применением СМИ или через интернет, то в соответствии с ч. 3 ст. 6.33 КоАП РФ подобные деяния граждан сопровождаются административным штрафом от 75.000 до 200.000 руб., должностные лица или ИП 150.000 – 600.000 руб., юридические лица – от двух до шести миллионов рублей или административное приостановление деятельности на срок до 90 суток.

Несмотря на существующие нормы, реализация и ввоз незарегистрированных ИМН в РФ возможна без административных правонарушений. Но при условии, что данные медизделия (или лекарства) на территории нашей страны не производятся, при этом рекомендованы к применению Всемирной организацией здравоохранения [14].

Уголовная ответственность за обращение МИ в РФ наступает в соответствии со статьей 238.1 Уголовного кодекса Российской Федерации (УК РФ).

Так, производство, сбыт или ввоз на территорию Российской Федерации фальсифицированных, недоброкачественных, незарегистрированных медицинских изделий, либо незаконные производство, совершенные в крупном размере в соответствии с частью 1 статьи 238.1 УК РФ, могут наказываться принудительными работами, либо лишением свободы на срок от 3 до 5 лет, лишением права занимать некоторые должности, а также штрафом от 500.000 до 2 миллионов.

Если же вышеуказанные деяния совершаются с использованием средств массовой информации или информационно-телекоммуникационных сетей, то наказание будет строже – принудительные работы от 4 до 5 лет, лишение свободы от 4 до 6 лет, штраф от 750.000 до 2.500.000 руб. и т.д.

Еще более строгие наказания предусмотрены, если нарушение законодательства совершено группой лиц по предварительному сговору или организованной группой, либо повлекли по неосторожности причинение тяжкого вреда здоровью либо смерть человека.

Тем не менее, как и в случае с административными правонарушениями, Действие статьи 238.1 уголовного кодекса РФ не распространяется, если лекарственные средства или медицинские изделия в Российской Федерации не производятся, и они рекомендованы к применению ВОЗ.

На сегодняшний момент, до 31 декабря 2021 имеется возможность выбрать один из двух вариантов регистрации медизделия: по национальным (внутренним правилам) правилам, или по правилам ЕАЭС. С 01 января 2022 года все ИМН необходимо регистрировать исключительно по единым правилам ЕАЭС. С 1 января 2013 года на территории РФ действует Постановление Правительства РФ от

27.12.2012 № 1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий», которое устанавливает порядок регистрации ИМН. Порядок включает в себя два варианта: стандартная процедура регистрации и упрощенная. При стандартном подходе в цепочке регистрации медицинского изделия существует 4 участника: заявитель (разработчик, производитель, изготовитель, импортер, дистрибьютор) ИМН, Росздравнадзор, ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора или ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора и Медицинская организация, аккредитованная на право проводить клинические испытания.

Сроки и последовательность административных процедур и административных действий Росздравнадзора установлены административным регламентом предоставления государственной услуги по госрегистрации медицинских изделий, утв. Приказом Росздравнадзора от 06.05.2019 № 3371 [11].

Упрощенный порядок государственной регистрации медицинского изделия применяется в отношении ИМН с низкой степенью потенциального риска их применения (различные виды медицинских халатов, перчаток, масок).

Полный список таких медизделий отражен в приложении к Постановлению Правительства РФ от 27.12.2012 № 1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий» и содержит 36 позиций [9].

В случае, если эффективность, безопасность и качество по результатам экспертизы не подтверждены, а также риск причинения здоровью превышает пользу от использования ИМН, либо нет соответствия технической и иной документации, это является основанием для отказа в регистрации ИМН.

При этом, законодательство РФ в рамках соглашения Евразийского экономического союза разрешает в некоторых случаях применять ИМН, не прошедших регистрацию:

- отдельным категориям лиц (физлицам для личного пользования – работникам дипломатических представительств и т.п.);
- в конкретных обстоятельствах (по медицинским показаниям, при оказании помощи участника международных мероприятий и проч.);
- на отдельных территориях (международный медицинский кластер, в инновационных научно-технологических центрах и т.п.).

Ст. 333.32.2 Налогового кодекса РФ установлены государственные пошлины для регистрации медицинских изделий. Так, выдача первичного регистрационного удостоверения на МИ составляет 7000 рублей (дубликата – 1500 руб.), а стоимость проведения экспертизы зависит от класса потенциального риска, и колеблется от 45.000 до 115.000 [4].

Пандемия COVID-19 на земном шаре внесла не только социокультурные и структурные изменения в экономиках стран, но и новшества в правовом поле.

Так, в нашей стране был дополнен Федеральный

закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 22.12.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ч. 5.1 ст. 38.

Согласно этому нововведению, Правительство РФ получило полномочия устанавливать особенности обращения, в том числе особенности государственной регистрации медицинских изделий, которые предназначены для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов. Такой подход существенно ускорил принятие различных решений органами власти, а также скорый выход на рынок важных и необходимых ИМН.

В Приложении № 1 к Постановлению Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. N 430 «Об особенностях обращения медицинских изделий, в том числе государственной регистрации серии (партии) медицинского изделия» отражен перечень из нескольких сотен ИМН, которые предназначены для применения в особых условиях и регистрируемые в упрощенном порядке [8].

В этом списке присутствует все необходимое для оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией. Данное постановление действует до 1 января 2022 года, а значит, все отраженные в нем изделия могут быть зарегистрированы в упрощенном порядке.

Как было указано выше, В РФ с 01.01.2022 года можно зарегистрировать медицинские изделия можно будет только по правилам ЕАЭС. Такие ИМН допускаются к свободному обращению на территориях РФ, Казахстана, Армении, Беларуси и Киргизии.

В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12.02.2016 № 46 «О Правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий», каждая из стран-участниц данного соглашения имеет собственные регистрирующие органы (Министерство здравоохранения Республики Армения, Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Министерство здравоохранения Кыргызской Республики) и экспертные учреждения [12].

Обсуждаемым является момент, касающийся реализации медицинских изделий по окончании срока действия регистрационного удостоверения.

Так, Министерство здравоохранения РФ придерживается позиции, что нет ограничений к обращению медицинских изделий на территории нашей страны, ввезенных или произведенных в РФ в момент действия регудостоверений [5].

При этом на каждый товар длительного пользования изготовитель в обязательном порядке устанавливает его срок службы, исчисляемого со дня изготовления. (Ст. 5, 19 Закона Российской Федерации от

07.02.1992 N 2300-1 «О защите прав потребителей») [1].

Таким образом, медицинским организациям (МО) разрешено использование МИ, приобретенных в период действия соответствующих регистрационных удостоверений и сертификатов соответствия, до окончания сроков службы и (или) сроков годности этого оборудования, установленных в документации производителя.

Иными словами, МО может использовать в своей работе ИМН с закончившимся регистрационным удостоверением до тех пор, пока не закончится срок годности ИМН, указанным в документации.

Тем не менее, остается открытым вопрос, связанный с реализацией ИМН с действующим сроком годности, но с закончившимся сроком действия *регистрационного удостоверения* (РУ).

В соответствии с разъяснениями Минздрава РФ, если изделие приобретено уже после действия РУ, то использовать их нельзя.

Однако согласно позиции Росздравнадзора субъекты обращения медицинских изделий по окончании срока действия регистрационного удостоверения на медицинское изделие *вправе осуществлять монтаж, наладку, применение, эксплуатацию*, в том числе техническое обслуживание, предусмотренное нормативной, технической и (или) эксплуатационной документацией производителя, а также ремонт при условии, что срок службы (срок годности) медицинского изделия не истек, утилизацию или уничтожение. Реализация медицинских изделий с истекшим сроком действия регистрационного удостоверения не допускается.

В существующих условиях рыночной экономики могут возникнуть (и возникают) абсурдные ситуации, связанные с реализацией имущества юридического лица.

Например, в медицинской организации «А» имеется ИМН с истекшим регистрационным удостоверением, но действующим сроком годности. Подобным ИМН можно пользоваться. Но если происходит реализация (продажа) этого же ИМН от медицинской организации «А» в пользу медицинской организации «Б», то ей уже использовать данное ИМН нельзя. Это приводит к тому, что высокотехнологичные и дорогостоящие ИМН должны изыматься из оборота и утилизироваться. При сложной экономической ситуации в стране и нехватке дорогостоящего оборудования такое положение дел с РУ и сроками годности ИМН требует срочного разрешения.

Стоит подчеркнуть, что помимо финансово-экономических проблем, сотрудники медицинских организаций, которые используют в работе вышеназванные «нелегитимные» ИМН, могут быть привлечены как к административной ответственности по ст. 6.28 КоАП РФ (Нарушение установленных правил в сфере обращения медицинских изделий), так и к уголовной по ст. 293 УК РФ (Халатность).

На этом фоне, повсеместно распространенные современные мобильные технологии позволили бы

конечным потребителям (пациентам) осуществлять «народный» контроль зарегистрированных или, наоборот, незарегистрированных ИМН, например, путем считывания QR-кода с соответствующего изделия, ведущего на сайт завода-изготовителя [3].

Заключение. Для безопасности конечных потребителей на сегодняшний момент в РФ организована и четко регламентирована работа по регистрации и обороту медицинских изделий. Тем не менее, все еще остаются пробелы в регулировании использования ИМН, требующие оптимизации нормативной правовой базы.

Выводы:

- В целях информирования потребителей медицинских услуг шире использовать возможности QR-кодирования ИМН, в том числе, с возможностью проверки изделия самим пациентом с помощью приложения на смартфоне (по примеру алкогольного регулирования).

- Повысить ответственность за использование ИМН со стороны медицинских работников и ответственность поставщиков продукции.

- Пересмотреть вопрос использования изделий ИМН с истекшим регистрационным удостоверением, но действующим сроком годности в части продажи оборудования.

Внести изменения (дополнения) в существующую нормативную правовую базу с целью актуализации современных тенденций.

Литература / References

1. Закон РФ от 07.02.1992 N 2300-1 (ред. от 22.12.2020) "О защите прав потребителей" / Law of the Russian Federation of 07.02.1992 N 2300-1 (as amended on 22.12.2020) "On Protection of Consumer Rights" Ю Russian.
2. "Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях" от 30.12.2001 N 195-ФЗ (ред. от 05.04.2021) / "Code of the Russian Federation on Administrative Offenses" of 12/30/2001 N 195-FZ (as amended on 04/05/2021). Russian.
3. Косолапов В.П., Гулов В.П., Сыч Г.В., Скрыпников А.В., Хвостов В.А. Методика оценки надежности системы защиты информации от несанкционированного доступа медицинской информационной системы // Прикладные информационные аспекты медицины. 2018. Т. 21, № 1. С. 202–209 / Kosolapov VP, Gulov VP, Sych GV, Skrypnikov AV, Khvostov VA. Metodika otsenki nadezhnosti sistemy zashchity informatsii ot nesanksionirovannogo dostupa meditsinskoy informatsionnoy sistemy [Methodology for assessing the reliability of the information protection system from unauthorized access to the medical information system]. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2018;21(1):202-9. Russian.
4. Налоговый кодекс Российской Федерации от 31 июля 1998 года N 146-ФЗ / Tax Code of the Russian Federation of July 31, 1998 N 146-FZ. Russian.
5. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 8 сентября

2015 г. № 2071895/25-3 "О возможной реализации медицинских изделий по окончании срока действия регистрационного удостоверения на них" / Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated September 8, 2015 No. 2071895 / 25-3 "On the possible sale of medical devices after the expiration of the registration certificate for them". Russian.

6. Повышение качества медицинской помощи населению / И.Э. Есауленко, Д.Н. Алексеева, И.А. Журихина [и др.]. Воронеж: ООО "Издательство "Научная книга", 2011. 148 с. / Esaulenko IE, Alekseeva DN, Zhurikhina IA, et al. Povyshenie kachestva meditsinskoy pomoshchi naseleniyu [Improving the quality of medical care for the population]. Voronezh: ООО "Izdatel'stvo "Nauchnaya kniga"; 2011. Russian.

7. Постановление Правительства РФ от 30 июня 2004 г. N 323 "Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения" / Decree of the Government of the Russian Federation of June 30, 2004 N 323 "On Approval of the Regulations on the Federal Service for Surveillance in Healthcare". Russian.

8. Постановление Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. N 430 "Об особенностях обращения медицинских изделий, в том числе государственной регистрации серии (партии) медицинского изделия" / Decree of the Government of the Russian Federation of April 3, 2020 N 430 "On the peculiarities of the circulation of medical devices, including state registration of a series (batch) of a medical device". Russian.

9. Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012 г. N 1416 "Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий" / Decree of the Government of the Russian Federation of December 27, 2012 N 1416 "On approval of the Rules for state registration of medical devices". Russian.

10. Приказ Минздрава РФ от 6 июня 2012 г. № 4н "Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий" / Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 6, 2012 No. 4n "On approval of the nomenclature classification of medical devices". Russian.

11. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 06.05.2019 № 3371 "Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации медицинских изделий" / Order of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of 05/06/2019 No. 3371 "On Approval of the Administrative Regulations of the Federal Service for Surveillance in Healthcare for the Provision of State Services for State Registration of Medical Devices". Russian.

12. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12.02.2016 N 46 "О Правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий" / Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 12.02.2016 N 46 "On the Rules for Registration and Expertise of Safety, Quality and Efficiency of Medical Devices". Russian.

13. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 05.04.2021, с изм. от 08.04.2021) / The Criminal Code of the Russian Federation of 13.06.1996 N 63-FZ (as amended on 05/04/2021, as amended on 08/04/2021). Russian.

14. Федеральный закон "О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях" от 01.04.2020 N 89-ФЗ / Federal Law "On Amendments to the Code of Administrative Offenses of the Russian Federation" dated 01.04.2020 N 89-FZ. Russian.

15. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" / 15. Federal Law of 21.11.2011 N 323-FZ "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation". Russian.

Библиографическая ссылка:

Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Экспертная система для диагностики наследственных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 124–128. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-124-128.

Bibliographic reference:

Blagosklonov NA, Kobrinskii BA. Ekspertnaya sistema dlya diagnostiki nasledstvennykh zabolevaniy [Expert system for diagnostics of hereditary diseases]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:124-128. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-124-128. Russian.

К статье авторов: Макарихин А.В., Немков А.Г., Рейтблат О.М., Егоров Д.Б.
«Разработка прогностической модели наступления инфаркта миокарда на основе технологий машинного обучения»
(С. 103–106)

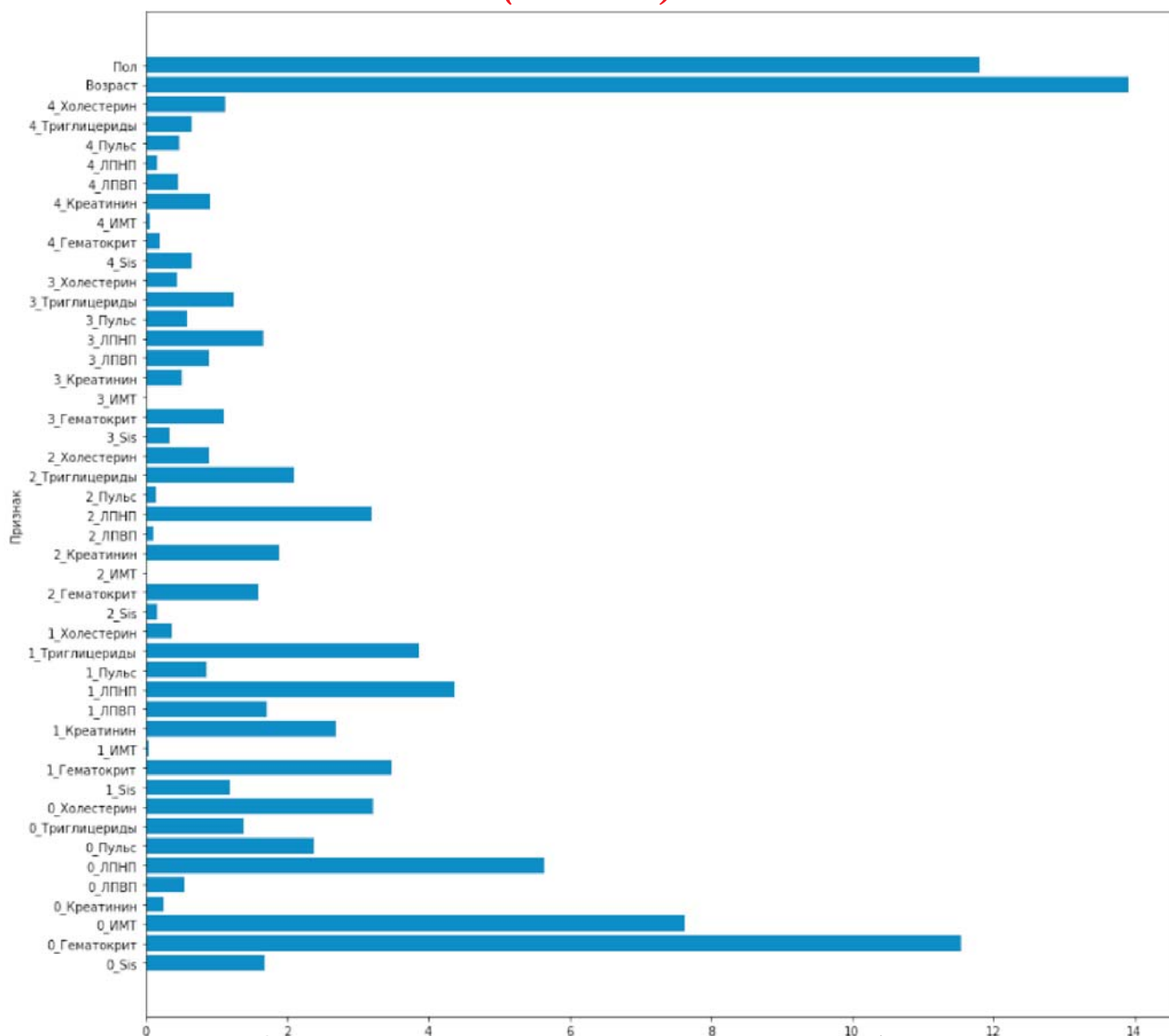


Рис. 1. Диаграмма удельного веса факторов наступления коронарных событийперевитой саркомой Льюиса. А – общий вид, обзорная картина

Уровень гематокрита в зависимости от коронарных событий (шаг 10)

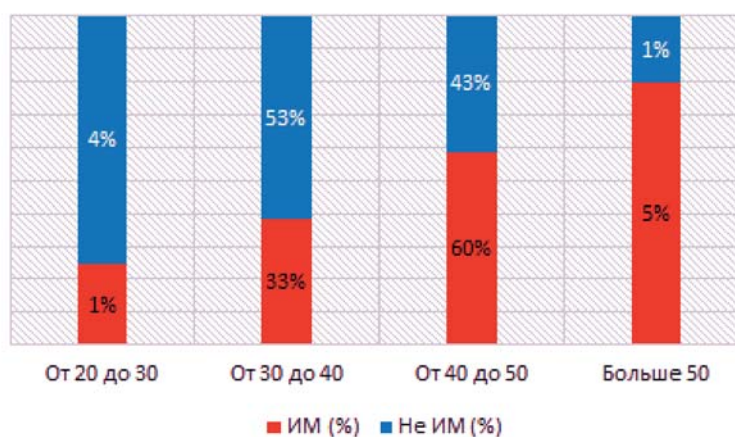


Рис. 2. Уровень гематокрита в зависимости от коронарных событий (шаг 10)

К статье авторов: Макарихин А.В., Немков А.Г., Рейтблат О.М., Егоров Д.Б.
«Разработка прогностической модели наступления инфаркта миокарда на основе технологий машинного обучения»
(С. 103–106)

Уровень гематокрита в зависимости от коронарных событий (шаг 5)

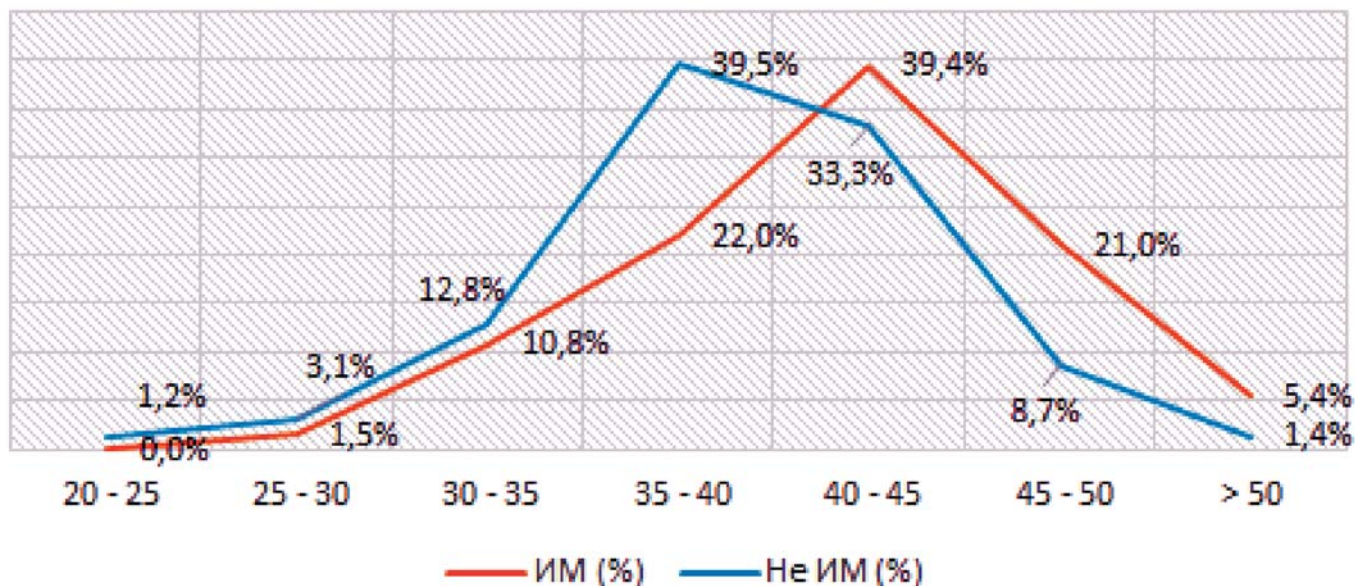


Рис. 3. Уровень гематокрита в зависимости от коронарных событий (шаг 5)

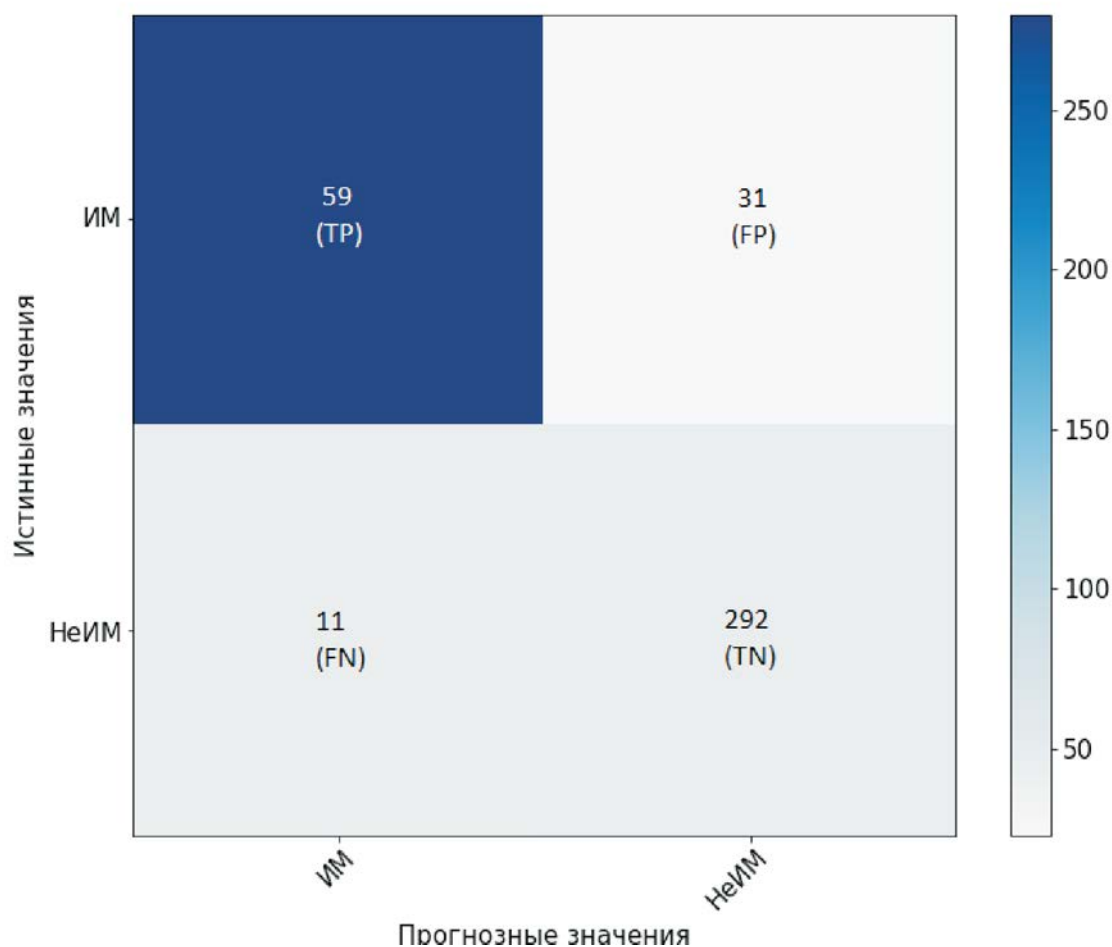


Рис. 4. Матрица ошибок событий (шаг 5)