

Периодический теоретический и научно-практический журнал

ISSN 2075-4094

DOI 10.24411/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
(Электронный журнал)**

* * *

**JOURNAL OF NEW
MEDICAL
TECHNOLOGIES,
eEdition**

Том 12, №1, 2018

RUSSIA, TULA

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл N ФС 77-33559 от 18.09.2008г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ №1757 от 27.01.2016 г.

Журнал основан в июле 1994 года в г.Туле. Электронная версия журнала выходит с 2007г. Пополняется в течение года.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА:

Тульский государственный университет.

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор:

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

Зам. главного редактора:

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

Зав. редакцией Е.В. Дронова.

Редактор С.Ю. Светлова.

Перевод И.С. Данилова.

Цель журнала: информирование о научных достижениях.

Задачи журнала: ознакомление научных работников, преподавателей, аспирантов, организаторов здравоохранения, врачей и фармацевтов с достижениями в области новых медицинских технологий.

Тематические направления: технологии восстановительной медицины, спортивной медицины, физиотерапии, санаторно-курортного лечения; биоинформатика; математическая биология; методологии системного анализа и синтеза в медико-биологических исследованиях; нанотехнологии в биомедицине; теоретические вопросы биологии и физиологии человека; математическое моделирование функционирования органов и систем; взаимодействие физических полей с живым веществом; клиника и методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний; функциональная и инструментальная диагностика; новые лекарственные формы; медицинские аспекты экологии; оздоровительные методы; исследования и разработка лечебно-диагностической аппаратуры и инструментария, систем управления в медицине и биологии; программное и техническое обеспечение новых медицинских технологий и экологических исследований. В журнале также отражены основные направления деятельности медицинского института Тульского государственного университета.

Отрасли науки:

Медицинские науки (14.00.00), группы:

клиническая медицина (14.01.00);

профилактическая медицина (14.02.00);

медико-биологические науки (14.03.00).

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д.12; ТулГУ, мединститут, тел. (4872)73-44-73, e-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru, сайт: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ)
Journal of New Medical Technologies, eEdition

РЕДАКЦИЯ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-33559 от 18 сентября 2008 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций, регистрационное свидетельство электронного издания N 486, номер госрегистрации №0421200129 от 20.09.2011 г. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Перечень ВАКа РФ №1757 от 27.01.2016 г.

DOI:10.24411/issn.2075-4094 ISSN 2075-4094

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович д.м.н., профессор, директор медицинского института, заведующий кафедрой "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)

Зам. главного редактора:

Хромушин Виктор Александрович д.б.н., к.т.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Поликлиническая медицина" Тульского государственного университета (Тула)

Редакционная коллегия:

Киреев Семен Семенович д.м.н., профессор, зам. директора, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Беляева Елена Александровна д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)

Волков Валерий Георгиевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Акушерство и гинекология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Сапожников Владимир Григорьевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Педиатрия" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Честнова Татьяна Викторовна д.б.н., зав. кафедрой "Санитарно-гигиенические и профилактические дисциплины" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Еськов Валерий Матвеевич д.б.н., д.ф.-м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории биофизики и биокibernетики сложных систем Сургутского государственного университета (Сургут)

Валентинов Борис Геннадьевич к.б.н., директор НКО "Фонд содействия изучению и внедрению лекарственных средств растительного, животного и минерального происхождения" (Москва)

Ластовецкий Альберт Генрихович д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения развития медицинской помощи и профилактики ФГУ "ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения", зам. руководителя ТК468 при ФГУ "ЦНИИОИЗ", эксперт по стандартизации Ростехрегулирования, эксперт аналитического управления при Правительстве РФ (Москва)

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

Научно-координационный совет:

Биологические науки:

- Жеребцова Валентина Александровна д.б.н., директор Тульской областной детской психоневрологической больницы, главный детский специалист по медицинской реабилитации Тульской области, профессор кафедры "Пропедевтика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Руанет Виктор Вадимович д.б.н., преподаватель медицинского колледжа РАН (Москва)
- Филатова Ольга Евгеньевна д.б.н., профессор, институт медико-биологических проблем Сургутского государственного университета (Сургут)
- Чемерис Николай Константинович д.б.н., профессор ПуцГУ, зав. лабораторией Института биофизики клетки РАН (г. Пущино, Московская обл.)

Медицинские науки:

- Борсуков Алексей Васильевич д.м.н., профессор, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" и профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, зав. городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" (Смоленск)
- Булгаков Сергей Александрович д.м.н., профессор, членом Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва) и Американской гастроэнтерологической ассоциации
- Веневцева Юлия Львовна д.м.н., зав. кафедрой "Пропедевтика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Иванов Денис Викторович д.м.н., ген. директор ООО "Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий" (Москва)
- Китиашвили Ираклий Зурабович д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом общего ухода за больными Астраханского государственного медицинского университета, главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Астраханской области, главный эксперт по анестезиологии-реаниматологии Росздравнадзора по Астраханской обл.
- Колесников Сергей Иванович академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий (Москва)
- Лукичев Олег Дмитриевич д.м.н., профессор, председатель общественной организации "Общество православных врачей" (Тула)
- Марийко Владимир Александрович д.м.н., зав. кафедрой "Хирургия №2" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Павлов Олег Георгиевич д.м.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)

Полунина Ольга Сергеевна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского государственного медицинского института (Астрахань)
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна	д.м.н., профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Хритинин Дмитрий Федорович	член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры "Психиатрия и наркология" Первого медицинского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва)
Юргель Николай Викторович	д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, профессор кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента Первого медицинского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва)
<i>Иностранные члены:</i>	
W. Kofler	доктор медицины, профессор, Медицинский университет Инсбрук, Австрия; Социальная медицина и школа здравоохранения, профессор кафедры нормальной физиологии МГМУ им. И.М.Сеченова
V.G. Tyminsky	к.г-м.н., профессор, Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.V. (Германия)
Weidong Pan	PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China), Learning Management Systems Developer (Китай)
T. Huchinsky	д.м.н., ректор Академии физкультуры и спорта (с. Сопот, Польша)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

300028, Тула, ул. Смидович, 12; Мединститут Тульского государственного университета
Телефон: (4872) 73-44-73 Факс: (4872) 73-44-73
E-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html

СОДЕРЖАНИЕ

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

- ПЛАТОНОВ В.В., БЕЛОЗЕРОВА Л.И., ГОРОХОВА М.Н.**
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ ТОРФА
(ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛАСТЬ, БРЕЙТОВСКИЙ РАЙОН) 8
PLATONOV V.V., BELOZEROVA L.I., GOROKHOVA M.N.
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND
BIOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACTS OF HUMIC ACIDS OF PEAT (JAROSLAVSKIY
REGION, BREITOVSKIY REGION)
- ПЛАТОНОВ В.В., БЕЛОЗЕРОВА Л.И., ГОРОХОВА М.Н.**
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ
САПРОПЕЛЯ (АЗОВСКАЯ ПОЙМА, КРАСНОДАРСКИЙ КРАЙ) 25
PLATONOV V.V., BELOZEROVA L.I., GOROKHOVA M.N.
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND
BIOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACTS OF SULFURIC HUMIC ACID (AZOV REGION,
KRASNODAR REGION)
- ЛУЧАКОВ Ю.И., АРОКИНА Н.К., НЕСМЕЯНОВ А.А.**
КОНВЕКТИВНЫЙ И КОНДУКТИВНЫЙ ТЕПЛОПЕРЕНОС В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ
ОРГАНИЗМА 40
LUCHAKOV Yu.I., AROKINA N.K., NESMEYANOV A.A.
CONVECTIVE AND CONDENSIVE HEAT TRANSFER IN VARIOUS AREAS OF
ORGANISM

**КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
CLINICAL PICTURE AND METHODS OF TREATMENT. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL
DIAGNOSTICS. NEW MEDICINAL FORMS**

- ПРОДИУС П.А.**
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТОЧНОСТИ ПЕРЕРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ 51
PRODIUS P.A.
NEUROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF PRECISION OF INFORMATION PROCESSING
- ХАНАРИН Н.В., КИЛИНА О.Ю., КУЛАКОВА Т.С., ИВАНОВА С.Н., СОЛОШЕНКО А.Н.,
ДУТОВА С.В., САРАНЧИНА Ю.В., ЭВЕЛЬСОН Ю.А.**
ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ 60
**KHANARIN N.V., KILINA O.Y., KULAKOVA T.S., IVANOVA S.N., SOLOSHENKO A.N.,
DUTOVA S.V., SARANCHINA Yu.V., YEVELSON Yu.A.**
RELATIONSHIP BETWEEN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY
OF LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS WITH
METABOLIC SYNDROME
- ЕРМОЛАЕВА А.И., БАРАНОВА Г.А., КОВРЫГИН С.И.**
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ
ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ 66
ERMOLAEVA A.I., BARANOV G.A., KOVRIGIN S.I.
PECULIARITIES OF DIAGNOSIS OF VEGETATIVE-VASCULAR DISORDERS IN
PATIENTS WITH VERTEBROGENIC PATHOLOGY

ЦАРЕВ Н.Н., ВЕНЕВЦЕВА Ю.Л., МЕЛЬНИКОВ А.Х. МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРИВЫЧНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ	70
ТСAREV N.N., VENEVTSEVA YU.L., MELNIKOV A.KH. LONG-TERM DYNAMICS OF THE RESULTS PSYCHOPHYSIOLOGICAL TESTING OF STUDENTS AND THEIR CONNECTION WITH THE LEVEL OF HABITUAL MOTOR ACTIVITY	
ФЕДОРОВА Т.А., БЫКОВА К.Г., ПУЧКО Т.К., ВАСИЛЕНКО И.А. ВНУТРИВЕННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ОСВЕЧИВАНИЕ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ	76
FEDOROVA T.A., BYKOVA K.G., PUCHKO T.K., VASILENKO I.A. INTRAVENOUS LASER BLOOD ILLUMINATION IN COMBINED PREVENTION OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN OBSTETRIC PATIENTS AFTER CAESAREAN SECTION	
ГАДЖИЕВА Т.А., КУДАЕВ М.Т., МАХМУДОВА Э.Р., АТАЕВА З.Н. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДАГЕСТАНЕ	87
GADJHIEVA T.A., KUDAEV M.T., MAHMUDOVA E.R., ATAIEVA Z.N. ECOLOGICAL RISK FACTORS AND THEIR IMPACT ON INCIDENCE OF BRONCHIAL ASTHMA IN DAGESTAN	
КОЗЫРЕВА З.К., ГОНТАРЕВ С.Н., КОЗЫРЕВ К.М., ДЗОЦИЕВА Л.Х. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОПРОТЕКТОРА КОРОНАТЕРЫ И ФИТОВИТА ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОЧЕТАННОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА	94
KOZYREVA Z.K., GONTAREV S.N., KOZYREV K.M., DZOTSIEVA L.H. THE EFFECTIVENESS OF CARDIOPROTECTOR CORONATERA AND FITOVITA IN THE CONDITIONS OF SEPARATE AND COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS	
ОГОШКОВ П.А., ДОЛИНИНА А.Ф. ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (по данным отделения неврологии ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»)	100
OGOSHKOV P.A., DOLININA A.F. THE DIFFICULTIES OF EARLY DIAGNOSIS OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN (according to the department of neurology of the Chelyabinsk regional children's clinical hospital)	
КОЗЫРЕВА З.К., ГОНТАРЕВ С.Н. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГИНГИВИТЕ ИССЛЕДОВАНИЕМ ЦИТОКИНОВ И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ СОСУДИСТЫХ СТЕНОК	106
KOZYREVA Z.K., GONTAREV S.N. EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY OF CHRONIC GINGIVITIS BY STUDY OF CYTOKINES AND MOLECULES OF ADHESION OF VASCULAR WALLS	

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

КУЧИНОВ А.И., ВЛАДИМИРЦЕВ В.А., КРЫЛОВА Е.М. ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ И КЛИНИЧЕСКИХ ПСИХОЛОГОВ ПО АВТОРСКОЙ ПРОГРАММЕ «ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОСОЗНАВАЕМОЙ АУДИОВИЗУАЛЬНОЙ ПСИХОКОРРЕКЦИИ В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ ПРАКТИКЕ»	111
KUCHINOV A.I., VLADIMIRTSEV V.A., KRILOVA E.M. DOCTORS' AND CLINICAL PSYCHOLOGISTS' QUALIFICATION TRAINING BY THE AUTHOR'S PROGRAM "THE APPLICATION OF MODERN MEANS OF UNCONSCIOUS	

AUDIOVISUAL PSYCHOCORRECTION IN THE GENERAL AND SANATORIUM-RESORT PRACTICE”

ИСТОРИЯ И ФИЛОСОФИЯ НАУКИ, ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ, НАУКОВЕДЕНИЕ, АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИКИ НАУКИ И БИОЭТИКИ
HISTORY AND PHILOSOPHY OF SCIENCE, HISTORY OF MEDICINE, SCIENCE OF SCIENCE, URGENT QUESTIONS OF SCIENCE ETHICS AND BIOETHICS

ХАДАРЦЕВ А.А., МИТЮШКИНА О.А.
БОРИС ЕВГЕНЬЕВИЧ ВОТЧАЛ 117
KHADARTSEV A.A., MITYUSHKINA O.A.
BORIS EVGEN'EVICH VOTCHAL

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ
EDITORIAL PORTOLIO

КОРЕНЕВСКАЯ Е.В. , ЛОПУХОВА В.А.
ИЗУЧЕНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ: ФАКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ Г. КУРЧАТОВА 121
KORENEVSKAYA E.V. , LOPUKHOVA V.A.
STUDYING OF DEMOGRAPHIC PROCESSES: THE FACTORS OF PREMATURE MORTALITY IN THE KURCHATOV CITY

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEWS

НАЗАРОВА Е.О., КАРПОВ С.М., АПАГУНИ А.Э., ВЫШЛОВА И.А.
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ (обзор литературы) 126
NAZAROVA E.O., KARPOV S.M., APAGUNI A.E., VYSHLOVA I.A.
THE MODERN VIEWS ON THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF TRAUMATIC DISEASE IN POLYTRAUMA (literature review)

ПАЦЕНКО М.Б., БАЛАБАНЬЯН В.Ю., ГЕЛЬПЕРИНА С.Э.
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ (обзор литературы) 131
PACENKO M.B., BALABANYAN V.Y., GELPERINA S.E.
PERSPECTIVES OF THE APPLICATION OF NANOTECHNOLOGIES IN TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS (literature review)

МОСКВИН С.В., ХАДАРЦЕВ А.А.
ЛАЗЕРНОЕ ОСВЕЧИВАНИЕ КРОВИ: ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ (систематический обзор литературы) 141
MOSKVIN S.V., KHADARTSEV A.A.
LASER BLOOD ILLUMINATION: THE MAIN THERAPEUTIC TECHNIQUES (systemized literature review)

НЕХАЕВ С.Г., МЕЛЬНИК Л.В.
АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (обзор литературы) 151
NEHAEV S.G., MELNIC L.V.
RELEVANT PATHOGENESIS ASPECTS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME (literature review)

АХИЛЬГОВА З.С.
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ (обзор литературы) 159
AKHILGOVA Z.S.
PERIODONTITIS DISEASES AND PREMATURE PARTURITION (literature review)

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ ТОРФА
(ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛАСТЬ, БРЕЙТОВСКИЙ РАЙОН)**

В.В. ПЛАТОНОВ*, Л.И. БЕЛОЗЕРОВА**, М.Н. ГОРОХОВА***

*ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д. 5 Б, Тула, 300045, Россия

**Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Абрикосовский пер., д. 1, стр. 1, Москва, 119435, Россия

***Новомосковский институт РХТУ им. Д.И. Менделеева,
ул. Дружбы, д. 8, Новомосковск, 301650, Россия

Аннотация. Впервые выполнена хромато-масс-спектрометрия толуольного, хлороформного, ацетонового и этанольного экстрактов гуминовых кислот торфа Ярославской области Брейтовского района. Проведена идентификация и количественное определение соединений, определяющих состав экстрактов. Рассчитан структурно-групповой состав, получены масс-спектры и структуры соединений последних, что позволило выявить особенности химического состава каждого экстракта, а также различия в их физиологической активности. Сделан вывод о целесообразности последовательной экстракции исходных гуминовых кислот с применением растворителей различной полярности.

Ключевые слова: торф, гуминовые кислоты, толуольный экстракт, хлороформный экстракт, ацетоновый экстракт, этанольный экстракт.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF EXTRACTS OF HUMIC ACIDS OF PEAT
(JAROSLAVSKIY REGION, BREITOVSKIY REGION)**

V.V. PLATONOV*, L.I. BELOZEROVA**, M.N. GOROKHOVA***

*ООО "Terraprominvest", Perekopskaya street 5 B, Tula, 300045, Russia

**The first Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Abrikosovskii per.1, d.1, Moscow, 119435, Russia

***Novomoskovsk D.I. Mendeleev Institute of Chemical Technology,
Druzhby str., 8, Novomoskovsk, 301650, Russia

Abstract. The chromatography-mass spectrometry of toluene, chloroform, acetone and ethanol extracts of peat humic acids of the Yaroslavl region of the Breitovsk region was performed for the first time. Identification and quantitative determination of compounds determining the composition of extracts was carried out. Structural-group composition was calculated, mass spectra and structure of compounds of the latter were obtained, which allowed to reveal the features of the chemical composition of each extract, as well as differences in their physiological activity. The conclusion is made about the expediency of successive extraction of the initial humic acids with the use of solvents of different polarity.

Key words: peat, humic acids, toluene extract, chloroform extract, acetone extract, ethanol extract.

Введение. В составе *органической массы торфов* (ОМТ) установлено присутствие *водорастворимых* (ВРВ), *легко- и трудногидролизуемых веществ* (ЛГВ, ТГВ), *фульво-* (ФК), *гуминовых* (ГК) и *гуматомелановых* (ГМК) *кислот, гумина* (Г), широкого набора предельных, непредельных, нафтеновых и ароматических кислот, аминокислот, углеводов, различных углеводородов, в т.ч.: нафтеновых, терпеновых, азуленовых и адамантановых, производных хлорофилла, каротиноиды, ксантоны, флавоноиды, металлпорфирины железа, меди, титана, никеля, кобальта, молибдена и др., витамины, ферменты, антибиотики, стерины, гликозиды, азот-, серу- и кремнийсодержащие органические соединения, алкалоиды [1-4].

Перечисленный спектр соединений несомненно обусловлен генетической связью с исходным фито- и зоопланктоном, луговой и высшей растительностью, участвовавших в формировании химического состава ОМТ, на сложность и многостадийность процессов преобразования различного биоматериала в ОВТ, что убедительно показано в ходе исследований, выполненных авторами данного сообщения [5, 6].

Идентификация в составе ОМТ большого набора биологически активных компонентов указывает на возможность использования исходных торфов и различных препаратов, полученных на их основе, в сельском хозяйстве, рыбководстве, животноводстве, ветеринарии, медицине, технике.

Цель исследования – сравнительное изучение химического состава и биологической активности экстрактов, полученных последовательной исчерпывающей экстракцией ГК торфа Ярославской области Брейтовского района толуолом, хлороформом, ацетоном и этанолом.

Выход экстрактов (масс. % от ГК) составил: 3.1; 5.5; 19.3 и 37.5, соответственно.

Материалы и методы исследования. Хромато-масс-спектрометрия экстрактов выполнялась с использованием газового хроматографа *GC-2010*, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектром *GCMS-TQ-8030* под управлением программного обеспечения (ПО) *GCMSsolution 4.11*.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:20), колонка *ZB-5MS* (30 м×0,25 мм×0,25 мкм), температура инжектора 280°C, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 0,90 мл/мин.

Для регистрации аналитических сигналов использовали следующие параметры масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250°C, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да [7-11].

Результаты и их обсуждение. Хроматограммы экстрактов ГК торфа приведены на рис. 1-4.

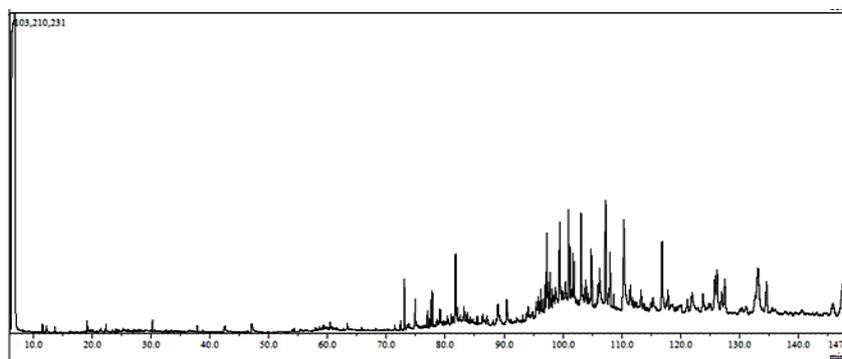


Рис. 1. Хроматограмма толуольного экстракта

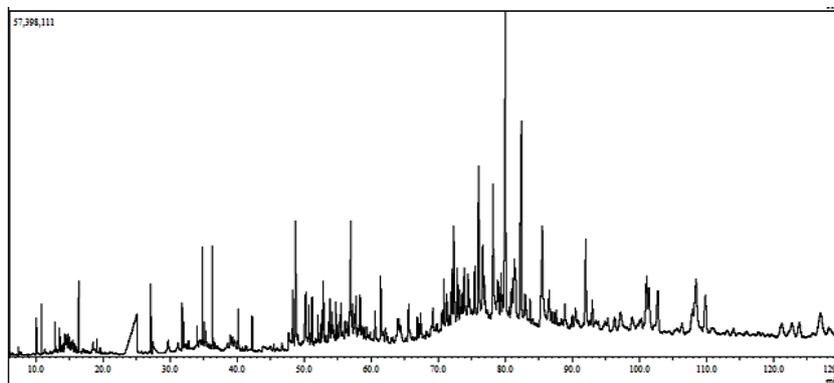


Рис. 2. Хроматограмма хлороформного экстракта

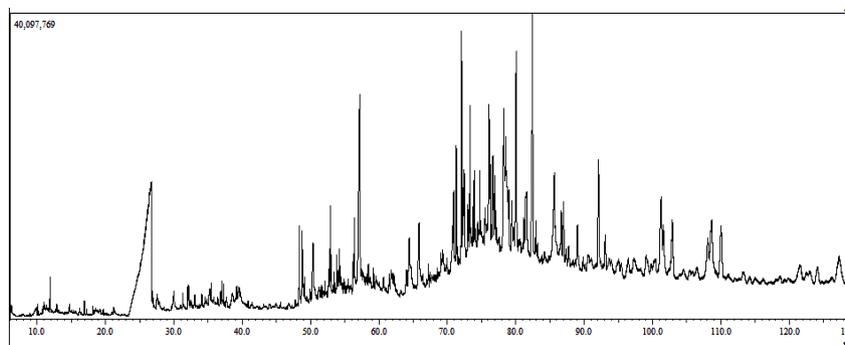


Рис. 3. Хроматограмма ацетонового экстракта ГК торфа

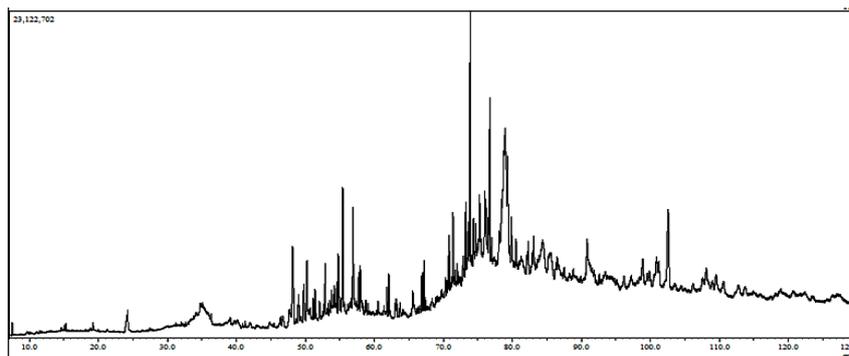


Рис. 4. Хроматограмма этанольного экстракта ГК торфа

Перечень соединений, их количественное содержание в толуольном, хлороформном, ацетоновом и этанольном экстрактах (табл. 1-4)

Таблица 1

Перечень соединений толуольного экстракта

№	Ret. Time	% Height	Compound Name
1.	6.980	13.13	1,5-Heptadien-3-yne
2.	8.122	0.04	1,3,5-Cycloheptatriene
3.	8.327	0.04	Benzyl oxy tridecanoic acid
4.	9.227	0.04	8-Phenyl octanoic acid
5.	10.508	0.02	2-Butanol, 3-benzyloxy-
6.	10.905	0.01	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, phenylmethyl ester
7.	11.569	0.31	Ethylbenzene
8.	12.225	0.13	p-Xylene
9.	13.699	0.22	o-Xylene
10.	14.589	0.05	1-Chloroundecane
11.	14.936	0.01	Bicyclo[2.1.1]hexan-2-ol, 2-ethenyl-
12.	16.272	0.05	5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid, phenylmethyl ester, (all-Z)-
13.	16.579	0.02	4-Pentadecyne, 15-chloro-
14.	17.426	0.02	2,6,6-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-ylamine
15.	18.292	0.03	6,9,12-Octadecatrienoic acid, phenylmethyl ester, (Z,Z,Z)-
16.	18.520	0.02	3-Trifluoroacetoxypentadecane
17.	19.134	0.42	Benzoylformic acid
18.	19.532	0.05	3-tert-Butyl-5-chloro-2-hydroxybenzophenone
19.	19.814	0.07	Spiro[2.2]pentane-1-carboxylic acid, 2-cyclopropyl-2-methyl-
20.	19.996	0.05	3-Methyl-4-(phenylthio)-2-prop-2-enyl-2,5-dihydrothiophene 1,1-dioxide
21.	20.175	0.05	Cyclohexane, 1,2,4-tris(methylene)-
22.	20.833	0.03	4-Chloro-3-n-butyltetrahydropyran
23.	21.130	0.02	Z,Z,Z-1,4,6,9-Nonadecatetraene
24.	22.352	0.30	Oxalic acid, isobutyl octyl ester
25.	23.324	0.03	Isobornyl acetate
26.	23.473	0.07	Megastigma-3,7(E),9-triene
27.	24.063	0.10	Decanal
28.	24.329	0.08	Z,Z,Z-4,6,9-Nonadecatriene
29.	24.536	0.05	Cyclopropanemethanol, 2-isopropylidene-.alpha.-methyl-
30.	24.897	0.05	3-Decyn-2-ol
31.	25.290	0.13	5-Tetradecen-3-yne,(E)-
32.	25.679	0.04	7-Methylene-9-oxabicyclo[6.1.0]non-2-ene
33.	26.015	0.08	10,12-Octadecadienoic acid
34.	26.233	0.04	8,11,14-Eicosatrienoic acid, (Z,Z,Z)-
35.	26.380	0.06	Cyclohexane, 1,3-butadienylidene-

36.	26.550	0.03	<i>cis-p-Mentha-2,8-dien-1-ol</i>
37.	26.792	0.05	<i>Z,Z-2,5-Pentadecadien-1-ol</i>
38.	27.055	0.10	<i>9,12,15-Octadecatrenoic acid, 2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl ester</i>
39.	27.899	0.09	<i>trans-p-mentha-1(7),8-dien-2-ol</i>
40.	28.114	0.04	<i>Farnesene epoxide, E-</i>
41.	28.313	0.07	<i>Benzaldehyde, 3-benzyl-2-fluoro-4-methoxy-</i>
42.	28.592	0.04	<i>Bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol, 6,6-dimethyl-2-methylene-, [1S-(1.alpha.,3.alpha.,5.alpha.)]-</i>
43.	28.768	0.04	<i>2,4-Pentadien-1-ol, 3-pentyl-, (2Z)-</i>
44.	29.296	0.02	<i>3,5-Octadienoic acid, 7-hydroxy-2-methyl-, [R*,R*-(E,E)]-</i>
45.	30.243	0.46	<i>Decane, 2,6,7-trimethyl-</i>
46.	30.662	0.07	<i>Bicyclo[2.2.1]heptane-2,5-diol, 1,7,7-trimethyl-, (2-endo,5-exo)-</i>
47.	31.035	0.03	<i>(E)-3(10)-Caren-4-ol</i>
48.	31.828	0.04	<i>Cyclohexanone, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-</i>
49.	32.597	0.08	<i>Spiro[androst-5-ene-17,1'-cyclobutan]-2'-one, 3-hydroxy-, (3.beta.,17.beta.)-</i>
50.	34.228	0.04	<i>(7R,8R)-7-Hydroxymethyl-8-methoxy-trans-bicyclo[4.3.0]-3-nonene</i>
51.	34.362	0.02	<i>12,15-Octadecadiynoic acid, methyl ester</i>
52.	36.206	0.02	<i>trans-Z-.alpha.-Bisabolene epoxide</i>
53.	37.866	0.22	<i>Tridecane</i>
54.	38.193	0.01	<i>cis-Z-.alpha.-Bisabolene epoxide</i>
55.	38.801	0.08	<i>1-Octanol, 2-butyl-</i>
56.	39.518	0.02	<i>[1,1'-Bicyclopropyl]-2-octanoic acid, 2'-hexyl-, methyl ester</i>
57.	42.578	0.25	<i>Propanedioic acid, phenyl-</i>
58.	43.345	0.01	<i>Benzeneacetic acid, hexyl ester</i>
59.	44.242	0.03	<i>9-Octadecenoic acid (Z)-, phenylmethyl ester</i>
60.	45.588	0.01	<i>7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane, 1-methyl-4-(2-methyloxiranyl)-</i>
61.	46.374	0.05	<i>Benzeneacetic acid, 2-tetradecyl ester</i>
62.	47.136	0.34	<i>2-Methoxy-4-vinylphenol</i>
63.	50.960	0.04	<i>10,12-Docosadiyndioic acid</i>
64.	51.520	0.04	<i>Hydroxydehydrostevic acid</i>
65.	55.258	0.07	<i>4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyde</i>
66.	55.767	0.04	<i>1b,5,5,6a-Tetramethyl-octahydro-1-oxa-cyclopropa[a]inden-6-one</i>
67.	56.396	0.04	<i>Cyclopropaneacetic acid, 2-hexyl-</i>
68.	57.958	0.14	<i>2,5-Octadecadiynoic acid, methyl ester</i>
69.	58.380	0.05	<i>Retinal</i>
70.	58.681	0.13	<i>Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalate</i>
71.	59.319	0.17	<i>5-Octen-2-one, 3,6-dimethyl-</i>
72.	59.538	0.07	<i>7,7a-Dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-3H-benzofuran-2-one</i>
73.	59.927	0.05	<i>1,1,6-trimethyl-3-methylene-2-(3,6,9,13-tetramethyl-6-ethenyl-10,14-dimethylene-pentadec-4-enyl)cyclohexane</i>
74.	60.325	0.06	<i>Pseudosarsapogenin-5,20-dien</i>
75.	60.420	0.22	<i>Alloaromadendrene</i>
76.	60.578	0.27	<i>.beta.-copaene</i>
77.	60.992	0.05	<i>Dihydro-isosteviol methyl ester</i>
78.	61.131	0.02	<i>Diazprogesterone</i>
79.	62.788	0.07	<i>6.beta.,6.beta.-Dibromo-6,7-methylenetestosterone</i>
80.	66.976	0.03	<i>1b,4a-Epoxy-2H-cyclopenta[3,4]cyclopropa[8,9]cycloundec[1,2-b]oxiren-5(1aH)-one, 2,7,9,10-tetrakis(acetyloxy)decahydro-3,6,8,8,10a-pentamethyl-17.beta.-Hydroxy-5.alpha.-androstane-3-one, trimethylsilyl ether</i>
81.	68.240	0.10	<i>17.beta.-Hydroxy-5.alpha.-androstane-3-one, trimethylsilyl ether</i>
82.	68.819	0.02	<i>9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3.beta.,5Z,7E)-</i>
83.	69.590	0.05	<i>Ethyl iso-allocholate</i>
84.	70.077	0.08	<i>Cholestane, 4,5-epoxy-, (4.alpha.,5.alpha.)-</i>
85.	70.987	0.03	<i>Z,Z-8,10-Hexadecadien-1-ol</i>

86.	72.410	0.39	<i>1-Octadecyne</i>
87.	73.084	2.06	<i>3-Hexadecene, (Z)-</i>
88.	73.623	0.07	<i>4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol</i>
89.	73.841	0.15	<i>1-Heptadec-1-ynyl-cyclopentanol</i>
90.	74.943	1.10	<i>Tetradecanoic acid</i>
91.	76.947	0.69	<i>Cyclododecanol</i>
92.	77.609	1.11	<i>9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-</i>
93.	77.803	1.47	<i>2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-</i>
94.	78.043	0.06	<i>2-Dodecen-1-yl(-)succinic anhydride</i>
95.	78.433	0.12	<i>3-Hexadecyne</i>
96.	78.565	0.25	<i>Pentadecanoic acid</i>
97.	78.727	0.14	<i>.beta. Carotene</i>
98.	79.015	0.34	<i>(R)-(-)-14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol</i>
99.	79.126	0.53	<i>1-Hexadecanol</i>
100.	79.713	0.16	<i>Allyl n-octyl ether</i>
101.	80.060	0.12	<i>1-Heptatriacotanol</i>
102.	80.989	0.37	<i>13-Octadecenal, (Z)-</i>
103.	81.778	2.81	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
104.	82.103	0.55	<i>18-Norabietane</i>
105.	83.184	0.47	<i>9,9-Dimethoxybicyclo[3.3.1]nona-2,4-dione</i>
106.	83.313	0.28	<i>1-Phenanthrenecarboxaldehyde, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [1S-(1.alpha.,4a.alpha.,10a.beta.)]-</i>
107.	83.700	0.37	<i>1-Hexadecyne</i>
108.	86.106	0.05	<i>3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene</i>
109.	86.361	0.37	<i>1-Eicosanol</i>
110.	87.110	0.33	<i>7,8-Epoxylanostan-11-ol, 3-acetoxy-</i>
111.	88.682	0.16	<i>Cyclopropaneoctanoic acid, 2-[[2-[(2-ethylcyclopropyl)methyl]cyclopropyl]methyl]-, methyl ester</i>
112.	88.983	0.59	<i>cis-Vaccenic acid</i>
113.	89.761	0.03	<i>Tricyclo[20.8.0.0(7,16)]triacontane, 1(22),7(16)-diepoxy-</i>
114.	90.437	0.94	<i>Octadecanoic acid</i>
115.	90.640	0.38	<i>7-epi-trans-sesquisabinene hydrate</i>
116.	92.156	0.22	<i>4-Methyldocosane</i>
117.	93.162	0.31	<i>9-Eicosyne</i>
118.	94.093	0.43	<i>Oleic Acid</i>
119.	95.462	0.46	<i>Oleyl alcohol, trifluoroacetate</i>
120.	95.841	0.59	<i>Hexacosane</i>
121.	96.359	0.50	<i>Palmitoleic acid</i>
122.	96.658	0.52	<i>(R)-(-)-(Z)-14-Methyl-8-hexadecen-1-ol</i>
123.	96.955	1.06	<i>1,2-Diazaspiro(2.5)octane</i>
124.	97.124	1.56	<i>4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide</i>
125.	97.267	3.16	<i>1,1-Bis(p-chlorophenyl)chloromethane</i>
126.	97.449	1.13	<i>1-Phenanthrenemethanol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [1S-(1.alpha.,4a.alpha.,10a.beta.)]-</i>
127.	97.804	1.47	<i>Eicosanoic acid</i>
128.	98.191	0.66	<i>1H-Imidazole, 1-(1-oxooctadecyl)-</i>
129.	98.692	0.60	<i>Tetratetracontane</i>
130.	99.675	0.42	<i>2-Propenoic acid, 2-methyl-, octyl ester</i>
131.	100.334	0.66	<i>l-(+)-Ascorbic acid 2,6-dihexadecanoate</i>
132.	100.967	3.66	<i>1-Heneicosanol</i>
133.	101.151	2.14	<i>Heneicosane</i>
134.	101.420	0.27	<i>2-Pentacosanone</i>
135.	101.702	1.89	<i>Erucic acid</i>
136.	101.833	0.37	<i>Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester</i>

Продолжение таблицы 1

137.	101.965	1.62	<i>Pentadecanal-</i>
138.	103.064	3.61	<i>Docosanoic acid</i>
139.	103.767	0.56	<i>9-Tricosene, (Z)-</i>
140.	103.926	0.91	<i>2-methyloctacosane</i>
141.	104.053	0.28	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
142.	104.287	0.39	<i>9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3-diol, 25-[(trimethylsilyl)oxy]-, (3.beta.,5Z,7E)-</i>
143.	104.953	1.06	<i>Oxirane, heptadecyl-</i>
144.	106.226	1.39	<i>Tricosanoic acid</i>
145.	107.171	2.91	<i>Behenic alcohol</i>
146.	107.311	4.18	<i>Triacontane</i>
147.	107.993	2.17	<i>17.alpha.,21.beta.-28,30-Bisnorhopane</i>
148.	108.651	0.53	<i>Z-3-Octadecen-1-ol acetate</i>
149.	110.383	3.61	<i>Tetracosanoic acid</i>
150.	111.479	0.76	<i>2-methylhexacosane</i>
151.	111.827	0.35	<i>1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-</i>
152.	112.187	0.25	<i>2-Heptacosanone</i>
153.	113.278	0.70	<i>9-Octadecen-1-ol, (Z)-</i>
154.	116.875	2.78	<i>Octatriacontyl pentafluoropropionate</i>
155.	117.533	0.24	<i>9-Octadecenoic acid, (E)-</i>
156.	117.832	0.80	<i>2-Nonadecanone</i>
157.	121.125	0.45	<i>Benzene, p-di-tert-pentyl-</i>
158.	125.842	1.28	<i>Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-</i>
159.	126.219	1.59	<i>.gamma.-Tocopherol</i>
160.	126.953	0.74	<i>Octadecanal</i>
161.	127.505	1.34	<i>.beta.-Sitosterol acetate</i>
162.	131.135	0.30	<i>Rapamycin</i>
163.	132.653	0.57	<i>Triacontane, 1-bromo-</i>
164.	133.089	1.72	<i>dl.alpha.-Tocopherol</i>
165.	133.187	1.68	<i>1,1'-Bicyclohexyl, 2-(1-methylethyl)-, cis-</i>
166.	134.594	1.29	<i>Z-28-Heptatriaconten-2-one</i>
167.	135.557	0.18	<i>5.alpha.-Cholest-8-en-3-one, 14-methyl-</i>
168.	147.499	1.26	<i>30-Norlupan-28-oic acid, 3-hydroxy-21-methoxy-20-oxo-, methyl ester, (3.beta.)-</i>

Таблица 2

Перечень соединений хлороформного экстракта

№	Ret. Time	% Height	Compound Name
1.	6.204	0.06	<i>Cyclopentaneacetic acid</i>
2.	6.484	0.04	<i>Oxirane, 2,2'-(1,4-butanediyl)bis-</i>
3.	6.644	0.04	<i>Bicyclo[2.1.1]hexan-2-ol, 2-ethenyl-</i>
4.	7.168	0.03	<i>Ethinamate</i>
5.	7.440	0.19	<i>o-Xylene</i>
6.	7.728	0.06	<i>8-Chlorocapric acid</i>
7.	8.534	0.02	<i>12,15-Octadecadiynoic acid, methyl ester</i>
8.	8.679	0.03	<i>6,9,12-Octadecatrienoic acid, phenylmethyl ester, (Z,Z,Z)-</i>
9.	8.987	0.04	<i>l-Gala-l-ido-octose</i>
10.	9.274	0.01	<i>2-Nonenal, (Z)-</i>
11.	9.560	0.01	<i>2-Octenoic acid, cis-</i>
12.	9.708	0.03	<i>11-(2-Cyclopenten-1-yl)undecanoic acid, (+)-</i>
13.	10.014	0.02	<i>3-Methyl-4-(phenylthio)-2-prop-2-enyl-2,5-dihydrothiophene 1,1-dioxide</i>
14.	10.114	0.84	<i>Benzoylformic acid</i>

15.	10.720	0.01	<i>trans-2-Ethyl-2-hexen-1-ol</i>
16.	10.869	1.19	<i>Cyclotetrasiloxane, octamethyl-</i>
17.	11.000	0.02	<i>7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane, 1-methyl-4-(2-methyloxiranyl)-</i>
18.	11.439	0.10	<i>Hexanoic acid</i>
19.	12.144	0.05	<i>2-Furanmethanol, 5-ethenyltetrahydro-.alpha.,.alpha.,5-trimethyl-, cis-</i>
20.	12.285	0.03	<i>1-Decanol, 5,9-dimethyl-</i>
21.	12.392	0.01	<i>Verbenol</i>
22.	12.599	0.05	<i>cis-Verbenol</i>
23.	12.699	0.07	<i>Oxirane, 5-hexenyl-</i>
24.	12.866	0.71	<i>Benzyl alcohol</i>
25.	13.027	0.02	<i>Z,Z,Z-4,6,9-Nonadecatriene</i>
26.	13.143	0.09	<i>N,N'-Bis(Carbobenzyloxy)-lysine methyl(ester)</i>
27.	13.575	0.49	<i>Phenol, 2-methyl-</i>
28.	13.839	0.12	<i>1-Octanol, 2-butyl-</i>
29.	14.243	0.16	<i>Decane, 2,4-dimethyl-</i>
30.	14.394	0.30	<i>Phenol, 3-methyl-</i>
31.	14.579	0.10	<i>1-Octanol, 2-methyl-</i>
32.	14.702	0.12	<i>1-Decanol, 2-ethyl-</i>
33.	14.804	0.33	<i>Nonane, 4,5-dimethyl-</i>
34.	14.872	0.15	<i>2-Propyl-1-pentanol</i>
35.	15.000	0.29	<i>Octane, 6-ethyl-2-methyl-</i>
36.	15.100	0.15	<i>Oxalic acid, isobutyl nonyl ester</i>
37.	15.306	0.18	<i>1-Heptanol, 2-propyl-</i>
38.	15.388	0.05	<i>Octadecane, 1-(ethenyloxy)-</i>
39.	15.512	0.21	<i>Ether, 6-methylheptyl vinyl</i>
40.	15.621	0.11	<i>1-Octanol, 2-butyl-</i>
41.	15.810	0.17	<i>Undecane, 4-methyl-</i>
42.	16.415	1.68	<i>Cyclopentasiloxane, decamethyl-</i>
43.	17.065	0.09	<i>1-Octadecanesulphonyl chloride</i>
44.	17.435	0.06	<i>Tetradecane, 1-chloro-</i>
45.	18.025	0.04	<i>3-Trifluoroacetoxypentadecane</i>
46.	18.625	0.21	<i>Cholest-7-en-3.beta.,5.alpha.-diol-6.alpha.-benzoate</i>
47.	18.810	0.02	<i>Spiro[androst-5-ene-17,1'-cyclobutan]-2'-one, 3-hydroxy-, (3.beta.,17.beta.)-</i>
48.	19.123	0.30	<i>Cyclooctane, 1,4-dimethyl-, cis-</i>
49.	23.167	0.02	<i>7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane, 1-methyl-4-(2-methyloxiranyl)-</i>
50.	25.119	0.89	<i>Benzeneacetic acid</i>
51.	25.818	0.06	<i>9-Octadecenoic acid (Z)-, phenylmethyl ester</i>
52.	27.163	1.63	<i>Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-</i>
53.	27.475	0.27	<i>2-Methoxy-4-vinylphenol</i>
54.	29.767	0.25	<i>Geranyl vinyl ether</i>
55.	30.854	0.03	<i>Cyclopropaneacetic acid, 2-hexyl-</i>
56.	31.133	0.16	<i>Bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 4,7,7-trimethyl-, (1.alpha.,3.alpha.,4.alpha.,6.alpha.)-</i>
57.	31.263	0.13	<i>Spiro[2,5-cyclohexadiene-1,7'-[2.8]dioxabicyclo[4.2.0]octane]-4,3'-dione, 5',5'-dimethyl-</i>
58.	31.469	0.03	<i>(3S,4R,5R,6R)-4,5-Bis(hydroxymethyl)-3,6-dimethylcyclohexene</i>
59.	31.853	1.10	<i>7-Hexadecene, (Z)-</i>
60.	31.983	0.71	<i>Benzaldehyde, 3-hydroxy-4-methoxy-</i>
61.	32.197	0.07	<i>trans-Z.alpha.-Bisabolene epoxide</i>
62.	32.802	0.18	<i>2-Dodecen-1-yl(-)succinic anhydride</i>
63.	33.353	0.02	<i>Retinal</i>
64.	33.644	0.04	<i>Ethyl iso-allocholate</i>
65.	34.061	0.46	<i>Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)-, (Z)-</i>
66.	34.470	0.11	<i>6-epi-shyobunol</i>
67.	34.848	2.31	<i>Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-</i>

68.	35.133	0.51	<i>Cyclobutanecarboxylic acid, 3-tridecyl ester</i>
69.	35.377	0.35	<i>Apocynin</i>
70.	35.868	0.10	<i>1-Heptatriacotanol</i>
71.	36.334	2.35	<i>Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-</i>
72.	36.645	0.15	<i>Pseudoarsasapogenin-5,20-dien</i>
73.	39.060	0.29	<i>9,9-Dimethoxybicyclo[3.3.1]nona-2,4-dione</i>
74.	39.343	0.22	<i>1-Fluoro-1-hex-1-ynyl-2,2-dimethyl-cyclopropane</i>
75.	39.683	0.16	<i>Cyclohexene, 1-formyl-2-phenylsulfynylmethyl-3,3-dimethyl-</i>
76.	40.200	0.93	<i>Cyclotetradecane</i>
77.	41.330	0.10	<i>Z,Z-8,10-Hexadecadien-1-ol</i>
78.	42.263	0.79	<i>Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-</i>
79.	47.731	0.25	<i>Hexadecanal</i>
80.	48.328	1.10	<i>3-Hexadecene, (Z)-</i>
81.	48.755	2.92	<i>4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol</i>
82.	49.051	0.21	<i>3-Tetradecene, (E)-</i>
83.	49.406	0.06	<i>1-Heptadec-1-ynyl-cyclopentanol</i>
84.	49.847	0.03	<i>E,E,Z-1,3,12-Nonadecatriene-5,14-diol</i>
85.	50.289	1.21	<i>Tetradecanoic acid</i>
86.	51.199	1.12	<i>9-Nonadecene</i>
87.	51.637	0.18	<i>5-Octadecene, (E)-</i>
88.	52.074	0.69	<i>Oxirane, tetradecyl-</i>
89.	52.545	0.51	<i>Pentadecanoic acid</i>
90.	52.722	0.81	<i>3-Octadecyne</i>
91.	52.909	1.46	<i>2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-</i>
92.	53.187	0.21	<i>cis-5-Dodecenoic acid</i>
93.	53.535	0.21	<i>9-Octadecyne</i>
94.	54.104	0.44	<i>7-Octadecyne, 2-methyl-</i>
95.	54.212	0.76	<i>1-Hexadecanol</i>
96.	54.590	0.19	<i>Z-10-Tetradecen-1-ol acetate</i>
97.	54.780	0.94	<i>7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione</i>
98.	54.897	0.24	<i>3,7,11,Trimethyl-8,10- dodecedienylacetate</i>
99.	55.123	0.23	<i>Oxirane, [(hexadecyloxy)methyl]-</i>
100.	55.380	0.64	<i>1-Eicosanol</i>
101.	55.528	0.91	<i>Heptasiloxane, hexadecamethyl-</i>
102.	55.788	0.12	<i>2-Isopropyl-4-methylhex-2-enal</i>
103.	55.790	0.26	<i>Pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione, hexahydro-3-(2-methylpropyl)-</i>
104.	56.145	0.50	<i>13-Octadecenal, (Z)-</i>
105.	56.452	0.45	<i>Erucic acid</i>
106.	57.005	2.83	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
107.	57.225	0.86	<i>18-Norabietane</i>
108.	57.995	0.28	<i>Octadecane</i>
109.	58.187	0.37	<i>cis-9-Hexadecenal</i>
110.	58.389	1.06	<i>Docosanoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester</i>
111.	58.670	0.21	<i>Heptafluorobutyric acid, n-tetradecyl ester</i>
112.	58.783	0.33	<i>Cyclododecanol</i>
113.	59.405	0.27	<i>Pentadecanoic acid, 14-bromo-</i>
114.	62.222	0.35	<i>10-Methyldodec-2-en-4-olide</i>
115.	64.003	0.50	<i>Cyclopentanone, 2-(5-oxohexyl)-</i>
116.	64.216	0.48	<i>Oleic Acid</i>
117.	65.631	0.85	<i>Octadecanoic acid, 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl ester</i>
118.	66.934	0.50	<i>n-Heptadecanol-1</i>
119.	67.202	0.30	<i>Heptacosane</i>
120.	67.425	0.53	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
121.	68.963	0.21	<i>9-Octadecenamide, (Z)-</i>

122.	69.223	0.64	<i>cis-11-Eicosenoic acid</i>
123.	69.746	0.21	<i>Octadecanoic acid</i>
124.	70.556	0.40	<i>Oleyl alcohol, trifluoroacetate</i>
125.	70.710	0.45	<i>9-Tricosene, (Z)-</i>
126.	70.901	1.14	<i>Hexacosane</i>
127.	71.264	0.78	<i>E-11-Hexadecenal</i>
128.	71.411	0.58	<i>Palmitoleic acid</i>
129.	71.713	0.24	<i>9-Eicosyne</i>
130.	72.036	1.28	<i>1,2-Diazaspiro(2.5)octane</i>
131.	72.196	1.16	<i>4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide</i>
132.	72.378	2.29	<i>1,1-Bis(p-chlorophenyl)chloromethane</i>
133.	72.899	1.25	<i>Eicosanoic acid</i>
134.	73.268	0.70	<i>Cyclopropanecarboxylic acid, undec-2-enyl ester</i>
135.	73.470	0.20	<i>Pentafluoropropionic acid, dodecyl ester</i>
136.	73.592	0.52	<i>1-Heneicosanol</i>
137.	73.735	0.56	<i>Tetratetracontane</i>
138.	73.889	1.14	<i>Acetamide, N-(4-cyanomethylphenyl)-2-O-tolyloxy-</i>
139.	74.731	0.33	<i>2-Propenoic acid, 2-methyl-, octyl ester</i>
140.	75.476	1.12	<i>3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene</i>
141.	76.027	3.43	<i>Behenic alcohol</i>
142.	76.209	2.16	<i>Heneicosane</i>
143.	76.750	1.62	<i>cis-13-Eicosenoic acid</i>
144.	76.899	0.88	<i>Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester</i>
145.	77.019	0.66	<i>Pentadecanal-</i>
146.	78.220	3.09	<i>Docosanoic acid</i>
147.	78.844	0.89	<i>1-Nonadecene</i>
148.	80.611	0.26	<i>Thunbergol</i>
149.	81.401	1.41	<i>Tricosanoic acid</i>
150.	82.420	4.59	<i>2-methyloctacosane</i>
151.	82.897	0.58	<i>2-Nonadecanone</i>
152.	83.126	0.57	<i>9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-</i>
153.	85.582	2.38	<i>Tetracosanoic acid</i>
154.	86.587	0.84	<i>2-methyltetracosane</i>
155.	86.925	0.34	<i>6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-</i>
156.	88.591	0.07	<i>Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalate</i>
157.	90.490	0.43	<i>l-(+)-Ascorbic acid 2,6-dihexadecanoate</i>
158.	92.049	2.00	<i>2-methylhexacosane</i>
159.	92.999	0.62	<i>2-Heptacosanone</i>
160.	95.343	0.22	<i>Betulin</i>
161.	96.368	0.29	<i>2-Amino-4-isopropyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile</i>
162.	98.952	0.29	<i>Octadecane, 1-chloro-</i>
163.	100.324	0.27	<i>2-Pentacosanone</i>
164.	101.102	1.24	<i>Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-</i>
165.	101.470	0.96	<i>.gamma.-Tocopherol</i>
166.	102.788	0.88	<i>Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate</i>
167.	106.390	0.22	<i>2,6-Naphthalenediol, bis(4-pentylbenzoate)</i>
168.	107.948	0.47	<i>Tetracontane</i>
169.	108.466	1.15	<i>dl-.alpha.-Tocopherol</i>
170.	109.870	0.85	<i>Z-28-Heptatriaconten-2-one</i>
171.	122.784	0.28	<i>30-Norlupan-28-oic acid, 3-hydroxy-21-methoxy-20-oxo-, methyl ester, (3.beta.)-</i>
172.	123.897	0.35	<i>Dimethyl{bis[(4,8,8-trimethyldecahydro-1,4-methanoazulen-9-yl)methoxy]}silane</i>
173.	127.023	0.50	<i>.beta.-Sitosterol</i>
174.	129.642	0.12	<i>9,19-Cyclolanostan-3-ol, acetate, (3.beta.)-</i>

Таблица 3

Перечень соединений ацетонового экстракта

№	Ret. Time	% Height	Compound Name
1.	6.232	0.15	1H-Pyrrole, 2,5-dihydro-1-nitroso-
2.	6.639	0.03	o-Xylene
3.	7.134	0.01	3-Methyl-4-(phenylthio)-2-prop-2-enyl-2,5-dihydrothiophene 1,1-dioxide
4.	7.390	0.01	l-Gala-l-ido-octose
5.	7.614	0.02	11-(2-Cyclopenten-1-yl)undecanoic acid, (+)-
6.	7.872	0.04	1-Pentanol, 5-methoxy-
7.	8.477	0.02	Adenosine, 4'-de(hydroxymethyl)-4'-[N-ethylaminoformyl]-
8.	8.641	0.01	1-Methoxy-3-hydroxymethylheptane
9.	8.959	0.05	2-Methoxy-2-methylbut-3-ene
10.	9.275	0.02	2-Octenoic acid, cis-
11.	9.948	0.15	2-Methylcyclopropanecarboxylic acid
12.	10.140	0.11	2,2'-Anhydro-1-arabinofuranosyluracil
13.	10.765	0.07	2-Propanol, 1,1,1-trichloro-2-methyl-
14.	11.913	0.59	2-Methoxy-3-methyl-butyric acid, methyl ester
15.	12.163	0.02	[1,1'-Bicyclopropyl]-2-octanoic acid, 2'-hexyl-, methyl ester
16.	12.891	0.13	trans, trans-Octa-2,4-dienyl acetate
17.	14.077	0.02	Spiro[androst-5-ene-17,1'-cyclobutan]-2'-one, 3-hydroxy-, (3.beta.,17.beta.)-
18.	14.464	0.03	Paromomycin
19.	15.648	0.05	8-Methyl-6-nonenoic acid
20.	18.503	0.09	Cholest-7-en-3.beta.,5.alpha.-diol-6.alpha.-benzoate
21.	18.886	0.04	12,15-Octadecadiynoic acid, methyl ester
22.	19.263	0.04	Bicyclo[2.1.1]hexan-2-ol, 2-ethenyl-
23.	19.669	0.09	1,3-Dioxolane, 4-[(2-methoxy-4-octadecenyl)oxy]methyl]-2,2-dimethyl-
24.	20.221	0.03	7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane, 1-methyl-4-(2-methyloxiranyl)-
25.	21.195	0.13	Benzofuran, 2,3-dihydro-
26.	22.055	0.01	cis-Verbenol
27.	26.172	1.20	Benzoic acid, 3-methyl-
28.	26.273	1.35	Propanedioic acid, phenyl-
29.	26.573	1.86	N-Hydroxymethyl-2-phenylacetamide
30.	26.640	1.94	p-Methylbenzenboronic acid
31.	26.713	2.05	Benzeneacetic acid
32.	26.857	0.20	2-Oxepanone, 7-butyl-
33.	26.976	0.08	Benzeneacetic acid, hexyl ester
34.	27.522	0.22	2-Methoxy-4-vinylphenol
35.	27.843	0.08	2-(1-Adamantyl)-N-benzylglycine
36.	28.519	0.03	Benzeneacetic acid, 10-undecenyl ester
37.	29.665	0.06	9-Octadecenoic acid (Z)-, phenylmethyl ester
38.	30.035	0.25	Geranyl vinyl ether
39.	31.314	0.24	Pentanoic acid, 4-nitro-, methyl ester
40.	32.041	0.40	Benzaldehyde, 3-hydroxy-4-methoxy-
41.	32.221	0.35	Pent-1-yne, 5-benzyloxy-
42.	32.432	0.12	Benzyl oxy tridecanoic acid
43.	34.098	0.20	Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)-, (Z)-
44.	34.585	0.11	Bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 4,7,7-trimethyl-, (1.alpha.,3.alpha.,4.beta.,6.alpha.)-
45.	35.264	0.23	Cyclobutanecarboxylic acid, cyclobutyl ester
46.	35.441	0.33	Apocynin
47.	36.410	0.13	cis-sesquisabinene hydrate
48.	36.760	0.20	5-Ethyl-3-methylhept-1-en-4-ol
49.	37.010	0.41	Tri(propylene glycol) propyl ether
50.	37.274	0.35	Propanol, [(butoxymethylethoxy)methylethoxy]-
51.	37.659	0.18	8-Hydroxy-2-octanone

52.	38.510	0.09	<i>Dispiro[2.1.2.1]octane, 1,1,6,6-tetramethyl-</i>
53.	38.623	0.07	<i>Furan, 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-3-(1-methylethenyl)-5-(1-methylethyl)-</i>
54.	38.913	0.02	<i>Cyclopentanol, 1,2-dimethyl-3-(1-methylethenyl)-, [1R-(1.alpha.,2.beta.,3.beta.)]-</i>
55.	39.201	0.23	<i>Dodecanoic acid</i>
56.	39.547	0.14	<i>Benzoic acid, 4-hydroxy-3-methoxy-</i>
57.	40.869	0.08	<i>2-Dodecen-1-yl(-)succinic anhydride</i>
58.	42.996	0.03	<i>Cyclohexanone, 2,2-dimethyl-5-(3-methyloxiranyl)-, [2.alpha.(R*),3.alpha.]-(.-+)-</i>
59.	45.607	0.08	<i>Oleic Acid</i>
60.	47.316	0.05	<i>cis-Z-.alpha.-Bisabolene epoxide</i>
61.	48.357	1.34	<i>3-Hexadecene, (Z)-</i>
62.	48.774	1.26	<i>4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol</i>
63.	49.093	0.42	<i>3-Tetradecene, (E)-</i>
64.	49.947	0.21	<i>Benzaldehyde, 3-benzyloxy-2-fluoro-4-methoxy-</i>
65.	50.356	1.04	<i>Tetradecanoic acid</i>
66.	51.227	0.23	<i>1,3-Dioxocane, 2-pentadecyl-</i>
67.	51.467	0.23	<i>Octanal, 7-hydroxy-3,7-dimethyl-</i>
68.	51.658	0.26	<i>5-Eicosene, (E)-</i>
69.	52.097	0.31	<i>1-Eicosanol</i>
70.	52.623	0.33	<i>Pentadecanoic acid</i>
71.	52.741	0.88	<i>3-Octadecyne</i>
72.	52.934	1.60	<i>2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-</i>
73.	53.315	0.23	<i>8-Hexadecenal, 14-methyl-, (Z)-</i>
74.	53.447	0.46	<i>1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl) ester</i>
75.	53.560	0.26	<i>9-Eicosyne</i>
76.	53.838	0.76	<i>Tridecanoic acid</i>
77.	54.125	0.48	<i>7-Octadecyne, 2-methyl-</i>
78.	54.240	0.84	<i>Cyclotetradecane</i>
79.	54.453	0.33	<i>2-Hexadecenoic acid, methyl ester, (E)-</i>
80.	54.613	0.23	<i>3-Trifluoroacetoxypentadecane</i>
81.	54.809	0.29	<i>Nonadecane</i>
82.	54.909	0.31	<i>6,11-Undecadiene, 1-acetoxy-3,7-dimethyl-</i>
83.	55.179	0.17	<i>Bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-diol, 1,7,7-trimethyl-, (endo,endo)-</i>
84.	55.489	0.30	<i>17-Octadecynoic acid</i>
85.	55.724	0.17	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
86.	55.891	0.17	<i>Pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione, hexahydro-3-(2-methylpropyl)-</i>
87.	56.211	0.57	<i>12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol</i>
88.	56.390	1.33	<i>Dibutyl phthalate</i>
89.	57.486	0.42	<i>Hexadecanoic acid, 4-nitrophenyl ester</i>
90.	57.661	0.36	<i>Phytol, acetate</i>
91.	58.202	0.33	<i>2-Dodecen-1-yl(-)succinic anhydride</i>
92.	58.443	0.50	<i>9,9-Dimethoxybicyclo[3.3.1]nona-2,4-dione</i>
93.	58.720	0.26	<i>Propanoic acid, decyl ester</i>
94.	59.183	0.41	<i>9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-</i>
95.	59.527	0.26	<i>Pentadecanoic acid, 14-bromo-</i>
96.	60.661	0.23	<i>Ethyl iso-allocholate</i>
97.	61.487	0.32	<i>1-Hexadecanol</i>
98.	61.772	0.39	<i>Cyclopropanoic acid, 2-hexyl-, methyl ester</i>
99.	62.000	0.35	<i>Cyclopentane, 1,1'-[3-(2-cyclopentylethyl)-1,5-pentanediyl]bis-</i>
100.	62.178	0.34	<i>2-methyloctacosane</i>
101.	64.030	0.45	<i>(R)-(-)-14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol</i>
102.	64.436	0.97	<i>cis-Vaccenic acid</i>
103.	65.848	1.22	<i>Octadecanoic acid</i>
104.	66.427	0.32	<i>2-Ethoxyethyl methacrylate</i>

105.	66.978	0.25	<i>Valeric acid, hexadecyl ester</i>
106.	67.240	0.49	<i>Octacosane</i>
107.	67.725	0.30	<i>7-Hexadecenoic acid, methyl ester, (Z)-</i>
108.	68.320	0.29	<i>2-Octanol, pentafluoropropionate</i>
109.	68.553	0.39	<i>trans-Dodec-5-enal</i>
110.	68.773	0.32	<i>4-Methyl-5H-furan-2-one</i>
111.	69.075	0.64	<i>9-Octadecenamide, (Z)-</i>
112.	69.336	0.70	<i>9-Hexadecenoic acid</i>
113.	70.739	1.08	<i>Erucic acid</i>
114.	70.960	1.64	<i>2-methyltetracosane</i>
115.	71.315	2.45	<i>cis-9-Hexadecenal</i>
116.	72.085	4.14	<i>1,2-Diazaspiro(2.5)octane</i>
117.	72.248	1.69	<i>4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide</i>
118.	72.475	2.04	<i>1,1-Bis(p-chlorophenyl)chloromethane</i>
119.	72.984	1.44	<i>Eicosanoic acid</i>
120.	73.311	2.97	<i>1H-Imidazole, 1-(1-oxooctadecyl)-</i>
121.	73.760	1.26	<i>Hexacosane</i>
122.	73.949	1.13	<i>Retinal</i>
123.	74.767	1.95	<i>Cyclopropanecarboxylic acid, undec-2-enyl ester</i>
124.	76.063	2.20	<i>cis-1-Chloro-9-octadecene</i>
125.	76.067	3.11	<i>1-Heneicosanol</i>
126.	76.938	1.85	<i>Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester</i>
127.	77.600	0.79	<i>(2,3-Diphenylcyclopropyl)methyl phenyl sulfoxide, trans-</i>
128.	78.256	3.02	<i>Docosanoic acid</i>
129.	78.549	0.70	<i>Stigmasta-3,5-dien-7-one</i>
130.	79.019	0.95	<i>Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalate</i>
131.	80.427	0.69	<i>2-Propenoic acid, 2-methyl-, octyl ester</i>
132.	80.658	0.70	<i>Cycloheptane, 4-methylene-1-methyl-2-(2-methyl-1-propen-1-yl)-1-vinyl-</i>
133.	81.200	0.51	<i>3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene</i>
134.	81.490	1.51	<i>Tricosanoic acid</i>
135.	82.456	4.64	<i>Tetratetracontane</i>
136.	82.946	0.98	<i>2-Pentacosanone</i>
137.	83.180	0.59	<i>9-Octadecenoic acid, (E)-</i>
138.	83.867	0.38	<i>1,3-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-ethylhexyl) ester</i>
139.	84.202	0.42	<i>1-Heptacosanol</i>
140.	85.637	1.79	<i>Tetracosanoic acid</i>
141.	86.653	1.09	<i>2-methylhexacosane</i>
142.	87.002	1.24	<i>6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-</i>
143.	87.377	0.42	<i>2-Nonadecanone</i>
144.	88.675	0.20	<i>N,N'-Bis(2,6-dimethyl-6-nitrosohept-2-en-4-one)</i>
145.	89.829	0.23	<i>Methyl 2-hydroxy-heptadecanoate</i>
146.	90.622	0.26	<i>l-(+)-Ascorbic acid 2,6-dihexadecanoate</i>
147.	92.110	1.82	<i>Pentatriacontane</i>
148.	93.100	0.54	<i>2-Heptacosanone</i>
149.	93.994	0.19	<i>2H-1-Benzopyran-6-ol, 3,4-dihydro-2,8-dimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-, [2R-[2R*(4R*,8R*)]]-</i>
150.	95.037	0.27	<i>Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-</i>
151.	95.444	0.22	<i>Betulin</i>
152.	96.489	0.28	<i>2,2'-Isopropylidenebis(5-methylfuran)</i>
153.	99.104	0.35	<i>Octadecane, 1-chloro-</i>
154.	101.613	0.87	<i>.gamma.-Tocopherol</i>
155.	102.923	0.99	<i>Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate</i>
156.	108.088	0.68	<i>Hentriacontane</i>

Продолжение таблицы 3

157.	108.654	1.00	<i>dl.-alpha.-Tocopherol</i>
158.	110.048	0.90	<i>2-Dotriacontanone</i>
159.	121.631	0.26	<i>7-Dehydrocholesteryl isocaproate</i>
160.	124.096	0.29	<i>Dimethyl{bis[(4,8,8-trimethyldecahydro-1,4-methanoazulen-9-yl)methoxy]}silane</i>
161.	127.311	0.44	<i>.beta.-Sitosterol</i>

Таблица 4

Перечень соединений этанольного экстракта

№	Ret. Time	% Height	Compound Name
1.	7.510	0.29	<i>4-Methoxymethoxy-3-nitro-pentan-2-ol</i>
2.	7.777	0.02	<i>11-(2-Cyclopenten-1-yl)undecanoic acid, (+)-</i>
3.	8.399	0.02	<i>[1,1'-Bicyclopropyl]-2-octanoic acid, 2'-hexyl-, methyl ester</i>
4.	8.730	0.04	<i>5.alpha.-Androstan-16-one, cyclic ethylene mercaptole</i>
5.	9.673	0.06	<i>2-Octenoic acid, cis-</i>
6.	9.931	0.05	<i>Cyclopropaneacetic acid, 2-hexyl-</i>
7.	10.076	0.05	<i>3-Methyl-4-(phenylthio)-2-prop-2-enyl-2,5-dihydrothiophene 1,1-dioxide</i>
8.	11.060	0.06	<i>cis-Verbenol</i>
9.	11.472	0.05	<i>Spiro[androst-5-ene-17,1'-cyclobutan]-2'-one, 3-hydroxy-, (3.beta.,17.beta.)-</i>
10.	14.589	0.09	<i>1-Cyclohexene-1-carboxaldehyde, 4-(1-methylethyl)-</i>
11.	14.671	0.07	<i>l-Gala-l-ido-octose</i>
12.	15.272	0.18	<i>Z,Z-2,5-Pentadecadien-1-ol</i>
13.	19.215	0.21	<i>5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid, phenylmethyl ester, (all-Z)-</i>
14.	19.949	0.05	<i>trans-Z.alpha.-Bisabolene epoxide</i>
15.	22.260	0.03	<i>9-Octadecenoic acid (Z)-, phenylmethyl ester</i>
16.	24.263	0.42	<i>3-Oxo-4-phenylbutyronitrile</i>
17.	27.461	0.07	<i>7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane, 1-methyl-4-(2-methyloxiranyl)-</i>
18.	31.238	0.07	<i>Ethyl iso-allocholate</i>
19.	32.014	0.09	<i>cis-Z.alpha.-Bisabolene epoxide</i>
20.	33.791	0.05	<i>Pseudoarsasapogenin-5,20-dien</i>
21.	34.740	0.26	<i>1H-Cycloprop[e]azulene, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-</i>
22.	35.827	0.16	<i>Retinal</i>
23.	40.140	0.10	<i>2-Piperidinone, N-[4-bromo-n-butyl]-</i>
24.	42.936	0.08	<i>Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalate</i>
25.	45.471	0.11	<i>Z,Z-8,10-Hexadecadien-1-ol</i>
26.	48.138	1.75	<i>1-Dodecanol, 3,7,11-trimethyl-</i>
27.	48.937	0.42	<i>6-Tridecene</i>
28.	49.030	0.65	<i>3-Hexadecene, (Z)-</i>
29.	49.757	0.90	<i>9-Eicosyne</i>
30.	50.238	1.47	<i>Tetradecanoic acid</i>
31.	50.649	0.31	<i>8-Heptadecene, 1-chloro-</i>
32.	51.115	0.55	<i>5-Eicosene, (E)-</i>
33.	51.392	0.73	<i>Heptadecane, 2,6,10,15-tetramethyl-</i>
34.	52.031	0.46	<i>Tetradecanal</i>
35.	52.685	0.37	<i>Phytol, acetate</i>
36.	52.865	1.35	<i>2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-</i>
37.	53.250	0.37	<i>1,13-Tetradecadien-3-one</i>
38.	53.510	0.46	<i>8-Hexadecenal, 14-methyl-, (Z)-</i>
39.	53.762	0.70	<i>Pentadecanoic acid</i>
40.	54.060	0.58	<i>3-Eicosyne</i>
41.	54.185	0.77	<i>Cyclotetradecane</i>
42.	54.274	0.72	<i>2-Butyloxycarbonyloxy-1,1,10-trimethyl-6,9-epidioxydecalin</i>

43.	54.543	0.87	9-Nonadecene
44.	54.747	1.55	Octacosane
45.	54.850	0.86	Furan, 2-hexyl-
46.	55.095	0.42	1,2-15,16-Diepoxyhexadecane
47.	55.401	3.09	Oxacyclotetradecan-2-one
48.	56.397	0.34	Cyclopropane, 1-methyl-1-(1-methylethyl)-2-nonyl-
49.	56.604	0.45	Butyl 9-decenoate
50.	56.910	2.65	n-Hexadecanoic acid
51.	57.413	0.36	Heptadecanal
52.	57.737	1.06	10-Heneicosene (c,t)
53.	58.117	0.39	[1,1'-Bicyclohexyl]-4-carboxylic acid, 4'-propyl-, 4-fluorophenyl ester
54.	58.336	0.31	Pentadecane, 1-methoxy-13-methyl-
55.	58.758	0.36	1-Octadecyne
56.	59.083	0.28	3-Tetradecyne
57.	60.553	0.31	Tridecanoic acid
58.	61.393	0.22	Oleyl alcohol, trifluoroacetate
59.	61.805	0.68	Tetradecyl trifluoroacetate
60.	62.105	1.02	Octadecane, 1-chloro-
61.	63.045	0.44	12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol
62.	63.720	0.33	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-
63.	65.565	0.58	Octadecanoic acid
64.	66.903	0.90	1-Eicosanol
65.	67.378	0.30	3-Hexadecanol
66.	68.208	0.18	Cyclododecanol
67.	68.355	0.26	.alpha.-Guaiene
68.	68.950	0.28	9-Octadecenamide, (Z)-
69.	69.196	0.28	Cyclopentadecanone, 2-hydroxy-
70.	69.750	0.43	Eicosanoic acid
71.	70.299	0.68	Cycloheptane, 4-methylene-1-methyl-2-(2-methyl-1-propen-1-yl)-1-vinyl-
72.	70.502	0.61	9-Octadecenal, (Z)-
73.	70.682	1.20	1-Heneicosanol
74.	70.867	1.70	2-methyloctacosane
75.	71.073	0.55	2-Pentacosanone
76.	71.232	0.68	13-Tetradecenal
77.	71.387	2.23	cis-10-Nonadecenoic acid
78.	71.690	0.83	Pentadecanal-
79.	71.987	0.96	1,2-Diazaspiro(2.5)octane
80.	72.160	0.78	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide
81.	72.287	0.65	3-(Prop-2-enoyloxy)tridecane
82.	72.694	0.61	7-Hexadecenal, (Z)-
83.	73.227	2.37	Cyclopropanecarboxylic acid, undec-2-enyl ester
84.	73.568	1.66	9-Tricosene, (Z)-
85.	73.704	1.89	Hexacosane
86.	73.880	6.88	Acetamide, N-(4-cyanomethylphenyl)-2-O-tolyloxy-
87.	74.181	1.07	(R)-(-)-(Z)-14-Methyl-8-hexadecen-1-ol
88.	74.690	1.82	1,6-Octadiene, 3,5-dimethyl-, trans-
89.	76.030	2.56	Behenic alcohol
90.	76.162	2.38	Heneicosane
91.	76.715	4.74	cis-13-Eicosenoic acid
92.	76.984	1.40	Oxirane, heptadecyl-
93.	78.094	1.54	Docosanoic acid
94.	78.433	2.29	1H-Imidazole, 1-(1-oxooctadecyl)-
95.	78.791	3.83	n-Tetracosanol-1
96.	78.929	3.96	2-methylhexacosane

Продолжение таблицы 4

97.	80.550	1.24	9,19-Cycloergost-24(28)-en-3-ol, 4,14-dimethyl-, acetate, (3.beta.,4.alpha.,5.alpha.)-
98.	81.257	0.82	l-(+)-Ascorbic acid 2,6-dihexadecanoate
99.	82.144	0.88	9-Hexacosene
100.	82.294	1.10	Triacotane
101.	83.092	1.21	Erucic acid
102.	85.511	0.75	Cholest-4-en-3-one
103.	86.319	0.45	Acetic acid n-octadecyl ester
104.	86.503	0.58	Hexadecane, 1-iodo-
105.	88.854	0.22	3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene
106.	90.855	1.02	1-Naphthalenepropanol, .alpha.-ethenyldecahydro-2-hydroxy-.alpha., 2,5,5,8a-pentamethyl-, [1R-[1.alpha.(R*),2.beta.,4a.beta.,8a.
107.	91.843	0.31	Tetratetracontane
108.	93.448	0.20	Phenanthrene, 9-dodecyltetradecahydro-
109.	97.251	0.30	Longifolene
110.	98.855	0.68	5-.alpha.-Androst-2-en-17-.beta.-ol, 17-methyl-
111.	99.589	0.35	5-(7a-Isopropenyl-4,5-dimethyl-octahydroinden-4-yl)-3-methyl-penta-2,4-dien-1-ol
112.	100.908	0.75	Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-
113.	101.229	0.63	.gamma.-Tocopherol
114.	102.620	1.84	Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate
115.	107.604	0.37	17-Pentatriacontene
116.	108.151	0.59	Vitamin E
117.	108.990	0.29	14-Oxatricyclo[9..2.1.0(1,10)]tetradecane, 2,6,6,10,11-pentamethyl-
118.	109.561	0.45	9,19-Cyclolanost-23-ene-3,25-diol, 3-acetate, (3.beta.,23E)-
119.	110.555	0.30	Acetate, (2,4a,5,8a-tetramethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-1-naphthalenyl) ester
120.	112.768	0.25	Dimethyl{bis[(4,8,8-trimethyldecahydro-1,4-methanoazulen-9-yl)methoxy]}silane
121.	118.097	0.11	1-Heptatriacontanol

В составе толуольного экстракта было идентифицировано 177; хлороформного 141; ацетонового – 133; этанольного – 121 соединений.

Данные табл. 1-4 были использованы для расчета структурно-группового состава экстрактов (табл. 5)

Таблица 5

Структурно-групповой состав экстрактов

№	Группы соединений	Экстракты ГК торфа			
		Толуольный	Хлороформный	Ацетоновый	Этанольный
		Выход экстракта, масс. % от ГК торфа			
		3.10	5.5	19.30	37.5
1	Углеводороды	0.75	1.22	3.34	10.68
2	Карбоновые кислоты	0.70	1.40	3.19	6.09
3	Альдегиды	0.09	0.43	0.64	1.58
4	Кетоны	0.12	0.23	1.13	2.14
5	Спирты	0.21	1.00	2.60	5.27
6	Фенолы	0.03	0.18	0.31	-
7	Стерины	0.20	0.33	1.11	3.21
8	Гликозиды	-	-	0.06	0.03
9	Эфиры	0.63	0.41	2.06	2.42

Из табл. 5 видно, что общий выход экстрактов (масс. % от ГК торфа) составил 65.4. Большая часть ГК торфа экстрагируется ацетоном (19.3) и этанолом (37.5) масс. %, как более полярными растворителя-

ми. Выход отдельных групп соединений (масс. %) от ГК торфа, также значительно определяется природой экстрагента. По сравнению с толуолом, этанольный экстракт в 14.2 раза обогащен различными углеводородами, в т.ч.: содержащими в цепи несколько двойных и тройных связей; в 8.7 раз – карбоновыми кислотами; в 17.6 раз – альдегидами; в 13.2 раз кетонами и в 10.2 раз спиртами.

Фенолы концентрируются в хлороформном экстракте, что в 10,0 раз больше чем в толуольном; стерин в 16.1 раз больше в этанольном; гликозиды концентрируются в ацетоновом и этанольном экстрактах, что также характерно и для эфиров. Данные табл. 5 наглядно указывают на целесообразность разделения исходных ГК на отдельные экстракты с использованием последовательной экстракции растворителями различной полярности. Отмечено значительное различие как в выходе отдельных экстрактов, так и в характере перераспределения групп соединений по экстрактам. Установленный характер распределения групп соединений (табл. 5) согласуется с уровнем физиологической активности экстрактов, выявленной тестированием последних с привлечением дрожжевого теста, а также при использовании различных штаммов микроорганизмов. Физиологическая активность значительно выше для этанольного и ацетонового экстрактов, обогащенных соединениями стероидной природы, гликозидами, карбоновыми кислотами, особенно, содержащими в своей структуре несколько двойных и тройных связей, спиртами, эфирами, углеводородами. Биотестирование с привлечением преднизолона, гидрокортизона показало, что торфяные экстракты, особенно, ацетоновый и этанольный, проявляют даже более высокий уровень биологической активности и вполне могут быть рекомендованы для медицинской практики.

Заключение. Проведена хромато-масс-спектрометрия толуольного, хлороформного, ацетонового и этанольного экстрактов гуминовых кислот торфа Ярославской области, Брейтовского района. В составе гуминовых кислот идентифицировано и определено количественное содержание до 600 соединений, для которых получены масс-спектры и структуры. Сравнительный анализ химического состава экстрактов позволил установить селективность их физиологического действия на штаммы различных микроорганизмов. А также возможность замены промышленных антибиотиков экстрактами торфяных гуминовых кислот.

Выполненное исследование позволяет сделать важный вывод, что гуминовые кислоты являются многокомпонентной смесью соединений самых различных классов. Например, использование последовательной экстракции ГК, с получением отдельных экстрактов, а затем хромато-масс-спектрометрия последних позволили идентифицировать и определить количественное содержание более 600 компонентов. Представляется возможность установления более наглядной генетической связи ОВТ с исходным биоматериалом, выявления наиболее достоверных путей биогеохимической трансформации последнего в ОВТ.

Литература

1. Раковский В.Е. Новые сведения о закономерностях процессов образования торфа и их роль в познании генезиса каустобиолитов // ХТТ. 1977. №3. С. 49–56.
2. Раковский В.Е., Пигулевская Л.В. Химия и генезис торфа. М.: Недра, 1978. 231 с.
3. Платонов В.В., Проскураков В.А., Никишина М.Б. Изучение химического состава бурогольных гуминовых кислот методом адсорбционной жидкостной хроматографии // ЖПХ. 1997. Т. 70, Вып. 3. С. 490–496.
4. Платонов В.В., Проскураков В.А., Никишина М.Б. Химический состав бурогольных гуминовых кислот, извлеченных щелочью различной концентрации // ЖПХ. 1969. Т.69, Вып. 12. С. 2054–2058.
5. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Химический состав и биологическая активность сапропеля Оренбургской (п. Соль-Илецк), генетическая связь с составом сапропелеобразователей // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. № 1. Публикация 1-6 URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4873-1.pdf> (дата обращения 03.07.2014). DOI 10.12737/5040.
6. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Генетическая связь биологической активности сапропеля Астраханской области с исходным растительным и животным материалом // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. № 1. Публикация 1-7 URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf> (дата обращения 03.07.2014). DOI 10.12737/5039.
7. Хадарцев А.А., Белозерова Л.И., Платонов В.В. Сравнительная характеристика химического состава женьшеня, Элеутерококка и родиолы розовой // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-1.pdf> (дата обращения: 07.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a3216884f5e40.55095987.
8. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия спиртового экстракта каланхоэ перистого // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-2.pdf> (дата обращения: 07.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321623dab5d9.18010308.
9. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия спиртового экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №2. С. 204–208. DOI: 10.12737/article_5947ca8812bb84.92116413.

10. 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. Т. 24, №2. С. 200–203. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583.

11. Хадарцев А.А., Белозерова Л.И., Платонов В.В., Хромато-масс-спектрометрия толуольного экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-2.pdf> (дата обращения: 26.04.2017). DOI: 10.12737/article_5909a2a8a80212.06888441.

References

1. Rakovskij VE. Novye svedenija o zakonmernostjah processov obrazovaniya torfa i ih rol' v poznanii genezisa kaustobiolitov [New data on regularities of the formation of peat and their role in the study of the Genesis of caustobioliths]. XTT. 1977;3:49-56. Russian.

2. Rakovskij VE, Pigulevskaja LV. Himija i genezis torfa [Chemistry and Genesis of peat.]. Moscow: Nedra; 1978. Russian.

3. Platonov VV, Proskurjakov VA, Nikishina MB. Izuchenie himicheskogo sostava burougol'nyh guminykh kislot metodom adsorbcionnoj zhidkostnoj hromatografii [the chemical composition of lignite humic acids by the method of liquid adsorption chromatography]. ZhPH. 1997;70(3):490-6. Russian.

4. Platonov VV, Proskurjakov VA, Nikishina MB. Himicheskij sostav burougol'nyh guminovykh kislot, izvlechennykh shheloch'ju razlichnoj koncentracii [the Chemical composition of lignite humic acids extracted by alkali with different concentrations]. ZhPH. 1969;69(12):2054-8. Russian.

5. Platonov VV, Hadarcev AA, Fridzon KJa. Himicheskij sostav i biologicheskaja aktivnost' sapropelja Orenburgskoj (p. Sol'-Ileck), geneticheskaja svjaz' s sostavom sapropeleobrazovatelej [Chemical composition and biological activity of sapropel Orenburg (p. Sol' -Iletsk), a genetic link with the composition of appropriately]. Vestnik novyx medicinskih tehnologij (jelektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jul 03];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4873-1.pdf>. DOI 10.12737/5040.

6. Platonov VV, Hadarcev AA, Fridzon KJa. Geneticheskaja svjaz' biologicheskoi aktivnosti sapropelja Astrahanskoj oblasti s ishodnym rastitel'nyim i zhivotnym materialom [Genetic relationship of biological activity of sapropel Astrakhan region from the source plant and animal material]. Vestnik novyx medicinskih tehnologij (jelektronnyj zhurnal), 2014 [cited 2014 Jul 03];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf>. DOI 10.12737/5039.

7. Khadartsev AA, Belozeroва LI, Platonov VV. Sravnitel'naya kharakteristika khimicheskogo sostava zhen'shenya, Eleuterokokka i rodioly rozovoy [the Comparative characteristic of the chemical composition of ginseng, Eleutherococcus and Rhodiola rosea]. Vestnik novyx medicinskih tehnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 17];4 [about 14 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-1.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a3216884f5e40.55095987.

8. Khadartsev AA, Platonov VV, Belozeroва LI. Khromato-mass-spekrometriya spirtovogo ekstrakta kalankhoe peristogo [gas Chromatography-mass spectrometry alcoholic extract of Kalanchoe pinnate]. Vestnik novyx medicinskih tehnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 07];4 [about 10 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-2.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321623dab5d9.18010308.

9. Khadartsev AA, Platonov VV, Belozeroва LI. Khromato-mass-spekrometriya spirtovogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya azovskoy poymy, Krasnodarskogo kraja [Chromatography-mass spectrometry alcoholic extract of humic acids of sapropel floodplain Azov, Krasnodar region]. Vestnik novyx medicinskih tehnologiy. 2017;24(2):204-8. DOI: 10.12737/article_5947ca8812bb84.92116413.

10. Khadartsev AA, Platonov VV, Belozeroва LI. Khromato-mass-spekrometriya khlороformnogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya azovskoy poymy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshchenie) [Chromatography-mass spectrometry of the chloroform extract of humic acids of sapropel floodplain of Azov, Krasnodar territory (short message)]. Vestnik novyx medicinskih tehnologiy. 2017;24(2):200-3. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583.

11. Khadartsev AA, Belozeroва LI, Platonov VV. Khromato-mass-spekrometriya toluol'nogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya azovskoy poymy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshchenie) [Chromatography-mass spectrometry, the toluene extract of humic acids of sapropel floodplain of Azov, Krasnodar territory (short message)]. Vestnik novyx medicinskih tehnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Apr 26];2 [about 8 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-2.pdf>. DOI: 10.12737/article_5909a2a8a80212.06888441.

Библиографическая ссылка:

Платонов В.В., Белозерова Л.И., Горохова М.Н. Сравнительная характеристика химического состава и биологической активности экстрактов гуминовых кислот торфа (Ярославская область, Брейтовский район) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/1-1.pdf> (дата обращения: 10.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15915.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ САПРОПЕЛЯ
(АЗОВСКАЯ ПОЙМА, КРАСНОДАРСКИЙ КРАЙ)

В.В. ПЛАТОНОВ*, Л.И. БЕЛОЗЕРОВА**, М.Н. ГОРОХОВА***

*ООО «Террапром инвест», ул. Перекопская, д. 5 Б, Тула, 300045, Россия

**Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Абрикосовский пер., д. 1, стр. 1, Москва, 119435, Россия

***Новомосковский институт РХТУ им. Д.И. Менделеева,
ул. Дружбы, д. 8, Новомосковск, 301650, Россия

Аннотация. Впервые выполнена хромато-масс-спектрометрия толуольного, хлороформного, ацетонового и этанольного экстрактов гуминовых кислот сапропеля Азовской поймы, Краснодарского края. Идентифицированы и количественно определены соединения, определяющие структурно-групповой состав каждого экстракта, получены масс-спектры и структурные формулы соединений. Проведены сравнительный анализ химического состава экстрактов, биотестирование с применением дрожжевого теста и различных штаммов микроорганизмов, позволившие установить взаимосвязь особенностей структуры соединений экстрактов с их физиологической активностью.

Ключевые слова: гуминовая кислота, сапропель, толуольный экстракт, хлороформный экстракт, ацетоновый экстракт, этанольный экстракт.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF EXTRACTS OF SULFURIC HUMIC ACID (AZOV REGION, KRASNODAR REGION)

V.V. PLATONOV*, L.I. BELOZEROVA**, M.N. GOROKHOVA***

*ООО "Terraprominvest", Perekopskaya street 5 B, Tula, 300045, Russia

**The first Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Abrikosovskii per. 1, d. 1, Moscow, 119435, Russia

***Novomoskovsk D.I. Mendeleev Institute of Chemical Technology,
Druzhby str., 8, Novomoskovsk, 301650, Russia

Abstract. The chromatography-mass spectrometry of toluene, chloroform, acetone and ethanol extracts of humic acids of sapropel of the Azov floodplain, the Krasnodar Territory was performed for the first time. The compounds determining the structural-group composition of each extract were identified and quantified. Mass spectra and structural formulas of compounds were obtained. A comparative analysis of the chemical composition of the extracts, biotesting using yeast dough and various strains of microorganisms, allowed to reveal the relationship between the specific features of the structure of the extract compounds and their physiological activity.

Key words: humic acid, sapropel, toluene extract, chloroform extract, acetone extract, ethanol extract.

Введение. Органическое вещество сапропелей (ОВС) характеризуется содержанием широкого набора соединений: водорастворимых (ВРВ), легко- и трудногидролизующихся (ЛГВ и ТГВ) веществ, фульво- (ФК), гиматомелановых (ГМК) и гуминовых (ГК) кислот, гумина (Г), аминокислот, спиртов, липидов, каротиноидов, кетонов, ксантонов, ксантофиллов, флавоноидов, стероидов, предельных, непредельных, нафтеновых и ароматических кислот, углеводов, производных хлорофилла, витаминов, ферментов, металлопорфиринов др. [1-4].

Перечисленный спектр соединений, несомненно, отражает генетическую связь ОВС с исходным биоматериалом, участвовавшим в формировании химического состава ОВС, а также указывает на широкие возможности применения, как исходных сапропелей, так и различных препаратов на их основе в сельскохозяйственном производстве экологически чистой продукции, ветеринарии, животноводстве, медицине, технике, принимая во внимание высокую специфическую физиологическую активность большинства из перечисленных выше групп соединений [5, 6].

С целью углубления наших сведений об особенностях химического состава ОВС, расширения областей применения различных препаратов на основе ОВС, считалось целесообразным предварительно выделенные из сапропеля ГК разделить на узкие фракции, например, последовательной экстракцией ГК органическими растворителями различной полярности, которые затем изучить комплексом современных физико-химических методов анализов, включая ИК-Фурье, УФ/ВИС, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопию, рентгено-флуоресцентный анализ, хромато-масс-спектрометрию, а также биотестирование экстрактов ГК.

Были изучены толуольный, хлороформный, ацетоновый и этанольный экстракты ГК, полученные исчерпывающей последовательной экстракцией последних в аппарате Сокслета при температурах кипения растворителей.

Выход экстрактов составил 4.8; 8.5; 23.4 и 48.3 (масс. % от ГК).

Цель исследования – сравнительное изучение химического состава и биологической активности экстрактов, полученных последовательной исчерпывающей экстракцией ГК сапропеля Азовской поймы, Краснодарского края толуолом, хлороформом, ацетоном и этанолом.

Материалы и методы исследования. Хромато-масс-спектрометрия выполнялась с использованием газового хроматографа *GC-2010*, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектрометром под управлением программного обеспечения (ПО) *GCMSSolution 4.11*. Для идентификации и количественного определения содержания соединений поддерживали следующие условия хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:20), колонка *ZB-5MS* (30 м×0,25 мм×0,25 мкм), температура инжектора 280°C, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 0,90 мл/мин. Регистрация аналитических сигналов осуществлялась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250°C, соответственно, *электронная ионизация* (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да [7-11].

Результаты и их обсуждение. Хроматограммы экстрактов приведены на рис. 1-4 и структуры толуольного и ацетонового экстрактов наиболее представительных соединений для каждого из них приведены рис. 5, 6.

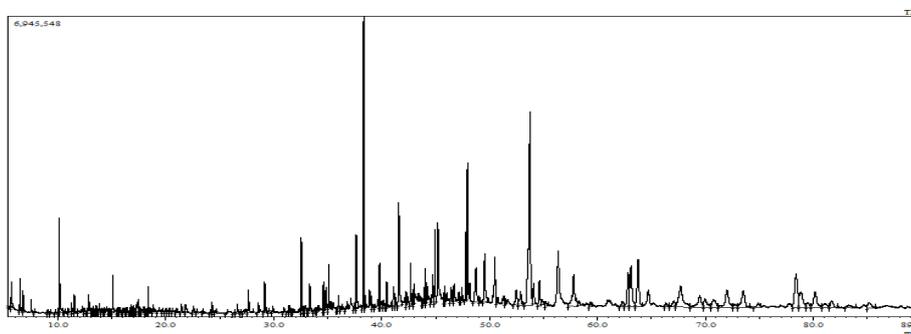


Рис. 1. Хроматограмма толуольного экстракта ГК сапропеля

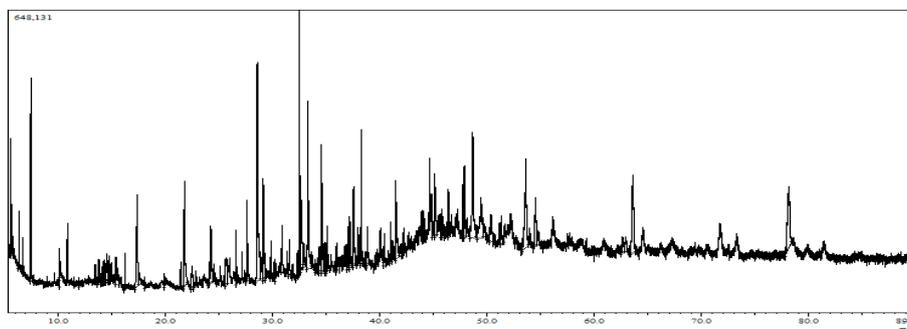


Рис. 2. Хроматограмма хлороформного экстракта ГК сапропеля

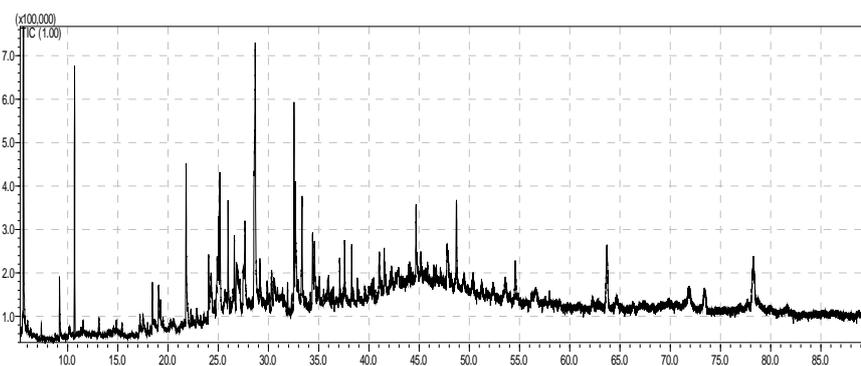


Рис. 3. Хроматограмма ацетонового экстракта ГК сапропеля

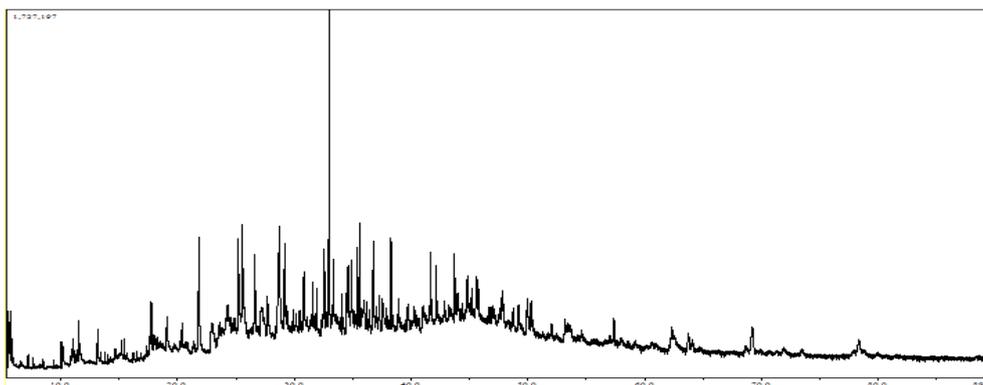


Рис. 4. Хроматограмма этанольного экстракта ГК сапропеля

Перечень соединений, их количественное содержание и структура для хлороформного и этанольного экстрактов приведены [3, 4].

Перечень соединений, их количественное содержание для толуольного и ацетонового экстрактов (табл. 1, 2), структура (рис.5, 6).

Таблица 1

Перечень соединений толуольного экстракта

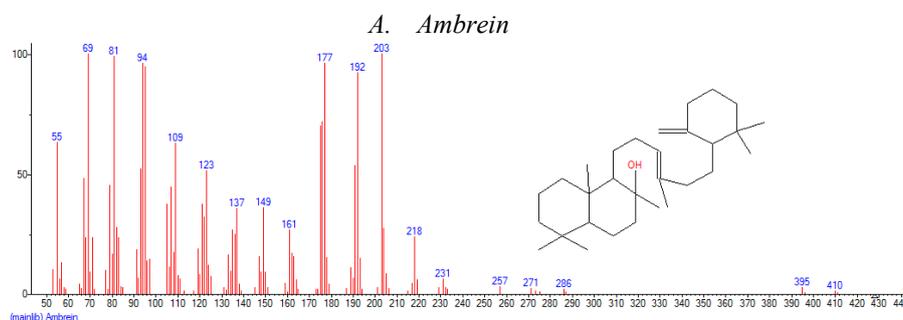
№	Ret. Time	% S	Compound Name
1.	6.980	43.85	1,5-Heptadien-3-yne
2.	8.122	0.00	1,3,5-Cycloheptatriene
3.	8.327	0.01	Benzyloxytridecanoicacid
4.	9.227	0.01	8-Phenyoctanoic acid
5.	10.508	0.01	2-Butanol, 3-benzyloxy-
6.	10.905	0.00	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, phenylmethyl ester
7.	11.569	0.10	Ethylbenzene
8.	12.225	0.05	p-Xylene
9.	13.699	0.07	o-Xylene
10.	14.589	0.02	1-Chloroundecane
11.	14.936	0.00	Bicyclo[2.1.1]hexan-2-ol, 2-ethenyl-
12.	16.272	0.02	5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid, phenylmethyl ester, (all-Z)-
13.	16.579	0.01	4-Pentadecyne, 15-chloro-
14.	17.426	0.01	2,6,6-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-ylamine
15.	18.292	0.01	6,9,12-Octadecatrienoic acid, phenylmethyl ester, (Z,Z,Z)-
16.	18.520	0.00	3-Trifluoroacetoxypentadecane
17.	19.134	0.21	Benzoylformicacid
18.	19.532	0.03	3-tert-Butyl-5-chloro-2-hydroxybenzophenone
19.	19.814	0.02	Spiro[2.2]pentane-1-carboxylic acid, 2-cyclopropyl-2-methyl-
20.	19.996	0.01	3-Methyl-4-(phenylthio)-2-prop-2-enyl-2,5-dihydrothiophene 1,1-dioxide
21.	20.175	0.01	Cyclohexane, 1,2,4-tris(methylene)-
22.	20.833	0.02	4-Chloro-3-n-butyltetrahydropyran
23.	21.130	0.00	Z,Z,Z-1,4,6,9-Nonadecatetraene
24.	22.352	0.10	Oxalic acid, isobutyl octyl ester
25.	23.324	0.01	Isobornylacetate
26.	23.473	0.02	Megastigma-3,7(E),9-triene
27.	24.063	0.03	Decanal
28.	24.329	0.03	Z,Z,Z-4,6,9-Nonadecatriene
29.	24.536	0.01	Cyclopropanemethanol, 2-isopropylidene-.alpha.-methyl-
30.	24.897	0.02	3-Decyn-2-ol
31.	25.290	0.07	5-Tetradecen-3-yne,(E)-
32.	25.679	0.02	7-Methylene-9-oxabicyclo[6.1.0]non-2-ene

33.	26.015	0.02	10,12-Octadecadiynoic acid
34.	26.233	0.01	8,11,14-Eicosatrienoic acid, (Z,Z,Z)-
35.	26.380	0.02	Cyclohexane, 1,3-butadienylidene-
36.	26.550	0.01	cis-p-Mentha-2,8-dien-1-ol
37.	26.792	0.01	Z,Z-2,5-Pentadecadien-1-ol
38.	27.055	0.04	9,12,15-Octadecatrienoic acid, 2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl ester
39.	27.899	0.03	trans-p-mentha-1(7),8-dien-2-ol
40.	28.114	0.01	Farneseneepoxide, E-
41.	28.313	0.03	Benzaldehyde, 3-benzyloxy-2-fluoro-4-methoxy-
42.	28.592	0.01	Bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol, 6,6-dimethyl-2-methylene-, [1S-(1.alpha.,3.alpha.,5.alpha.)]-
43.	28.768	0.01	2,4-Pentadien-1-ol, 3-pentyl-, (2Z)-
44.	29.296	0.01	3,5-Octadienoic acid, 7-hydroxy-2-methyl-, [R*,R*-(E,E)]-
45.	30.243	0.16	Decane, 2,6,7-trimethyl-
46.	30.662	0.03	Bicyclo[2.2.1]heptane-2,5-diol, 1,7,7-trimethyl-, (2-endo,5-exo)-
47.	31.035	0.01	(E)-3(10)-Caren-4-ol
48.	31.828	0.01	Cyclohexanone, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-
49.	32.597	0.03	Spiro[androst-5-ene-17,1'-cyclobutan]-2'-one, 3-hydroxy-, (3.beta.,17.beta.)-
50.	34.228	0.02	(7R,8R)-7-Hydroxymethyl-8-methoxy-trans-bicyclo[4.3.0]-3-nonene
51.	34.362	0.01	12,15-Octadecadiynoic acid, methylester
52.	36.206	0.01	trans-Z.alpha.-Bisabolene epoxide
53.	37.866	0.08	Tridecane
54.	38.193	0.00	cis-Z.alpha.-Bisabolene epoxide
55.	38.801	0.03	1-Octanol, 2-butyl-
56.	39.518	0.01	[1,1'-Bicyclopropyl]-2-octanoic acid, 2'-hexyl-, methyl ester
57.	42.578	0.28	Propanedioicacid, phenyl-
58.	43.345	0.00	Benzeneaceticacid, hexylester
59.	44.242	0.01	9-Octadecenoic acid (Z)-, phenylmethyl ester
60.	45.588	0.01	7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane, 1-methyl-4-(2-methyloxiranyl)-
61.	46.374	0.02	Benzeneaceticacid, 2-tetradecyl ester
62.	47.136	0.46	2-Methoxy-4-vinylphenol
63.	50.960	0.02	10,12-Docasadiyndioic acid
64.	51.520	0.02	Hydroxydehydrostevicacid
65.	55.258	0.03	4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyde
66.	55.767	0.01	1b,5,5,6a-Tetramethyl-octahydro-1-oxa-cyclopropa[a]inden-6-one
67.	56.396	0.01	Cyclopropaneaceticacid, 2-hexyl-
68.	57.958	0.07	2,5-Octadecadiynoic acid, methylester
69.	58.380	0.01	Retinal
70.	58.681	0.04	Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalate
71.	59.319	0.07	5-Octen-2-one, 3,6-dimethyl-
72.	59.538	0.03	7,7a-Dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-3H-benzofuran-2-one
73.	59.927	0.01	1,1,6-trimethyl-3-methylene-2-(3,6,9,13-tetramethyl-6-ethenyl-10,14-dimethylene -pentadec-4-enyl)cyclohexane
74.	60.325	0.01	Pseudosarsapogenin-5,20-dien
75.	60.420	0.08	Alloaromadendrene
76.	60.578	0.09	.beta.-copaene
77.	60.992	0.02	Dihydro-isosteviolmethylester
78.	61.131	0.00	Diazoprogesterone
79.	62.788	0.02	6.beta.,6.beta.-Dibromo-6,7-methylenetestosterone
80.	66.976	0.01	1b,4a-Epoxy-2H-cyclopenta[3,4]cyclopropa[8,9]cycloundec[1,2-b]oxiren-5(1aH)-one , 2,7,9,10-tetrakis(acetyloxy)decahydro-3,6,8,8,10a-pentamethyl-
81.	68.240	0.08	17.beta.-Hydroxy-5.alpha.-androstan-3-one, trimethylsilyl ether
82.	68.819	0.01	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3.beta.,5Z,7E)-
83.	69.590	0.03	Ethyliso-allochololate

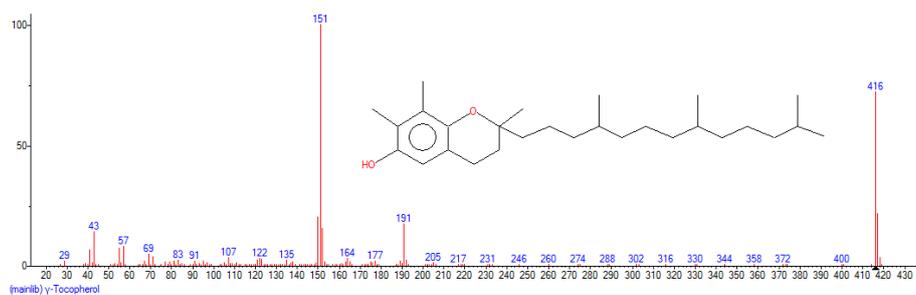
84.	70.077	0.08	<i>Cholestane, 4,5-epoxy-, (4.alpha.,5.alpha.)-</i>
85.	70.987	0.01	<i>Z,Z-8,10-Hexadecadien-1-ol</i>
86.	72.410	0.16	<i>1-Octadecyne</i>
87.	73.084	0.81	<i>3-Hexadecene, (Z)-</i>
88.	73.623	0.02	<i>4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol</i>
89.	73.841	0.06	<i>1-Heptadec-1-ynyl-cyclopentanol</i>
90.	74.943	0.61	<i>Tetradecanoicacid</i>
91.	76.947	0.21	<i>Cyclododecanol</i>
92.	77.609	0.40	<i>9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-</i>
93.	77.803	0.47	<i>2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-</i>
94.	78.043	0.03	<i>2-Dodecen-1-yl(-)succinicanhydride</i>
95.	78.433	0.04	<i>3-Hexadecyne</i>
96.	78.565	0.08	<i>Pentadecanoicacid</i>
97.	78.727	0.03	<i>.beta. Carotene</i>
98.	79.015	0.08	<i>(R)-(-)-14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol</i>
99.	79.126	0.16	<i>1-Hexadecanol</i>
100.	79.713	0.04	<i>Allyl n-octylether</i>
101.	80.060	0.03	<i>1-Heptatriacotanol</i>
102.	80.989	0.19	<i>13-Octadecenal, (Z)-</i>
103.	81.778	1.86	<i>n-Hexadecanoicacid</i>
104.	82.103	0.27	<i>18-Norabietane</i>
105.	83.184	0.21	<i>9,9-Dimethoxybicyclo[3.3.1]nona-2,4-dione</i>
106.	83.313	0.11	<i>1-Phenanthrenecarboxaldehyde, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [1S-(1.alpha.,4a.alpha.,10a.beta.)]</i>
107.	83.700	0.12	<i>1-Hexadecyne</i>
108.	86.106	0.02	<i>3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene</i>
109.	86.361	0.21	<i>1-Eicosanol</i>
110.	87.110	0.24	<i>7,8-Epoxy lanostan-11-ol, 3-acetoxy-</i>
111.	88.682	0.11	<i>Cyclopropaneoctanoic acid, 2-[[2-[(2-ethylcyclopropyl)methyl]cyclopropyl]methyl]-, methyl ester</i>
112.	88.983	0.53	<i>cis-Vaccenicacid</i>
113.	89.761	0.01	<i>Tricyclo[20.8.0.0(7,16)]triacontane, 1(22),7(16)-diepoxy-</i>
114.	90.437	0.62	<i>Octadecanoicacid</i>
115.	90.640	0.23	<i>7-epi-trans-sesquisabinene hydrate</i>
116.	92.156	0.12	<i>4-Methyl docosane</i>
117.	93.162	0.14	<i>9-Eicosyne</i>
118.	94.093	0.26	<i>OleicAcid</i>
119.	95.462	0.16	<i>Oleylalcohol, trifluoroacetate</i>
120.	95.841	0.18	<i>Hexacosane</i>
121.	96.359	0.19	<i>Palmitoleicacid</i>
122.	96.658	0.19	<i>(R)-(-)-(Z)-14-Methyl-8-hexadecen-1-ol</i>
123.	96.955	0.34	<i>1,2-Diazaspiro(2.5)octane</i>
124.	97.124	0.56	<i>4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide</i>
125.	97.267	1.51	<i>1,1-Bis(p-chlorophenyl)chloromethane</i>
126.	97.449	0.48	<i>1-Phenanthrenemethanol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-, [1S-(1.alpha.,4a.alpha.,10a.beta.)]</i>
127.	97.804	0.90	<i>Eicosanoicacid</i>
128.	98.191	0.21	<i>1H-Imidazole, 1-(1-oxooctadecyl)-</i>
129.	98.692	0.16	<i>Tetratetracontane</i>
130.	99.675	0.22	<i>2-Propenoic acid, 2-methyl-, octyl ester</i>
131.	100.334	0.26	<i>l-(+)-Ascorbicacid 2,6-dihexadecanoate</i>
132.	100.967	1.61	<i>1-Heneicosanol</i>
133.	101.151	0.72	<i>Heneicosane</i>
134.	101.420	0.10	<i>2-Pentacosanone</i>

Продолжение таблицы 1

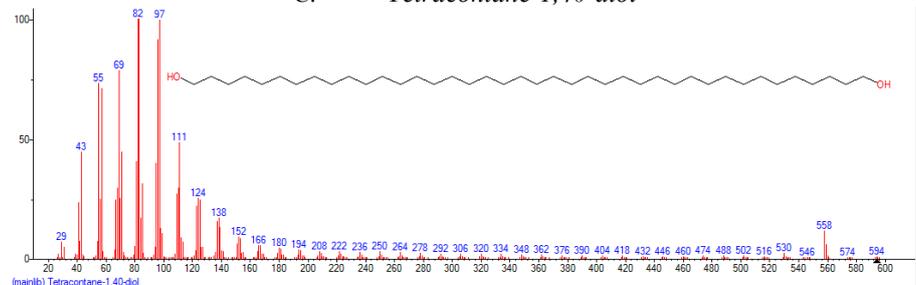
135.	101.702	0.71	<i>Erucicacid</i>
136.	101.833	0.14	<i>Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester</i>
137.	101.965	0.61	<i>Pentadecanal-</i>
138.	103.064	2.32	<i>Docosanoicacid</i>
139.	103.767	0.24	<i>9-Tricosene, (Z)-</i>
140.	103.926	0.35	<i>2-methyloctacosane</i>
141.	104.053	0.09	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
142.	104.287	0.17	<i>9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3-diol, 25-[(trimethylsilyl)oxy]-, (3.beta.,5Z,7E)-</i>
143.	104.953	0.42	<i>Oxirane, heptadecyl-</i>
144.	106.226	1.21	<i>Tricosanoicacid</i>
145.	107.171	1.37	<i>Behenicalcohol</i>
146.	107.311	2.19	<i>Triacontane</i>
147.	107.993	1.39	<i>17.alfa.,21.beta.-28,30-Bisnorhopane</i>
148.	108.651	0.30	<i>Z-3-Octadecen-1-ol acetate</i>
149.	110.383	4.81	<i>Tetracosanoicacid</i>
150.	111.479	0.56	<i>2-methylhexacosane</i>
151.	111.827	0.21	<i>1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-</i>
152.	112.187	0.16	<i>2-Heptacosanone</i>
153.	113.278	0.53	<i>9-Octadecen-1-ol, (Z)-</i>
154.	116.875	2.44	<i>Octatriacontylpentafluoropropionate</i>
155.	117.533	0.21	<i>9-Octadecenoic acid, (E)-</i>
156.	117.832	0.64	<i>2-Nonadecanone</i>
157.	121.125	0.45	<i>Benzene, p-di-tert-pentyl-</i>
158.	125.842	1.42	<i>Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-</i>
159.	126.219	2.02	<i>.gamma.-Tocopherol</i>
160.	126.953	0.87	<i>Octadecanal</i>
161.	127.505	1.68	<i>.beta.-Sitosterolacetate</i>
162.	131.135	0.45	<i>Rapamycin</i>
163.	132.653	0.68	<i>Triacontane, 1-bromo-</i>
164.	133.089	1.96	<i>dl.alpha.-Tocopherol</i>
165.	133.187	1.65	<i>1,1'-Bicyclohexyl, 2-(1-methylethyl)-, cis-</i>
166.	134.594	1.74	<i>Z-28-Heptatriaconten-2-one</i>
167.	135.557	0.17	<i>5.alpha.-Cholest-8-en-3-one, 14-methyl-</i>
168.	147.499	2.64	<i>30-Norlupan-28-oic acid, 3-hydroxy-21-methoxy-20-oxo-, methyl ester, (3.beta.)-</i>



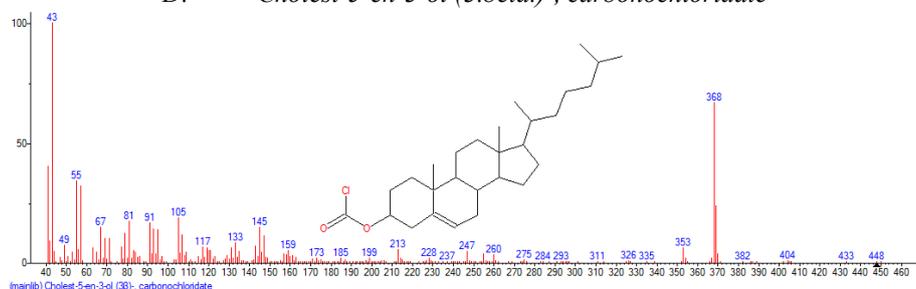
B. *gamma*-Tocopherol



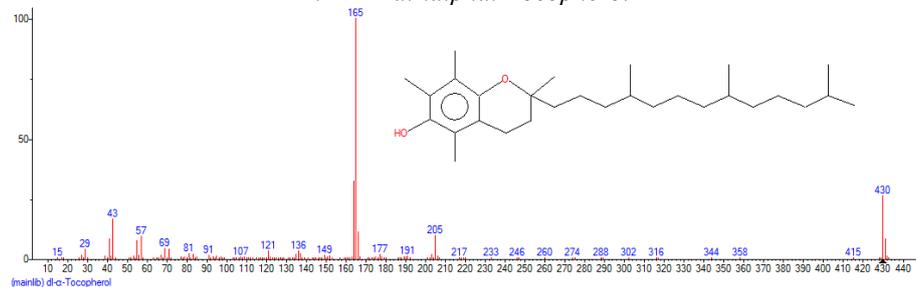
C. *Tetracontane-1,40-diol*



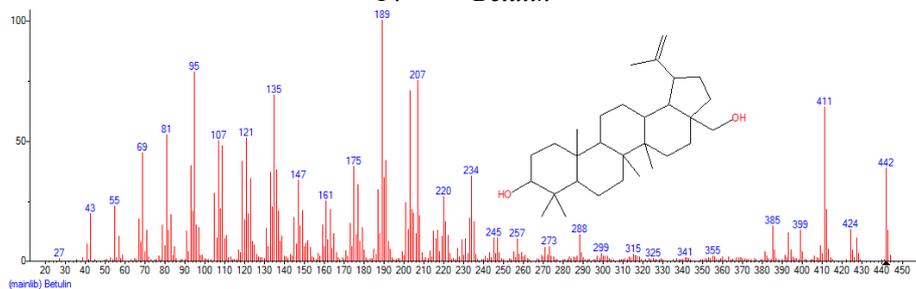
D. *Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate*



E. *dl.-alpha.-Tocopherol*



F. *Betulin*



G. *E,E,Z-1,3,12-Nonadecatriene-5,14-diol*

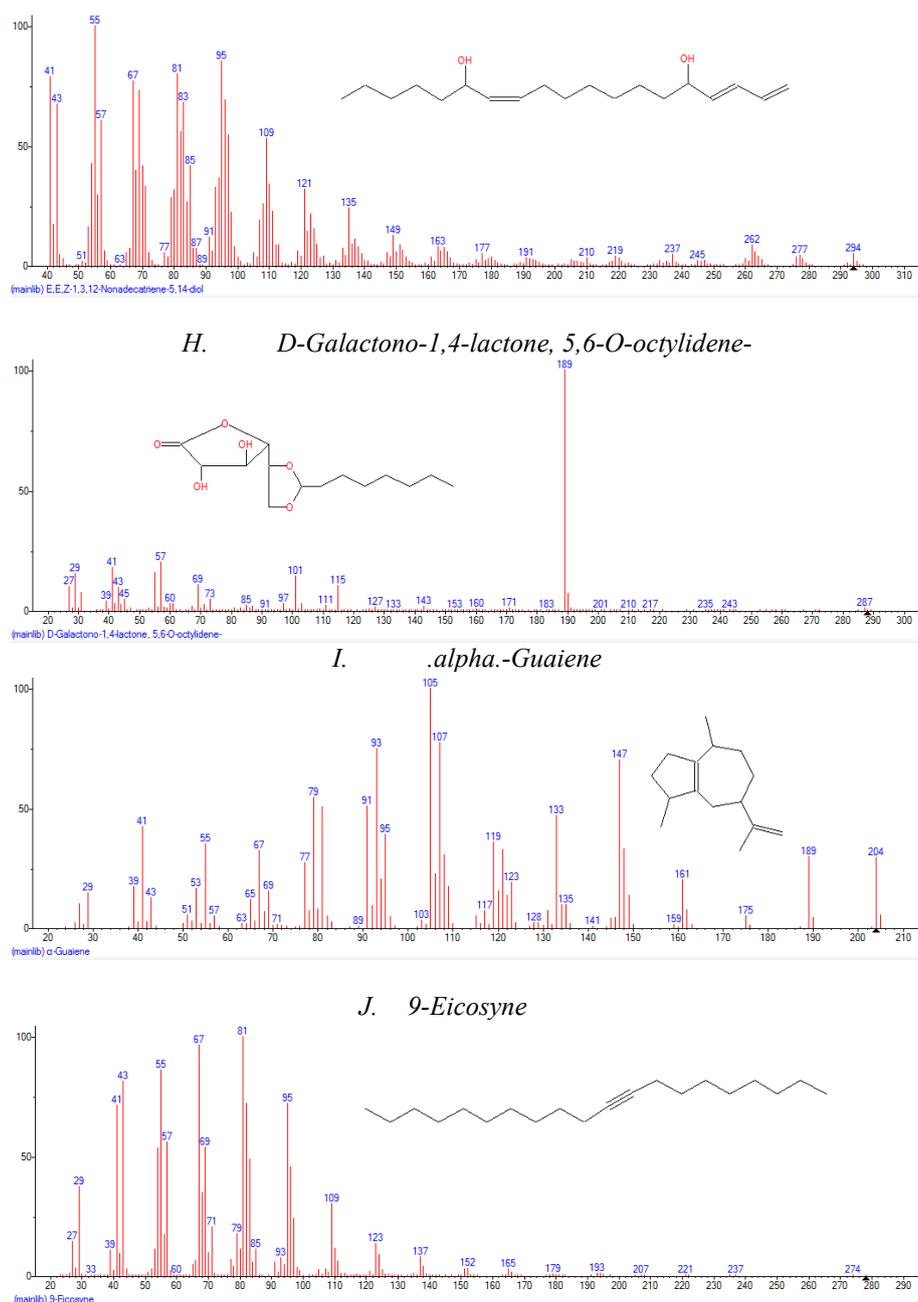


Рис. 5. Структуры толуольного экстракта наиболее представительных соединений

Таблица 2

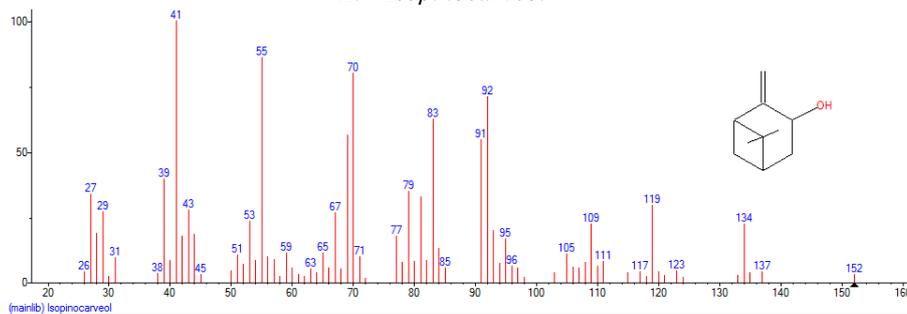
Перечень соединений ацетонового экстракта

№	Ret. Time	% S	Compound Name
1.	5.523	0.18	3-Furaldehyde
2.	5.617	13.92	2-Pentanone, 4-hydroxy-4-methyl-
3.	6.025	0.12	Methylchloroformate
4.	7.389	0.16	<i>o</i> -Xylene
5.	8.767	0.10	Isopinocarveol
6.	9.197	0.81	1,3-Dioxolane-4-methanol, 2,2-dimethyl-, (S)-
7.	9.754	0.08	2-Methylenecyclohexanol
8.	10.175	0.32	1 <i>b</i> ,5,5,6 <i>a</i> -Tetramethyl-octahydro-1-oxa-cyclopropa[<i>a</i>]inden-6-one

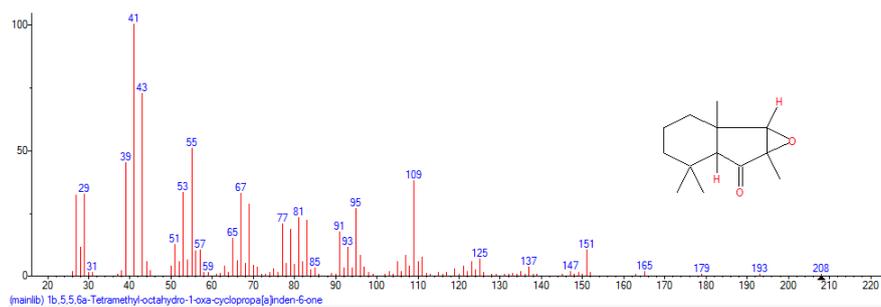
9.	10.698	2.93	2-Propanol, 1,1,1-trichloro-2-methyl-
10.	11.537	0.12	DL-Threonine, N-glycyl-
11.	12.205	0.06	12,15-Octadecadiynoic acid, methylester
12.	12.539	0.10	8-Oxabicyclo[5.1.0]octane
13.	13.504	0.04	7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane, 1-methyl-4-(2-methyloxiranyl)-
14.	14.030	0.12	Cyclopropaneaceticacid, 2-hexyl-
15.	14.583	0.13	1-Cyclohexene-1-carboxaldehyde, 4-(1-methylethyl)
16.	14.859	0.19	Propanoic acid, dimethyl(isopropyl)silyl ester
17.	15.419	0.14	Levoglucofenone
18.	17.195	0.17	1-(1-Methoxycyclopropyl)-3-methylbut-2-en-1-ol
19.	17.212	0.16	Ribofuranose, 1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidene-, d-
20.	17.513	0.53	Estra-1,3,5(10)-trien-17.beta.-o
21.	17.974	0.11	2-Pentanol, 5-(2-propynyloxy)-
22.	18.220	0.19	Levomenthol
23.	18.452	0.58	3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-ylsulfanyl)-2-trifluoromethyl-propionic acid methyl ester
24.	19.072	0.70	Benzofuran, 2,3-dihydro-
25.	19.492	0.13	Z,Z,Z-1,4,6,9-Nonadecatetraene
26.	20.048	0.04	Cyclopentanol, 1-(methylenecyclopropyl)-
27.	20.295	0.00	2-Methyl-oct-2-enedial
28.	20.535	0.04	3-Methyl-4-(phenylthio)-2-prop-2-enyl-2,5-dihydrothiophene 1,1-dioxide
29.	21.799	3.00	2-Methoxy-4-vinylphenol
30.	22.440	0.05	Ethyliso-allocholate
31.	22.876	0.32	Phenol, 2,6-dimethoxy-
32.	23.700	0.01	Lanosta-7,9(11)-dien-18-oic acid, 22,25-epoxy-3,17,20-trihydroxy-, .gamma.-lactone, (3.beta.)-
33.	24.045	1.07	.alpha.-l-Arabinopyranose, 1,2:3,4-bis-O-(1-methylethylidene)-
34.	24.590	0.21	cis-9-Tetradecen-1-ol
35.	25.055	2.09	1,6-Anhydro-2,3-O-isopropylidene-.beta.-D-mannopyranose
36.	25.168	2.51	5,8a-Dimethyl-3-thiomorpholin-4-ylmethyl-3a,5,6,7,8,8a,9,9a-octahydro-3H-naphtho[2,3-b]furan-2-one
37.	25.985	1.75	1,6-Anhydro-3,4-O-isopropylidene-.beta.-D-galactopyranose
38.	26.606	1.16	Apocynin
39.	26.816	0.69	Threitol, 1,2:3,4-di-O-isopropylidene-, L-
40.	27.503	1.12	Benzoicacid, 4-hydroxy-
41.	27.660	2.22	2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-
42.	28.692	10.29	3-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid
43.	29.154	1.53	.alpha.-Amino-3'-hydroxy-4'-methoxyacetophenone
44.	29.642	0.18	Epoxy-2H-cyclopenta[3,4]cyclopropa[8,9]cycloundec[1,2-b]oxiren-5(1aH)-one, 2,7,9,10-tetrakis(acetyloxy)decahydro-3,6,8,8,10a-p
45.	29.871	0.45	9-Eicosyne
46.	30.314	0.91	Azelaicacid
47.	30.521	1.19	Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-, methyl ester
48.	31.413	0.24	(Z)6-Pentadecen-1-ol
49.	32.308	0.28	6-Hexadecenoic acid, 7-methyl,methyl ester (Z)
50.	32.546	3.48	1-Dodecanol, 3,7,11-trimethyl-
51.	32.681	3.92	Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-3-methoxy-, methyl ester
52.	33.344	2.95	Mandelic acid, 3,4-dimethoxy-, methyl ester
53.	33.666	0.02	(2,2,6-Trimethyl-bicyclo[4.1.0]hept-1-yl)-methanol
54.	34.183	0.36	Sulfurous acid, octadecyl 2-propyl ester
55.	34.398	2.29	3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoic acid
56.	34.581	1.17	Cyclododecanol
57.	34.970	0.36	6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, propanoate
58.	35.086	0.83	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-

59.	35.896	0.47	<i>3,7-Dimethyloct-6-enyl isobutylcarbonate</i>
60.	35.986	0.79	<i>n-Nonadecanol-1</i>
61.	36.209	0.36	<i>Cyclohexene, 4-(4-ethylcyclohexyl)-1-pentyl-</i>
62.	36.354	0.34	<i>Sulfurous acid, 2-propyl undecyl ester</i>
63.	36.461	0.27	<i>Furan, 2-hexyl-</i>
64.	36.764	0.30	<i>6-epi-shyobunol</i>
65.	37.096	0.91	<i>Cyclopentadecanone, 2-hydroxy-</i>
66.	37.487	0.31	<i>1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(1-methylethyl) ester</i>
67.	37.582	0.95	<i>Pentadecanoicacid</i>
68.	38.291	0.87	<i>18-Norabietane</i>
69.	38.859	0.54	<i>Ethanol, 2-(9-octadecenyloxy)-, (Z)-</i>
70.	39.256	0.04	<i>1-Heptatriacotanol</i>
71.	39.719	0.13	<i>E,E,Z-1,3,12-Nonadecatriene-5,14-diol</i>
72.	40.374	0.18	<i>2-Bromotetradecane</i>
73.	40.463	0.27	<i>2-Nonadecanone</i>
74.	41.051	1.13	<i>OleicAcid</i>
75.	41.297	0.40	<i>Linoleicacidethylester</i>
76.	41.531	1.20	<i>Octadecanoicacid</i>
77.	41.970	0.07	<i>9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3-diol, 25-[(trimethylsilyl)oxy]-, (3.beta.,5Z,7E)-</i>
78.	42.153	0.40	<i>cis-1-Chloro-9-octadecene</i>
79.	42.259	0.62	<i>Dodecane, 2-methyl-</i>
80.	43.972	0.98	<i>n-Pentadecanol</i>
81.	44.062	0.64	<i>2-methylhexacosane</i>
82.	44.700	1.58	<i>9-Octadecenoic acid, (E)-</i>
83.	45.157	1.59	<i>Dodecanoicacid, 2-octyl-</i>
84.	45.835	0.56	<i>Triacontane, 1-bromo-</i>
85.	46.463	0.32	<i>Retinal</i>
86.	47.782	1.10	<i>n-Tetracosanol-1</i>
87.	47.905	1.34	<i>Sulfurous acid, 2-propyl tridecyl ester</i>
88.	48.721	2.40	<i>Erucicacid</i>
89.	50.382	0.30	<i>7,8-Epoxy lanostan-11-ol, 3-acetoxy</i>
90.	51.212	0.73	<i>3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene</i>
91.	54.574	1.24	<i>9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-</i>
92.	63.696	2.86	<i>Z-28-Heptatriaconten-2-one</i>
93.	73.407	1.33	<i>9,19-Cyclolanostan-3-ol, acetate, (3.beta.)-</i>
94.	78.275	3.00	<i>1,37-Octatriacontadiene</i>
95.	79.982	0.53	<i>30-Norlupan-28-oic acid, 3-hydroxy-21-methoxy-20-oxo-, methyl ester, (3.beta.)-</i>

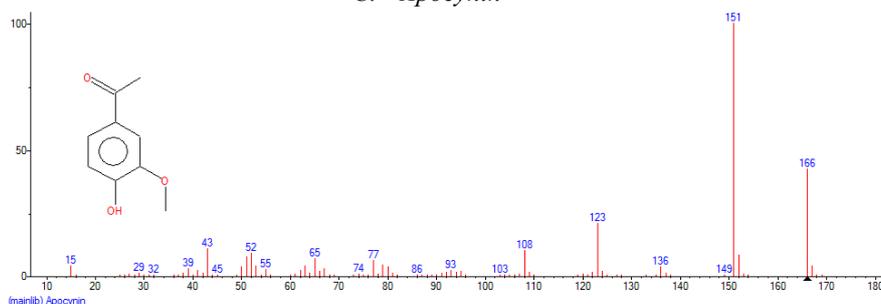
A. *Isopinocarveol*



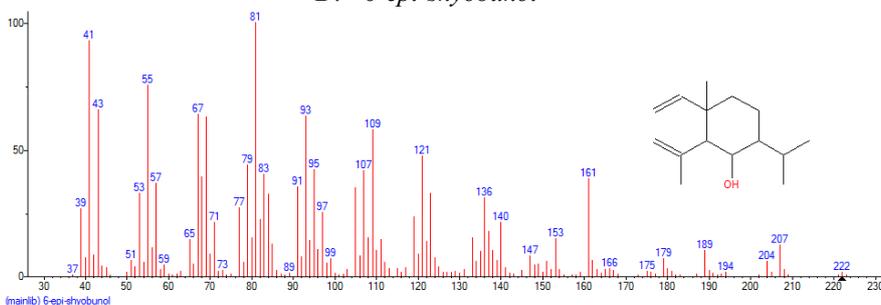
B. *1b,5,5,6a-Tetramethyl-octahydro-1-oxa-cyclopropa[a]inden-6-one*



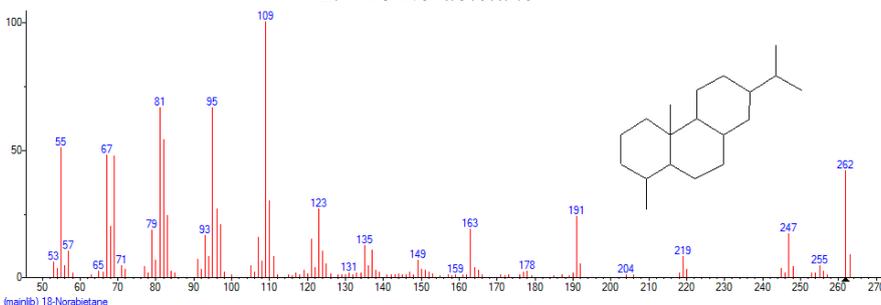
C. Apocynin



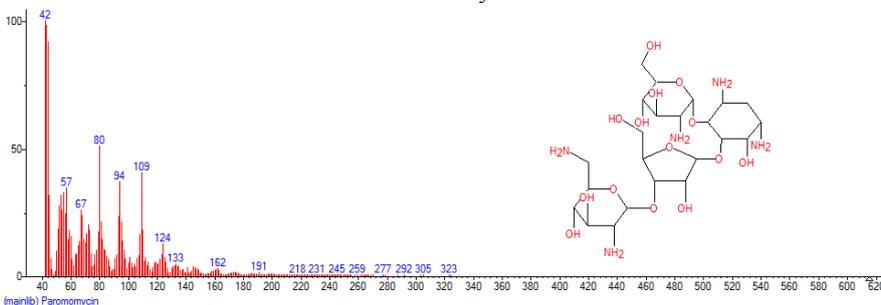
D. 6-epi-shyobunol



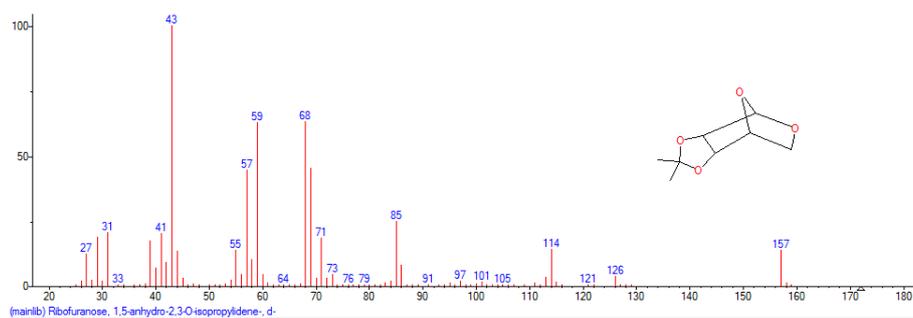
E. 18-Norabietane



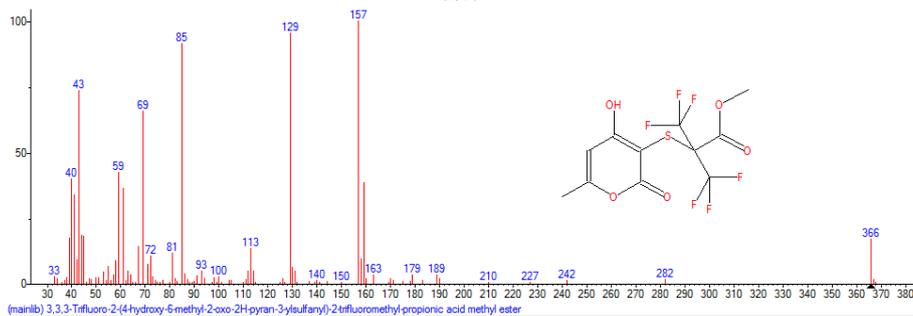
F. Paromomycin



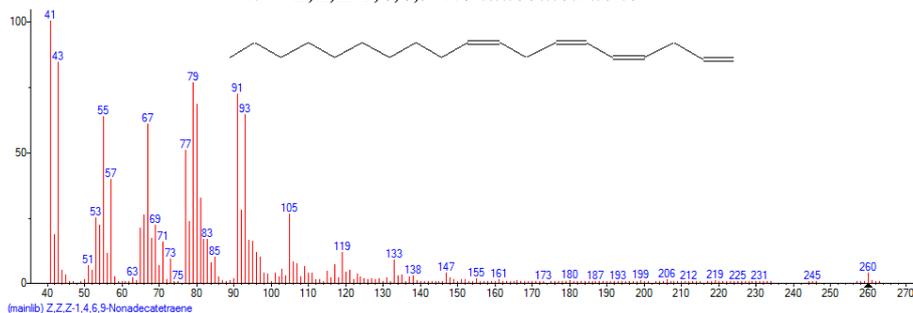
G. Ribofuranose, 1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidene-, d-



H. 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-ylsulfanyl)-2-trifluoromethyl-propionic acid methyl ester



I. Z,Z,Z-1,4,6,9-Nonadecatetraene



J. α -l-Arabinopyranose, 1,2:3,4-bis-O-(1-methylethylidene)-

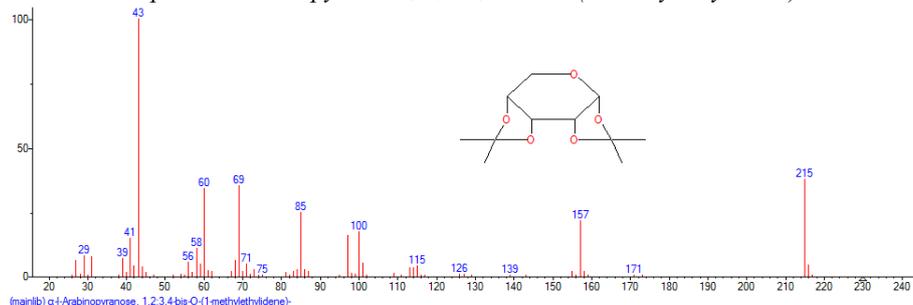


Рис. 6. Структуры ацетонового экстракта наиболее представительных соединений

Результаты хроато-масс-спектрометрии экстрактов даны в табл. 3, 4.

Выход групп соединений, масс. % от экстракта

№	Группы соединений	Экстракты ГК сапропеля			
		Толуольный	Хлороформный	Ацетоновый	Этанольный
1	н-Алканы	4,02	1,85	0,74	1,60
2	Изоалканы	4,61	4,15	1,39	0,56
3	Алкены	3,15	2,30	3,89	-
4	Алкины	1,30	2,01	0,45	-
5	Циклоалканы	9,63	0,25	0,36	-
6	Арены	5,17	7,49	-	-
7	Фенолы	0,37	3,62	3,32	0,92
8	Карбоновые кислоты	15,42	11,25	23,58	7,71
9	Эфиры	1,00	13,74	3,25	18,16
10	Альдегиды	2,49	7,55	0,63	2,03
11	Кетоны	4,62	8,68	22,41	3,51
12	Спирты	15,3	12,02	18,58	2,70
13	Гликозиды	0,15	0,57	5,21	3,42
14	Стерины	15,83	-	2,90	2,90

Анализ данных табл. 3 позволяет констатировать, что разделение исходных ГК на отдельные экстракты весьма эффективно. Экстракты значительно различаются содержанием групп соединений, идентифицированных в них. Предельные, непредельные и ароматические углеводороды сконцентрированы в толуольном и хлороформном экстрактах; фенолы – хлороформном и ацетоновом; эфиры – хлороформном и этанольном; альдегиды – хлороформном; кетоны – ацетоновом; спирты распределились равномерно в толуольном, хлороформном и ацетоновом; гликозиды и их эфиры – ацетоновом и этанольном экстрактах.

Максимальное количество стероидных соединений, представленных лупанами, холестанами, ланостанами, андростанами, β -ситостерином, бетулином, содержится в толуольном экстракте.

Серу- азот- и кислородсодержащие гетероциклические соединения содержатся в максимальном количестве в ацетоновом и этанольных экстрактах, 7.14 и 6.71 масс. % от экстракта, соответственно.

Таблица 4

Выход групп соединений, масс. % от ГК

№	Группы соединений	Экстракты ГК сапропеля			
		Толуольный	Хлороформный	Ацетоновый	Этанольный
		Выход экстракта, масс. % от ГК			
		4.8	8.5	23.4	48.3
1	н-Алканы	0.19	0.16	0.17	0.77
2	Изоалканы	0.22	0.35	0.33	0.27
3	Алкены	0.15	0.20	0.91	-
4	Алкины	0.06	0.17	0.11	-
5	Циклоалканы	0.46	0.02	0.08	-
6	Арены	0.25	0.64	-	-
7	Фенолы	0.02	0.31	0.78	0.45
8	Карбоновые кислоты	0.74	0.96	5.52	3.72
9	Эфиры	0.05	1.17	0.76	8.77
10	Альдегиды	0.12	0.64	0.15	0.98
11	Кетоны	0.22	0.74	5.24	1.70
12	Спирты	0.73	1.02	4.35	1.30
13	Гликозиды	0.01	0.05	1.22	1.65
14	Стерины	0.76	-	0.68	1.40

Наиболее наглядно представлено распределение различных групп соединений ГК в отдельных экстрактах в табл. 4. Видно, что основная группа соединений сконцентрирована в ацетоновом экстракте,

характеризующимся высоким содержанием (масс. % от ГК): алкенов (0.91); фенолов (0.78), карбоновых кислот (5.52), кетонов (5.24), спиртов (4.35), гликозидов (1.22).

Этанольный экстракт обогащен n-алканами от C₈ до C₄₄ (0.77); эфирами карбоновых кислот (8.77); альдегидами (0.98); гликозидами (1.65) и стеринами (1.40), масс. % от ГК (табл. 2)

Согласно установленным особенностям в динамике концентрирования отдельных групп соединений в экстрактах ГК, различия в их структуре, следовало ожидать, что наиболее высокую физиологическую активность должны проявлять ацетоновый и этанольный экстракты. Данное утверждение было подтверждено в результате проведения дрожжевого теста, а также при использовании различных штаммов микроорганизмов, типа: *St. aureus* – 260, *E. Coli*, *Candida* – представителей кокковой, палочковидной и грибковой групп микроорганизмов.

Заключение. Выполнена хромато-масс-спектрометрия отдельных экстрактов гуминовых кислот сапропеля Азовской поймы Краснодарского края. Проведены идентификация и количественное определение соединений, явившихся основой для расчета структурно-группового состава экстрактов. Получены масс-спектры и структурные формулы соединений, что позволило установить различия в химическом составе экстрактов, в их физиологической активности и специфичности действия на живые организмы.

Результаты данного исследования позволили сделать следующие выводы. Ацетоновый, этанольный и толуольный экстракты сапропеля проявляют значительный бактерицидный эффект по отношению к стандартным грамположительным и грамотрицательным бактериям *St. aureus*, *E. Coli* и дрожжеподобным грибам рода *Candida*, сравнимый с таковым у выпускаемых промышленностью антибиотиков. Максимальный лизис дрожжеподобных грибов рода *Candida* вызывает этанольный экстракт, обогащенный гликозидами и стероидными соединениями, витаминами.

Литература

1. Охочинская О.Д. Химический состав и биологическая активность сапропеля Астраханской области: автореф. дис. канд. хим. наук. СПб., 2000. 19 с.
2. Позняк В.С., Раковский В.Е. О химическом составе органической массы сапропелей Белорусской ССР // Химия и генезис торфа и сапропелей. 1962. С. 289–308.
3. Платонов В.В., Белозерова Л.И., Хадарцев А.А. Хромато-масс-спектрометрия хлороформного экстракта гуминовых кислот сапропеля Азовской поймы Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. 2017 Т. 24, № 2. С. 200–203.
4. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия спиртового экстракта гуминовых кислот сапропеля Азовской поймы Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. 2017 Т. 24, № 2. С. 204–208.
5. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Химический состав и биологическая активность сапропеля Оренбургской (п. Соль-Илецк), генетическая связь с составом сапропелеобразователей // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. № 1. Публикация 1-6. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4873-1.pdf> (дата обращения 03.07.2014). DOI 10.12737/5040.
6. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Фридзон К.Я. Генетическая связь биологической активности сапропеля Астраханской области с исходным растительным и животным материалом // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. № 1. Публикация 1-7. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf> (дата обращения 03.07.2014). DOI 10.12737/5039.
7. Хадарцев А.А., Белозерова Л.И., Платонов В.В. Сравнительная характеристика химического состава женьшеня, Элеутерококка и родиолы розовой // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-1.pdf> (дата обращения: 07.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a3216884f5e40.55095987.
8. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия спиртового экстракта каланхоэ перистого // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-2.pdf> (дата обращения: 07.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321623dab5d9.18010308.
9. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия спиртового экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №2. С. 204–208. DOI: 10.12737/article_5947ca8812bb84.92116413.
10. 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. Т. 24, №2. С. 200–203. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583.
11. Хадарцев А.А., Белозерова Л.И., Платонов В.В., Хромато-масс-спектрометрия толуольного экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 1-2. URL:

<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-2.pdf> (дата обращения: 26.04.2017). DOI: 10.12737/article_5909a2a8a80212.06888441.

References

1. Okhochinskaya OD. Khimicheskiy sostav i biologicheskaya aktivnost' sapropelya Astrakhanskoj oblasti [Chemical composition and biological activity of sapropel Astrakhan region] [dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2000. Russian.
2. Poznyak VS, Rakovskiy VE. O khimicheskom sostave organicheskoy massy sapropeley Belorusskoj SSR [On the chemical composition of organic matter of the sapropels of the Belarusian SSR]. Khimiya i genezis torfa i sapropeley. 1962; 289-308. Russian.
3. Platonov VV, Belozerovali LI, Khadartsev AA. Khromato-mass-spektrometriya khloroformnogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya Azovskoy poymy Krasnodarskogo kraja [Chromatography-mass spectrometry of the chloroform extract of humic acids of sapropel floodplain Azov in Krasnodar region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(2):200-3. Russian.
4. Platonov VV, Khadartsev AA, Belozerovali LI. Khromato-mass-spektrometriya spirtovogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya Azovskoy poymy Krasnodarskogo kraja [Chromatography-mass spectrometry alcoholic extract of humic acids of sapropel floodplain Azov in Krasnodar region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(2):204-8. Russian.
5. Platonov VV, Khadartsev AA, Fridzon KYa. Khimicheskiy sostav i biologicheskaya aktivnost' sapropelya Orenburgskoy (p. Sol'-Iletsk), geneticheskaya svyaz' s sostavom sapropeleobrazovateley [Chemical composition and biological activity of sapropel Orenburg (p. Sol' -Iletsk), a genetic link with the composition of appropriately]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2014 [cited 2014 Jul 03];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4873-1.pdf>. DOI 10.12737/5040.
6. Platonov VV, Khadartsev AA, Fridzon KYa. Geneticheskaya svyaz' biologicheskoy aktivnosti sapropelya Astrakhanskoj oblasti s iskhodnym rastitel'nym i zhivotnym materialom [Genetic relationship of biological activity of sapropel Astrakhan region from the source plant and animal material]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2014 [cited 2014 Jul 03];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4872.pdf>. DOI 10.12737/5039.
7. Khadartsev AA, Belozerovali LI, Platonov VV. Sravnitel'naya kharakteristika khimicheskogo sostava zhen'shenya, Eleuterokokka i rodioly rozovoy [the Comparative characteristic of the chemical composition of ginseng, Eleutherococcus and Rhodiola rosea]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 17];4 [about 14 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-1.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a3216884f5e40.55095987.
8. Khadartsev AA, Platonov VV, Belozerovali LI. Khromato-mass-spektrometriya spirtovogo ekstrakta kalankhoe peristogo [gas Chromatography-mass spectrometry alcoholic extract of Kalanchoe pinnate]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 07];4 [about 10 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-2.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321623dab5d9.18010308.
9. Khadartsev AA, Platonov VV, Belozerovali LI. Khromato-mass-spektrometriya spirtovogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya azovskoy poymy, Krasnodarskogo kraja [Chromatography-mass spectrometry alcoholic extract of humic acids of sapropel floodplain Azov, Krasnodar region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(2):204-8. DOI: 10.12737/article_5947ca8812bb84.92116413.
10. Khadartsev AA, Platonov VV, Belozerovali LI. Khromato-mass-spektrometriya khloroformnogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya azovskoy poymy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshchenie) [Chromatography-mass spectrometry of the chloroform extract of humic acids of sapropel floodplain of Azov, Krasnodar territory (short message)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(2):200-3. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583.
11. Khadartsev AA, Belozerovali LI, Platonov VV. Khromato-mass-spektrometriya toluol'nogo ekstrakta guminovykh kislot sapropelya azovskoy poymy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshchenie) [Chromatography-mass spectrometry, the toluene extract of humic acids of sapropel floodplain of Azov, Krasnodar territory (short message)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Apr 26];2 [about 8 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-2.pdf>. DOI: 10.12737/article_5909a2a8a80212.06888441.

Библиографическая ссылка:

Платонов В.В., Белозерова Л.И., Горохова М.Н. Сравнительная характеристика химического состава и биологической активности экстрактов гуминовых кислот сапропеля (Азовская пойма, Краснодарский край) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/1-2.pdf> (дата обращения: 11.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15916.

КОНВЕКТИВНЫЙ И КОНДУКТИВНЫЙ ТЕПЛОПЕРЕНОС
В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ ОРГАНИЗМА

Ю.И. ЛУЧАКОВ, Н.К. АРОКИНА, А.А. НЕСМЕЯНОВ

Институт физиологии им.И.П. Павлова, наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург, 199034, Россия

Аннотация. В работе исследован процесс переноса тепла в организме человека. Используя экспериментальные и математические методы, доказано, что в тканях теплового ядра организма осуществляется в основном конвективный механизм теплопереноса (за счет тока крови). В тканях тепловой оболочки, наоборот, существует в основном кондуктивный перенос тепла (за счет градиента температуры). Только при этих условиях температура в ядре сохраняется достаточно высокой и равномерной, а оболочка низкой и изменяющейся, как это показано в экспериментах (при нормальных условиях и без нагрузки). Изменения размеров ядра и оболочки могут являться механизмом для поддержания теплового гомеостаза в нормальных условиях.

Ключевые слова: температура, математическая модель, теплое ядро и оболочка организма, конвективный и кондуктивный теплоперенос в организме.

CONVECTIVE AND CONDENSIVE HEAT TRANSFER IN VARIOUS AREAS OF ORGANISM

Yu.I. LUCHAKOV, N.K. AROKINA, A.A. NESMEYANOV

Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, Makarov sq., 6, St. Petersburg, 199034, Russia

Abstract. The process of heat transfer in the human body has been studied. Using experimental and mathematical methods, it is proved that the convective mechanism of heat transfer (due to the blood flow) is realized in the tissues of the thermal core of the organism. In the tissues of the thermal envelope, on the contrary, there is basically conductive heat transfer (due to the temperature gradient). Only under these conditions, the temperature in the core remains fairly high and uniform, and the shell is low and changing, as shown in experiments (under normal conditions and without load). Changes in the size of the core and shell can be a mechanism for maintaining thermal homeostasis under the normal conditions.

Key words: temperature, mathematical model, heat kernel and shell body, convective and conductive heat transfer in the tissues of the body.

Температура всего организма определяется несколькими процессами, и прежде всего величиной теплопродукции органов и тканей и величиной теплоотдачи. Однако, на температуру в различных областях тканей влияют не только величины теплопродукции и теплоотдачи, но и процессы переноса тепла внутри организма. В соответствии с физическими представлениями перенос тепла в организме происходит только за счет двух механизмов – это процесс конвекции (с током крови) или за счет процесса кондукции (из-за градиента температуры между двумя точками в ткани). Конечно, при определенных условиях теплоперенос в тканях организма может осуществляться и совместным действием этих механизмов. Эти механизмы переноса тепла, как следует из их определения, осуществляются по своим независимым законам. Однако довольно часто кондуктивный теплоперенос в тканях физиологии определяют в зависимости от величины кровотока в тканях. Так, в [3] задается коэффициент теплопроводности невазуляризованной кожи равный 0.209 Вт/м К, а при сильном кровотоке в 7 раз больший. Однако, величина теплопроводности мягких тканей (за исключением жировой) приблизительно одинаковая, из-за того, что они на 80 процентов состоят из воды. Кровь тоже в основном состоит из воды. Поэтому вне зависимости от наполнения ткани кровью физическая величина теплопереноса не может измениться. Сам механизм кондуктивного переноса тепла есть чисто физический процесс, и зависит только от свойств вещества, через которое осуществляется теплоперенос. Коэффициент интенсивности кондуктивного теплопереноса определяется коэффициентом теплопроводности, величина которого на основании теоретических и опытных данных для различных жидкостей представляет собой следующую формулу [6]:

$$\lambda = A \cdot (C_p \cdot \rho^{4/3}) / \mu^{1/3}$$

где C_p – теплоемкость жидкости при постоянном давлении; ρ – плотность жидкости; μ – молекулярная масса жидкости. Коэффициент A , пропорциональный скорости распространения упругих волн в жидкости, не зависит от природы жидкости, но зависит от температуры её. Как следует из выше приведенной формулы, интенсивность переноса тепла определяется только свойствами среды в которой осуществля-

ется теплоперенос и величиной температуры. В связи с тем, что в тканях организма изменение температуры крайне незначительны коэффициент A представляет, конечно, постоянную величину.

Таким образом, кондуктивный механизм переноса тепла осуществляется исключительно за счет физических параметров тканей организма. Приводимый выше в справочнике коэффициент теплопроводности в ткани кожи, зависящий от её наполнения кровью, по нашему мнению отражает не только кондуктивный теплоперенос, но и конвективный перенос тепла, за счет тока крови. При совместном действии этих механизмов переноса, чем больше перенос тепла осуществляется конвективным механизмом, тем больше будет и коэффициент теплопроводности.

Сам кондуктивный процесс переноса тепла в тканях может иметь место только при наличии градиента температуры в различных областях организма обусловленный, например различной интенсивностью теплопродукции различных органов. Важно отметить, что на кондуктивный теплоперенос в тканях сам организм никак активно влиять или регулировать не может. Как и в случае диффузии кислорода в тканях организма, процесс кондуктивного распространения тепла в организме осуществляется исключительно пассивно.

Совсем другие свойства имеет конвективный теплоперенос, перенос тепла за счет тока крови. Кровь, протекая по различным сосудам, обменивается теплом с окружающей тканью. В активно работающих органах (табл.), где производится много тепла, в связи с активными метаболическими процессами, кровь, протекающая в этих органах, нагревается и переносит тепло в другие ткани, где происходят менее интенсивные метаболические процессы (в периферийные области), и соответственно они имеют более низкую температуру. В результате градиента температуры между «теплой» кровью и окружающей «холодной» периферийной тканью происходит обмен теплом. Сам процесс движения крови по сосудистому руслу в тканях управляется организмом, поэтому конвективный теплоперенос является физиологически регулируемым процессом.

Таблица

Средний вес различных органов и частей тела и среднее потребление ими энергии у человека весом 65 кг [7, 22, 23]

Орган	Вес органов		Продукция тепла	
	кг	% от Веса тела	Ккал/час	% от общей теплопродукции
Почки	0.29	0.45	6.0	7.7
Сердце	0.29	0.45	8.4	10.70
Легкие	0.60	0.90	3.4	4.40
Мозг	1.35	2.00	12.5	16.0
Печень	1.5	2.28	15.78	20.23
Желудочно-кишечный тракт	1.0	1.52	10.48	13.43
Кожа	5.0	7.80	1.5	1.9
Мышцы	27.0	41.50	12.2	15.7
Другие органы	27.97	43.00	7.8	10.00
Всего	65	100	78.0	100

Большое биологическое значение имеет скорость распространения тепла в тканях. При медленном теплопереносе регуляция температуры в тканях организма затруднена в связи динамическим поведением животных и человека, приводящего к нахождению в среде с различной температурой. При быстром переносе тепла в тканях организма сложно установить достаточно высокую температуру в организме. Только сложное взаимодействие быстрой и медленной скорости теплопереноса позволяет организму поддерживать достаточно высокую температуру тканей организма. Поэтому важно оценить скорость распространения тепла, во-первых, с помощью кондуктивного механизма, а во вторых – с помощью конвективного.

Наши исследования показывают эффективность кондуктивного распространения тепла только на микрорасстояния в тканях. Так, температура на расстояние 8-15 мкм от нагретой стенки стержня с температурой 37°C повышается уже через 20 сек. Через 1 мин температура на этом расстоянии увеличивается до 30°C. Поэтому перенос тепла с помощью кондуктивного механизма эффективен на небольшом расстоянии. Например, в случае обмена теплом между кровью в капиллярах и рядом расположенных нервных клеток. Как показывают экспериментальные исследования, капилляры в головном мозгу очень близко залегают от нервных клеток. Расстояние от тела нервной клетки и рядом расположенными капиллярами составляет 10 мкм или немного больше. Конечно, такое топологическое расположение нервных клеток и капилляров необходимо, прежде всего, для обеспечения их кислородом, который тоже пас-

сивно диффундирует из протекающей крови. Процесс диффузии кислорода в тканях тоже эффективен только на микрорасстояниях. Однако и обмен теплом между интенсивно работающими нервными клетками и кровью крайне важен из-за теплового режима в самой нервной клетке. Интенсивность теплопродукции одного нейрона крайне высока и поэтому отвод тепла от тела нейронов должен быть быстрым и эффективным. Именно близкое расстояние капилляров от клетки позволяет не перегреться этим клеткам, так как только на малом расстоянии эффективен механизм теплопереноса от клетки в кровь, близ залегающего капилляра. Однако если брать весь организм теплокровных животных и человека, размеры которых уже измеряются не микрометрами, а сантиметрами, а у больших животных десятками и сотнями сантиметров, теплоперенос кондуктивным образом крайне не эффективен. Так, по нашим расчетам, при кондуктивном механизме теплопереноса тепла на расстоянии только несколько сантиметров занимает более часа. Для больших животных и человека, вес которых превышает 70 кг (как у человека) и больших, перенос тепла от центра до кожи с помощью кондуктивного теплопереноса может достигать несколько часов.

Совсем другая ситуация возникает, если перенос тепла в организме теплокровных осуществляется конвективным образом, за счет тока крови. При конвективном теплопереносе, даже считая, что кровь от центра к периферии на расстоянии 12 см (размер который характерен для туловища человека) переносит тепло только по капиллярам со средней скоростью 1000 мкм/сек, время теплопереноса составит не более нескольких минут. От того какой механизм переноса тепла будет реализовываться – будет различное распределение температуры в тканях организма.

Для выяснения действия того или иного механизма теплопереноса в организме надо обратиться к реальному экспериментальному распределению температуры в тканях организма. Распределение температуры в организме человека при нормальных физиологических условиях (в термонеutralной зоне и без нагрузки) можно представить, как показано на рис. 1. Из-за сложной геометрической формы тела человека распределение температуры в пространстве представляет собой сложную трехмерную фигуру. Внутри туловища, головы и конечностей температура тканей достаточно высокая. Величина температуры внутренних тканей составляет около тридцати семи градусов. На периферии организма температура в некоторых тканях на 8-9 градусов меньше. Причем можно фиксировать градиент температуры как по радиусу, от центра тела к поверхности, так и по оси тела. В нормальных физиологических условиях температура на поверхности стопы составляет 28-30°C, в то время как температура кожи на спине или груди обычно составляет величину 33-35°C. Кроме того, периферийные ткани способны испытывать довольно большие перепады температуры (20-25°C) без вреда для собственного метаболизма.

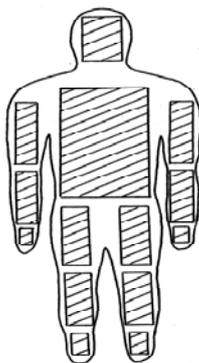


Рис. 1. Схематическое распределение температуры в различных областях тела человека

Совсем другие величины температур наблюдаются в центральных областях организма, и прежде всего во внутренних органах. Несмотря на большую разницу в интенсивности теплопродукции различных органов, в их размерах (табл. 1), изменение температуры тканей в них не испытывает значительных колебаний. Изменение температуры внутренних областей организма при нормальных физиологических условиях (в термонеutralной зоне, без нагрузок) обычно не превышает одного градуса [4, 7]. Это положение важно с точки зрения биохимии т.к. многие ферменты внутренних тканей теплокровных животных и человека оптимально могут выполнять свои функции только в довольно узком диапазоне температур [1, 19, 21]. В связи с этими представлениями о температурном состоянии тканей организма можно выделить в организме «теплые» и «холодные» ткани. Действительно, И.П. Павлов еще в 1893 году выделял внутреннюю область тела, где поддерживается высокая температура тела, и внешнюю, где температура

может изменяться довольно в широком диапазоне температур. В настоящее время в терморегуляции гомойотермных животных и человека выделяют внутреннюю часть организма, так называемое ядро (где температура тканей поддерживается почти на постоянном уровне), и внешнюю часть организма, так называемую оболочку (где температура тканей может значительно изменяться).

В норме в понятие «ядра организма» включаются внутренние органы, мозг, частично мышцы, а в понятие «оболочка организма» включают кожу, подкожную жировую клетчатку и частично мышцы [2, 10]. Однако, ядро и оболочка организма в принципе функциональные понятия, а не морфологические. Величина ядра и оболочки могут изменяться в процессе терморегуляционных реакций организма в ответ на изменение температуры среды или на изменение интенсивности метаболизма. По нашему мнению такое разделение тканей по тепловому признаку (на ядро и оболочку) обусловлено своеобразием механизмов теплопереноса, которые включают в себя, во-первых, конвективный путь, вместе с током крови, во вторых, кондуктивный путь, за счет градиента температуры между двумя точками в тканях. Важным моментом в установлении определенного температурного распределения в тканях организма является то, какой процесс теплопереноса превалирует в той или иной области тела.

В соответствии с физическими представлениями перенос тепла в организме происходит за счет процесса конвекции (с током крови) или за счет процесса кондукции (из-за градиента температуры между двух точек в ткани) или за счет совместного действия этих механизмов. Отделить действие переноса тепла конвективным образом или кондуктивным в организме экспериментально невозможно. В этом случае, как и в физике, приходят на помощь математические исследования. К настоящему времени уже давно применяют математические исследования в физиологии, которые не просто обобщают физиологические данные, полученные экспериментальным образом, а используют их как методы исследования физиологических процессов в организме.

Для выяснения механизма теплопереноса в организме была использована модель человека в виде цилиндра. Как показывают многочисленные исследования [14, 15, 20, 24-28] представление тепловой модели гомойотермного организма в виде цилиндра в целом вполне адекватно имитирует теплообмен реального организма со средой. В модели выделен внутренний цилиндр, имитирующий внутренние ткани организма (ядро организма), и внешний цилиндр, имитирующий оболочку организма (рис. 2, А). Во внутренних областях организма человека в покое температура тканей достаточно высокая и составляет 37.3°C , поэтому и температура внутреннего цилиндра считаем равной 37.3°C . При этом, как в реальном организме, где температура внутренних тканей фактически неизменна, так и по всем областям внутреннего цилиндра считаем температуру фактически неизменной. В периферийных областях организма температура падает по направлению от ядра к коже. Соответственно и в модели уменьшаться температура от внутреннего цилиндра к поверхности внешнего цилиндра, имитируя распределение температуры на периферии в реальном организме (рис. 2, Б). Такое распределение температуры по различным областям организма наиболее характерно при нормальных физиологических условиях (в термонеutralной зоне и без нагрузки). Как следует из рисунка, внутренним областям организма человека соответствует внутренний цилиндр, а периферийным областям – внешний цилиндр. Во внутреннем цилиндре температура тканей считается постоянной, а на периферии температура снижается от внутреннего цилиндра к поверхности внешнего цилиндра. В нашем случае тепловая модель человека представляла собой цилиндр с теплопродукцией 90 Вт [9, 16]. Считаем, что с актом дыхания и неощутимой перспирации в среду уходит 20% тепла, а остальное тепло, вырабатываемое всем организмом, уходит в среду через кожу за счет градиента температуры между кожей и окружающей средой. Радиус цилиндра 12 см, длина 155 см, поэтому вес цилиндра оптимальный составляет 70.8 кг. Тепловая модель цилиндр-человек помещена в воздушную среду с температурой равной 27°C , которая характерна для термонеutralной зоны человека. Распределение тепла в самом цилиндре, имитирующем организм человека, при этих условиях будет определяться способом распространения тепла.

Для выяснения процесса переноса тепла в тканях организма на математической модели задавались различные способы переноса тепла во всем организме. В результате действия того или иного механизма теплопереноса в модели устанавливалось определенное распределение температуры по тканям. Полученная кривая распределения температуры в модели, сравнивалась с исходным распределением температуры по тканям организма, которое представлено на рис. 2,Б. При совпадении поведения кривой распределения температуры в модели (которое устанавливалось в результате заданного механизма теплопереноса) и исходного распределения температуры по тканям, можно утверждать, что исходное распределение температуры в тканях организма определяется процессом переноса, которое задавалось в модели.

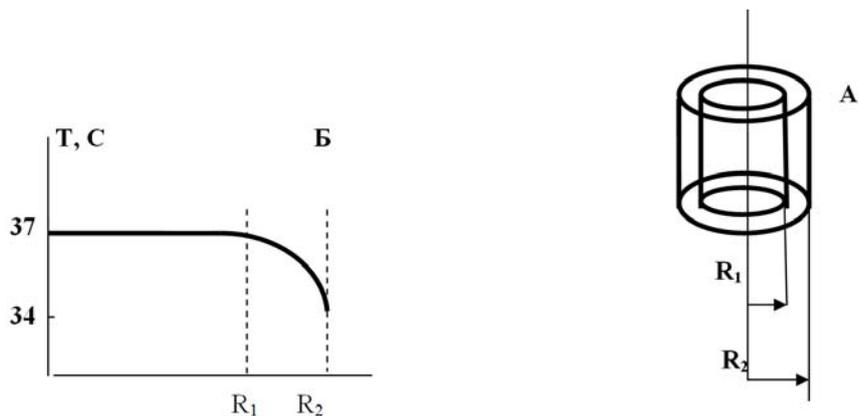


Рис. 2. Схематическое изображение цилиндра – человека (А);
 экспериментальное распределение температуры по тканям цилиндра – человека (Б).

Первоначально считали, что тепло в организме распространяется только кондуктивно за счет градиента температуры между различными точками в тканях организма. В этом случае процесс теплопереноса в тканях цилиндр-человек становится аналогичным процессу теплопереноса в однородном цилиндрическом стержне при наличии распределенного источника тепла, а математическое описание этого процесса в соответствии с данными [6]) будет описываться следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\lambda \cdot \left(\frac{d^2 T}{dR^2} + \frac{1}{R} \cdot \frac{dT}{dR} \right) + q = 0 \quad (1)$$

$$\left. \frac{dT}{dR} \right|_{R=0} = 0, \quad -\lambda \cdot \left. \frac{dT}{dR} \right|_{R=R_u} = \alpha \cdot (T - T_{cp})$$

$$0 \leq R \leq R_u$$

где T – текущая температура в тканях цилиндра; R_u – радиус цилиндра; λ – коэффициент теплопроводности в тканях (при кондуктивном процессе теплопереноса $\lambda = \lambda_{тн} = 0.6$ Вт/м·К [3]); α – коэффициент теплоотдачи в среду; q – мощность теплопродукции единицы объема ткани; T_{cp} – температура среды.

Решение этой системы дифференциальных уравнений можно представить в виде следующей формулы в соответствии с данными [6]

$$T = \frac{q}{4 \cdot \lambda} \cdot (R_u^2 - R^2) + \frac{q}{2 \cdot \alpha} \cdot R_u + T_{cp} \quad (2)$$

Линия, описывающая распределение температуры в туловище-цилиндре, исходя из этой формулы, представлена, кривой 2 (рис. 3). Как видно из рисунка, при наличии только кондуктивного механизма теплопереноса температурное распределение в организме имеет форму колокола, где в центре существует максимальная температура тела. Исходя из рисунка, даже в термонейтральной зоне при наличии только кондуктивного механизма теплопереноса температура в центре составляет $\sim 41^\circ\text{C}$, а в теле даже во внутренних областях существует резкий перепад температур. Такое распределение температуры не совпадает с распределением температуры на рис.3,1, которое соответствует экспериментальным данным. Конечно, такое представление о механизме теплопереноса в организме физиологически не оправдано. В теле человека при нормальных физиологических условиях и температуре окружающего воздуха 27°C не может быть столь высокой температуры тканей ядра, а внутри тела нет столь резких перепадов температур.

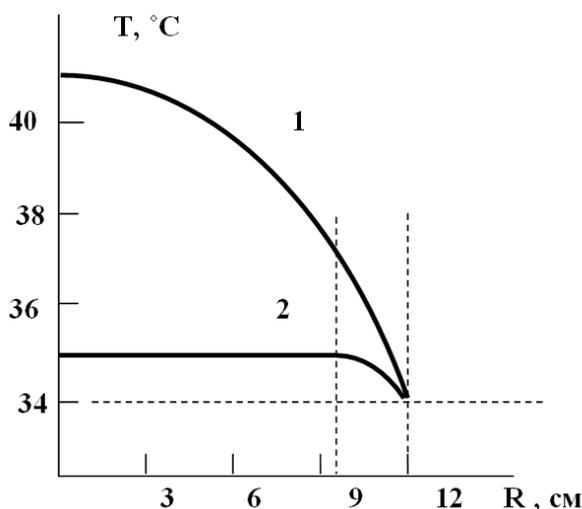


Рис. 3. Распределение температуры по радиусу цилиндр-человек при кондуктивном процессе теплопереноса (1) ; распределение температуры по радиусу цилиндру только при конвективном процессе теплопереноса (2)

В противоположном варианте предполагаем наличие только конвективного теплопереноса во всем организме от центра до внешнего края кожи. В этом случае, как ранее было показано, распространение тепла в теле будет во много раз быстрее, что в модели можно учесть путем увеличения коэффициента теплопроводности в тканях ($\lambda=10 \times \lambda_{тн}$). Однако сам процесс можно описывать той же системой уравнений (1), а значит и решение можно представить в виде формулы (2). При этом, как показывают расчеты, распределение температуры в теле будет соответствовать кривой 2 (рис. 3). Как следует из рисунка, распределение температуры почти равномерное от центра до внешнего края кожи. Градиент температуры между центром и периферией составит всего 0.5°C . Максимальная температура внутри организма при окружающей температуре воздуха в 27°C составляет всего 35.5°C . Поэтому и в этом случае такое представление о механизме теплопереноса в организме физиологически не оправдано. Во-первых, потому что в теле человека при нормальных физиологических условиях и температуре окружающего воздуха 27°C невозможна столь низкая температура в центре тела. Во-вторых, даже в термонейтральной зоне температура ядра больше температуры кожи на величину гораздо большую, чем 0.5°C . В третьих, такое распределение не соответствует установленному в практике распределению, показанному на рис. 2, Б.

Таким образом, наличие в организме только кондуктивного или только конвективного механизмов теплопереноса не приводит к адекватному соответствию температурного распределению температуры в тканях организма, которое приведено на рис. 2, Б.

Однако, существование в организме ядра, где температура тканей мало изменяется, и оболочки, где существует резкий перепад температуры, позволяет предположить, что в теле в этих областях организма действует различные процессы теплопереноса. При этом математическое описание различных процессов теплопереноса в ядре и оболочке требует уже наличие двух дифференциальных уравнений. Одно уравнение должно описывать теплоперенос в первой области с помощью одного способа теплопереноса, а другое уравнение должно описывать теплоперенос в другой области с помощью другого способа переноса тепла. Смешанный тип теплопереноса обычно не существует т.к. наличие развернутого конвективного механизма нивелирует кондуктивный механизм теплопереноса, как это было выяснено выше. Однако, если эти механизмы действуют в разных областях организма, то существование двух механизмов теплопереноса возможно.

Математическое описание процесса теплопереноса в теле-цилиндре, где существует как конвективный, так и кондуктивный способ в различных областях можно представить в виде следующей системы дифференциальных уравнений

$$\lambda_{я} \cdot \left(\frac{d^2 T_{я}}{dR^2} + \frac{1}{R} \frac{dT_{я}}{dR} \right) + q_{я} = 0, \text{ при } 0 < R < R_1 \quad (3)$$

$$\lambda_{об} \cdot \left(\frac{d^2 T_{об}}{dR^2} + \frac{1}{R} \frac{dT_{об}}{dR} \right) + q_{об} = 0, \text{ при } R_1 < R < R_2$$

$$\left. \frac{dT_{я}}{dR} \right|_{R=0} = 0 \quad T_{я}|_{R_{я}} = T_{об}|_{R_{я}}$$

$$\left. \frac{dT_{я}}{dR} \right|_{R_{я}} = \left. \frac{dT_{об}}{dR} \right|_{R_{я}} - \lambda_{об} \cdot \left. \frac{dT_{об}}{dR} \right|_{R_{об}} = \alpha \cdot (T_{об} - T_{cp})|_{R_{об}},$$

где $T_{я}$ и $T_{об}$ – температура в ядре и оболочке, соответственно; $q_{я}$ и $q_{об}$ – теплопродукция единицы тканей ядра и оболочки; $\lambda_{я}$ и $\lambda_{об}$ – коэффициенты теплопроводности в тканях ядра и оболочки.

Решение такой системы дифференциальных уравнений имеет следующий вид

$$T_{об} = \frac{q_{об}}{4 \cdot \lambda_{об}} \cdot (R_{об}^2 - R^2) + C_3 \cdot \left(\ln \frac{R}{R_{об}} - \frac{\lambda_{об}}{\alpha \cdot R_{об}} \right) + \frac{q_{об}}{2 \cdot \alpha} \cdot R_{об} + T_{cp} \quad (4)$$

$$T_{я} = \frac{q_{я}}{4 \lambda_{я}} \cdot (R_{я}^2 - R^2) + \frac{q_{об}}{4 \cdot \lambda_{об}} \cdot (R_{об}^2 - R_{я}^2) + C_3 \cdot \left(\ln \frac{R}{R_{об}} - \frac{\lambda_{об}}{\alpha \cdot R_{об}} \right) + \frac{q_{об}}{2 \cdot \alpha} \cdot R_{об} + T_{cp}$$

$$C_3 = \frac{R_{я}^2}{2 \lambda_{об}} (q_{я} - q_{об})$$

Если считать, что механизм теплопереноса в ядре в основном осуществляется кондуктивно, за счет перепада температур, а в оболочке, наоборот, конвективно, за счет переноса тепла кровью, то распределение температуры в теле- цилиндре, как следует из расчетов по формуле 4, будет соответствовать кривой 1 (рис. 4).

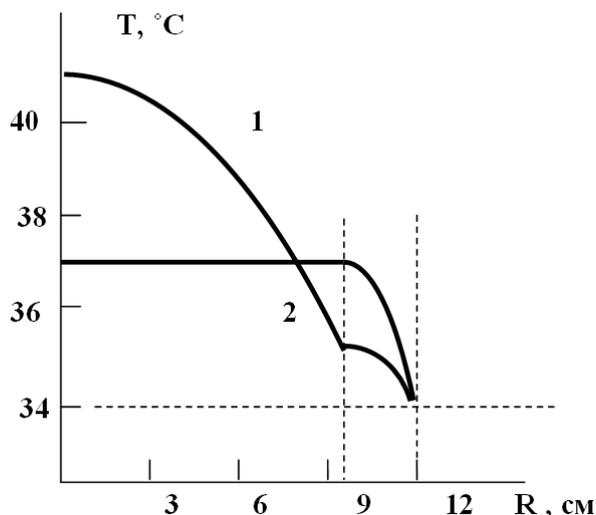


Рис. 4. Распределение температуры по радиусу цилиндр-человек при кондуктивном теплопереносе в ядре организма ($\lambda=\lambda_{н}$) и конвективном теплопереносе в оболочке $\lambda=10 \times \lambda_{н}$ (1); при конвективном теплопереносе в ядре организма ($\lambda=10 \times \lambda_{н}$) и кондуктивном теплопереносе в оболочке $\lambda=\lambda_{н}$ (2)

Как следует из рисунка, температура в центре организма достигает уровня $\sim 41^{\circ}\text{C}$ при температуре среды 27°C . В ядре организма перепад температур составляет уже около 6°C . Совершенно неестественная картина распределения температуры наблюдается в оболочке тела, где теплоперенос осуществляется только конвективным образом (кривая 1, рис. 4). В этом случае в любой точке оболочки температура тканей фактически остается постоянной. Конечно, нет никакого совпадения распределения температуры с реальным распределением. Поэтому представление о том, что внутри организма существует только кондуктивный теплоперенос, а в оболочке кондуктивный – физиологически не оправдано.

Далее, считаем в модели наличие во внутреннем цилиндре только конвективного теплопереноса, а во внешнем существование только кондуктивного переноса тепла. В этом случае, по расчетам на модели, распределение температуры по радиусу цилиндра – человека будет выглядеть как на рис. 2. Как следует из рисунка, внутри тела температура почти равномерно распределена и в центре составляет величину, равную 37.4°C . В оболочке тела кривая распределения температуры имеет вид ниспадающей кривой от внутренних областей к поверхности тела. Если на границе ядра и оболочки температура составляла 37°C ,

то на поверхности 35°C . Такое распределение температуры внутри тела полностью совпадает с распределением температуры, полученное экспериментальным образом.

Таким образом, наши исследования показывают, что только при конвективном теплопереносе внутри организма и кондуктивном в оболочке организма наблюдается совпадение распределения температуры по тканям организма.

Важно, что при всевозможных рассматриваемых видах теплопереноса и одной и той же мощности и теплопродукции, температура поверхности тела цилиндра остается одной и той же что в нашем случае этот факт определяет одинаковую теплоотдачу во всех рассматриваемых вариантах. Поэтому при одной и той же мощности теплопродукции и одной и той же мощности теплоотдачи (которая определяется в нашем случае температурой поверхности цилиндра и остается во всех рассматриваемых случаях постоянной) распределение температуры в тканях тела-цилиндра может быть различным. Определяющим моментом в закономерности распределения температур в тканях, как следует из приведенных выше исследований, является процесс теплопереноса.

Конечно, вывод о том, что в ядре организма перенос тепла организма в основном осуществляется кровотоком и температура тканей почти неизменная, а на периферии организма перенос тепла в основном осуществляется за счет градиента температуры в различных точках тканей организма, а температура тканей резко изменяется, требует физиологического объяснения.

Надо отметить, что существование в ядре организма главным образом конвективного механизма теплопереноса не является неожиданностью (из-за наличия большого количества циркулирующей крови и разветвленного сосудистого русла, что приводит к развитому конвективному механизму теплопереноса). Более того, так как в тканях ядра кровотока значительно интенсивнее, то, по нашим расчетам, и всякие тепловые изменения в них должны нивелироваться. Большая интенсивность кровотока внутри тела организма позволяет во многом нивелировать изменения температуры в отдельном органе достаточно быстро.

Наличие в основном кондуктивного механизма теплопереноса в коже требует количественного анализа. Действительно, в коже хоть и не интенсивная, но есть циркуляция крови, а значит может осуществляться и конвективный теплоперенос. По данным ряда авторов [4, 13, 28] в коже циркулирует 200–500 мл/мин крови (в среднем 375 мл/мин). Поэтому в работе было оценено количество тепла, которое уходит из ядра в кожу, а оттуда в среду путем конвективного и кондуктивного способа. Общее количество тепла, вырабатываемое тканями организма человека в норме, составляет около 90 Вт. При этом около 20% всего тепла уходит в среду с дыханием и неощутимой перспирацией т.е. $90 \times 0.2 = 18$ Вт. Остальное тепло $90 - 18 = 72$ Вт, которое в норме в основном вырабатывается в ядре организма, уходит из ядра в кожу и оттуда в среду. Конвективный теплоперенос в организме из ядра в кожу можно представить в виде следующего процесса: теплая артериальная кровь с температурой, приблизительно равной температуре ядра, поступает в кожу и охлаждается до определенного уровня и с «холодной» венозной кровью возвращается в ядро организма. Если учесть, что температура венозной крови, втекающей в ядро организма из кожи, в норме не отличается от температуры тканей ядра больше чем на 0.2°C (из экспериментальных данных Е.В. Хоревой [17, 18]), то количество тепла переносимое кровью из ядра в кожу как следует из расчетов будет составлять 6 Вт.

Таким образом, путем конвекции из ядра в кожу уходит всего около 6 Вт, путем кондукции из ядра в кожу уходит остальное тепло $72 - 6 = 66$ Вт. Т.е. в процентном отношении количество тепла переносимое кровью из ядра в кожу, составит не больше 10%, а количество тепла, переносимое кондуктивно, составляет 90% от общего количества тепла, вырабатываемое организмом.

Более того, в оболочке тела в архитектонике кровеносного русла существует особенность, которая тоже ограничивает конвективный теплоперенос. Нами был проведен тщательный анализ переноса тепла кровью в различных сосудах. Как показывают наши исследования, в различных сосудах перенос тепла кровью происходит различным образом. Активными теплообменниками являются в основном сосуды радиусом от 300 до 50 мкм. Кровь, проходя по эти сосудам, активно отдает тепло в окружающую их ткань. Сосуды радиусом большие, чем 300 мкм играют в основном роль теплопереносчиков. Кровь, проходя по таким большим сосудам, почти не остывает и передает все тепло в последующие сосудистые генерации, т.е. выполняет функцию переноса. В тоже время в небольших сосудах радиусом меньше чем 50 мкм температура крови сравнивается с температурой окружающей их ткани. Поэтому малые сосуды выпадают из теплообмена. Очень важное свойство теплопереноса в различных сосудах заключается в изменении теплообмена между кровью в различных сосудах от величины скорости кровотока. При увеличении скорости кровотока и малые сосуды становятся теплообменниками, и наоборот, при уменьшении скорости кровотока из теплообмена выпадают и более крупные сосуды.

Архитектоника кровяного русла достаточно хорошо изучена, благодаря легкому доступу к нему. На рисунке представлено сосудистое русло кожи с характерными особенностями, главной особенностью сосудистого русла является то, что при приближении к поверхности кожи залегают все более мелкие сосуды, которые, в конце концов, переходят в петлевые капилляры (рис. 5).

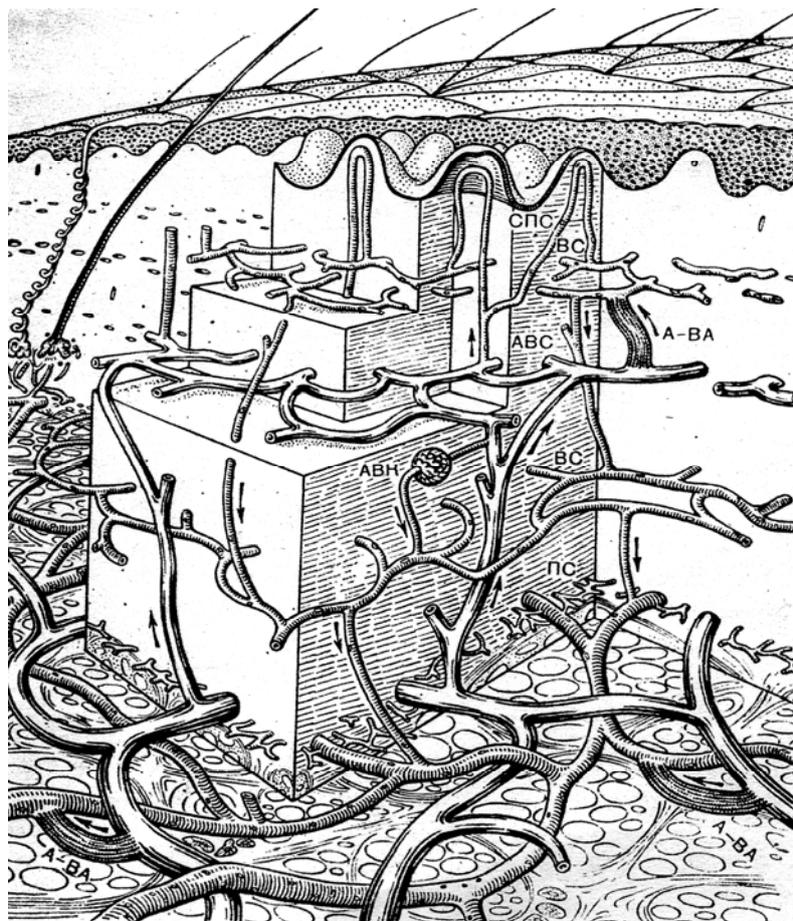


Рис. 5. Структура сосудистого русла кожи по Джонсон [5]

Здесь наглядно видна эта закономерность. Чем ближе к поверхности кожи залегают и артериальные и венозные сосуды, тем они становятся все меньше и верхних слоях кожи переходят в папиллярные капилляры. Причем радиусы этих сосудов определенных слоев кожи не превышают 50 мкм. В соответствии с ранее приведенными данными, температура крови в этих сосудах равна температуре окружающей ткани. Возникает такая ситуация, когда в определенный объем ткани, где залегают такие сосуды, сколько тепла будет входить с артериальной кровью, столько тепла будет уходить из этого объема ткани вместе с венозной кровью. Поэтому, несмотря на кровоток, перенос тепла кровью будет отсутствовать.

Таким образом, ткани гомойотермного организма можно разделить на две области. Это ткани ядра и ткани оболочки организма, причем в норме объем тканей оболочки составляет половину объема тканей ядра. Главное отличие этих областей организма заключается в способе проводимости тепла в них. Надо сказать, что о таком разделении тканей организма на ядро и оболочку, говорил еще Иван Петрович Павлов [11, 12]. И тогда было сказано им, что не может ни быть физиологического различия между тканями ядра и оболочки, несмотря на их физиологическое сходство. И вот теперь об этом разделении можно сказать определенно, что это различие заключается в способе проведения тепла в тканях ядра и оболочки.

Надо сказать, что разделение организма на две области - ядро, где существует конвективный теплоперенос, и оболочка, где действует кондуктивный теплоперенос, является ключом к пониманию терморегуляции самого организма. Дело в том, что ядро и оболочка являются функциональными понятиями. Размеры ядра и оболочки способны изменяться. При увеличении температуры среды размеры ядра увеличиваются за счет объема оболочки, и наоборот. При этом часть тепла из ядра переходит в оболочку, что позволяет до определенного уровня поддерживать температуру тканей ядра на постоянном уровне. Если происходит уменьшение температуры среды, то размеры ядра способны уменьшаться, а объем оболочки увеличивается. В результате тепло сосредотачивается в меньшем объеме, что позволяет поддерживать организму на постоянном уровне.

Литература

1. Александров В.Я. Клетки, макромолекулы и температура. Л., 1975. 329 с.
2. Апчел В.Я. Физиология человека и животных. Академия, 2013. 448 с.
3. Березовский В.А., Колотилов Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека. Справочник. Киев: Наукова думка, 1990. 223 с.
4. Брин В.Б. Физиология человека. Учебное пособие. СПб, Лань. 2016, 608 с.
5. Исаченко В.П., Осипова В.А., Сукомел А.С. Теплопередача. Москва: Энергоиздат, 1981. 417 с.
6. Иванов К.П. Энергетика внутренних органов (доля участия в общей энергетике различных внутренних органов) // Успехи физиологических наук. 2009. Т. 440, № 3, С. 54–67.
7. Любимова З.В. Возрастная анатомия и физиология. 2-х т. 2016, 447 с.
8. Косицкий Г.И. Физиология человека. Учебник для вузов. 2015. 544 с.
9. Минут-Сорохтина О.П. О роли поверхностных и глубоких холодовых рецепторов оболочки в реакции терморегуляции // Физиол. журн. СССР им. Сеченова. 1987. Т. 73, №2. С. 290–293.
10. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. 1951. Т. 2, кн. 1. С. 128.
11. Павлов И.П. Полное собрание трудов. М.-Л., 1949. Т.3. С. 103–104.
12. Петрищев Н.Н. Кровоснабжение кожи. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Л., 1984. С. 533–546.
13. Румянцев Г.В. Изменение температуры теплофизической модели тела крысы при кратковременном отклонении окружающей температуры // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85, №5. С. 696–700.
14. Румянцев Г.В. Распределение температур и температурных градиентов в теплофизической модели тела кролика при внутренних и внешних температурных возмущениях // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 75, № 4. С. 596–598.
15. Слоним А.Д. Частная экологическая физиология млекопитающих. М.-Л., 1962. 496 с.
16. Хорева Е.В. Теплоперенос в задней полой вене и брюшной аорте кролика // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1991. Т.77, №2. С. 106–110.
17. Хорева Е.В., Дымникова Л.П. Температурные различия между артериальной и венозной кровью в магистральных сосудах кролика // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1989. Т.75, №8. С. 1154–1145.
18. Хочачка П.В., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. М., 1977. 388 с.
19. Хочачка П.В., Сомеро Дж. Н. Стратегия биохимической адаптации. М., 1977. 398 с.
20. Хадарцев А.А., Лучаков Ю.И., Шабанов П.Д., Несмеянов А.А. Влияние соотношения размеров ядра и оболочки на тепловой гомеостазис некоторых животных // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. Публикация 2-20. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4785.pdf> (дата обращения 30.04.2014).
21. Штрауб Ф.Б. Биохимия. Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1965. 400 с.
22. Berne R.M., Levey M.N. Physiology of cardiovascular system // Clinical and Fundamental Physiology. 2004. Section VII. № 1. P. 513–701.
23. Lichtenbelt W.D.M., Schranwen P., Kerckhove S.D., Westerterp – Plantenga M.S. Individual variation in body temperature and energy expenditure in response to mild cold // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002. V. 285, № 5. P. E1077–E1083.
24. Lichtenbelt W.D.M., Frijns A.J.H., Fiala D., Javssen A.M.J., Steenhoven A.A. Effect of individual characteristics on mathematical model of human thermoregulation // J Thermal Biology. 2004. V. 29, P. 577–581.
25. Lichtenbelt W.D.M., Frijns A.J.H., Ooijen M.J., Fiala D., Kester A.M., Steenhoven A.A. Validation of an individualised model of human Thermoregulation for predicting responses to cold air // J of Biometeorology. 2007. V 51, № 3. P. 169–179.
26. Werner J. Biophysics of heat exchange between body and environment. In: Physiology and Pathophysiology of Temperature Regulation, edited by Blatteis C.M. Farrer Road. Singapore: World Scientific, 1998. P. 25–45.

References

1. Aleksandrov VYa. Kletki, makromolekuly i temperature [Cells, macromolecules and temperature.]. Leningrad; 1975. Russian.
2. Apchel VYa. Fiziologiya cheloveka i zhivotnykh [human and animal Physiology.]. Akademiya; 2013. Russian.
3. Berezovskiy VA, Kolotilov NN. Biofizicheskie kharakteristiki tkaney cheloveka [Biophysical characteristics of human tissue. Reference.]. Spravochnik. Kiev: Naukova dumka; 1990. Russian.
4. Brin VB. Fiziologiya cheloveka. Uchebnoe posobie [human Physiology.]. Sankt-Peterburg: Lan', 2016. Russian.

5. Isachenko VP, Osipova VA, Sukomel AS. Teploperedacha [Heat Transfer.]. Moscow: Energoizdat; 1981. Russian.
6. Ivanov KP. Energetika vnutrennikh organov (dolya uchastiya v obshchey energetiki razlichnykh vnutrennikh organov) [Energetics of internal organs (share in total energy of various internal organs)]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2009;440(3):54-67. Russian.
7. Lyubimova ZV. Vozrastnaya anatomiya i fiziologiya [anatomy and physiology.]. 2-kh t. 2016. Russian.
8. Kositskiy GI. Fiziologiya cheloveka [human Physiology. Textbook for high schools.]. Uchebnik dlya vuzov; 2015. Russian.
9. Minut-Sorokhtina OP. O roli poverkhnostnykh i glubokikh kholodovykh retseptorov obolochki v reaktsiyakh termoregulyatsii [the role of surface and deep cold receptors of the shell in thermoregulation reactions]. Fiziol. zhurn. SSSR im. Sechenova. 1987;73(2):290-3. Russian.
10. Pavlov IP. Polnoe sobranie sochineniy [Complete works]. 1951. Russian.
11. Pavlov IP. Polnoe sobranie trudov [Complete collected works.]. Moscow-Leningrad; 1949. T.3. Russian.
12. Petrishchev NN. Krovosnabzhenie kozhi. Fiziologiya krovoobrashcheniya [The blood supply of the skin. Physiology of circulation.]. Fiziologiya sosudistoy sistemy. Leningrad; 1984. Russian.
13. Rumyantsev GV. Izmenenie temperatury teplofizicheskoy modeli tela krysy pri kratkovre-mennom otklonenii okruzhayushchey temperatury [temperature variation of the thermophysical model of the body of a rat]. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova. 1999;85(5):696-700. Russian.
14. Rumyantsev GV. Raspredelenie temperatur i temperaturnykh gradientov v teplofizicheskoy modeli tela krolika pri vnutrennikh i vneshnikh temperaturnykh vozmushcheniyakh [Distribution of temperature and temperature gradients in the thermal model of the body of the rabbit with internal and external temperature disturbances]. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova. 2002;75(4):596-8. Russian.
15. Slonim AD. Chastnaya ekologicheskaya fiziologiya mlekopitayushchikh [Private ecological physiology of mammals]. Moscow-Leningrad; 1962. Russian.
16. Khoreva EV. Teploperenos v zadney poloy vene i bryushnoy aorte krolika [heat transfer in the posterior Vena cava and abdominal aorta of the rabbit]. Fiziol. zhurn. SSSR im I.M. Sechenova. 1991;77(2):106-10. Russian.
17. Khoreva EV, Dymnikova LP. Temperaturnye razlichiya mezhdunarterial'noy i venoznoy krov'yu v magistral'nykh sosudakh krolika [Temperature differences between arterial and venous blood in the great vessels of the rabbit]. Fiziol. zhurn. SSSR im I.M. Sechenova. 1989;75(8):1154-45. Russian.
18. Khochachka PV, Somero Dzh. Biokhimicheskaya adaptatsiya [Biochemical adaptation]. Moscow; 1977. Russian.
19. Khochachka PV, Somero DzhN. Strategiya biokhimicheskoy adaptatsii [The strategy of biochemical adaptation]. Moscow; 1977. Russian.
20. Khadartsev AA, Luchakov YI, Shabanov PD, Nesmeyanov AA. Vliyanie sootnosheniya razmerov yadra i obolochki na teplovoy gomeostazis nekotorykh zhivotnykh [Influence of the ratio of the size-ing core and shell on the thermal homeostasis of some animals]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2014 [cited 2014 Apr 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4785.pdf>.
21. Shtraub FB. Biokhimiya [Biochemistry.]. Budapesht: Izd-vo AN Vengrii; 1965. Russian.
22. Berne RM, Levey MN. Physiology of cardiovascular system. Clinical and Fundamental Physiology. 2004;1:513-701.
23. Lichtenbelt WDM, Schranwen P, Kerckhove SD, Westerterp–Plantenga MS. Individual variation in-body temperature and energy expenditure in response to mild cold. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;285(5):1077-83.
24. Lichtenbelt WDM, Frijns AJH, Fiala D, Javssen AMJ, Steenhoven AA. Effect of individual characteristics on mathematical model of human thermoregulation. J Thermal Biology. 2004;29:577-81.
25. Lichtenbelt WDM, Frijns AJH, Ooijen MJ, Fiala D, Kester AM, Steenhoven AA. Validation of an individualised model of human Thermoregulation for predicting responses to cold air. J of Biometeorology. 2007;51(3):169-79.
26. Werner J. Biophysics of heat exchange between body and environment. In: Physiology and Pathophysiology of Temperature Regulation, edited by Blatteis C.M. Farrer Road. Singapore: World Scientific; 1998.

Библиографическая ссылка:

Луцаков Ю.И., Арокина Н.К., Несмеянов А.А. Конвективный и кондуктивный теплоперенос в различных областях организма // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/1-3.pdf> (дата обращения: 22.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15958.

УДК: 612.821

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТОЧНОСТИ ПЕРЕРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ

П.А. ПРОДИУС

*ГБОУ ВПО “Нижегородская государственная медицинская академия” Минздрава России,
площадь Минина и Пожарского, дом 10/1, Н. Новгород, 603005, Россия*

Аннотация. Изучались нейрофизиологические особенности точности переработки информации в более легком и трудном задании в парадигме *oddboll*. Испытуемые были предварительно разделены на более и менее точных с помощью теста Когана. Целью исследования было изучение нейрофизиологических различий связанных с событием потенциалов между точными и неточными испытуемыми. Основным условием выявления нейрофизиологических маркеров точности переработки информации было использование разных сенсорных модальностей и несовпадающих умственных операций для нивелирования второстепенных факторов корковой регуляции. В тесте Когана происходил зрительный поиск наиболее похожего на образец рисунка. В испытании со слуховой парадигмой *oddboll* предлагалось нажимать на кнопку (различение) при появлении более редкого значимого тона. Выполнение задания происходило с одновременной регистрацией ЭЭГ. Проводили статистический анализ средних амплитуд связанных с событием потенциалов в течение 500 мс после предъявления значимого тона. При сравнении связанных с событием потенциалов у точных и неточных испытуемых в трудном задании обнаружены амплитудные различия для более поздних этапов обработки информации. Обсуждается возможная роль внутренней речи, осознанности (*awareness*), внимательности (*mindfulness*) и контроля поведения, в обеспечении более точной обработки информации.

Ключевые слова: связанные с событиями потенциалы, точность и трудность переработки информации, регуляция умственной деятельности, *odd boll* парадигма.

NEUROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF PRECISION OF INFORMATION PROCESSING

P.A. PRODIUS

*Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia,
Minin and Pozharsky Square, 10/1, N. Novgorod, Russia, 603005.*

Abstract. We investigated the neurophysiological features of the process in the easier and more difficult task in the *oddboll* paradigm. The subjects were previously divided into more or less accurate ones using the Kogan test. The purpose of the study was to study the neurophysiological differences of event-related potentials (ERP) between the accurate and inaccurate subjects. The main condition for identifying of neurophysiological markers of information processing accuracy was the use of different sensory modalities and non-coincidental mental operations for leveling of secondary factors of the cortical regulation. In the Kogan test there was a visual search of the picture which was the most similar to the sample. In the *oddboll* auditory paradigm test there was suggested to press the button (discrimination) at the appearance of the rarer significant tone. The task was carried out with the simultaneous registration of the EEG. A statistical analysis of the ERP average amplitudes was performed within 500 ms after the significant tone presentation. The comparison the ERP in accurate and inaccurate subjects in the difficult task allows to observe the amplitude differences for later stages of information processing. The author discusses a possible role of the behavior control, internal speech, awareness and mindfulness in providing of more accurate information processing.

Key words: event-related potentials, accuracy and difficulty of processing information, regulation of mental activity, *odd boll* paradigm.

Введение. Мозг современного человека перерабатывает растущий приток информации. Все большую роль в социальной адаптации играет умственная деятельность. Для описания ментальной активности используют различные характеристики поведения и нейрофизиологические параметры работы мозга. К объективным поведенческим характеристикам можно отнести время реакции, скорость переработки информации, ошибки. К субъективным – трудность, интерес и новизну. Нейрофизиологические методы могут описывать электрическую активность, изменение кровотока и потребления глюкозы структур мозга, развитие утомления во время умственной деятельности.

В настоящее время сложилась определенная картина относительно материального субстрата ментальной активности. Умственная деятельность человека главным образом обеспечивается дорсолатеральным фронтальным неокортексом, речевыми центрами Брока и Вернике и участками соматосенсор-

ной и зрительной ассоциативной коры. Согласно модели париетально-фронтальной интеграции, ключевым условием обеспечения когнитивной деятельности является взаимодействие перечисленных выше структур [15]. Для изучения электрической активности структур мозга во время умственной деятельности применяется метод *вызванных потенциалов* (ВП). В случае регистрации вызванной активности мозга на подачу стимулов определенной модальности (например вспышки света) над корой регистрируются ранние или сенсорные компоненты (экзогенные). Если определенным стимулам придается целевое значение, то в вызванной активности появляются еще и более поздние когнитивные компоненты (эндогенные) ВП. Такой вид вызванной активности получил название *связанных с событием потенциалов* (ССП).

К наиболее изученным поздним компонентам SSP можно отнести положительную волну с пиковой латентностью 280-350 мс (*P300*) [3]. Для надежного выявления *P300* проводят регистрацию, чередуя два тона (например 1000 и 2000 Гц), согласно *oddball* парадигме [38]. При появлении редкого (целевого) стимула просят нажать кнопку, частый стимул (нецелевой) игнорируется испытуемым. При интерпретации используют форму SSP, пиковую латентность и амплитуду компонентов. Латентный период SSP связывают со временем, необходимым на обработку информации об объекте [35]. Например, для *P300* обнаружена обратная связь между продолжительностью латентного периода *P300* и академической успеваемостью студентов [36], общим уровнем интеллекта [12, 16], уровнем произвольного внимания [21] и рабочей памятью [42]. Амплитуда этого компонента SSP также является нейрофизиологическим коррелятом умственных способностей. Обнаружена положительная связь с уровнем умственных способностей [33].

На сегодняшний день выявлена связь компонентов *MMN, P160, N200, P300, N400, LPT* с различными психическими процессами, относящимися к познавательной деятельности [9, 11, 17, 25, 39]. Эти данные уточняют общую нейрофизиологическую картину о пространственно-временных особенностях процессов восприятия, внимания, памяти, мыслительных операций, но не отвечают на вопрос, как осуществляется регуляция познавательных процессов. Высокий уровень отдельных психических функций не гарантирует значительной эффективности в умственной деятельности. Так, у людей с отличной долговременной памятью может быть низкая академическая успеваемость, а испытуемые с хорошей устойчивостью внимания при выполнении теста с релевантными и нерелевантными стимулами могут сделать много ошибок. В научной литературе можно встретить описание ряда функций и процессов, которые можно отнести к более высоким системным уровням управления познавательной деятельности, такие как контроль поведения [2], внутреннюю речь [7], осознанность и внимательность [44]. Нейрофизиологические механизмы этих функций и процессов пока недостаточно изучены. В большей степени нейрофизиологические исследования посвящены изучению контроля поведения с использованием парадигмы *go/nogo* [28].

К методическим трудностям изучения регуляции когнитивной сферы человека относится необходимость учета большого числа факторов, таких как целенаправленный характер, сенсорные процессы, внимание, память, эмоциональная и волевая сферы, устная и письменная речь. При исследовании нейрофизиологических коррелятов переработки информации более ранние компоненты (такие как *M100* и *P160*) принято соотносить преимущественно с сенсорными, а более поздние (такие как *N200, P300, N400*) с когнитивными процессами. При анализе поздних компонентов ВП не следует забывать о том, что кроме когнитивных процессов преимущественного коркового происхождения (категоризация, память, внимание, принятие решения), присутствуют также тонические компоненты неспецифической активации мозга, наиболее выраженные в области вертекса [5]. К особенностям произвольной регуляции когнитивных процессов у взрослых людей следует отнести их целенаправленный характер, являющийся результатом деятельности передних отделов коры и особенностью протекания мыслительных процессов в речевой форме, определяемых функционированием центров устной и письменной речи в левом полушарии. Некоторые компоненты ВП выражены лишь при достаточной сложности и определенном уровне информационной нагрузки [6], поэтому желательно проводить испытание с разными по трудности заданиями.

Цель исследования – выяснить, какие этапы переработки информации являются определяющими для более эффективной умственной деятельности. Для этого мы нивелировали влияние модально специфических и неспецифических процессов обработки сенсорной информации, а также уменьшили роль вербальных центров и специфичность конкретных мыслительных операций. В результате сравнения SSP групп, отличающихся точностью обработки, мы ожидали увидеть особенности регуляции когнитивной деятельности.

Материалы и методы исследования. Для того, чтобы исключить из анализа влияние модально-специфичных сенсорных механизмов на когнитивную деятельность из анализа, сначала разделили группы на точную (0-4 ошибки) и неточную (5-9 ошибок) с помощью теста Когана [23]. В этом испытании ведущей сенсорной системой является зрительный анализатор. Затем регистрировали SSP на слуховые сигналы. Так, как в тесте Когана нужно найти наиболее похожий рисунок (обобщение), а во время регистрации SSP нужно отличить тоны (дискриминация), мы смогли уменьшить влияние специфичности умственной операции на характер вызванной активности мозга.

В нашем исследовании мы использовали два типа задания. Первое задание легкое – *oddball* с простой дифференцировкой (тоны 1000 и 2000 Гц) в нем участвовало 20 испытуемых, второе более трудное

(тоны 1400 и 1600 Гц) выполняли 30 (15 точных и 15 неточных). В обоих случаях на редкий сигнал нужно было нажать кнопку. Для простой дифференцировки отличались также громкость (60 и 80 дБ), длительность тона (50 и 100 мс) и вероятность предъявления (80 и 20%). Для трудной дифференцировки кроме высоты тона отличалась еще вероятность предъявления (70 и 30%). Перед испытанием испытуемому трижды предлагалось прослушать значимый (более высокий) и незначимый (более низкий) тон.

Регистрация ЭЭГ проводилась в четырех равноудаленных от вертекса отведениях (*Fz, C3, C4, Pz*). Во первых, такая схема регистрации связана с намерением уменьшить влияние так называемой неспецифической обработки информации, максимально выраженной в *Cz*. Во вторых, данный монтаж позволит увидеть топологические особенности ССП передней и задней ассоциативных систем (*Fz* и *Pz*), а также областей с преимущественно сукцессивной (левая гемисфера-*C3*) и симультанной обработкой информации (правая гемисфера-*C4*). Регистрацию ССП проводили с помощью электроэнцефалографа Нейрон-Спектр-4ВПМ и программы Нейро-МВП.Net с частотой дискретизации 1000 гц. Во время регистрации испытуемый находился в частично затемненной и звукоизолированной комнате в положении полулежача.

Для сравнительного анализа брали усредненные программой Нейро-МВП.Net кривые, зарегистрированные для значимых стимулов длительностью 500 мс. Достоверность различий средних значений амплитуды ССП и коррекцию на множественное сравнение осуществляли с помощью непараметрического кластерного анализа [27], реализованного в модуле *NME* для *Python* [19, 20, 23]. Сравнивая ССП двух групп, мы рассчитывали выявить различия в когнитивной регуляции у групп, отличающихся точностью переработки информации.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных проводили в три этапа. На первом этапе осуществляли визуальное сравнение полученных кривых между собой и их сопоставление с типичными кривыми ССП [3, 35]. Следующий шаг – выделение статистически значимых интервалов между группами. Далее для полученных интервалов проводили коррекцию для множественных сравнений. Задание с легкой дифференцировкой. На рис. 1 представлены кривые, построенные по средним значениям связанных с событием потенциалов, которые, согласно инструкции, были значимыми. Усреднение вызванной активности мозга проведено на отрезке от начала предъявления значимого стимула в течении 500 мс. Визуальное сравнение кривых проводили сначала для более раннего периода. Этот отрезок ССП в значительной степени аналогичен кривым, усредненным для незначимого стимула, называемый *V*-волной (*P60, M100, P160*). Этот период принято связывать с сенсорной обработкой внешних раздражителей. Негативная волна *M100* в группе неточных представляет собой пик привычной синусоидальной формы (*Fz, C4, Pz*). В отведении *C3* эта волна имеет форму плато. Во всех отведениях начальный отрезок ВП хорошо отличим от более поздних компонентов – *N200, P300*. Поздние компоненты ССП определяют когнитивный этап обработки информации. Таким образом наиболее типичный вид ССП на значимый стимул наблюдаем в неточной группе. ССП в точной группе имеют отличия от типичных кривых. Первое отличие – не виден ранний позитивный компонент *P160* (рис. 1). Второй особенностью является редуцированная волна *N200*. Границу между ранними и поздними компонентами (*P160/N200*) можно определить только в центрально-теменном отведении. На остальных кривых на позитивный компонент *P160* накладывается негативная волна *MMN* [31]. С помощью поточечного анализа удалось выделить для этого задания интервалы с достоверными различиями между группами для трех отведений (табл.1). Все обнаруженные отличия относятся к позитивной волне *P300*. После поправки на множественные сравнения достоверно различающихся интервалов между группами не обнаружили.

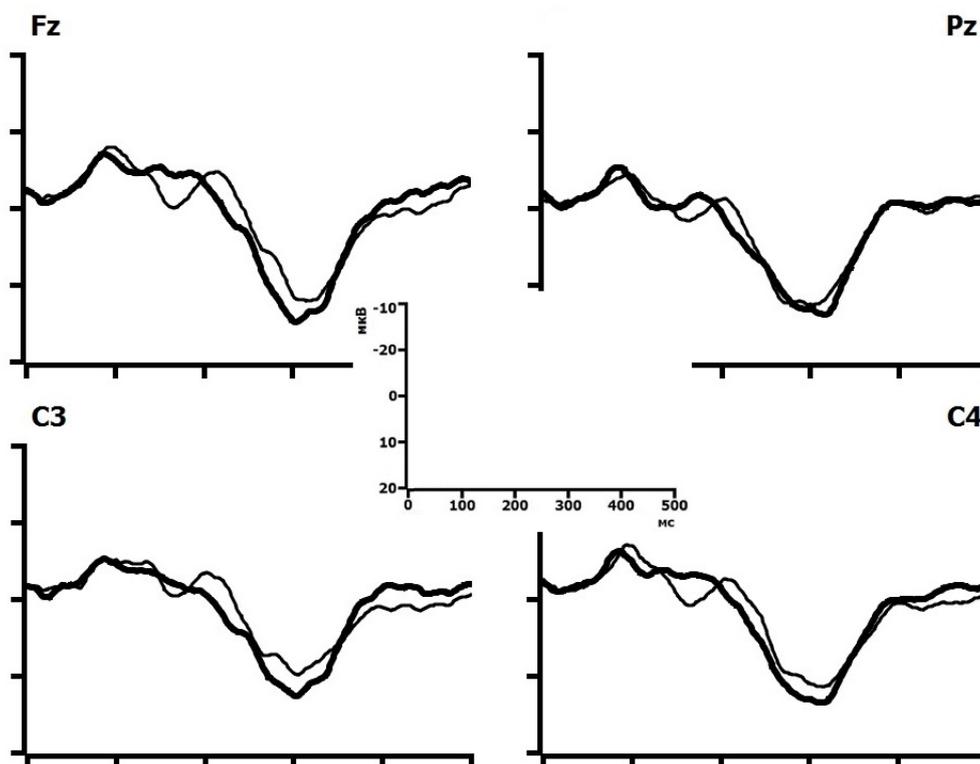


Рис. 1. Кривые ССП на значимый стимул в задании с легкой дифференцировкой.
 Толстая линия ССП – точной группы, тонкая линия – неточной

Задание с трудной дифференцировкой. В обеих группах ранние компоненты ССП хорошо отличимы от поздних. В задних отделах ССП более сглажены, чем в передних. Известно, что увеличение трудности задания в дискриминационных тестах уменьшает амплитуду $P300$ [24]. В нашем исследовании в обеих группах наблюдали значительное снижение амплитуды $P300$. Амплитуда положительной волны $P300$ уменьшилась в среднем для всех отведений в 2,5 раза для точных и 2,6 раза для неточных по сравнению с легким заданием. Кроме того, выделили несколько интервалов для ранних и особенно для поздних компонентов ССП с достоверными различиями в диапазоне от 27 до 460 мс (табл.1). Обнаруженные отличия относятся к позитивной к позитивной волне $P50$, $P300$ и негативной волне $N100$ и $N300$. Для более поздних компонентов, таких как $P300$ различия найдены в Fz и $C3$, для $N300$ они обнаружены во всех 4 отведениях (табл.1). После поправки на множественные сравнения интервалов ССП достоверные различия между группами остались только для интервала 402-449 мс (негативная волна $N300$) в правом центральном отведении ($p < 0,0384$). Таким образом, в более трудном задании амплитудные различия связанные с точностью переработки информации, для поздних компонентов ССП стали более выражены. Далее попробуем интерпретировать амплитудные различия для поздних компонентов ССП.

Связь $P300$ с когнитивными функциями и регуляцией умственной деятельности. Когнитивная обработка физических характеристик объектов происходит при участии $P300$ [11]. Кроме того амплитуда волны $P300$ коррелирует с объемом оперативной памяти в задании $N-back$ [42]. При этом амплитуда волны $P300$ для значимого стимула в $oddball$ парадигме максимальна в теменных отведениях. То есть можно говорить о лобно-теменном градиенте волны $P300$, называемом также волной $P3b$. В нашем исследовании для трудного задания этот градиент наблюдался в неточной группе ($Pz/Fz - 1,63$; $Pz/C3 - 1,40$; $Pz/C4 - 1,32$) отсутствовал в точной группе (0,97; 0,97; 1,06 соответственно). Мы предполагаем, что более высокая амплитуда $P300$ в лобно-центральных отведениях у точных испытуемых может быть связана с $no-go$ компонентом ССП, который обычно регистрируют в парадигме $go/nogo$ с максимумом в лобно-центральных отведениях [28]. Этот компонент относят к контролю поведения, его связывают с мониторингом конфликта, возникающим при предъявлении нерелевантных стимулов. В группах с синдромом дефицита внимания и у более импульсивных лиц наблюдают более низкую амплитуду лобно-центрального $P300$ [26, 33, 34]. Поведение таких лиц связано с более высоким количеством ошибок во время выполнения когнитивных задач. В нашем исследовании более выраженная амплитуда $P300$ может быть связана с усилением бдительности и снижении импульсивности у точных испытуемых.

Связь поздних негативных компонентов ($N300$, $N400$) с когнитивными функциями и регуляцией умственной деятельности. К наиболее изученным поздним негативным компонентам можно отнести нега-

тивную волну N400, которую связывают с семантической и лингвистической обработкой информации [25], в нейролингвистических пробах увеличение амплитуды N400 растет со сложностью лексико-семантической интеграции [41]. В нашем испытании были использованы стимулы, которые нельзя отнести к вербальным. В некоторых исследованиях поздние компоненты ССП связывают с ментальной репрезентацией, причем волну N300 соотносят с активацией ментальной репрезентации невербальных стимулов, а N400 вербальных [43]. Есть данные о том, что N400 увеличивается при категоризации невербальных объектов в более трудных заданиях [1]. С увеличением трудности задания наблюдается усиление выраженности физиологических компонентов внутренней речи [7]. Эти данные наводят на мысль, что N300 компонент при обработке невербальных объектов может относиться к внутренней речи.

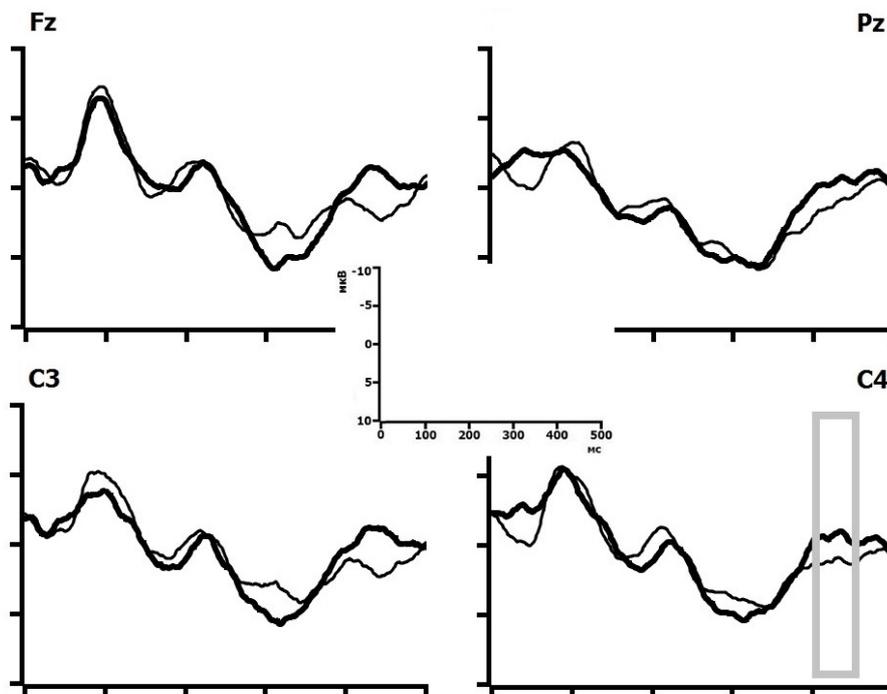


Рис. 2.А – Кривые ССП на значимые стимулы в задании с трудной дифференцировкой. Временной интервал ССП со статистически достоверными отличиями ($p < 0,05$) между точными и неточными группами с поправкой на множественное сравнение выделен серой рамкой

Речь, как фактор регуляции умственной деятельности. Речь играет важную роль в саморегуляции поведения человека, нарушение устной речи (дислексия) приводит к нарушению исполнительских функций [32]. Состояние артикуляционного аппарата влияет на параметры мозгового кровоснабжения [4]. У дислексических детей обнаружена более низкая амплитуда N450 или увеличение ее пиковой латентности при выполнении задачи решения визуальной рифмы [8], при чтении про себя правильных и неправильных окончаний предложения [13]. В *oddball* парадигме также обнаружили снижение амплитуды волны N300 у больных дислексией [29]. Учитывая выше изложенные факты и то, что в левом центральном отведении мы наблюдали тенденцию к увеличению волны N300 в точной группе, можем предположить более выраженную речевую саморегуляцию в точной группе. Ниже попробуем ответить на вопрос почему в точной группе более высокая амплитуда N300 в лобном и правом центральном отведении.

Интересные результаты получены при изучении тренировки внимательности [30]. Она уменьшает активацию и фокусирует активность мозга. В данном случае речь идет о тренировке контроля внимания, способности осознанно разделять его на сенсорные модальности и удерживать сознание в настоящем времени. У лиц с высокими баллами по шкале осознанности и внимательности обнаружили большую разницу амплитуды N400 между конгруэнтными и неконгруэнтными негативными эмоциональными словами [18]. Также интересно, что у людей со сниженным контролем эмоций (с высокими показателями по шкале психопатии *MMPI*) негативная волна N400 имеет более низкую амплитуду [14]. В нашем исследовании негативная волна N300 достоверно выше в правом центральном отведении и наблюдается тенденция к увеличению в лобном отведении у точной группы, что может интерпретироваться как большая осознанность поведения и большая произвольность в точной группе. Таким образом, поздние негативные компоненты также могут отражать процессы регуляции поведения и познавательной деятельности.

**Статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) на кривой ССП (500 мс)
 между точными и неточными группами**

Отведения	Легкая дифференцировка Интервалы кривой ССП от/до (мс)	Трудная дифференцировка Интервалы кривой ССП от/до (мс)
<i>Fz</i>	215-238	308-321; 428-444
<i>C3</i>	214-230	114-123; 302-319; 421-460
<i>C4</i>	287-299	27-57; 402-449
<i>Pz</i>		49-55; 375-388

Обычным шрифтом выделены интервалы с различиями средней амплитуды ССП без поправки, жирным с поправкой на множественное сравнение.

Закключение. Исследовано, что различие кривых ССП в группах отличающихся точностью переработки информации будут зависеть от трудности задания. В легком задании более типично выглядят ранние компоненты ССП у неточной группы. В трудном задании у точной группы в лобном и центральных отведениях наблюдалась большая амплитуда компонентов *P300* и *N300* в сравнении с неточной. Поздние негативные компоненты ССП в лобных и центральных отделах в более трудных заданиях могут отражать процессы регуляции познавательной деятельности человека.

Литература

1. Бетелева Т.Г. Изменения событийно связанных потенциалов в процессе классификации изображений // Физиология человека. 1998. Т. 24, №4. С. 64.
2. Виленская Г. А. Исполнительные функции: природа и развитие // Психологический журнал. 2016. Т. 37, № 4. С. 21–31.
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. 124 с.
4. Жулев Е.Н., Успенская О.А., Шевченко Е.А., Александров А.А. Оценка влияния стоматологического ортопедического лечения на состояние мозговой гемодинамики у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Современные технологии в медицине. 2013. Т. 5, № 1. С. 82–84.
5. Ревенок Е.В., Гнездицкий В.В., Калашникова Л.А. Различия *P300*, нейропсихологического профиля и когнитивных нарушений при деменции коркового и подкоркового типов // Физиология человека. 2001. № 3. С. 42–53.
6. Рутман Э.М. Вызванные потенциалы в психологии и в психофизиологии. Москва: Изд-во Наука, 1979. 124 с.
7. Соколов А.Н. Внутренняя речь и мышление. Москва: Изд-во ЛКИ, 2007. С. 131–165.
8. Ackeiman P.T., Dykman R.A., Oglesby D.M. Visual event-related potentials of dyslexic children to rhyming and nonrhyming stimuli // Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 1994. V. 16 P. 138–154.
9. Amenedo E., Escera C. The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioral perception // European Journal of Neuroscience. 2000. V. 12. P.2570–2574.
10. Azizian A., Freitas A.L., Watson T.D., Squires N.K. Electrophysiological correlates of categorization: *P300* amplitude as index of target similarity // Biological. 2006. V. 1 P. 278–288.
11. Bazana P.G., Stelmack R.M. Intelligence and information processing during an auditory discrimination task with backward masking: An event-related potential analysis // Journal of Personality and Social Psychology. 2002. V.83 P. 998–1008.
12. Beauchamp C.M., Stelmack R.M. The chronometry of mental ability: an event-related potential analysis of an auditory oddball discrimination task // Intelligence. 2006. V.34 P. 571–586.
13. Brandeis D.L., Vitacco. D., Steinhjansen H.C. Mapping brain electric micro-states in dyslexic children during reading // Acta Paedopsychiatrica. 1994. V.56. P. 239–247.
14. Campanella S., Vanhooland M.E., Philippot P. Emotional deficit in subjects with psychopathic tendencies as assessed by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2: an event-related potentials study // Neuroscience Letters. 2005. V. 373 P. 26–31.
15. Colom R., Richard J. Haier , Kevin Head , Juan Álvarez-Linera , María Ángeles Quiroga , Pei Chun Shih , Rex E. Jung . Gray matter correlates of fluid, crystallized, and spatial intelligence: Testing the P-FIT model // Intelligence. 2009. V. 37 P. 124–135.
16. De Pascalis V., Varriale V., Matteoli A., Intelligence and *P3* components of the event-related potential elicited during an auditory discrimination task with masking // Intelligence. 2008. V. 36 P. 35–47.

17. Donchin E., Coles M. Is the P300 component a manifestation of context updating? // Behavioral and Brain Sciences. 1988. V. 11 P. 357–379.
18. Dorjee D., Niall L., Darrall-Rew J., Thierry G. Dispositional mindfulness and semantic integration of emotional words: Evidence from event-related brain potentials. // Neuroscience Research. 2015. V. 97 P. 45–51.
19. Gramfort A., Luessi M., Larson E., Engemann D., Strohmeier D., Brodbeck C., Parkkonen L., Hämäläinen M. MNE software for processing MEG and EEG data // NeuroImage. 2014. V. 86 P. 446–460.
20. Gramfort A., Luessi M., Larson E., Engemann D., Strohmeier D., Brodbeck C., Goj, Jas M., Brooks T., Parkkonen L., Hämäläinen M. MEG and EEG data analysis with MNE-Python // Frontiers in Neuroscience. 2013. V. 7.
21. Hillyard S.A., Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing // Annual Review of Psychology. 1983. V. 34 P. 33–61.
22. URL: <https://www.nmr.mgh.harvard.edu/mne/stable/index.html>
23. Kagan J. Reflection-impulsivity: The generality and dynamics of conceptual tempo // Abnormal. Psychology/ 1966. V. 71. P. 17–24.
24. Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity // Psychophysiology/ 2001. V. 38 P. 557–577.
25. Kutas M., Federmeier K. D. Thirty Years and Counting: Finding Meaning in the N400 Component of the Event-Related Brain Potential (ERP) // Annual Review of Psychology. 2011. V. 62 P. 621–647.
26. Lazzaro I., Anderson J., Gordon E., Clarke S., Leong J., Meares R. Single trial variability within the P300 (250-500 ms) processing window in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder // Psychiatry Research. 1997. V. 73 P. 91–101.
27. Maris E., Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data // Journal of Neuroscience Methods. 2007. V. 164 P. 177–190.
28. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // Annu Rev Neurosci. - 2001. P. 167–202.
29. Mirsky A. F. Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention // Environmental Health Perspectives. 1987. V. 74. P. 191–199.
30. Moore A., Gruber T., Deroose J., Malinowski P. Regular, brief mindfulness meditation practice improves electrophysiological markers of attentional control // Front Hum. Neurosci. 2012. №6. P. 18. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00018.
31. Naatanen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review // Clinical Neurophysiology 2007. V. 118. P. 2544–2590.
32. Reiter A., Tucha O., Lange K. W. Executive functions in children with dyslexia // Dyslexia. 2005. V. 11. P. 116–131.
33. Russo P. M., De Pascalis V., Varriale V., Barratt E. S. Impulsivity, intelligence and P300 wave: an empirical study // International Journal of Psychophysiology. 2008. V. 69. P. 112–118.
34. Ruchsnow M., Groen C., Kiefer M., Hermle L., Spitzer M., Falkenstein M. (2008). Impulsiveness and ERP components in a Go/Nogo task // Journal of Neural Transmission V. 2008. V. 115 P. 909–915.
35. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // Clinical Neurophysiology 2007. V. 118 P. 2128–2148.
36. Polich J., Martin S. P300, cognitive capability, and personality: A correlational study of university undergraduates // Personal. Individ. Differ. 1992. V.13 P. 533–543.
37. Russo P.M., De Pascalis V., Varriale V., Barratt E. S. Impulsivity, intelligence and P300 wave: An empirical study // International Journal of Psychophysiology. 2008. V.69 P. 112–118
38. Squires N.K., Squires K.C., Hillyard S.A. Two varieties of long latency positive wave evoked by unpredictable auditory stimuli in man // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1975. V. 38 P. 387–401.
39. Stelmack R.M., Houlihan M. Intelligence, learning disabilities, and event-related potentials // Developmental Neuropsychology. 1995 V. 11 P. 445–465.
40. Tremblay K. L., Kraus N. Auditory Training Induces Asymmetrical Changes in Cortical Neural Activity // Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2002. V.45 P. 564–572.
41. Van Petten C., Luka B. J. Neural localization of semantic context effects in electromagnetic and hemodynamic studies // Brain and Language 2006. V. 97 P. 279–293.
42. Watter S. Geffen G. M., Geffen L. B. The w-back as a dual-task: P300 morphology under divided attention // Psychophysiology 2001. V.3 P. 998–1003.
43. West W. Caroline; Holcomb, Phillip J. Event-related potentials during discourse-level semantic integration of complex pictures // Cognitive Brain Research. 2002 V. 13 P. 363–375.
44. Zei-dan F.F., Johnson S.K., Diamond B.J. Mindfulness meditation improves cognition: Evidence of brief mental training // Consciousness and Cognition. 2010. Vol. 19. P. 597–605.

References

1. Beteleva TG. *Izmeneniya sobytiyno svyazannykh potentsialov v protsesse klassifikatsii izobrazheniy* [Changes of event related potentials in the process of image classification]. *Fiziologiya cheloveka*. 1998;24(4):64. Russian.
2. Vilenskaya GA. *Ispolnitel'nye funktsii: priroda i razvitiye* [Executive function: the nature and development]. *Psikhologicheskiy zhurnal*. 2016;37(4):21-31. Russian.
3. Gnezditskiy VV. *Vyzvannye potentsialy mozga v klinicheskoy praktike* [evoked potentials in clinical practice.]. Taganrog: Izd-vo TRTU; 1997. Russian.
4. Zhulev EN, Uspenskaya OA, Shevchenko EA, Aleksandrov AA. *Otsenka vliyaniya stomatologicheskogo ortopedicheskogo lecheniya na sostoyanie mozgovoy gemodinamiki u bol'nykh s distsirkulyatornoy entsefalopatiy* [evaluation of the effect of stomatologic-ray orthopedic treatment on the cerebral hemodynamics in patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2013;5(1):82-4. Russian.
5. Revenok EV, Gnezditskiy VV, Kalashnikova LA. *Razlichiya R300, neyropsikhologicheskogo profilya i kognitivnykh narusheniy pri dementsii korkovogo i podkorkovogo tipov* [differences of the P300, neuropsychological profile and cognitive impairment in dementia of the cortical and subcortical types]. *Fiziologiya cheloveka*. 2001;3:42-53. Russian.
6. Rutman EM. *Vyzvannye potentsialy v psikhologii i v psikhofiziologii* [potentials in psychology and psychophysiology]. Moscow: Izd-vo Nauka; 1979. Russian.
7. Sokolov AN. *Vnutrennyaya rech' i myshlenie* [Inner speech and thinking]. Moscow: Izd-vo LKI; 2007. Russian.
8. Ackeiman PT, Dykman RA, Oglesby DM. *Visual event-related potentials of dyslexic children to rhyming and nonrhyming stimuli*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1994;16:138-54.
9. Amenedo E, Escera S. *The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioral perception*. *European Journal of Neuroscience*. 2000;12:2570-4.
10. Azizian A, Freitas AL, Watson TD, Squires NK. *Electrophysiological correlates of categorization: P300 amplitude as index of target similarity*. *Biological*. 2006;1:278-88.
11. Bazana PG, Stelmack RM. *Intelligence and information processing during an auditory discrimination task with backward masking: An event-related potential analysis*. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2002;83:998-1008.
12. Beauchamp CM, Stelmack RM. *The chronometry of mental ability: an event-related potential analysis of an auditory oddball discrimination task*. *Intelligence*. 2006;34:571-86.
13. Brandeis DL, Vitacco D, Steinhjauen HC. *Mapping brain electric micro-states in dyslexic children during reading*. *Acta Paedopsychiatrica*. 1994;56:239-47.
14. Campanella S, Vanhooand ME, Philippot P. *Emotional deficit in subjects with psychopathic tendencies as assessed by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2: an event-related potentials study*. *Neuroscience Letters*. 2005;373:26-31.
15. Colom R, Richard J. Haier , Kevin Head , Juan Álvarez-Linera , María Ángeles Quiroga , Pei Chun Shih , Rex E. Jung . *Gray matter correlates of fluid, crystallized, and spatial intelligence: Testing the P-FIT model*. *Intelligence*. 2009;37:124-35.
16. De Pascalis V, Varriale V, Matteoli A, *Intelligence and P3 components of the event-related potential elicited during an auditory discrimination task with masking*. *Intelligence*. 2008;36:35-47.
17. Donchin E, Coles M. *Is the P300 component a manifestation of context updating?* *Behavioral and Brain Sciences*. 1988;11:357-79.
18. Dorjee D, Niall L, Darrall-Rew J, Thierry G. *Dispositional mindfulness and semantic integration of emotional words: Evidence from event-related brain potentials*. *Neuroscience Research*. 2015;97:45-51.
19. Gramfort A, Luessi M, Larson E, Engemann D, Strohmeier D, Brodbeck C, Parkkonen L, Hämäläinen M. *MNE software for processing MEG and EEG data*. *NeuroImage*. 2014;86:446-60.
20. Gramfort A, Luessi M, Larson E, Engemann D, Strohmeier D, Brodbeck C, Goj, Jas M, Brooks T, Parkkonen L., Hämäläinen M. *MEG and EEG data analysis with MNE-Python*. *Frontiers in Neuroscience*. 2013;7.
21. Hillyard SA, Kutas M. *Electrophysiology of cognitive processing*. *Annual Review of Psychology*. 1983;34:33-61.
22. Available from: <https://www.nmr.mgh.harvard.edu/mne/stable/index.html>
23. Kagan J. *Reflection-impulsivity: The generality and dynamics of conceptual tempo*. *Abnormal. Psychology*/ 1966;71:17-24.
24. Kok A. *On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity*. *Psychophysiology*. 2001;38:557-77.
25. Kutas M, Federmeier KD. *Thirty Years and Counting: Finding Meaning in the N400 Component of the Event-Related Brain Potential (ERP)*. *Annual Review of Psychology*. 2011;62:621-47.

26. Lazzaro I, Anderson J, Gordon E, Clarke S, Leong J, Meares R. Single trial variability within the P300 (250-500 ms) processing window in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 1997;73:91-101.
27. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007;164:177-90.
28. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;167-202.
29. Mirsky AF. Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention. *Environmental Health Perspectives*. 1987;74:191-9.
30. Moore A, Gruber T, Derose J, Malinowski P. Regular, brief mindfulness meditation practice improves electrophysiological markers of attentional control. *Front Hum. Neurosci*. 2012;6:18. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00018.
31. Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:2544-90.
32. Reiter A, Tucha O, Lange KW. Executive functions in children with dyslexia. *Dyslexia*. 2005;11:116-31.
33. Russo PM, De Pascalis V, Varriale V, Barratt ES. Impulsivity, intelligence and P300 wave: an empirical study. *International Journal of Psychophysiology*. 2008;69:112-8.
34. Ruchow M, Groen S, Kiefer M, Hermle L, Spitzer M, Falkenstein M. Impulsiveness and ERP components in a Go/Nogo task. *Journal of Neural Transmission* 2008;115:909-15.
35. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:2128-48.
36. Polich J, Martin S. P300, cognitive capability, and personality: A correlational study of university undergraduates. *Personal. Individ. Differ*. 1992;13:533-43.
37. Russo PM, De Pascalis V, Varriale V, Barratt ES. Impulsivity, intelligence and P300 wave: An empirical study. *International Journal of Psychophysiology*. 2008;69:112-8
38. Squires NK, Squires KS, Hillyard SA. Two varieties of long latency positive wave evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1975;38:387-401.
39. Stelmack RM, Houlihan M. Intelligence, learning disabilities, and event-related potentials. *Developmental Neuropsychology*. 1995;11:445-65.
40. Tremblay KL, Kraus N. Auditory Training Induces Asymmetrical Changes in Cortical Neural Activity. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2002;45:564-72.
41. Van Petten C, Luka BJ. Neural localization of semantic context effects in electromagnetic and hemodynamic studies. *Brain and Language* 2006;97:279-93.
42. Watter S, Geffen GM, Geffen LB. The w-back as a dual-task: P300 morphology under divided attention. *Psychophysiology* 2001;3:998-1003.
43. West W. Caroline; Holcomb, Phillip J. Event-related potentials during discourse-level semantic integration of complex pictures. *Cognitive Brain Research*. 2002;13:363-75.
44. Zei-dan FF, Johnson SK, Diamond BJ. Mindfulness meditation improves cognition: Evidence of brief mental training. *Consciousness and Cognition*. 2010;19:597-605.

Библиографическая ссылка:

Продиус П.А. Нейрофизиологические маркеры точности переработки информации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-1.pdf> (дата обращения: 15.01.2018).

**ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Н.В. ХАНАРИН, О.Ю. КИЛИНА, Т.С. КУЛАКОВА, С.Н. ИВАНОВА, А.Н. СОЛОШЕНКО,
С.В. ДУТОВА, Ю.В. САРАНЧИНА, Ю.А. ЭВЕЛЬСОН

*ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова»,
ул. Ленина, д. 90, Абакан, 655017, Россия, coluria@mail.ru*

Аннотация. В статье приводятся результаты ультразвукового исследования толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Диагноз устанавливали на основании биохимических, клинических признаков и результатов компьютерной томографии органов брюшной полости. Исследование печени и сонных артерий проводили на ультразвуковых сканерах *Philips En Visor, Philips HD 11 XE (Philips, Нидерланды)*. Анализ результатов позволил установить статистически значимую отрицательную корреляционную связь между толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и денситометрическими показателями паренхимы печени по данным компьютерной томографии ($r=-0,67$, $p=0,045$) и положительную корреляционную связь с гепато-ренальным индексом ($r=0,24$, $p=0,049$). У пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени определены более высокие значения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Различия между показателями у пациентов с метаболическим синдромом, страдающими и не страдающими неалкогольной жировой болезнью печени, статистически не значимы. В то же время установленные различия могут иметь клиническое значение и влиять на риск развития острых нарушений мозгового и коронарного кровотока. Полученные результаты согласуются с литературными данными.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, толщина комплекса интима-медиа, сердечно-сосудистые заболевания.

**RELATIONSHIP BETWEEN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY
OF LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS
WITH METABOLIC SYNDROME**

N.V. KHANARIN, O.Y. KILINA, T.S. KULAKOVA, S.N. IVANOVA, A.N. SOLOSHENKO,
S.V. DUTOVA, Yu.V. SARANCHINA, Yu.A. YEVELSON

Katanov Khakass State University, Lenin str., 90, Abakan, 655017, Russia, e-mail: coluria@mail.ru

Abstract. The results of ultrasound investigation of the intima-media complex of carotid arteries thickness in the patients with metabolic syndrome and non-alcohol adipose liver disease are presented in the article. The diagnosis was determined on the basis of biochemical, clinical signs and the results of the abdominal cavity organs computer tomography. The liver and carotid arteries were examined by ultrasound scanners *Philips En Visor, Philips HD 11 XE (Philips, the Netherlands)*. The results analysis allowed to establish a statistically significant negative correlation between the thickness of the carotid intim-media complex and the densitometric parameters of the liver parenchyma according to CT ($r=-0.67$; $p=0.045$) and a positive correlation with the hepato-renal index ($r=0.24$; $p=0.049$). The higher thicknesses of intima-media complex of carotid arteries in the patients with metabolic syndrome and non-alcohol adipose liver disease were determined. Differences between the patients' indicators with metabolic syndrome suffering from non-alcohol adipose liver disease are not statistically significant. But they can be used to assess the risk developing atherosclerotic vascular of the patients' injury. The obtained results are consistent with the literature data.

Key words: non-alcohol adipose liver disease, thickness of the intima-media complex, cardiovascular diseases.

Введение. В настоящее время происходит активное накопление данных о роли патологии обменных процессов в увеличении риска *сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)*. Результаты исследования влияния *неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)* на риск ССЗ противоречивы. Большинство исследователей подтверждают влияние НАЖБП на риск развития ССЗ. Так по данным [1, 3, 4, 15] наличие НАЖБП у пациентов, не страдающих диабетом, ассоциируется с более высоким риском ССЗ не зависимо от других факторов риска. В данных исследованиях в качестве метода диагностики

НАЖБП, в основном, использовалось ультразвуковое исследование. Приведенным выше данным противоречат результаты исследования *Arinc H. et al* (2014), которое не выявило существенных отличий в риске ССЖ у пациентов НАЖБП от общей популяции, в этом исследовании верификация НАЖБП осуществлялась с помощью биопсии [5, 10]. Прогрессирование НАЖБП в стеатогепатит будет сопровождаться еще большей активацией системного воспаления и апоптоза, что может в значительной степени увеличивать сосудистые риски. Об этом свидетельствуют результаты отдельных исследований последних лет [2, 8, 10, 12].

Настоящее исследование направлено на оценку риска развития патологии сердечно-сосудистой системы и НАЖБП у коренных и пришлых жителей Хакасии с *метаболическим синдромом* (МС).

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе терапевтического отделения ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской» – клинической базе Хакасского государственного университета (договор №17-8 от 05.12.2012 г.).

Выполнено одномоментное поперечное исследование пациентов с метаболическим синдромом. Группа исследования была представлена 77 пациентами (26 мужчин и 51 женщина) с метаболическим синдромом. Контрольную группу составили 29 человек (11 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 25 до 65 лет. К критериям включения в исследование для пациентов с МС относилась следующая совокупность признаков: возраст 25-65 лет; наличие данных за висцеральное ожирение: *окружность талии* (ОТ) у мужчин 94 см и более, у женщин – 80 см и более; наличие 2 и более клинических признаков из нижеперечисленных: систолическое артериальное давление более 130 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление более 85 мм рт.ст.; гипертриглицеридемия (концентрация ТГ > 1,7 ммоль/л), снижение показателя холестерина ЛПВП (для мужчин ниже 1 ммоль/л, для женщин ниже 1,3 ммоль/л), увеличение уровня холестерина ЛПНП (выше 3,0 ммоль/л), гипергликемия (уровень глюкозы в плазме крови натощак более 5,6 ммоль/л); согласие пациента участвовать в исследовании. МС верифицировали согласно классификации ВОЗ (2008) с применением других критериев, в том числе Европейского Общества Кардиологов (2007) и Международной Федерации Диабета (2005), где основным критерий – наличие *абдоминального ожирения* (АО). Для оценки типа отложения жира использовали определение ОТ, *окружности бедер* (ОБ) и отношение *окружностей талии и бедер* (ОТ/ОБ). Ожирение расценивали как абдоминальное при ОТ у мужчин 94 см и более, у женщин – 80 см и более; при отношении ОТ/ОБ свыше 0,85 у женщин и свыше 1,0 у мужчин. *Избыточную массу тела* (ИМТ) и степень ожирения оценивали согласно индексу Кетле. Всем больным была проведена *компьютерная томография* (КТ) на аппарате *Aquilion 16 (Toshiba)*. При исследовании использовали стандартный протокол обследования брюшной полости. После определения врачом границ исследования выполняли послойное спиральное томографирование в рамках следующих технических параметров: напряжение на трубке 120 кV, сила тока 220 мА, толщина среза 3 мм.

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости по стандартной методике и цветное дуплексное сканирование сонных артерий. Исследование проводилось на ультразвуковых сканерах *Philips En Visor, Philips HD 11 XE (Philips, Нидерланды)*, мультисекторным конвексным датчиком (3-5 МГц) для органов брюшной полости и мультисекторным линейным датчиком (7-12 МГц) для сонных артерий. Определение толщины *комплекса интима-медиа* (КИМ) в сонной артерии проводилось по дальней (по отношению к датчику) стенке артерии на протяжении дистального сантиметра общей сонной артерии. Критерием неизменной интимы считали значение 0,9 мм. С целью количественной оценки эхогенности печени рассчитывали *гепаторенальный индекс* (HRI). Для расчета гепаторенального индекса применялась постпроцессорная обработка интенсивности эхосигнала [15]. Статистический анализ проводился с использованием программы *Statistica 8.0* и непараметрических методов. Данные представлены в виде *медианы* (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Достоверность различий оценивали по критерию Манна-Уитни. Взаимосвязь между признаками оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. По антропометрическим показателям пациенты исследуемых групп статистически значимо различались по массе тела, окружности талии и ИМТ (достоверно выше данные показатели были в группе у пациентов с МС). Значения показателей ОТ и ОТ/ОБ в группе пациентов с МС свидетельствовали о наличии абдоминального ожирения (табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические показатели в исследуемых группах

Показатели	Больные с МС		Контрольная группа		p
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	
ОТ, см	110 (103-118)		77,5 (71-86)		<0,001
	112 (108-118)	107 (102-117)	89,5 (86-99)	77 (71-83)	0,002 (м) <0,001 (ж)
ОТ/ОБ	0,93 (0,87-1,10)		0,85 (0,79-0,95)		<0,001
	0,93 (0,87-1,02)	1,05 (1,02-1,15)	0,79 (0,76-0,82)	0,89 (0,85-0,95)	0,01 (м) <0,001 (ж)
Масса тела, кг	88 (79-103,5)		62 (56,5-71,5)		<0,001
	97 (93-108)	84,3 (76,6-101,3)	78 (75-91)	61 (55-66)	0,01 (м) <0,001 (ж)
ИМТ	33,8 (30,9-37,8)		24,3 (21,3-27,3)		<0,001
	32,9 (30,9-34,9)	34,1 (30,9-38)	27,5 (26,5-29,3)	23,8 (21,2-26,8)	0,01 (м) <0,001 (ж)

Примечание: значения показателей приведены в формате: медиана (межквартильный размах);
 p – уровень статистической значимости различий между группами

С целью верификации диагноза всем пациентам дополнительно была выполнена КТ (табл. 2). КТ позволяет с высокой чувствительностью выявлять жировую инфильтрацию печени на основании регистрации снижения рентгеновской плотности паренхимы печени ниже 50 единиц (НУ) [13]. На основании результатов КТ было сделано заключение о наличии признаков жировой инфильтрации печени в 46 наблюдениях в группе пациентов с МС и в 1 случае у пациента контрольной группы. Данное заключение базировалось на наличии сочетания признаков: изменение размеров до гепатомегалии и снижение денситометрических параметров печени ниже 50 НУ. Частота выявления НАЖБП по данным КТ статистически значимо превышала аналогичный показатель при проведении УЗИ (p=0,046). Во всех случаях снижение плотности паренхимы печени носило диффузный характер.

Таблица 2

Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости

Показатели	Больные с МС		Контрольная группа		p
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
ККР правой доли	17,1 (15,7-18,4)		14,35 (12,95-15,9)		<0,001
	16,7 (15,7-18,4)	17,3 (15,7-18,4)	15,3 (14,1-16)	14,25 (12,9-15,8)	0,08 (м) <0,001 (ж)
КВР левой доли	9,6 (8,8-10,4)		9,3 (8,6-10,75)		0,53
	9,8 (8,8-10,3)	9,6 (8,8-10,9)	9,35 (9,3-11,2)	9,2 (8,5-9,6)	0,9 (м) 0,6 (ж)
Плотность печени, НУ	37,5 (27-43)		58 (52-63)		<0,001
	39 (32-43)	36 (26-40)	56 (52-61)	50 (48-54)	0,01 (м) <0,001 (ж)
Частота встречаемости снижения плотности печени	56/77 (69%)		1/29 (3%)		<0,001
	23/31 (74%)	33/46 (72%)	1/10 (1,0%)	0/19 (0%)	0,01 (м) <0,001 (ж)
Гепатомегалия по КТ	56/77 (72%)		2/29 (9%)		<0,001
	13/31 (42%)	43/46 (93%)	1/10 (10%)	1/19 (5%)	0,12 (м) 0,002 (ж)

Примечание: значения показателей приведены в формате: медиана (межквартильный размах);
 p – уровень статистической значимости различий между группами; ККР – кранио-каудальный размер печени, КВР – косой вертикальный размер печени

По данным клинико-инструментального исследования с использованием лучевых методов НАЖБП установлена у 56 пациентов из 77 в группе больных МС. Мы сопоставили результаты оценки печени с данными ультразвукового исследования сосудов брахиоцефальной области. Известно, что увеличение показателя толщины КИМ на 0,1 мм выше, чем пороговое значение (0,9 мм) увеличивает риск развития инфаркта миокарда и инсульта на 10% и 15%, соответственно. Нами установлено, что показатели толщины КИМ у пациентов с МС и НАЖБП значительно выше, чем аналогичные у пациентов с МС без НАЖБП, однако это отличие статистически не значимо (табл. 3). Однако, медиана показателя толщины КИМ в анализируемых подгруппах различается на 0,09 мм, что может иметь клиническое значение и влиять на увеличение риска острых сердечно-сосудистых событий в виде инфаркта миокарда и инсульта.

Таблица 3

Результаты УЗИ сонных артерий пациентов обследованных групп

Показатель	Пациенты с МС		Контрольная группа	<i>p</i>	<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂
	наличие НАЖБП	отсутствие НАЖБП				
ТКИМ пр	1,03 (0,85-1,13)	0,94 (0,89-1,03)	0,82 (0,68-0,91)	0,054	<0,001	0,043
ТКИМ лев	1,05 (0,89-1,16)	0,98 (0,87-1,09)	0,83 (0,70-0,89)	0,12	<0,001	0,025

Примечание: *p* – уровень статистической значимости отличий показателей больных МС в сочетании с НАЖБП и без нее; *p*₁ – уровень статистической значимости отличий показателей в контрольной группе и у больных с МС в сочетании с НАЖБП; *p*₂ – уровень статистической значимости отличий показателей в контрольной группе и у больных с МС в сочетании с НАЖБП

Для выявления взаимосвязи между наличием лучевых признаков НАЖБП и развитием патологии сердечно-сосудистой системы был выполнен корреляционный анализ результатов КТ, УЗИ с определением *HRI* и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий по данным дуплексного сканирования сосудов брахиоцефальной области (табл. 4).

Таблица 4

Корреляционные связи между наличием лучевых признаков НАЖБП и развитием атеросклеротических изменений сонных артерий

Показатель	Плотность печени по данным КТ, <i>Hu</i>	Значения <i>HRI</i>
Толщина КИМ	<i>r</i> =- 0,67 <i>p</i> =0,045	<i>r</i> =0,24 <i>p</i> =0,049

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – уровень статистической значимости коэффициента корреляции

В результате была установлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между денситометрическими показателями паренхимы печени по данным КТ и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (*r*=-0,67, *p*=0,045). Клиническое значение выявленной связи заключается в том, что с нарастанием степени жировой инфильтрации печени увеличивается толщина КИМ. Аналогичные закономерности установлены и для индекса *HRI*, о чем свидетельствует положительная корреляционная связь (*r*=0,24, *p*=0,049).

Кроме этого при разделении пациентов с МС на две подгруппы: (1) пациенты с МС в сочетании с НАЖБП и (2) пациенты с МС без НАЖБП, нами были установлены более низкие значения толщины КИМ у пациентов без НАЖБП (рис.).

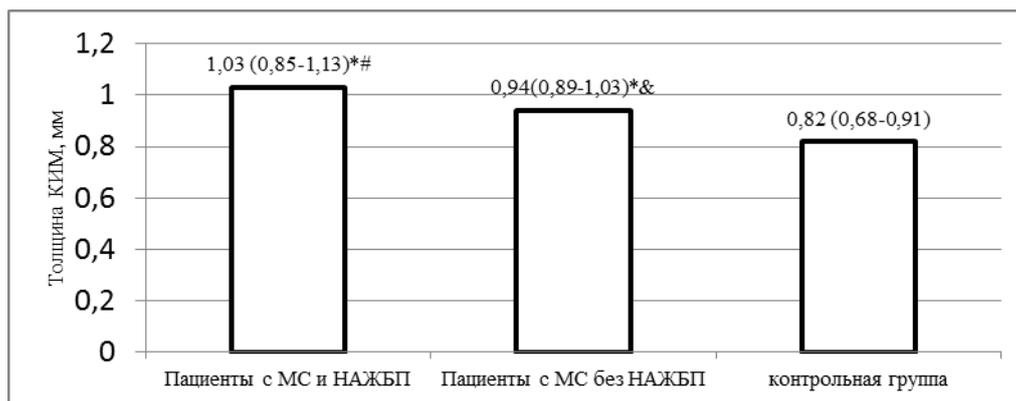


Рис. Толщина КИМ в зависимости от наличия НАЖБП:

* – отличие показателей больных 1 и 2 групп статистически не значимо ($p=0,054$); # – отличие показателей в 1 группе больных и контрольной группе статистически значимо ($p<0,001$); & – отличие показателей во 2 группе больных и контрольной группе статистически значимо ($p=0,043$)

Заключение. Различия, выявленные при статистическом анализе, не расцениваются как статистически значимые, однако разница в величине медианы показателя КИМ в подгруппах составила 0,09 мм, что может иметь клиническое значение в виде увеличения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с МС в сочетании с НАЖБП [14]. Полученные нами данные согласуются с рядом исследований, в ходе которых выполнено аналогичное сравнение [6, 7, 9, 11]

Результаты получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (задание № 17.9545.2017/БЧ).

Литература

1. Балуква Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск сердечнососудярных событий // Российский медицинский журнал. 2013. №3. С. 737–740.
2. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сахарный диабет. 2010. №1. С. 55–64.
3. Попова Ю.Р., Атлас Е.Е. Коррекция морфофункционального состояния печени при ожирении // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-18. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-18.pdf> (дата обращения: 09.06.2017). DOI: 10.12737/article_593f9b997238e9.07094355.
4. Смирнова Л.Е., Виноградов В.Ф., Смирнов А.В. Метаболический синдром с позиции кардиолога и гастроэнтеролога: современные аспекты проблемы // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. Т. 10, Вып. 2. С. 11–15.
5. Arinc H., Sarli B., Baktir A.O. Serum gamma glutamyl transferase and alanine transaminase concentrations predict endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis // Ups J Med Sci. 2017. V. 118. P. 228–234.
6. Bhatt S.P., Misra A., Vikram N. K. Non-alcoholic fatty liver disease in Asian Indians: relationship with insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk // Current science. 2017. V. 113. №7. P. 1303–1310.
7. Caserta C.A., Mele A., Surace P. Association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors with early atherosclerosis in an adult population in Southern Italy // Annali dell istituto superiore di sanita. 2017. V. 53, №1. P. 77–81.
8. Del B.M., Polimeni L., Baratta F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014. V. 20, №26. P. 8341–8350.
9. Di Sessa A., Umamo G.R., del Giudice E.M. The Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk in Children // Children-basel. 2017. V.4, №7. P. 57.
10. Dogru T., Sertoglu E., Celebi G. Endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease // Upsala Journal of Medical Sciences. 2014. V. 119. P. 58–59.
11. Farcas A.D., Vonica C.L., Golea A.C. Non-alcoholic fatty liver disease, bulb carotid intima-media thickness and obesity phenotypes: results of a prospective observational study // Medical ultrasonography. 2017. V. 19, №3. P. 265–271.
12. Hassan K., Bhalla V., Ezz El Regal M., Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic // World J. Gastroenterol. 2014. V. 20, №34. P. 12082–12101.

13. Kodama Y., Ng C.S., Wu T.T. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver // *Am. J. Roentgenol.* 2007. V. 188, №5. P. 1307–1312.
14. Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. Clinical Application of Noninvasive Vascular Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology // *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2006. V. 19, №8. P. 943–954.
15. Yilmaz Y. Liver function tests: Association with cardiovascular outcomes // *World J. Hepatol.* 2010. V.27, №2 (4). P. 143–145.
16. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi Sh. Diagnostic Value of computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis // *AJR.* 2009. V. 192. P. 909–916.

References

1. Balukova EV. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni i risk kardiovaskuljarnyh sobytij [Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular events]. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2013;3;737-40. Russian.
2. Kosobjan EP, Smirnova OM. Sovremennye koncepcii patogeneza nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [Modern concepts of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Saharnyj diabet.* 2010;1:55-64. Russian.
3. Popova YR, Atlas EE. Korrektsiya morfofunktsional'nogo sostoyaniya pecheni pri ozhi-renii [Correction of the morphofunctional state of the liver in augy-Renii]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2017 [cited 2017 Jun 09];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-18.pdf>. DOI: 10.12737/article_593f9b997238e9.07094355.
4. Smirnova LE, Vinogradov VF, Smirnov AV. Metabolicheskij sindrom s pozicii kardiologa i gastrojenterologa: sovremennye aspekty problemy [Metabolic syndrome from the position of cardiologist and gastroenterologist: modern aspects of the problem]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal.* 2012;10(2):11-15. Russian.
5. Arinc H, Sarli B, Baktir AO. Serum gamma glutamyl transferase and alanine transaminase concentrations predict endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Ups J Med Sci.* 2017;118:228-34.
6. Bhatt SP, Misra A, Vikram NK. Non-alcoholic fatty liver disease in Asian Indians: relationship with insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk. *Current science.* 2017;113(7):1303-10.
7. Caserta. CA, Mele A, Surace P. Association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors with early atherosclerosis in an adult population in Southern Italy. *Annali dell istituto superiore di sanita.* 2017;53(1):77-81.
8. Del BM, Polimeni L, Baratta F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(26):8341-50.
9. Di Sessa A, Umamo GR, del Giudice EM. The Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk in Children. *Children-basel.* 2017;4(7):57.
10. Dogru T, Sertoglu E, Celebi G. Endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Uppsala Journal of Medical Sciences.* 2014;119:58-9.
11. Farcas AD, Vonica CL, Golea AC. Non-alcoholic fatty liver disease, bulb carotid intima-media thickness and obesity phenotypes: results of a prospective observational study. *Medical ultrasonography.* 2017;19(3):265-71.
12. Hassan K, Bhalla V, Ezz El Regal M, Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(34):12082-101.
13. Kodama Y, Ng CS, Wu TT. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *Am. J. Roentgenol.* 2007;188(5):1307-12.
14. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM. Clinical Application of Noninvasive Vascular Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2006;19(8):943-54.
15. Yilmaz Y. Liver function tests: Association with cardiovascular outcomes. *World J. Hepatol.* 2010;27(2):143-5.
16. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi Sh. Diagnostic Value of computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR.* 2009;192:909-16.

Библиографическая ссылка:

Ханарин Н.В., Килина О.Ю., Кулакова Т.С., Иванова С.Н., Солошенко А.Н., Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Эвельсон Ю.А. Взаимосвязь развития неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с метаболическим синдромом // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2018. №1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-2.pdf> (дата обращения: 16.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15934.

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ
РАССТРОЙСТВ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

А.И. ЕРМОЛАЕВА, Г.А. БАРАНОВА, С.И. КОВРЫГИН

*Пензенский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Россия,
e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru*

Аннотация. Целью настоящего исследования является изучение показателей доплерографии при различных вертеброгенных синдромах в сочетании с клиническими и параклиническими показателями изучаемых синдромов для улучшения диагностики вегетативно-сосудистых нарушений и уточнения их патогенетических механизмов. С целью изучения вегетативно-сосудистых расстройств проведено обследование 80 больных, которые, в зависимости от клинических проявлений, были распределены на две группы. Первую группу в количестве 30 человек составили больные с брахиалгическими синдромами. Вторую группу составили 50 больных с синдромом позвоночной артерии. Из них 40 больных с функциональной стадией синдрома позвоночной артерии и 10 больных с органической стадией синдрома. Методы обследования включали исследование неврологического и вертебрoneврологического статуса, ультразвуковую доплерографию сосудов с использованием функциональных проб, кожные вегетативные пробы и рентгенологическое обследование. Вегетативно-сосудистые расстройства в разной степени выявлены у всех исследуемых больных при различных вертеброгенных синдромах. У больных с функциональной стадией синдрома позвоночной артерии отмечены асимметрия кровотока по позвоночным артериям и явления ангиоспазма. Функциональные пробы с движениями в шейном отделе позвоночника сопровождались изменением доплеровского спектра позвоночных артерий. У больных с органической стадией синдрома асимметрия кровотока по позвоночным артериям была выражена грубее, отмечено значительное изменение основных доплерографических показателей. Функциональные пробы с движениями в шейном отделе позвоночника были ярко выражены. Проведенные исследования выявили характерные вегетативно-сосудистые нарушения для каждой из выделенных групп.

Ключевые слова: вертеброгенная патология, вегетативно-сосудистые нарушения, ультразвуковая доплерография сосудов.

**PECULIARITIES OF DIAGNOSIS OF VEGETATIVE-VASCULAR
DISORDERS IN PATIENTS WITH VERTEBROGENIC PATHOLOGY**

A.I. ERMOLAEVA, G.A. BARANOV, S.I. KOVRIGIN

Penza state University, Krasnaya street 40, Penza, 440026, Russia, e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru

Abstract. The object of the present investigation is to study the indexes of vascular ultrasound in the different vertebrogenic syndromes in a combination with the clinical and paraclinical indexes of the investigated syndromes to improve the vegetovascular disorders diagnostics and to clarify their pathogenic mechanisms. With the aim of vegetovascular disorders investigation, the survey of 80 patients, who depending on the clinical signs were divided into 2 groups. The 1st group in an amount of 30 people was made up of the patients with the brachialgic syndrome. The 2nd one was 50 patients with the vertebral artery syndrome. 40 of them were the patients with the functional stage of the vertebral artery syndrome and 10 with the organic stage of the syndrome. The diagnostic methods included neurological and vertebroneurological examinations, vascular ultrasound with the usage of the functional tests, cutaneous vegetative tests and X-ray examination. The vegetovascular disorders of the different grades were detected in all of the examined patients with different vertebrogenic syndromes. In patients with the functional stage of the vertebral artery syndrome the asymmetry of a blood flow in the vertebral arteries and the angiospasm phenomenon were noted. The functional tests with the movements in the cervical spine were followed with the changes in the doppler range of the vertebral arteries. In patients with the organic stage of the syndrome the blood flow asymmetry were signified more notably, the significant change of the main doppler indexes was registered. The functional tests with the movements in the cervical spine were expressed dramatically. The carried investigations detected the distinctive vegetovascular defections for each of the marked group.

Key words: vertebrogenic pathology, vegetovascular disorders, vascular ultrasound

Введение. Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью совершенствования приемов диагностики вегетативно-сосудистых расстройств при вертеброгенной патологии. При-

менение неинвазивного метода *ультразвуковой доплерографии* (УЗДГ) с помощью функциональных проб, движений, моделирующих травматизацию рецепторов и нервно-сосудистых аппаратов в зонах пораженного позвоночного сегмента и других патологических структур шеи и надплечья, помогает уточнить характер воздействия на позвоночные, подключичные артерии, выявить явления ангиоспазма, атеросклеротические изменения [1, 2].

Цель исследования – изучение показателей доплерографии при различных синдромах шейного остеохондроза в сочетании с клиническими и параклиническими показателями изучаемых синдромов для улучшения диагностики вегетативно-сосудистых нарушений и уточнения их патогенетических механизмов.

Задачи работы включали выделение наиболее информативных методов диагностики вегетативно-сосудистых нарушений при вертеброгенных заболеваниях.

Материалы и методы исследования. С целью изучения вегетативно-сосудистых расстройств проведено обследование 80 больных, которые, в зависимости от клинических проявлений, были распределены на две группы. Первую группу – 30 человек – составили больные с брахиалгическими синдромами, средний возраст 48,7±1,4 года. Из них 20 больных с синдромом передней лестничной мышцы, 5 больных с синдромом малой грудной мышцы, 5 больных с парестезиями рук. Вторую группу составили 50 больных с синдромом позвоночной артерии. Из них 40 больных с функциональной стадией синдрома позвоночной артерии, средний возраст 47,0±1,9 года, с органической стадией 10 человек, средний возраст 52,3±1,9 года. Для сравнения полученных результатов обследована контрольная группа из 20 человек практически здоровых людей.

Больным проводилось неврологическое и вертеброневрологическое обследование.

Лучевая диагностика включала рентгенографию шейного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях, а также с использованием функциональных нагрузок (в положении сгибания, разгибания). В необходимых случаях обычное рентгенологическое обследование дополнялось данными компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии позвоночника.

Кожные сосудисто-вегетативные пробы включали исследование местного дермографизма, кожную термометрию, пробу на гидрофильность тканей Мак-Клюра и Олдрича, исследование потоотделения, пробу Отто. Учитывались температурные асимметрии, а также перепады температуры между дистальными и проксимальными участками кожи плечевого пояса и верхних конечностей.

Проводилась УЗДГ экстракраниальных сосудов и сосудов верхних конечностей. При проведении УЗДГ экстракраниальных отделов позвоночных артерий мы использовали функциональные пробы с поворотами головы в сторону и разгибанием в шейном отделе позвоночника. Проба считалась слабо положительной при изменении скорости кровотока в пределах 20%, положительной – от 20% до 50%, резко положительной при изменении скорости кровотока более 50% вплоть до полного прекращения кровотока. Степень асимметрии кровотока в % по позвоночным артериям классифицировалась следующим образом: 30% – умеренная асимметрия, от 30 до 50% – асимметрия средней степени, более 50% – выраженная асимметрия кровотока: рассчитывалась по *максимальной систолической частоте* (МСЧ). Асимметрия кровотока возможна при органическом поражении одной из позвоночных артерий (атеросклеротический стеноз, извитость), гипоплазии одной из артерий и вертеброгенном воздействии на позвоночные артерии [3, 5].

Проба на синдром передней лестничной мышцы заключалась в наклоне и ротации головы в здоровую сторону, при которых возникает натяжение спастически сокращенной передней лестничной мышцы, что приводит к раздражению или сдавлению сосудисто-нервного пучка. Мы регистрировали кровотоки по подключичной и лучевой артериям до пробы и в момент проведения пробы. Реакция считалась положительной при изменении скорости кровотока по исследуемым артериям, а также индексов *циркуляторное сопротивление* (ЦС) и *спектральное расширение* (СР). Слабо положительной считалась проба при изменении скорости кровотока до 20%, положительной в пределах от 20 до 50%, резко положительной – при изменении скорости более 50% [1, 2].

Все результаты обследования подвергались статистической обработке методом вариационной статистики с определением показателя достоверности разности средних величин (*t*) и показателя вероятности различия (*P*) с использованием таблицы Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение. Вегетативные и сосудистые расстройства у больных проявлялись в виде чувства зябкости, похолодания, отмечены гипергидроз или сухость кожи, отечность дистальных отделов рук, истончение кожи, изменение окраски кожи (бледность, цианоз, акроцианоз), уплотнения в подкожной жировой клетчатке, пульса периферических сосудов, нарушение гидрофильности кожи, расстройство потоотделения, изменение кожной температуры, дермографизма, болевые ощущения симпаталгического характера.

При брахиалгических синдромах шейного остеохондроза у больных при осмотре отмечались вегетативно-трофические расстройства в области кисти и предплечья в виде бледности, цианоза, акроцианоза, пастозности или отечности, гипергидроза или сухости кожи. В области верхних конечностей преобладание белого дермографизма выявлено в 53,3%, красного – в 16,7%. Отмечена асимметрия показателей пробы на гидрофильность тканей (73,3%) и увеличение времени (66,7%), более выраженное на больной стороне.

Важной качественной особенностью было уменьшение времени рассасывания папулы при пробе на гидрофильность тканей. Это может говорить о включении саногенетических механизмов: без ускоренного рассасывания отек мог бы нарастать катастрофически. При синдроме «плечо-кисть» кожная температура на кисти была несколько повышена, а не понижена, как в большинстве наблюдений при других синдромах.

При исследовании кожной температуры при брахиалгиях отмечены температурные асимметрии (83,3%) и резкий перепад температуры со снижением в дистальных отделах рук (50%).

При функциональной стадии синдрома позвоночной артерии наряду с известными краниоцеребральными сосудистыми проявлениями в области кистей встречались пастозность, гипергидроз, бледность кожи. При исследовании дермографизма у 53,3% больных отмечался стойкий белый дермографизм, появление его в местах преобладания красного и при силе раздражения, характерной для красного, что свидетельствовало об усилении симпатикотонических проявлений и склонности к вазоконстрикции. В то же время у 10% отмечено повышение интенсивности и длительности красного дермографизма, что говорило в пользу парасимпатикотонии. При пробе на гидрофильность тканей в 53,3% выявлены асимметрия, увеличение времени – в 40%. Кожная термометрия показала наличие температурных асимметрий в 46,6%; перепады температуры между дистальными и проксимальными участками кожи со снижением в дистальных отделах у 33,3%. У 10% отмечено повышение кожной температуры в области кистей. Таким образом, у больных данной группы при кожных вегетативных пробах отмечено преобладание симпатикотонических проявлений. Проявления парасимпатикотонии выявлены лишь у 10% больных.

У больных с органической стадией синдрома позвоночной артерии выявлено преобладание белого дермографизма (53,3%), отмечены термоасимметрия (33,3%), перепады кожной температуры со снижением в дистальных отделах рук (26,7%). При пробе на гидрофильность увеличение времени в 53,3%, асимметрии выявлены в 60%.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что вегетативно-сосудистые расстройства на верхних конечностях отмечаются не только при брахиалгических синдромах, но и при синдроме позвоночной артерии.

По данным рентгенографии позвоночника в группе больных с брахиалгическими синдромами отмечены уменьшение высоты межпозвоковых дисков (66,6%) в сегментах $C_{II}-C_V$, C_V-C_{VI} или $C_{VI}-C_{VII}$; передние и задние экзостозы $C_{II}-C_{VI}$ у 40% больных; унковертебральный артроз – у 46,7%; в 10% выявлены шейные ребра I-II степеней; у больных с капсулярно-связочно-сухожильным вариантом плечелопаточного периартроза определялись обызвествления капсулы плечевого сустава. Рентгенологически преобладали изменения, соответствующие II-III стадиям шейного остеохондроза по Зекеру.

У больных с функциональной стадией синдрома позвоночной артерии рентгенологические изменения также соответствовали II-III стадиям остеохондроза: у 70% выявлено резкое уменьшение высоты межпозвоночных дисков в сегментах $C_{II}-C_V$, C_V-C_{VI} ; передние и задние экзостозы в 33,3%; у 50% – «угрожающий» унковертебральный артроз в сегментах $C_{III}-C_{IV}$, $C_{IV}-C_V$, C_V-C_{VI} ; в 26,7% выявлены нестабильность и псевдоретроспондилолистез, в том числе у 1 больной подвывих по Ковачу, у 6,7% – аномалия Кимерли.

В группе с брахиалгическими синдромами УЗДГ выявила слабо выраженную асимметрию у 26,7%, умеренно выраженную – у 10%. У больных с функциональной стадией синдрома позвоночной артерии асимметрия кровотока по позвоночным артериям выявлена в 73,3%, в том числе более 30% – у 12 больных (40%). Средние значения скорости кровотока по позвоночным артериям не отличались от данных контрольной группы, но отмечено увеличение индекса циркуляторного сопротивления. Явления ангиоспазма были в 40% наблюдений. При органической стадии синдрома позвоночной артерии выражены (более 50%) в 53,3% наблюдений. Показатели, отражающие скорость кровотока по позвоночным артериям (МСЧ, *максимальная диастолическая частота* (МДЧ), были значительно снижены, увеличены индексы циркуляторного сопротивления и спектрального расширения.

При функциональной стадии синдрома позвоночной артерии ротационная проба была положительной и резко положительной у 56,7%, при органической стадии синдрома – у 66,7% больных. При брахиалгиях ротационные пробы мало сказывались на доплеровском спектре позвоночных артерий. Значительное изменение кровотока отмечено в сосудах верхних конечностей при пробах на лестничной и малой грудной мышцах. Функциональные пробы на *синдром передней лестничной мышцы* (СПЛМ) и *синдром малой грудной мышцы* (СМГМ) были положительны у всех больных с данными диагнозами. Изменения доплеровского спектра позвоночных артерий под влиянием функциональных проб соответствовали явлениям сосудистого спазма, стеноза или феномена остаточного кровотока, в зависимости от характера вертеброгенных нарушений. Функциональные пробы сопровождалась увеличением или уменьшением показателей скорости кровотока, отмечена тенденция к увеличению индекса ЦС (70% наблюдений). Асимметрия кровотока по артериям верхних конечностей при брахиалгиях выявлена относительно чаще (в 46,7%), чем при других синдромах. Явления ангиоспазма на руках (66,7%) выражались в увеличении максимальной систолической скорости кровотока и индекса циркуляторного сопротивления и преобладали по сравнению с вертебробазилярным бассейном (33,3%).

У больных с органической стадией синдрома асимметрия кровотока по позвоночным артериям была выражена грубее, отмечено значительное изменение основных доплерографических показателей. Функциональные пробы с движениями в шейном отделе позвоночника были ярко выражены.

Выводы:

1. У больных с брахиалгическими синдромами явления ангиоспазма отмечены преимущественно при исследовании артерий верхних конечностей, выявлена асимметрия кровотока по артериям верхних конечностей. Функциональные пробы на синдромы передней лестничной и малой грудной мышц были положительны у всех больных с данными диагнозами.

2. В группе больных с синдромом позвоночной артерии вазодистонические показатели существенно различались в различные стадии синдрома.

У больных с функциональной стадией синдрома позвоночной артерии отмечены асимметрия кровотока по позвоночным артериям и явления ангиоспазма. Функциональные пробы с движениями в шейном отделе позвоночника сопровождались изменением доплеровского спектра позвоночных артерий.

3. У больных с органической стадией синдрома асимметрия кровотока по позвоночным артериям была выражена грубее, отмечено значительное изменение основных доплерографических показателей. Функциональные пробы с движениями в шейном отделе позвоночника были ярко выражены.

4. При всех исследуемых синдромах шейного остеохондроза отмечены явления ангиоспазма сосудов верхних конечностей, наиболее значительные при брахиалгических синдромах. В то же время при брахиалгических синдромах имели место изменения показателей кровотока по позвоночным артериям.

Таким образом, наши исследования показали наличие характерных вегетативно-сосудистых нарушений для каждой из выделенных групп, однако, в каждой из этих групп встречались и общие изменения для всех вертеброгенных синдромов. Результаты проведенного обследования необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики вертеброгенных нейрососудистых синдромов и проведения посиндромального дифференцированного патогенетического лечения в зависимости от состояния вазомоторики в вертебро-базилярном бассейне и результатов вегетативного статуса.

Литература

1. Ермолаева А.И. Особенности клинической картины синдрома позвоночной артерии на фоне вертеброгенной патологии и гипотиреоза // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №3. С. 151–154.
2. Ермолаева А.И. Особенности клиника цереброваскулярных расстройств при гипотиреозе // Неврологический вестник. 2008. №4. С. 44–46.
3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 488 с.
4. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 672 с.
5. Сафоничева О.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: Монография. Тула: ООО РИФ «ИН-ФРА» – Москва, 2006. 152 с.

References

1. Ermolaeva AI. Osobennosti klinicheskoy kartiny sindroma pozvonochnoy arterii na fone vertebrogennoy patologii i gipotireoza [Peculiarities of the clinical picture of vertebral artery syndrome on the background of vertebral disease and hypothyroidism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(3):151-4. Russian.
2. Ermolaeva AI. Osobennosti klinika tserebrovaskulyarnykh rasstroystv pri gipotireoze [features of clinic of cerebrovascular disorders in hypothyroidism]. Nevrologicheskiy vestnik. 2008;4:44-6. Russian.
3. Zenkov LR, Ronkin MA. Funktsional'naya diagnostika nervnykh bolezney [Functional diagnosis of nervous diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. Russian.
4. Popelyanskiy YYu. Ortopedicheskaya nevrologiya [Orthopedic neurology.]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. Russian.
5. Safonicheva OG, Khadartsev AA, Es'kov VM, Kidalov VN. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny [Theory and practice restorative medicine.]. Tom VI. Manual'naya diagnostika i terapiya: Monografiya. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moscow; 2006. Russian.

Библиографическая ссылка:

Ермолаева А.И., Баранова Г.А., Коврыгин С.И. Особенности диагностики вегетативно-сосудистых расстройств при вертеброгенной патологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-3.pdf> (дата обращения: 17.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15891.

**МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ТЕСТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРИВЫЧНОЙ
ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

Н.Н. ЦАРЕВ, Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, А.Х. МЕЛЬНИКОВ

*Тулский государственный университет, Медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия, тел. +7-953-432-94-23, e-mail: zn31@mail.ru*

Аннотация. Длительное суммирующее воздействие учебных и эмоциональных факторов в сочетании с гипокинезией у современных студентов может приводить к утомлению и функциональным отклонениям в центральной нервной системе.

Была проанализирована динамика результатов комплексного психофизиологического тестирования студентов VI курса медицинского института ТулГУ, обследованных в 2007-2017 годах (407 юношей, 705 девушек).

В течение десятилетнего периода наблюдается отрицательная динамика психофизиологических показателей у студентов-медиков в виде удлинения времени реагирования в условиях помехи, увеличения времени простой зрительно-моторной реакции и реакции на движущийся объект, снижения критической частоты слияния световых мельканий и достоверного увеличения числа касаний при динамической координации. Снижается качество выполнения тестов, что отражается в росте вариационного размаха (среднеквадратического отклонения) показателей.

Студенты, имеющие более высокий уровень привычной двигательной активности, в большинстве тестов продемонстрировали лучшие результаты, что может указывать на оптимизирующее влияние дозированных физических нагрузок на психофизиологический статус молодых людей.

Полученные негативные тенденции свидетельствуют о росте напряжения адаптационных процессов у студентов и обосновывают необходимость всестороннего мониторинга для своевременного проведения медико-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: адаптация, психофизиология, многолетняя динамика, здоровье студентов

**LONG-TERM DYNAMICS OF THE RESULTS PSYCHOPHYSIOLOGICAL TESTING OF
STUDENTS AND THEIR CONNECTION WITH THE LEVEL OF HABITUAL MOTOR ACTIVITY**

N.N. TCAREV, YU.L. VENEVTSEVA, A.KH. MELNIKOV

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia,
tel.: +7-953-432-94-23, e-mail.: zn31@mail.ru*

Abstract. The prolonged summing up of educational and emotional factors combined with hypokinesia in modern students can lead to fatigue and functional abnormalities in the central nervous system.

The dynamics of the results of complex psychophysiological testing of the students of the VI year of medical institute of Tula State University, examined in 2007-2017 (407 young men, 705 girls) was analyzed.

During the ten-year period, there is a negative dynamics of psychophysiological indicators in medical students in the form of lengthening the reaction time in the conditions of interference, increasing the time of a simple visual-motor reaction and reaction to a moving object, reducing the critical frequency of fusion of light flashes and a significant increase in the number of tangents in dynamic coordination. The quality of tests is reduced, which is reflected in the growth of the variation range of the indicators (standard deviation).

Students with a higher level of habitual motor activity, showed better results in most tests. This may indicate an optimizing effect of metered physical exertion on the psychophysiological status of young people.

The received negative tendencies testify to growth of tension of adaptation processes among students and justify the necessity of comprehensive monitoring for timely implementation of medical and preventive measures.

Keywords: adaptation, psychophysiology, long-term dynamics, students' health.

В настоящее время при анализе функционального состояния все большее внимание уделяется психофизиологическому статусу. Мировая практика показала высокую надежность психофизиологического тестирования, обладающего валидностью, надежностью, достоверностью и позволяющего получить косвенное представление о состоянии когнитивных и моторных функций [5]. Психофизиологическое тестирование, являющееся одним из компонентов психодиагностики, вошло в ряд стандартов при профотборе и в оценке текущего функционального состояния индивида. Для анализа нейродинамических

особенностей наиболее часто используются экспресс-методики, такие, как помехоустойчивость, простая зрительно-моторная реакция, теппинг-тест, реакция на движущийся объект, критическая частота слияния световых мельканий, координациометрия [7].

Исследование особенностей психофизиологической адаптации в целях первичной профилактики различных патологических состояний в современных условиях приобретает особую актуальность у студентов. Учащиеся вузов относятся значительно чаще, чем молодые люди других социальных групп того же возраста, страдают различными соматическими и нервно-психическими расстройствами [3, 6]. Кроме того, студенты изначально относятся к группе высокого риска по причине активной физиологической перестройки организма [9]. Оценка психофизиологического статуса особое значение приобретает у выпускников медицинских институтов, поскольку их будущая профессиональная деятельность предъявляет повышенные требования к уровню здоровья и сопряжена с высокими физическими и психологическими нагрузками.

В процессе проведенных исследований установлено, что под влиянием гипокинезии, а также длительного суммирующего воздействия учебных и эмоциональных факторов, у студентов значительно снижается подвижность нервных процессов, увеличивается число функциональных отклонений, что отчетливо проявляется уже к 3 курсу [11].

Хотя необходимость мониторинга адаптационных процессов для своевременного проведения медико-профилактических мероприятий подчеркивается во многих работах [1, 8, 10, 12], исследования, изучающие многолетнюю динамику психофизиологической адаптации студентов высших учебных заведений, немногочисленны.

Цель исследования – изучить динамику результатов психофизиологического тестирования выпускников медицинского института *Тулского государственного университета* (ТулГУ) за период с 2007 по 2017 годы.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы результаты комплексного психофизиологического тестирования студентов VI курса медицинского института ТулГУ, обследованных в 2007-2017 годах (407 юношей, 705 девушек). Психофизиологическое тестирование проводилось с использованием аппаратно-программного комплекса «Психотест» (НейроСофт, Иваново). Определялись время реакции в условиях помехи (*помехоустойчивость* – ПУ), время простой двигательной реакции на световой раздражитель (*зрительно-моторная реакция* – ЗМР), проводилось измерение *критической частоты слияния световых мельканий* (КЧСМ), частоты движений ведущей кисти в *теппинг-тесте* (ТТ), выполнялась статическая и динамическая (по профилю) координациометрия. С 2011 г. исследование было расширено за счет изучения *реакции на движущийся объект* (РДО). Статистическая обработка проведена с использованием пакета анализа *Excel 7.0*. Результаты представлены как $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение. ПУ исследует способность к концентрации внимания в контексте воздействия отвлекающих факторов. Высокая ПУ характеризуется способностью выполнять заданную деятельность независимо от окружающих условий; при низкой ПУ длительная концентрация внимания человека возможна лишь в условиях отсутствия шума и других отвлекающих факторов. По мнению ряда авторов, ПУ связана с эмоциональной устойчивостью человека, способностью противостоять влиянию стресс-факторов и рядом других личностных качеств [12].

Величина времени реакции в условиях помехи у обследованных студентов приведена на рис. 1. ПУ снижалась у обоих полов, преимущественно в девушек, что свидетельствует о снижении концентрации внимания и напряжении адаптационных процессов. При выполнении этого теста оценивается не только скорость реакции, но и число сделанных ошибок. Этот показатель значительно возрос у студентов обоего пола, при этом наихудшие результаты были получены у девушек в 2012 году (в среднем 7,03 ошибок), а у юношей – в 2013 году (в среднем 7,5 ошибок), что значительно превосходит допустимые значения. Так как этот тест выполнялся первым, можно предположить, что для современных студентов характерно удлинение периода вработывания.

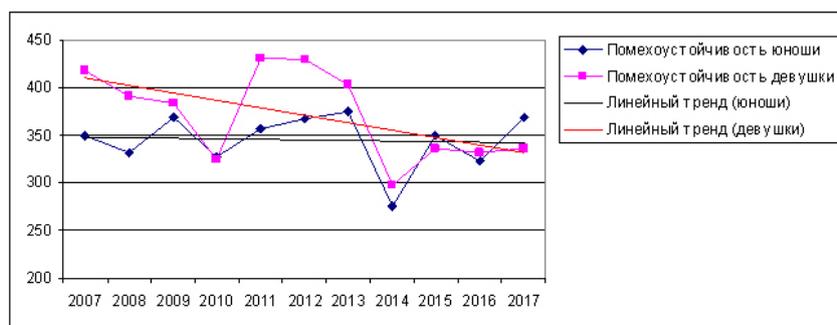


Рис. 1. Показатели и тренд величины времени реакции (ПУ, мс) в условиях помехи у выпускников 2007-2017 гг.

ПЗМР определяется как интервал времени между началом предъявления светового сигнала и ответом в виде нажатия кнопки. Основную роль в длительности ПЗМР играет проведение возбуждения по образованиям центральной и периферической нервной системы, что позволяет рассматривать результат теста в качестве интегрального показателя функциональных резервов нервной системы. Во всех выборках время реагирования у юношей было короче, чем у девушек. Данный показатель изменялся волнообразно, но в 2015 году время реагирования достоверно возросло (до 272 мс у юношей, 314 мс у девушек). Кроме того, наблюдается отрицательная динамика в вариативности ПЗМР, что указывает на снижение функциональной активности ЦНС.

РДО состоит в выполнении ответного движения на специфический сигнал – видимое пространственное совмещение двух или нескольких движущихся объектов. Вычисляют ошибку несовпадения движущегося объекта и метки, при этом время запаздывания отмечают положительным знаком, время ускорения – отрицательным знаком.

В тесте РДО проявляются индивидуальные особенности организации нервной системы человека: при преобладании силы возбуждательного процесса наблюдается увеличение числа запаздывающих реакций, при преобладании тормозного процесса — увеличение числа преждевременных реакций. Таким образом, этот сенсомоторный тест позволяет оценить уравновешенность возбуждения и торможения в нервной системе.

У студентов обоего пола было отмечено увеличение времени РДО (рис. 2). Тренды отчетливо указывают на отрицательную динамику, при этом наихудшие результаты были получены в 2017 году. Если в 2011 году среднее время реакции у девушек составляло 52,2 мс, то в 2017 году – уже 107,1 мс, что свидетельствует о двукратном ухудшении выполнения теста. У юношей также отмечена отрицательная динамика (59,4 мс в 2011 году, 113,9 мс в 2017 году). У девушек наблюдается снижение качества выполнения теста, что отражается в росте вариационного размаха (среднеквадратического отклонения) времени РДО. Результаты могут указывать на дисбаланс течения нервных процессов в сторону торможения в ответ на предложенную нагрузку.

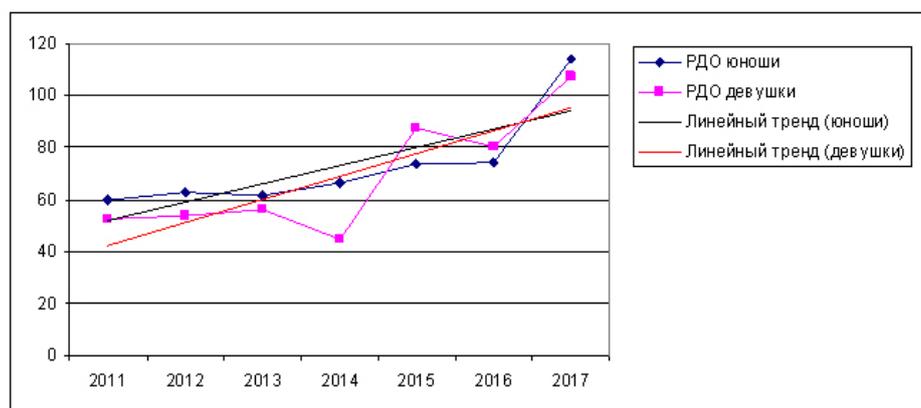


Рис. 2. Показатели и тренд величины времени РДО (мс) у выпускников 2007-2017 гг.

КЧСМ, то есть частота, при которой наступает субъективное ощущение слияния мельканий в непрерывное равномерное свечение, характеризует функциональную лабильность нервных процессов. По данным, которые приводит Е.П. Ильин [4], КЧСМ менее 38 Гц характеризует низкую лабильность, 38-41 Гц – среднюю и свыше 41 Гц – высокую. Следует отметить, что лишь у некоторых студентов регистрировался диапазон нормы. Например, в 2013 и 2014 году только у 23,9 и 26,4% девушек и у 24,0 и 35,3% юношей – КЧСМ была равна или выше 38 Гц. В 2015 году таких девушек было 34,3%, юношей – 50%. С 2007 по 2017 отмечено снижение средней КЧСМ у обоих полов. Неблагоприятным признаком, указывающим на неустойчивость функционального состояния, является выраженное повышение нестабильности результатов (среднеквадратического отклонения) КЧСМ. Лабильность нервных процессов тесно связана с эффективностью умственной деятельности, которая снижается при утомлении.

ТТ определяет лабильность нервно-мышечного аппарата и может характеризовать скоростные способности. Наибольшая частота однотипных движений была зарегистрирована у студентов выпуска 2014 года (6,85 Гц у юношей, 6,36 Гц у девушек). Наименьшие показатели были получены 10 лет назад (у девушек в 2007 год 5,28 Гц, у юношей – в 2008 году 5,6 Гц). За анализируемый период частота мелких движений кисти при выполнении однотипных движений не претерпела заметной динамики, отмечена незначительная тенденция к увеличению частоты нажатий в ТТ, что согласуется с постоянным «практи-

кумом» в повседневной жизни во время использования электронных устройств (мобильных телефонов, смартфонов, планшетов).

Координациометрия позволяет определить качество координации движений и способность к их произвольной регуляции. Число касаний в статической и динамической координациометрии представлено в таблице.

Таблица

Число касаний в статической и динамической координациометрии у выпускников медицинского института 2007-2017 гг. (M±m)

	Статическая координациометрия		Динамическая координациометрия	
	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши
2007	5,28±0,61	6,59±1,08	9,55±0,90	8,60±0,96
2008	4,12±0,59	3,56±0,87	3,73±0,58	3,56±0,38
2009	3,61±0,59	7,73±1,93	5,95±0,94	5,14±0,97
2010	9,77±0,99	7,60±1,49	6,91±0,68	6,95±0,83
2011	8,02±1,02	10,31±1,78	7,53±0,65	12,20±1,48
2012	7,17±0,87	9,00±1,36	11,45±0,67	15,00±1,43
2013	8,16±0,85	10,36±1,60	10,67±0,73	12,00±1,30
2014	4,30±0,78	6,14±1,39	5,35±0,53	7,00±0,85
2015	5,36±0,70	5,76±1,2	6,15±0,53	10,31±1,48
2016	4,65±0,61	4,14±1,26	8,15±0,60	9,57±1,50
2017	3,65±0,45	5,83±1,17	10,47±0,70	12,57±1,36

Динамика числа касаний в статической координациометрии носила волнообразный характер с большой тенденцией к уменьшению. Однако, количество касаний в динамической координациометрии (по профилю) имеет отчетливую тенденцию к увеличению, особенно у юношей. Максимальное число касаний у юношей отмечено в 2017 году (12,57±1,36 касаний), у девушек – в 2012 году (11,45±0,67 касаний). Тонкая моторика обеспечивается сенсомоторной интеграцией, слаженной работой мышц, что является результатом синергии процессов возбуждения и торможения отдельных моторных единиц. Поскольку некоторые врачебные специальности требуют высокой координации движений (оперативная хирургия), выявленный факт ухудшения тонкой моторики обосновывает более широкое использование тренажеров при подготовке врачей хирургического профиля.

Ухудшение результатов может быть обусловлено избыточной активацией стресс-реализующих систем, в том числе симпат-адреналовой, что требует поиска способов оптимизации функционального состояния молодых людей, в первую очередь, соблюдения режима оптимальной двигательной активности.

Результаты психофизиологического тестирования представляются очень важными для оценки и прогнозирования успешности не только учебной, но и спортивной деятельности. Кроме того, тренировочный процесс затрагивает развитие функциональных возможностей организма, в том числе психофизиологических показателей. Учитывая распространенную среди студентов медицинского института гипокинезию [2], нами был проведен сравнительный анализ результатов психофизиологического тестирования студентов-медиков со студентами, имеющими более высокий уровень привычной двигательной активности. Сравнение проводилось с результатами аналогичного тестирования студентов III курса, обучавшихся по специальности «Физическая культура» в 2007-2017 годах (97 юношей, 192 девушки). Большинство студентов-физкультурников имели массовые разряды и в рамках учебного процесса не менее 8 часов в неделю выполняли умеренные нагрузки разной модальности.

Величина времени реакции в условиях помехи у студентов факультета физической культуры менялась волнообразно, но в отличие от студентов медицинского института, общей тенденции к ухудшению ПУ отмечено не было. Как и у студентов-медиков, наблюдается увеличение ПЗМР, наихудший результат у обоих полов был получен в 2016 году (410 мс у девушек, 322 мс у юношей). Значимых различий в величине КЧСМ выявлено не было, в обеих группах отмечено снижение этого показателя. Хотя длительность РДО у обучавшихся по специальности «Физическая культура» имела тенденцию к увеличению у обоих полов, величина этого негативного тренда у выпускников медицинского института была выше. Существенные различия между студентами разных профилей обучения были получены и в динамической координациометрии (по профилю): если у студентов-медиков имела устойчивая тенденция к увеличению числа касаний, то у активно занимающихся физической культурой юношей этот тренд был выражен нерезко, а у девушек отмечена даже небольшая тенденция к уменьшению числа касаний.

Выводы. В течение 2007-2017 гг. наблюдается отрицательная динамика результатов психофизиологического тестирования у студентов-медиков, заканчивающих обучение в университете. Отмечено удлинение времени реагирования в условиях помехи и рост числа ошибок в тесте ПУ. Также наблюдаются удлинение времени ПЗМР и РДО, а также достоверное увеличение КЧСМ. Нестабильность выполнения тестов может указывать на снижение способности концентрации внимания, что вызывает трудности при обучении.

Студенты, обучающиеся по специальности «Физическая культура» и имеющие более высокий уровень привычной двигательной активности, в большинстве тестов продемонстрировали лучшие результаты в сравнении с выпускниками медицинского института, что может указывать на оптимизирующее влияние дозированных физических нагрузок на психофизиологический статус молодых людей.

Полученные негативные результаты свидетельствуют о росте напряжения адаптационных процессов у студентов и обосновывают необходимость всестороннего мониторинга для своевременного проведения медико-профилактических мероприятий.

Литература

1. Ачкасов Е.Е., Таламбум Е.А., Султанова О.А., Руненко С.Д., Красавина Т.В. Обоснование индивидуализации двигательного режима студентов на основании исследования их функционального состояния и адаптационных резервов // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2012. Т. 99, №3. С. 20–26.
2. Веневцева Ю.Л., Третьяков В.О. Психологический статус и привычная двигательная активность студентов выпускного курса медицинского института. Материалы XI Международной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии». Спортивная медицина: наука и практика. 2015, №4. Приложение. с. 91.
3. Егоров В.Н., Веневцева Ю.Л. Комплексный подход при изучении психофизического статуса и отдельных компонентов жизнедеятельности студентов // *Теория и практика физической культуры*. 2013. № 11. С. 24–26.
4. Ильин Е. П. Дифференциальная психофизиология. СПб.: Питер, 2001. 464 е.: ил.
5. Михайлов В.М. Диагностические возможности аппаратно-программных комплексов компании Нейрософт в спортивной медицине. URL: www.neurosoft.ru/rus/notice/2002/2002_08_27/index.aspx.
6. Плотников В.П., Поляев Б.А., Панюков М.В., Левков В.Ю. Интегральная оценка физического развития студентов // *Спортивная медицина: наука и практика*. 2015. №2. С. 69–74.
7. Психология физической культуры и спорта: учебник для студ. высш. учеб. заведений / Родионов А.В., Сопов В.Ф., Непопалов В.Н. [и др.]; под ред. Родионова А.В. М.: Издательский центр «Академия», 2010. 368 с.
8. Сидорова И. С., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Морозов В.Н., Сапожников В.Г., Хритинин Д.Ф., Волков В.Г., Глотов В. А., Гусейнов А.З., Карасева Ю.В., Купеев В.Г., Гусак Ю.К., Папшев В. А., Гранатович Н.Н., Рачковская В.А., Руднева Н.С., Сергеева Ю.В., Тутасева Е.С., Хапкина А.В., Чибисова А.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 4. Обработка информации, системный анализ и управление (общие вопросы в клинике, в эксперименте): Монография / Под ред. Хадарцева А.А. и Еськова В.М. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 238 с.
9. Усков Г. В. Комплексная коррекция модифицируемых факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний у студентов // *Человек. Спорт. Медицина*. 2005. Т. 44. № 4. С. 146–149.
10. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Еськов В.М., Веневцева Ю.Л., Грязев М.В., Кидалов В.Н., Мельников А.Х., Самсонова Г.О., Якушина Г.Н., Куликова Я.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том V. Синергетика и интегративная медицина: Монография / Науч. ред. Хадарцева А.А. и Еськова В.М. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. 264 с.
11. Шаханова А.В, Чельшкова Т.В., Хасанова Н.Н. Функциональные и адаптивные изменения сердечно-сосудистой системы студентов в динамике обучения // *Вестник Адыгейского государственного университета*. 2008. № 9. С. 57–67.
12. Яковых Ю. В. Формирование помехоустойчивости у юных баскетболистов на этапе начальной спортивной специализации: дис. ... канд. пед. наук. Тобольск, 2008. 156 с.

References

1. Achkasov EE, Talambum EA, Sultanova OA, Runenko SD, Krasavina TV. Obosnovanie individualizatsii dvigatel'nogo rezhima studentov na osnovanii issledovaniya ikh funktsional'nogo sostoyaniya i adaptatsionnykh rezervov [The substantiation of individualization of the motor mode of students on the basis of research of their functional state and adaptive reserves]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2012;99(3):20-6. Russian.

2. Venevtseva YuL, Tret'yakov VO. Psikhologicheskiy status i privychnaya dvigatel'naya aktivnost' studentov vypusknogo kursa meditsinskogo instituta [Psychological status and habitual physical activity of the graduate medical students]. Materialy XI Mezhdunarodnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh «Aktual'nye voprosy sportivnoy meditsiny, lechebnoy fizkul'tury, kurortologii i fizioterapii». Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2015. Russian.

3. Egorov VN, Venevtseva YuL. Kompleksnyy podkhod pri izuchenii psikhofizicheskogo statusa i ot-del'nyy komponentov zhiznedeyatel'nosti studentov [An integrated approach to the study of psychophysical status and individual components of life of students]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;11:24-6. Russian.

4. Il'in EP. Differentsial'naya psikhofiziologiya [Differential psychophysiology]. Sankt Peterburg; 2001. Russian.

5. Mikhaylov VM. Diagnosticheskie vozmozhnosti apparatno-programmnykh kompleksov kompanii Neyrosoft v sportivnoy meditsine [Diagnostic possibilities of hardware-software complexes of Neurosoft Company in sports medicine]. Available from: neurosoft.ru/rus/notice/2002/2002_08_27/index.aspx. Russian.

6. Plotnikov VP, Polyayev BA, Panyukov MV, Levkov VYu. Integral'naya otsenka fizicheskogo razvitiya studentov [Integral assessment of the physical development of students]. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2015; 2:69-74. Russian.

7. Rodionov AV, Sopov VF, Nepopalov VN, [et al.] Psikhologiya fizicheskoy kul'tury i sporta [Psychology of Physical Culture and Sports]: uchebnik dlya stud. vyssh. ucheb. zavedeniy; pod red. Rodionova AV. Moscow: Izdatel'skiy tsentr «Akademiya»; 2010. Russian.

8. Sidorova IS, Khadartsev AA, Es'kov VM, Morozov VN, Sapozhnikov VG, Khritinin DF, Volkov VG, Glotov VA, Guseynov AZ, Karaseva YuV, Kupeev VG, Gusak YuK, Papshev VA, Granatovich NN, Rachkovskaya VA, Rudneva NS, Sergeeva YuV, Tutaeva ES, Khapkina AV, Chibisova AN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' IV. Obrabotka informatsii, sistemnyy analiz i upravlenie (obshchie voprosy v klinike, v eksperimente) [System analysis, management and information processing in biology and medicine. Part IV. Information processing, systems analysis and administration (general questions at the clinic, in the experiment)]: Monografiya. Pod red. Khadartseva AA i Es'kova VM. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.

9. Uskov GV. Kompleksnaya korrektsiya modifitsiruemykh faktorov riska razvitiya khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy u studentov [Complex correction of modified factors of the risk of chronic non-infectious disease development in students]. Chelovek. Sport. Meditsina. 2005;44(4):146-9. Russian.

10. Khadartsev AA, Zilov VG, Es'kov VM, Venevtseva YuL, Gryazev MV, Kidalov VN, Mel'nikov AKh, Samsonova GO, Yakushina GN, Kulikova YaN. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny [Theory and practice of restorative medicine]. Tom V. Sinergetika i integrativnaya meditsina: Monografiya. Nauch. red. Khadartseva AA i Es'kova VM. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moscow; 2006. Russian.

11. Shakhanova AV, Chelyshkova TV, Khasanova NN. Funktsional'nye i adaptivnye izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy studentov v dinamike obucheniya [Functional and adaptive changes in the cardiovascular system of students in learning dynamics]. Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. 2008;9:57-67. Russian.

12. Yakovykh YuV. Formirovanie pomekhoustoychivosti u yunyykh basketbolistov na etape nachal'noy sportivnoy spetsializatsii [Formation of noise immunity in young basketball players at the stage of primary sports specialization] [dissertation]. Tobol'sk; 2008. Russian.

Библиографическая ссылка:

Царев Н.Н., Вевецева Ю.Л., Мельников А.Х. Многолетняя динамика результатов психофизиологического тестирования студентов и их связь с уровнем привычной двигательной активности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-4.pdf> (дата обращения: 26.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15964.

**ВНУТРИВЕННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ОСВЕЧИВАНИЕ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РОДИЛЬНИЦ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

Т.А. ФЕДОРОВА*, К.Г. БЫКОВА*, Т.К. ПУЧКО*, И.А. ВАСИЛЕНКО**

* *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Акад. В.И.Кулакова» Минздрава РФ,
ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, 117997, Россия,
e-mail: t_fedorova@oparina4.ru, k_bykova@oparina4.ru, t_puchko@oparina4.ru*

** *ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, стр. 5, Москва, 129110, Россия,
e-mail: vasilenko0604@gmail.com*

Аннотация. *Актуальность:* послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения представляют актуальную медицинскую и социальную проблему, так как являются одной из основных причин материнской заболеваемости. Одним из профилактических методов для снижения их частоты является внутривенное лазерное освечение крови.

Цель исследования: изучение эффективности внутривенного лазерного освечения крови в профилактике послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц, родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

Материалы и методы исследования: на I этапе для определения частоты и факторов риска развития осложнений был проведен ретроспективный анализ 1714 историй родов женщин. На II (проспективном) этапе работы было проведено комплексное обследование и профилактика 126 родильниц после операции кесарева сечения. I (основную) группу составили 65 родильниц, которым в комплексе с антибиотикопрофилактикой с 1-го дня после операции проводилось внутривенное лазерное освечение крови в послеоперационном периоде. Во II (группу сравнения) вошли 61 пациентка, которым проводилась только антибиотикопрофилактика.

Выводы: раннее включение внутривенного лазерного освечения крови в комплекс профилактических мероприятий у родильниц со средними или высокими факторами риска достоверно улучшает клиническое течение послеродового периода (способствует снижению интенсивности болевого синдрома, быстрой нормализации температуры, быстрой инволюции матки, раннему становлению лактации), способствуя снижению частоты инфекционно-воспалительных осложнений в 2,8 раза.

Ключевые слова: послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения, внутривенное лазерное освечение крови, профилактика осложнений, операция кесарева сечения

**INTRAVENOUS LASER BLOOD ILLUMINATION IN COMBINED PREVENTION
OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN OBSTETRIC PATIENTS AFTER
CAESAREAN SECTION**

T.A. FEDOROVA*, K.G. BYKOVA*, T.K. PUCHKO*, I.A. VASILENKO**

* *National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov
, Academician Oparin Str., 4, Moscow, 117997, Russia, e-mail: t_fedorova@oparina4.ru,
k_bykova@oparina4.ru, t_puchko@oparina4.ru*

** *Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. Vladimirsky,
Schepkin Str., 61/2, p. 5, Moscow, 129110, Russia, e-mail: vasilenko0604@gmail.com*

Abstract. *Relevance:* Postpartum infectious-inflammatory complications represent an actual medical and social problem, as they are one of the main causes of maternal morbidity. One of the preventive methods for decreasing the frequency of infectious-inflammatory complications is intravenous laser blood illumination (ILBI).

The objective is to study the effectiveness of ILBI in the prevention of postpartum infectious-inflammatory complications in obstetric patients after Caesarean section.

Materials and methods: At stage I, a retrospective analysis of 1714 women's labor and delivery medical records was conducted to determine the frequency and risk factors for the development of infectious-inflammatory complications. At the II (prospective) stage of the work, a comprehensive examination and prevention of infectious-inflammatory complications of 126 obstetric patients after Caesarean section was performed. In the I (basic) group 65 patients received antibiotic prophylaxis in combination with ILBI in the postoperative

period from the first day after the operation. In the II (comparison) group, 61 patients received only antibiotic prophylaxis without ILBI.

Conclusion: Early inclusion of ILBI in preventive measures in obstetric patients with medium or high risk factors significantly improves the clinical course of the postpartum period (contributes to a decrease in the intensity of the pain syndrome, rapid temperature normalization, rapid involution of the uterus, early lactation), contributing to a decrease in the incidence of infectious-inflammatory complications in 2,8 times.

Key words: postpartum infectious-inflammatory complications, intravenous laser blood illumination (ILBI), prevention of complications, Caesarean section operation

Послеродовые *инфекционно-воспалительные осложнения* (ИВО) представляют актуальную медицинскую и социальную проблему, так как по настоящее время являются одной из основных причин материнской заболеваемости. Частота послеродовых воспалительных осложнений в современном акушерстве составляет 5-26% и не имеет отчетливой тенденции к снижению [1, 11]. Рост частоты кесарева сечения, а также расширение показаний к оперативному родоразрешению приводит к увеличению частоты и тяжести послеродовых воспалительных осложнений [9, 22].

В настоящее время основным методом в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения остается назначение антибиотиков. Однако традиционное применение антибактериальных препаратов может приводить к затяжному течению воспалительного процесса, ингибирует иммунный ответ, способствует селекции госпитальных штаммов микроорганизмов и появлению устойчивой микрофлоры к антибиотикам. На фоне применения антибиотиков широкого спектра действия также отмечается повышенная аллергизация и нарушение микрофлоры влагалища и кишечника, приводящие к дисбиозу у родильниц [6, 17, 18, 20]. Вышесказанное требует поиска новых эффективных профилактических методов для снижения частоты ИВО в послеоперационном периоде. Одним из таких методов является *внутривенное лазерное освечение крови* (ВЛОК), обладающее противовоспалительным, обезболивающим, бактерицидным, а также выраженным корригирующим действием на метаболические процессы [3, 4, 15]. В НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова проведено исследование по изучению эффективности ВЛОК в профилактике послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц среднего и высокого инфекционного риска, родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

Исследование состояло из двух этапов. На I этапе для определения частоты и факторов риска развития ИВО после абдоминального родоразрешения был проведен ретроспективный анализ 1714 историй родов женщин, родоразрешенных в 2010 году в НИИЦ. Из них в основную ретроспективную группу вошли 84 родильницы, родоразрешенные путем операции кесарева сечения с инфекционно-воспалительными осложнениями в послеродовом периоде. Ретроспективную группу сравнения (метод случайной выборки) составили 98 родильниц после операции кесарева сечения с физиологическим течением послеродового периода.

На II (проспективном) этапе работы было проведено комплексное обследование и профилактика ИВО с использованием современных технологий 126 родильниц после операции кесарева сечения. Все родильницы проспективного этапа, в зависимости от метода профилактики, были разделены на две группы. I (основную) группу составили 65 родильниц, которым в комплексе с антибиотикопрофилактикой с 1-го дня после операции проводилось ВЛОК в послеоперационном периоде. Во II (группу сравнения) вошли 61 пациентка, которым проводилась только антибиотикопрофилактика без использования ВЛОК. Родильницы, вошедшие в проспективную группу, имели факторы среднего или высокого риска по развитию ИВО. Родильницы обеих групп были сопоставимы по акушерско-гинекологической и соматической патологии, объему оперативного вмешательства, послеоперационной кровопотере.

Критерии включения в сравниваемые группы: родильницы после операции кесарева сечения с применением схемы антибиотикопрофилактики, представляющих группу риска инфекционно-воспалительных осложнений с акушерской (безводный промежуток более 12 часов, ИЦН с хирургической коррекцией и др.) или экстрагенитальной патологией (хронические заболевания ЛОР-органов, мочевыделительной системы).

Критерии исключения: антибиотикотерапия; тяжелая акушерская патология (тяжелая преэклампсия, катастрофический АФС); заболевания, являющиеся противопоказанием для проведения ВЛОК (сердечно-легочная и сердечно-сосудистая патология в ст. декомпенсации; болезни крови; печеночная и почечная недостаточность в ст. декомпенсации; лихорадочные состояния; тяжелые формы тиреотоксикоза; психические заболевания; выраженная гипотония; непереносимость фактора).

Всем пациенткам обеих групп проводилась антибиотикопрофилактика амоксициклом в дозе 1,2 г в/в за 15 минут до разреза кожи. В основной группе в комплексной профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний проводилось ВЛОК с первого дня послеоперационного периода на аппарате «Соларис» (Россия), предназначенном для проведения ВЛОК, длиной волны 0,63 нм, с мощностью излучения на выходе 1,5 мвт (гелий-неоновое излучение). Время экспозиции 15 минут. Сеансы ВЛОК

проводились в течение 5 дней ежедневно. Всем родильницам ежедневно с первых послеоперационных суток в динамике проводилась термометрия, оценка интенсивности боли по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ), состояние молочных желез, высоты стояния дна матки, определение количества и характера лохий.

Всем пациенткам в динамике (на 1 и на 6 сутки после операции) проводилось клинико-лабораторное обследование, включающее определение показателей периферической крови и гемостаза, исследование прижизненной компьютерной морфометрии тромбоцитов, содержания уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) в сыворотке крови, анализ нейровегетативного статуса родильниц с помощью *кардиоинтервалографии* (КИГ). Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ «*Statistica for Windows*» v. 7.0. Для сравнительного анализа данных в исследуемых группах использовался *U* тест по методу Манна-Уитни, *T*-критерий Стьюдента и метод χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Ретроспективный анализ 1714 историй родов женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, показал, что частота инфекционно-воспалительных осложнений среди родильниц составила 9,2%, что согласуется с данными литературы [14, 10]. В отечественных и зарубежных источниках отмечены различные данные о факторах риска послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений [17, 12, 19]. В результате ретроспективного анализа нами были выявлены и систематизированы такие значимые факторы в развитии ИВО, как хронические заболевания ЛОР-органов, хронический пиелонефрит, *инфекции передаваемые половым путем* (ИППП), первичное и вторичное бесплодие, самопроизвольный выкидыш в анамнезе, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность с хирургической коррекцией, анемия, безводный промежуток более 12 часов, объем кровопотери свыше 1000 мл, длительность операции свыше 60 минут. На основании системного анализа разработана шкала факторов риска развития инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения (табл. 1).

Таблица 1

Шкала факторов риска развития инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения

Факторы риска	Баллы
Соматические заболевания	
- Хронические заболевания ЛОР-органов в стадии обострения	3
- Хронический пиелонефрит в стадии обострения	3
Гинекологические заболевания	
- ИППП	2
- Бесплодие в анамнезе	1
- Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	3
- Беременность в результате ЭКО	1
Осложнения настоящей беременности	
- Угроза прерывания беременности	1
- Истмико-цервикальная недостаточность с хирургической коррекцией	3
- Истончение рубца на матке	1
- Анемия	2
Осложнения во время родов и операции	
- Длительный безводный промежуток (более 12 ч)	3
- Длительность операции более 60 мин	1
- Кровопотеря во время операции более 1000 мл	2

Примечание: 0-4 баллов – низкий фактор риска, 5-9 баллов – средний фактор риска, 10 и более баллов – высокий фактор риска

На основании данной балльной шкалы на проспективном этапе исследования нами было отобрано и обследовано 126 родильниц с факторами среднего и высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде.

Возраст пациенток обеих групп колебался от 18 до 42 лет. Средний возраст родильниц составил 31,2 \pm 5,4 лет в основной группе и 30,5 \pm 5,1 лет в группе сравнения ($p > 0,05$). Основными жалобами родильниц в раннем послеоперационном периоде были болезненность в области послеоперационного шва

– у 59 (90,8%) родильниц основной группы и 57 (93,4%) – группы сравнения, общую слабость – у 53 (81,5%) и 49 (80,3%) пациенток соответственно ($p>0,05$). Все пациентки проспективного исследования не имели достоверных различий и были сопоставимы по экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологий, а также имели факторы среднего или высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных осложнений ($p>0,05$).

Динамика показателей периферической крови у родильниц при ВЛОК представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей периферической крови у родильниц

Показатели крови ($M\pm\sigma$)	Группы пациенток					
	Основная группа ($n=65$)			Группа сравнения ($n=61$)		
	До операции	1-е сутки	6-е сутки	До операции	1-е сутки	6-е сутки
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	10,1 \pm 3,1	14,9 \pm 3,5*	8,1 \pm 1,6**#	9,5 \pm 2,4	15,2 \pm 3,1*	10,1 \pm 2,3*
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,1 \pm 0,3	3,9 \pm 0,3*	3,9 \pm 0,4	4,1 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3*	3,9 \pm 0,5
Hb, г/л	121,2 \pm 11,5	115,7 \pm 8,6*	116,1 \pm 8,5#	119,8 \pm 11,7	113,5 \pm 13,3	110,3 \pm 12,2*
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	224,9 \pm 58,0	220,5 \pm 54,5	275,2 \pm 44,1**	235,9 \pm 68,1	224,1 \pm 54,6	302,8 \pm 68,6**
Нейтрофилы, %	69,5 \pm 5,9	77,6 \pm 5,5**	63,5 \pm 6,6**#	68,8 \pm 7,9	80,0 \pm 5,5**	66,4 \pm 7,4*
Лимфоциты, %	21,0 \pm 4,7	14,5 \pm 3,8**	25,4 \pm 5,4**#	18,9 \pm 4,2	13,2 \pm 3,0**	21,1 \pm 5,0**
СОЭ, мм/час	22,5 \pm 9,9	22,6 \pm 9,0	23,2 \pm 7,9#	24,3 \pm 8,8	22,7 \pm 9,9	26,9 \pm 9,8**

Примечание: * – достоверность различий до и после профилактики $p<0,05$, ** – достоверность различий до и после профилактики $p<0,01$, # – достоверность различий между группами $p<0,05$

Анализ показателей периферической крови родильниц выявил достоверно более быстрое снижение уровня лейкоцитов в основной группе и более быстрое повышение уровня лимфоцитов. Также отмечено, что гемоглобин в группе сравнения продолжал падать, а в основной группе оставался на прежнем уровне. Скорость оседания эритроцитов в основной группе достоверно ниже.

Одним из наиболее чувствительных острофазных белков является *C-реактивный белок* (СРБ). В раннем послеоперационном периоде отмечено повышение СРБ до 39,8 \pm 16,1 и 43,9 \pm 16,3 мг/л в I и во II группах родильниц ($p>0,05$). На фоне проводимого ВЛОК было отмечено существенное достоверное снижение СРБ с 39,8 \pm 16,1 до 26,9 \pm 15,8 мг/л ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения снижение СРБ не выявлено (с 43,9 \pm 16,3 до 42,2 \pm 21,3 мг/л ($p>0,05$)). Это свидетельствует о купировании воспалительного ответа.

Таблица 3

Динамика показателей гемостаза у пациенток исследуемых групп

Показатели ($M\pm\sigma$)	Группы пациенток					
	Основная группа ($n=65$)			Группа сравнения ($n=61$)		
	До операции	1-е сутки	6-е сутки	До операции	1-е сутки	6-е сутки
Концентрация фибриногена, г/л	5,6 \pm 1,1	6,3 \pm 1,1*	5,2 \pm 1,0**#	5,4 \pm 1,0	5,9 \pm 1,1*	5,8 \pm 1,1
Протромбиновый индекс, %	117,1 \pm 12,8	108,5 \pm 7,8**	111,5 \pm 8,8#	117,3 \pm 15,0	110,4 \pm 9,0*	116,7 \pm 10,8*
АЧТВ, сек	27,0 \pm 3,1	28,4 \pm 2,8*	28,6 \pm 3,8	27,9 \pm 3,5	29,7 \pm 3,9*	29,5 \pm 4,4
$r+k$, мм	18,5 \pm 3,0	20,4 \pm 2,3*	21,4 \pm 2,4#	19,5 \pm 2,3	20,1 \pm 3,0	19,8 \pm 3,3
ma , мм	50,1 \pm 5,0	48,2 \pm 4,6	49,1 \pm 5,2	51,2 \pm 3,8	50,1 \pm 4,1	50,7 \pm 4,6
ИТП, усл. ед.	17,2 \pm 4,5	13,8 \pm 3,9*	12,3 \pm 2,0**#	16,6 \pm 2,8	14,5 \pm 4,0*	14,2 \pm 2,4
АДФ – агрегация тромбоцитов, %	57,5 \pm 9,1	42,9 \pm 10,6*	56,7 \pm 13,2*	54,4 \pm 6,8	36,1 \pm 9,9*	54,0 \pm 14,3*
D-димер, мкг/л	1904,8 \pm 1142,3	2560,4 \pm 1677,7	1599,6 \pm 681,2**#	1603,8 \pm 652,2	2104,2 \pm 1168,8	2091,9 \pm 1112,7

Примечание: * – достоверность различий до и после профилактики $p<0,05$, ** – достоверность различий до и после профилактики $p<0,01$, # – достоверность различий между группами $p<0,05$

Об этом же свидетельствуют показатели провоспалительных цитокинов. Так на фоне проводимых профилактических мероприятий уровень ИЛ-6 в основной группе снижался достоверно быстрее с 16,3 до 4,6 пг/мл, чем в группе сравнения (с 19,8 до 7,8 пг/мл). Так же следует отметить и достоверное снижение уровня ФНО α в I группе, тогда как во II группе отмечается лишь тенденция к его снижению.

Динамика показателей системы гемостаза у рожениц при проведении ВЛОК представлена в табл. 3.

Выявлено, что профилактическое применение ВЛОК при исходной послеоперационной гиперкоагуляции способствует снижению коагуляционного потенциала крови. На 6-е сутки послеоперационного периода происходит увеличение частоты отрицательных реакций РКМФ – в I группе было 24,6%, во II группе у 8,2% рожениц соответственно ($p < 0,05$). Отмечено увеличение антитромбина III к 6 суткам послеродового периода с 108,1 \pm 12,1% до 124,9 \pm 11,3% в основной группе, а в группе сравнения с 114,7 \pm 19,0% до 118,4 \pm 8,8% ($p < 0,05$). При применении ВЛОК снижаются также показатели концентрации фибриногена, ИТП, отмечается тенденция к увеличению $r+k$, снижается уровень D-димера, что позволяет использовать ВЛОК в качестве профилактики послеоперационных тромботических осложнений.

Исследование морфометрических особенностей тромбоцитов. Показатели уровня тромбоцитов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Динамика уровня тромбоцитов у пациенток исследуемых групп

Показатели	Группы пациенток					
	Основная группа (n=65) (M \pm m)			Группа сравнения (n=61) (M \pm m)		
	До операции	1-е сутки	6-е сутки	До операции	1-е сутки	6-е сутки
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	224,9 \pm 58,0	220,5 \pm 54,5	275,2 \pm 44,1**	235,9 \pm 68,1	224,1 \pm 54,6	302,8 \pm 68,6**

Примечание: * – достоверность различий до и после профилактики $p < 0,05$, ** – достоверность различий до и после профилактики $p < 0,01$, # – достоверность различий между группами $p < 0,05$

Анализ динамики уровня тромбоцитов выявил их достоверное повышение к 6 суткам как в I группе (с 220,5 \pm 54,5 до 275,2 \pm 44,1 $\times 10^9$ /л), так и во II группе (с 224,1 \pm 54,6 до 302,8 \pm 68,6 $\times 10^9$ /л) ($p < 0,05$). В то же время отмечается тенденция к тому, что на фоне проведения ВЛОК динамика нарастания тромбоцитов была ниже, чем в группе стандартной антибиотикопрофилактики ($p > 0,05$). Увеличение количества тромбоцитов можно рассматривать как компенсаторную реакцию на кровопотерю при оперативном родоразрешении.

При исследовании морфологических показателей тромбоцитов и их изменений при ВЛОК у рожениц после кесарева сечения были выделены 4 основных морфологических типа, характеризующих ту или иную степень их активации. Основой для дискриминации структурно измененных клеток служили различные варианты их формы, характера рельефа поверхности, наличие псевдоподий, их количество и величина, что представлено на рис. 1.

Плоские округлые клетки с гладкой или складчатой поверхностью – «гладкие» и «рифленные» дискоциты, соответствовали I типу. Ко II морфологическому типу тромбоцитов были отнесены клетки округлой или неправильной формы с гладкой или складчатой поверхностью и 1–3 короткими (меньше диаметра клетки) отростками-псевдоподиями, являющимися выростами поверхностной мембраны. Клетки, имеющие около 2-5 длинных (больше диаметра клетки) отростков, представляли III тип и отличались большим многообразием форм: от плоских дисков до клеток неправильной формы. Тромбоциты неправильной формы с неровной бугристой поверхностью, большим количеством отростков различной длины и многочисленными вакуолями были отнесены к IV морфологическому типу – дегенеративно-измененным клеткам.

Гладкие и рифленные дискоциты являются так называемыми формами «покоя». Тромбоциты II – III типов, отличающиеся появлением отростков различного числа и длины, а также изменением их формы, связанной с перестройкой цитоскелета и структуры грануломера, проявляют внешние признаки функциональной активности. Клетки IV типа – тромбоциты, исчерпавшие свой функциональный потенциал.

Установлено, что в условиях физиологической нормы 63% тромбоцитов представлены клетками «покоя», 21% – тромбоцитами с низким уровнем активации (II тип). Количество высоко активированных клеток с длинными отростками-«антеннами» составляет 12% (III тип), а дегенеративно-измененных (IV тип) – 4%.

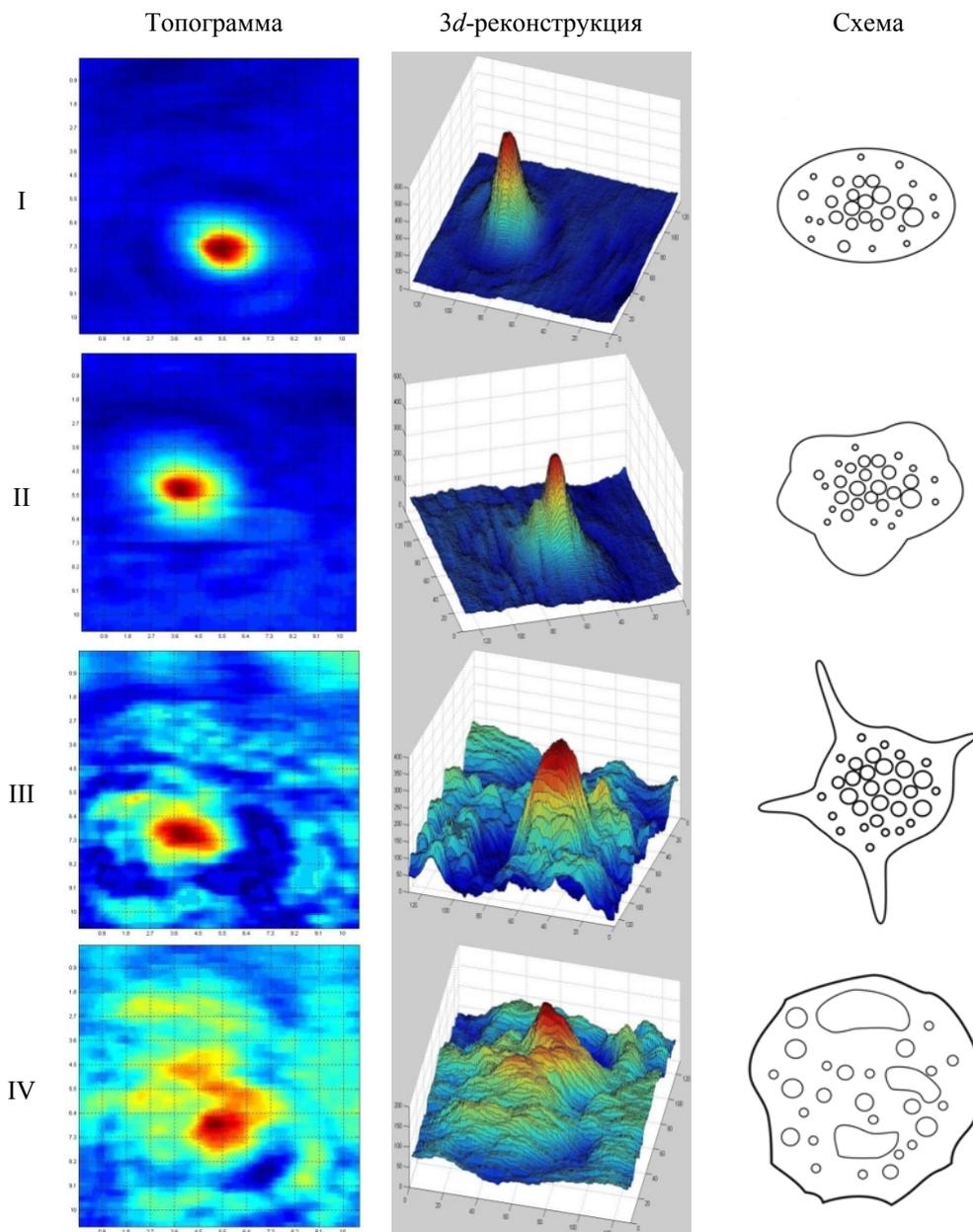


Рис. 1. Фазово-интерференционные портреты (топограммы и 3D-реконструкции) и схемы живых тромбоцитов периферической крови. I, II, III, IV – функциональные типы клеток

Изменения морфологической структуры циркулирующей популяции тромбоцитов периферической крови у родильниц двух групп в послеоперационном периоде представлены на рис. 2.

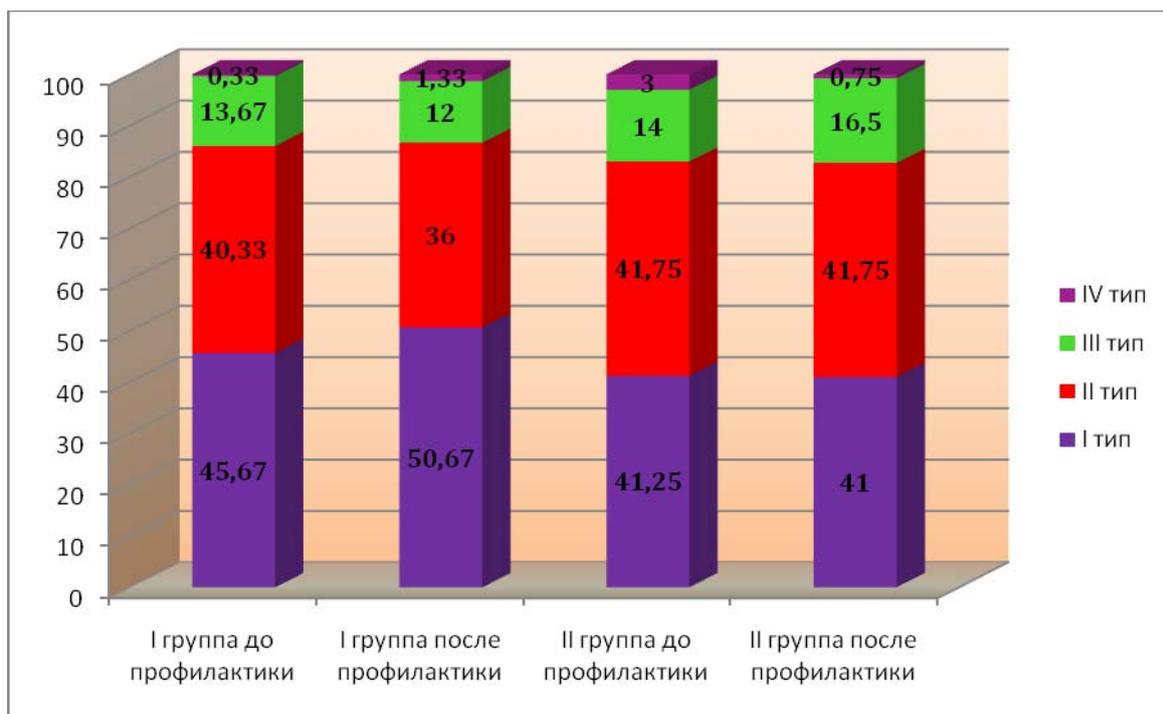


Рис. 2. Динамика морфологической структуры циркулирующей популяции тромбоцитов периферической крови родильниц после кесарева сечения в зависимости от метода профилактики инфекционно-воспалительных осложнений

Анализ данных показал, что у обследованных родильниц после кесарева сечения наблюдалось повышение функциональной активности тромбоцитов, о чем свидетельствовало уменьшение форм «покоя» (45,7 и 41,2% в основной группе и группе сравнения, соответственно), увеличение тромбоцитов с низким (40,3 и 41,8%, соответственно) и высоким (13,7 и 14,0% соответственно) уровнем активности, по сравнению с нормативными показателями, что можно классифицировать как «состояние напряжения» тромбоцитарного гемостаза.

После проведения ВЛОК у родильниц основной группы было зафиксировано увеличение клеток «покоя» от 45,6 до 50,6%, снижение процента активных тромбоцитов в циркулирующей популяции II-го (от 40% – до 36%) и III-го типов (от 13,6 до 12%). Данный факт свидетельствует о подавлении суммарной адгезивной и агрегационной способности в тромбоцитарном звене гемостаза, в то время как в группе сравнения клетки «покоя» остались на прежнем уровне (41,25 и 41%), процент активных тромбоцитов II типа остался практически на исходном уровне (41,25 и 40%), а уровень активных тромбоцитов III типа возрос от 14 до 16,5%, высокая активность тромбоцитов оставалась практически на исходном уровне.

Таблица 5

Морфометрические показатели тромбоцитов периферической крови родильниц с различными схемами профилактики инфекционно-воспалительных осложнений

Группы	Анализируемые параметры ($M \pm m$)					
	Диаметр, мкм	Периметр, мкм	Высота, мкм	Площадь, мкм ²	Объем, мкм ³	
Контроль	2,61±0,82	8,25±3,41	1,23±0,51	4,67±2,12	1,81±1,33	
Основная группа (n=12)	1 сутки	3,09±0,71	9,23±2,33	1,05±0,55	5,66±2,56	2,14±1,05
	6 сутки	3,10±0,83#	9,37±3,12#	0,86±0,31*	5,95±3,59#	2,11±1,45
Группа сравнения (n=11)	1 сутки	2,93±0,88	8,83±3,14	1,03±0,42	5,23±3,19	2,29±1,86
	6 сутки	2,87±0,61	8,56±2,02	0,95±0,37	4,80±2,12	1,75±0,88

Примечание: * – достоверность различий 1-6 сутки терапии $p < 0,05$, # – достоверность различий между группами $p < 0,05$

Морфометрические показатели тромбоцитов суммированы в табл. 5. Важно отметить, что по величине диаметра, периметра и площади можно косвенно судить о возрастном составе (молодые, зрелые и старые клетки) и функциональной активности клеточной популяции. Фазовая высота позволяет оценить полноценность гранулярного аппарата: реакция выброса активированного тромбоцита отражается снижением фазовой высоты клетки.

Анализ витальных размерных параметров фазовых портретов тромбоцитов, представленных в табл. 5, продемонстрировал, что у рожениц после кесарева сечения на 1-е послеоперационные сутки средние в популяции диаметр, периметр, площадь и объем циркулирующих клеток превышали контрольные значения на 18,4 и 12,3%, 11,8 и 7,0%, 21,2% в основной группе и на 12,0, 18,2 и 26,5%, и группе сравнения ($p>0,05$). Фазовая высота тромбоцитов, отражающая состояние тромбоцитарного грануломера, в обеих группах исходно была достоверно снижена на 14,7 и 16,3% по отношению к контрольным величинам.

К 6 суткам наблюдения в группе сравнения наблюдалась нормализация клеточных параметров: средние в популяции диаметр, периметр, площадь и объем тромбоцитов имели тенденцию к уменьшению. В основной группе средние значения диаметра, периметра и площади тромбоцитов после проведения ВЛОК, по-прежнему, превышали контрольные величины. Однако следует признать, что реакция на ВЛОК у пациенток была не однозначной. У 1 роженицы (8,3%) размерные показатели тромбоцитов до и после лазеротерапии оставались без изменений; у 2-х (16,7%) – было зарегистрировано увеличение морфометрических показателей по отношению к исходным величинам, в среднем на 10-12%; у остальных женщин (75%) – размерные параметры (диаметр, периметр и площадь) циркулирующих тромбоцитов имели тенденцию к нормализации, снижаясь по сравнению с исходными значениями, в среднем, на 5-7%. Фазовая высота клеток у всех пациенток оставалась низкой. Очевидно, увеличенные размерные параметры клеток у пациенток основной группы после проведения ВЛОК могут быть связаны с появлением в русле субпопуляции молодых тромбоцитов, обладающих большими морфометрическими показателями, но нормальным функциональным статусом.

Данный факт свидетельствует о подавлении суммарной адгезивной и агрегационной способности в тромбоцитарном звене гемостаза. В группе сравнения, напротив, высокая активность тромбоцитов оставалась практически на исходном уровне. Также проведение ВЛОК способствует в определенной степени стимуляции тромбопоэза, появлению в русле молодых клеточных форм [2, 13].

При исследовании нейро-вегетативной регуляции организма путем проведения кардиоинтервалографии на 1-е послеоперационные сутки у пациенток обеих групп отмечался широкий диапазон показателей структуры сердечного ритма в состоянии покоя – от умеренной симпатикотонии до гиперсимпатикотонии. Практически у всех женщин было обнаружено нарушение баланса взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы с преобладанием повышенной активности симпатической нервной системы. ВЛОК способствует нормализации компенсаторно-защитных реакций и повышению функциональных резервов организма у большинства (73,3%) обследованных рожениц. Наилучшие результаты получены у женщин с умеренной и выраженной симпатикотонией, что может иметь прогностическое значение.

При анализе интенсивности болевого синдрома в послеродовом периоде показано достоверно быстрое снижение болевого синдрома в первой группе рожениц, к 6 суткам она составила $0,4\pm 0,1$ баллов, в группе сравнения – $1,8\pm 0,4$ баллов ($p<0,05$). Известно, что при ВЛОК усиливаются процессы микроциркуляции, реологии крови, что ведет к более быстрому купированию болей [5, 8, 7]. Снижение температуры до нормативных показателей, начиная с 3 суток в основной группе было достоверно быстрее, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Выявлено достоверно более быстрое сокращение матки в основной группе: к 4 суткам средний размер ширины полости матки составил $5,9\pm 1,5$ см в I группе, а во II – $9,6\pm 2,4$ см ($p<0,05$). Инфекционно-воспалительные осложнения в послеродовом периоде в I группе пациенток осложнения наблюдались у 4,6% женщин (субинволюция матки, лохиометра); во II группе – у 13,1% женщин (субинволюция матки, лохиометра, эндометрит частичное расхождение шва передней брюшной). Послеоперационный койко-день у пациенток I группы был достоверно меньше и составил $5,8\pm 0,74$ дней, во II группе – $6,5\pm 1,3$ дней ($p<0,05$).

Таким образом проведенное исследование показало, что частота ИВО у рожениц после операции кесарева сечения составляет 9,2% от общего числа оперативных родов. К наиболее значимым факторам риска по возникновению послеродовых ИВО относятся: хронические экстрагенитальные заболевания (ЛОР-органов и мочевыводящих путей), ИППП, самопроизвольный выкидыш, истмикоцервикальная недостаточность, анемия, длительный безводный промежуток (более 12 часов), кровопотеря свыше 1000 мл.

Раннее включение ВЛОК в комплекс профилактических мероприятий у рожениц со средними или высокими факторами риска достоверно улучшает клиническое течение послеродового периода (способствует снижению интенсивности болевого синдрома, быстрой нормализации температуры, быстрой инволюции матки, раннему становлению лактации), способствуя снижению частоты ИВО в 2,8 раза.

У родильниц с высокими факторами риска развития ИВО с использованием ВЛОК выявлено достоверное снижение уровня С-реактивного белка, нормализация показателей гемограммы – снижение количества лейкоцитов и СОЭ, что свидетельствует о быстром купировании воспалительной реакции. ВЛОК способствует снижению коагуляционного потенциала крови, о чем свидетельствует снижение концентрации фибриногена, снижение тромбопластического потенциала, увеличение $r+k$; активации антикоагулянтной системы, что подтверждается повышением АПТ; а также снижению активации внутрисосудистого свертывания, о чем свидетельствовали снижение уровня D-димера, и увеличение частоты отрицательных реакций РКМФ у родильниц.

Использование ВЛОК у родильниц в послеоперационном периоде в комплексе профилактических мероприятий способствует увеличению числа тромбоцитов покоя, снижению уровня активных тромбоцитов, что приводит к подавлению суммарной адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, о чем свидетельствуют данные прижизненной компьютерной фазоморфометрии тромбоцитов.

ВЛОК у родильниц со средними и высокими факторами риска развития ИВО достоверно снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови у родильниц, что свидетельствует об уменьшении выраженности системного воспалительного ответа. Проведение ВЛОК у родильниц в послеоперационном периоде способствует повышению компенсаторно-защитных реакций организма, улучшая баланс симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы, свидетельствуя об адаптогенном действии ВЛОК, на что указывают показатели кардиоинтервалографии. ВЛОК, в комплексе профилактических мероприятий у родильниц с факторами среднего и высокого риска развития инфекционно-воспалительных осложнений, является эффективным методом, способствуя уменьшению медикаментозной нагрузки и сокращению сроков пребывания родильниц в стационаре.

Литература

1. Абрамченко В.В. Послеродовый эндометрит и субинволюция матки. Спб.: ЭЛСБИ-СПб, 2008. 228 с.
2. Василенко И.А., Кардашова З.З., Тычинский В.П. Клеточная диагностика: возможности витальной компьютерной микроскопии // Вестник последипломного медицинского образования. 2009. №3-4. С. 64–68.
3. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: ВЛОК+УФОК и ВЛОК-405. Тверь: Триада, 2010. 96 с.
4. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. 336 с.
5. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии. М.–Тверь: Триада, 2012. 360 с.
6. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология. 2004. №1. С. 3–6.
7. Мельникова С.Е. Использование низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении послеродового эндометрита // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. 2000. №7. С. 421–424.
8. Москвин С.В., Киселёв С.Б. Лазерная терапия при суставно-мышечных болях. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2017. 264 с.
9. Орджоникидзе Н. В., Федорова Т.А., Данелян С.Ж. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения // Акушерство и гинекология. 2004. № 5. С. 3–5.
10. Свиридова О.Н. Осложнения после кесарева сечения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т.3, № 3. С. 658.
11. Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 8–12.
12. Сидорова И.С., Макаров И.О., Леваков С.А. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания. М.: «Медицинское информационное агентство», 2006. 256 с.
13. Смолина Г.Р., Москвин С.В. Преимущества красного матричного импульсного лазера в комплексном лечении женщин, больных хроническим эндометритом // Лазерная медицина. 2015. Т. 19, № 2. С. 17–23.
14. Суханова Л.П. Статистика родовспоможения как фактор обеспечения качества акушерской и перинатальной помощи в России // Соц. аспекты здоровья населения. 2009. № 6. С. 11–16.
15. Хадарцева К.А., Наумова Э.М., Беляева Е.А., Панышина М.В. Критерии сочетанного применения медикаментозных и не медикаментозных методов лечения в клинической практике Тульской и Сургутской научных школ (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 8-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf> (дата обращения: 10.06.2016). DOI: 10.12737/20082.
16. Хадарцева К.А., Раннева Л.К. Применение препарата «спирамицин-веро» для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное

издание. 2014. №1. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf> (дата обращения: 30.04.2014).

17. Щукина Н.А., Буянова С.Н. Современные особенности течения гнойно-септических послеродовых заболеваний. Диагностика и лечение. Материалы 11-го Российского форума «Мать и дитя». М., 2010. С. 282–283.

18. Clifford V., Daley A. Antibiotic prophylaxis in obstetric and gynaecological procedures: a review Aust N. Z. J. // *Obstet Gynaecol.* 2012. Vol. 52, №5. P. 412–419.

19. Humphreys H., Winter B., Paul M. Infections in the Adult Intensive Care Unit // Springer. 2013. №25. P. 42.

20. Liebert A.D., Bicknell B. T, Adams R. D. Protein conformational modulation by photons: A mechanism for laser treatment effects // *Med. Hypotheses.* 2014. Vol. 82, №3. P. 275–281.

21. Smaill F.M., Gyte G.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 20, № 1. CD007482.

22. Su G.D., Gong S.P., Yu Y.H. Intraoperative and postoperative risk factors for surgical site infection following cesarean section // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2005. Vol. 25, №8. P. 1005–1006.

References

1. Abramchenko VV. Poslerodovyy endometrit i subinvolutsiya matki [Postpartum endometritis and subinvolucia uterus]. Sankt-Peterburg: ELSBI-SPb; 2008. Russian.

2. Vasilenko IA, Kardashova ZZ, Tychinskiy VP. Kletochnaya diagnostika: vozmozhnosti vi-tal'noy komp'yuternoy mikroskopii [Cell diagnostics: opportunities VI-rest of computer microscopy]. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2009;3-4:64-8. Russian.

3. Geynits AV, Moskvina SV. Novye tekhnologii vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi [New technologies of intravenous laser irradiation of blood vlok+UFOC and vlok-405]: VLOK+UFOK i VLOK-405. Tver': Triada; 2010. Russian.

4. Geynits AV, Moskvina SV, Achilov AA. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi [Intravenous laser irradiation of blood]. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.

5. Kochetkov AV, Moskvina SV, Karneev AN. Lazernaya terapiya v nevrologii [Laser therapy in neurology]. Moscow–Tver': Triada; 2012. Russian.

6. Kulakov VI, Gurtovoy BL, Ankirskaya AS. Aktual'nye problemy antimikrobnoy terapii i profilaktiki infektsiy v akusherstve, ginekologii i neonatologii [Actual problems of antimicrobial therapy and prevention of infections in obstetrics, gynaecology and neonatology]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2004;1:3-6. Russian.

7. Mel'nikova SE. Ispol'zovanie nizkoenergeticheskogo lazernogo izlucheniya v kompleksnom lechenii poslerodovogo endometrita [Use of low energy laser radiation in complex treatment of postpartum endometritis]. *Vestnik perinatologii, akusherstva i ginekologii.* 2000;7:421-4. Russian.

8. Moskvina SV, Kiselev SB. Lazernaya terapiya pri sustavno-myshechnykh bolyakh [Laser therapy for joint and muscle pain]. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2017. Russian.

9. Ordzhonikidze NV, Fedorova TA, Danelyan SZh. Endometrit i ranevaya infektsiya u roditel'nykh [Endometritis and wound infection in postpartum women. Problems and ways of their solution]. *Problemy i puti ikh resheniya. Akusherstvo i ginekologiya.* 2004;5:3-5. Russian.

10. Sviridova ON. Oslozhneniya posle kesareva secheniya [Complications after cesarean section]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy.* 2013;3(3):658. Russian.

11. Serov VN. Puti snizheniya akusherskoy patologii [Ways to reduce obstetric pathology]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2007;5:8-12. Russian.

12. Sidorova IS, Makarov IO, Levakov SA. Poslerodovyye gnoyno-vospalitel'nye zabolevaniya [post-Natal purulent-inflammatory diseases]. Moscow: «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2006. Russian.

13. Smolina GR, Moskvina SV. Preimushchestva krasnogo matrichnogo impul'snogo lazera v kompleksnom lechenii zhenshchin, bol'nykh khronicheskim endometritom [Benefits of the red matrix by a pulsed laser in integrated treatment of women with chronic endometritis]. *Lazernaya meditsina.* 2015;19(2):17-23. Russian.

14. Sukhanova LP. Statistika rodovspomozheniya kak faktor obespecheniya kachestva akusherskoy i perinatal'noy pomoshchi v Rossii [Statistics of obstetric aid as a factor of providing quality obstetric and perinatal care in Russia]. *Sots. aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2009;6:11-6. Russian.

15. Khadartseva KA, Naumova EM, Belyaeva EA, Pan'shina MV. Kriterii sochetannogo primeneniya medikamentoznykh i ne medikamentoznykh metodov lecheniya v klinicheskoy praktike Tul'skoy i Surgutskoy nauchnykh shkol (obzor literatury) [Criteria of combined application of medicamental and not medicamental methods of treatment in clinical practice, Tula and Surgut scientific schools (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2016 [cited 2016 Jun 10];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf>. DOI: 10.12737/20082.

16. Khadartseva KA, Ranneva LK. Primenenie preparata «spiramitsin-vero» dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy zhenskikh polovykh organov [the use of the drug "spiramycin-Vero" for the treatment of inflammatory diseases of female genital organs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Apr 30];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf>.

17. Shchukina NA, Buyanova SN. Sovremennye osobennosti techeniya gnoyno-septicheskikh poslerodovykh zabolevaniy [Modern peculiarities of purulent-septic postpartum diseases. Diagnosis and treatment]. Diagnostika i lechenie. Materialy 11-go Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». Moscow; 2010. Russian.

18. Clifford V, Daley A. Antibiotic prophylaxis in obstetric and gynaecological procedures: a review Aust N. Z. J. Obstet Gynaecol. 2012;52(5):412-9.

19. Humphreys H, Winter V, Paul M. Infections in the Adult Intensive Care Unit. Springer. 2013;25:42.

20. Liebert AD, Bicknell BT, Adams RD. Protein conformational modulation by photons: A mechanism for laser treatment effects. Med. Hypotheses. 2014;82(3):275-81.

21. Smaill FM, Gyte GM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. Cochrane Database Syst. Rev. 2010;20(1):CD007482.

22. Su GD, Gong SP, Yu Y.H. Intraoperative and postoperative risk factors for surgical site infection following cesarean section. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005;25(8):1005-6.

Библиографическая ссылка:

Федорова Т.А., Быкова К.Г., Пучко Т.К., Василенко И.А. Внутривенное лазерное освечивание крови в комплексной профилактике инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц после операции кесарева сечения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-5.pdf> (дата обращения: 30.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15960.

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ ВЛИЯНИЕ
НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДАГЕСТАНЕ**

Т.А. ГАДЖИЕВА, М.Т. КУДАЕВ, Э.Р. МАХМУДОВА, З.Н. АТАЕВА

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
пл. Ленина 1, г. Махачкала, 367000, Россия*

Аннотация. В статье представлены данные об уровнях экспозиции приоритетных экологических факторов в г. Махачкала (аэрополлютанты) и сельской местности Дагестана (ядохимикаты), и методами корреляционного и двухфакторного дисперсионного анализов оценена причинно-следственная связь между их воздействием и заболеваемостью бронхиальной астмой у взрослого населения. Установлено, что между показателями заболеваемости бронхиальной астмой у взрослых (18 лет и старше) в г. Махачкала (2010-2015) и среднегодовыми средними (q ср.) концентрациями взвешенных частиц ($R=0,68$; $p=0,032$) и двуокиси серы ($R=0,52$; $p=0,021$) в атмосферном воздухе за этот же период отмечается прямая средней силы статистически значимая корреляционная зависимость. Территориальная нагрузка серосодержащих ядохимикатов при раздельном воздействии статистически значимо влияет ($p<0,05$) на заболеваемость бронхиальной астмой у взрослых в сельских районах Дагестана – связь средней силы, доля влияния 16,5%. Суммарная территориальная нагрузка минеральных удобрений на заболеваемость бронхиальной астмой у взрослых влияние не оказывает ($p>0,05$). При суммарном воздействии нагрузки серосодержащих пестицидов и минеральных удобрений доля влияния составила 22,2%, $R=0,47$ ($p<0,05$), т.е. наблюдался потенцирующий эффект. Таким образом, установлено, что и в г. Махачкала, и в сельской местности экологические факторы риска способствуют развитию бронхиальной астмы. Факторами повышенного риска заболеваемости бронхиальной астмой в г.Махачкала являются поллютанты воздушной среды, в сельской местности – пестициды и минеральные удобрения. Это подтверждает не только экологозависимость бронхиальной астмы, но и феномен аккумуляции отдалённых биологических последствий воздействия экологических факторов в связи с ухудшением качества экосистемы.

Ключевые слова: экологические факторы риска, поллютанты, ядохимикаты, бронхиальная астма, заболеваемость.

**ECOLOGICAL RISK FACTORS AND THEIR IMPACT ON INCIDENCE OF BRONCHIAL ASTHMA
IN DAGESTAN**

T.A. GADJHIEVA, M.T. KUDAEV, E.R. MAHMUDOVA, Z.N. ATAeva

*Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia,
Lenin square, 1, Makhachkala, 367000, Russia*

Abstract. The article presents the data of the exposure levels of priority environmental factors in Makhachkala (aeropollutants) and in the rural areas of Dagestan (pesticides), and by the correlation analysis and two-factor analysis of variance evaluated the cause-effect relationship between their impact and the incidence of *bronchial asthma* (BA) in the adult population. It was established that between the incidence of asthma in adults (18 years and older) in Makhachkala (2010-2015) and average annual mean concentrations of particulate matter ($R=0.68$; $p=0.032$) and sulfur dioxide ($R=0.52$, $p=0.021$) in the atmospheric air during the same period a statistically significant correlation coefficient is observed. The *territorial load* (TL) of sulfur-containing pesticides statistically significant effects ($p<0.05$) on the incidence of asthma in adults in rural Dagestan - the correlation of average strength, the share of influence is 16.5%. The total TL of mineral fertilizers on the incidence of asthma in adults is not affected ($p>0.05$). With the combined effect of sulfur containing pesticides and mineral fertilizers, the impact share was 22.2%; $R=0.47$ ($p<0.05$), i.e. potentiating effect was observed. Thus, it is established that in rural areas and in Makhachkala, environmental risk factors contribute to the development of asthma. The factors of increased risk of asthma incidence in Makhachkala are pollutants of the air environment, in rural areas - pesticides and mineral fertilizers. This confirms not only the ecological dependence of asthma, but also the phenomenon of accumulation of remote biological effects of environmental factors in connection with the deterioration of ecosystem quality.

Key words: ecological risk factors, air pollution, pesticides, bronchial asthma, incidence

Введение. Здоровье и качество жизни человека в значительной степени определяет окружающая среда – экосистема. Деструктивные изменения качества глобальной экосистемы, происходящие в последние десятилетия, носят перманентный характер. Предотвратимые нарушения переходят в категорию непредотвратимых, поскольку являются следствием накапливающихся в экосистеме нарушений. Причинно-следственные связи снижения качества экосистемы, естественно, реализуются и в потенциале здоровья человека. Этим объясняется стремительный рост в большинстве стран мира экологозависимых заболеваний, к которым по праву можно отнести аллергические болезни, болезни органов дыхания, сахарный диабет, онкопатологию и т.д. [5-13, 19].

Болезни органов дыхания (БОД) являются ведущей нозологической формой заболеваний в современном обществе, занимают как, правило, основное место в структуре общей заболеваемости и распространены среди всех возрастных групп и социальных слоёв населения. Закономерности формирования заболеваемости населения БОД имеют первостепенное значение в эпидемиологии болезней [19]. К числу БОД относится и *бронхиальная астма* (БА), которая резко ухудшает качество жизни и социально-психологический статус населения.

Среди точек зрения о причинах высокой заболеваемости БОД приоритет должен быть отдан ухудшению качества экосистемы, имеющей непосредственный контакт с органами дыхания [2, 3]. Интенсивное развитие всех видов промышленности без достаточного соблюдения природоохранных норм, экологические катастрофы планетарного масштаба (например, авария на Чернобыльской атомной электростанции), широкое применение средств химизации сельскохозяйственного производства, использование в быту средств дезинфекции и дезинсекции, изменение характера питания – далеко не полный перечень причин, приводящих к ухудшению экологии. Не является исключением и Дагестан. В 2000-2015 гг. в Дагестане наблюдался рост объёмов промышленного производства, увеличение численности автотранспорта и связанное с этим увеличение вредных воздействий на окружающую среду. В структуре общей заболеваемости республики Дагестан БОД занимают первое место, а смертность от них почти в 2 раза выше, чем по всей России. Эти показатели в республике превышают аналогичные по другим субъектам Южного Федерального Округа.

В городах источником загрязнения внешней среды, как известно, являются выбросы автотранспорта, аэрозоли органической, неорганической и смешанной природы, в составе которых содержатся сотни химических соединений, в том числе высокотоксичных. Данные литературы свидетельствуют о выраженном аллергенном действии компонентов индустриального (диоксид серы) и фотохимического (озон и диоксид азота) смога в промышленных регионах [2-4, 18].

Приоритетными отрицательными экологическими факторами в сельской местности обоснованно рассматриваются агрохимикаты – ядохимикаты и минеральные удобрения. Ядохимикаты, обладающие кумулятивным, бластомогенным, тератогенным, эмбриотоксичным и аллергенным свойствами [1], вызывают уменьшение связывания белками биологически активных веществ, угнетают ферментные системы, катализирующие их разрушение, что и может обусловить развитие аллергической реакции [17]. Ряд исследований, проведенных в последние годы, свидетельствует о значимой связи частоты развития бронхиальной астмы с применением ядохимикатов [1, 16-21]. Широким применением ядохимикатов в сельском хозяйстве, в частности, пытаются объяснить рост заболеваемости и смертности больных бронхиальной астмой [1]. Минеральные удобрения также способны приводить к развитию бронхиальной астмы. Так, например, у работников химических заводов по производству минеральных удобрений распространённость БА значительно выше в сравнении с контрольной группой [15]. Воздействие аэрополлютантов и агрохимикатов, таким образом, следует рассматривать как воздействие экологических факторов малой интенсивности, вызывающих неблагоприятные отдалённые патологические эффекты. Свободные радикалы, образование которых интенсифицируется при воздействии ксенобиотиков, как химической, так и другой природы, разрушают биологические структуры, что может привести к развитию различных заболеваний. Воздействие экологических факторов малой интенсивности может иметь раздельный, сочетанный или комбинированный характер. При сочетанном и комбинированном воздействии экологических факторов малой интенсивности возможны аддитивный, модифицирующий, потенцирующий или нейтрализующий отдалённые биологические эффекты.

Цель исследования – оценить влияние антропогенных экологических факторов на заболеваемость БОД и БА в г. Махачкала и сельских районах Дагестана.

Материалы и методы исследования. Интенсивные показатели заболеваемости БА и их *доверительные интервалы* (ДИ) у взрослых (18 лет и старше) за 2010-2015 гг. рассчитывались по г. Махачкала и 41 району сельской местности Дагестана на 100 тыс. взрослого населения. Интенсивные показатели заболеваемости БОД у детей, подростков и взрослых в периоды 1997-2003 и 2010-2015 гг. рассчитывались на 1000 населения соответствующего возраста. Данные о среднегодовых средних и среднегодовых максимальных концентрациях поллютантов в атмосферном воздухе г. Махачкала (2010-2015) получены в Дагестанском центре по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (ФГБУ «Дагестанский ЦГМС»). Влияние поллютантов на заболеваемость БА у взрослых (18 лет и старше) в г. Махачкала изу-

чено методом корреляционного анализа по Спирмену, статистическая достоверность определялась по t -критерию Стьюдента, критическим принимался уровень значимости при $p < 0,05$. Данные о *территориальной нагрузке* (ТН) ядохимикатов и минеральных удобрений по 41 сельскому району Дагестана получены на кафедры гигиены и экологии человека ГОУ ВПО «ДГМУ». С помощью 2-х факторного дисперсионного анализа оценивалось влияние ТН серосодержащих ядохимикатов, минеральных удобрений на частоту БА в сельских районах, определялись доля влияния, сила корреляционной связи и степень её достоверности при раздельном и суммарном действии перечисленных экологических факторов.

Результаты и их обсуждение. Уровень загрязнения атмосферного воздуха г. Махачкала по данным 3-х стационарных точек мониторинга превышает *предельно-допустимые концентрации* (ПДК) по 5 ингредиентам: пыли, окиси углерода, двуокиси азота, свинцу и бензапирену, что может быть предрасполагающим фактором развития бронхолёгочных заболеваний у городского населения. Особенно неблагоприятно на экологическую ситуацию в городе влияет загрязнение атмосферного воздуха пылью (взвешенные частицы), среднегодовые концентрации которой в 2015г. превысили ПДК в 2,9 раз, а максимальные в 8,9 раз. Максимальный уровень запылённости отмечался в 2010г., минимальный в 2012 г. Число проб с превышением ПДК по *взвешенным частицам* (ВЧ) в 2015 г. составило 52,0%. Среднегодовые показатели загрязнения атмосферного воздуха диоксидом азота в период с 2010 по 2015 гг. равнялись 1 ПДК, отмечалось превышение данного показателя в отдельные годы до 1,5 ПДК. Число проб с превышением ПДК по диоксиду азота в 2015г. составило 8,8%. Динамика среднегодовых средних концентраций (q_{cp}) бенз(а)пирена в атмосферном воздухе в период с 2010 по 2015 гг. изменялась от 1,4 до 7,1 ПДК. Среднегодовые средние (q_{cp}) концентрации оксида углерода не превышали 1 ПДК, в то время как среднегодовые максимальные (q_{max}) концентрации СО в отдельные годы превышали ПДК в 5,6 раз.

В 2010-2015 г. отмечался и значимый рост заболеваемости БОД в г. Махачкала. Так, если в 2010 г. заболеваемость БОД составила 184,3, то в 2015 г. – 268,2 на 1000 взрослого населения ($p < 0,001$). Показатели заболеваемости БОД у взрослых имели слабую прямую корреляционную связь со среднегодовыми средними (q_{cp}) концентрациями диоксида азота и пыли ($R=0,32$; $p=0,034$). Корреляционная связь средней силы отмечалась между распространённостью БОД и среднегодовыми максимальными (q_{max}) концентрациями диоксида азота и пыли ($R=0,61$; $p=0,024$).

В научных кругах БА называют маркером экологического неблагополучия. Результаты корреляционного анализа между показателями заболеваемости БА у взрослых (18 лет и старше) в г. Махачкала (2010-2015) и среднегодовыми средними (q_{cp}) концентрациями аэрополлютантов в атмосферном воздухе за этот же период также свидетельствуют об их вкладе в формирование нозологии. Между среднегодовыми средними концентрациями двуокиси серы в атмосферном воздухе г. Махачкала (2010-2015) и показателями заболеваемости БА у взрослых за этот же период отмечается прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь ($R=0,52$; $p=0,021$). Установлена также прямая сильная статистически значимая корреляционная зависимость между показателями первичной заболеваемости БА у взрослых за исследуемый период и среднегодовыми средними концентрациями ВЧ ($R=0,68$; $p=0,032$). Среднегодовые средние концентрации диоксида и оксида азота также оказывали влияние на заболеваемость БА, но без статистической значимости.

Ухудшение экологической ситуации отразилось и на показателях заболеваемости БОД населения всей республики. Сравнивалась заболеваемость БОД в трёх возрастных группах – дети, подростки, взрослые в периоды 1997-2003 гг. и 2010-2015 гг. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания в Дагестане по возрастным группам

Возрастные группы	Заболеваемость болезнями органов дыхания (на 1000 населения соответствующего возраста)		
	1997-2003	2010-2015	Прирост в %
Взрослые	128,8	176,2	36,9%
Дети	424,5	490,4	15,5%
Подростки	151,4	325,7	115,0%

Как свидетельствуют представленные данные, во всех возрастных группах отмечается неблагоприятная динамика заболеваемости БОД, однако наибольший её прирост отмечается в возрастной группе 15-17 лет, т.е. у подростков. Интенсивный прирост заболеваемости БА в подростковом возрасте, вероятно, объясняется тем, что механизмы самоочищения и защиты органов дыхания у подростков или недостаточно эффективны или находятся на стадии формирования. Подросток находится в условиях формирования нового морфологического и функционального стереотипа, что снижает эффективность даже уже

существующих систем неспецифической и специфической защиты. Это обуславливает большую опасность для подростков в условиях воздействия неблагоприятных экологических факторов.

Приоритетными экологическими факторами риска в сельской местности являются ядохимикаты и минеральные удобрения, которые до недавнего времени не выделялись в качестве факторов риска развития БА. Известно, что одним из основных методов оценки риска воздействия химических факторов окружающей среды на здоровье населения является оценка экспозиции, т.е. характеристика уровней, продолжительности, частоты и путей воздействия исследуемых факторов на соответствующие группы населения [3, 19]. В связи с этим в настоящем исследовании приведены данные об интенсивности применения пестицидов и минеральных удобрений на территориях сельских районов Дагестана.

Агрохимикаты широко применялись в 1984-1993 гг. на территории сельской местности Дагестана, причём интенсивность их применения существенно колебалась по 41 сельскому району – от 4,6 кг/га в горах до 27,3 кг/га на равнине, а в 13 районах горной ЭЗ пестициды не применялись. Территориальная нагрузка пестицидов на равнине сельской местности в 5,9 раза превышала суммарный показатель интенсивности их применения в республике, причём в 5,2 раза была выше на юге равнины, чем на севере. В Дагестане применялись пестициды 72 наименований 16 химических классов, в том числе серосодержащие, медьсодержащие, хлор- и фосфорорганические, карбаматы, гетерециклические соединения, производные фенола и др. Наряду с пестицидами применялись 3 вида минеральных удобрений – азотные, фосфорные и калийные.

Среднегодовая суммарная ТН пестицидов по сельским районам колебалась от нулевого значения по части районов гор, где пестициды не применялись, до 85,9 кг/га в Дербентском районе (юг равнины). Второе и третье ранговые места в убывающей последовательности по ТН занимали Каякентский (62,4 кг/га) и Магарамкентский (32,2 кг/га) районы, расположенные также на юге равнины. Таким образом, на территории сельской местности республики широко колебалась интенсивность применения пестицидов по сельским районам, что и послужило основанием для проведения исследования по выявлению причинно-следственной связи между их применением и заболеваемостью БА у взрослого населения.

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа между ТН серосодержащих ядохимикатов, суммарной ТН минеральных удобрений и заболеваемостью БА у взрослого населения приведены в табл. 2.

Таблица 2

Дисперсионный анализ влияния ТН серосодержащих пестицидов и суммарной ТН минеральных удобрений на заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения сельских районов Дагестана (2010-2015 гг.)

Экологические факторы	Доля влияния (в %)	R	Критерий Фишера	F крит. при P=0,95	Вывод
ТН серосодержащих ядохимикатов	16,5	0,41	3,67	3,37	Влияние достоверно (P<0,05) Связь средней силы
Суммарная ТН минеральных удобрений	1,21	0,11	1,11	4,22	Влияние не достоверно (P>0,05)
Суммарное действие	22,2	0,47	3,48	2,59	Влияние факторов достоверно (P<0,05). Связь средней силы

Территориальная нагрузка серосодержащих ядохимикатов при раздельном воздействии оказывает статистически значимое влияние ($p<0,05$) на заболеваемость БА у взрослого населения сельской местности – связь средней силы, доля влияния 16,5%. Суммарная ТН минеральных удобрений на заболеваемость БА у взрослых влияние не оказывает, доля влияния 1,21%. При суммарном воздействии обоих экологических факторов доля влияния на заболеваемость составила 22,2%, корреляционное отношение 0,47, $p<0,05$. Таким образом, можно заключить, что при суммарном действии серосодержащих пестицидов и МУ отмечен потенцирующий эффект – суммарное действие экологических факторов увеличивает долю влияния серосодержащих пестицидов на заболеваемость БА у взрослых.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют, что и в сельской местности Дагестана и в г. Махачкала антропогенные экологические факторы способствуют развитию БА. Факторами повышенного риска заболеваемости БА в г. Махачкала являются экологическая ситуация, поллютанты воздушной среды, а в сельской местности агрохимикаты. Это подтверждает не только экологозависимость БА, но и

феномен аккумуляций отдалённых биологических последствий воздействия экологических факторов в связи с ухудшением качества экосистемы республики.

Литература

1. Гаджиева Т.А. Бронхиальная астма и пестициды // Российские медицинские вести. 2006. №2. С. 38–44.
2. Веремчук Л.В., Черпак Н.А., Гвозденко Т. А., Волкова М.В. Влияние загрязнения воздушной среды на формирование уровней общей заболеваемости бронхолегочной патологией во Владивостоке // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №1(55). С. 4–8.
3. Веремчук Л.В., Черпак Н.А., Гвозденко Т.А., Волкова Н.В. Методология оценки влияния загрязнения атмосферного воздуха на формирование уровней общей заболеваемости бронхиальной астмой // Гигиена и санитария. 2015. №3(94). С. 119–122.
4. Легочная функция у взрослых и длительное воздействие аэрополлютантов. ESCAPE: многоцентровое когортное исследование и метаанализ // Практическая пульмонология. 2014. №3. С. 56–57.
5. Любимов В.Б., Ларионов М.В., Перевозчикова Т.А. Роль экологических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у местного населения (Урюпинский район Волгоградской области) // Наука и современность. 2015. № 35. С. 14–19.
6. Мякишева Ю.В., Светлова Г.Н., Сказкина О.Я., Федосейкина И.В., Богданова Р.А., Дудина А.И. Заболеваемость населения как один из интегральных показателей техногенной нагрузки // Sciences of Europe. 2017. № 2 (12). С. 82–85.
7. Овсянников Н.В., Ляпин В.А., Авдеев С.Н. Загрязнение окружающей среды и заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения крупного промышленного города // Казанский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 577–581.
8. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Туляков С.П., Левкин Н.Д., Ганюков С.П., Платонов В.В., Хмелевцов В.С. Трансформация техногенных выбросов в атмосферном воздухе населенных мест и ее влияние на популяционное здоровье // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 3. С. 194–198.
9. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Ганюков С.П., Платонов В.В., Хмелевцов В.С., Алякберова Е.М. Исследование динамики процессов трансформации массовых техногенных загрязнителей в атмосферном воздухе и их влияние на здоровье населения // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2011. № 34(127). С. 34–41.
10. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Платонов В.В., Хмелевцов В.С., Седова О.А. Особенности образования сложных металлосодержащих аэрозольных комплексов в тропосфере крупных индустриально-городских образований // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2012. № 1. Публикация 2-71. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4184.pdf>.
11. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Платонов В.В., Кащинцева Л.В., Ганюков С.П. Оценка риска здоровья населения при загрязнении атмосферного воздуха населенных мест техногенными выбросами и продуктами их трансформации. Экология промышленного производства. Вып. 4(80). М., 2012. С. 37–42.
12. Хрупачёв А.Г., Хадарцев А.А., Кащинцева Л.В. Влияние поллютантов в выбросах Черепетской ГРЭС на заболеваемость населения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-3.pdf> (дата обращения: 11.10.2016). DOI: 10.12737/22056.
13. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Кащинцева Л.В., Волков А.В. Оценки риска загрязнения приземной атмосферы как угрозы устойчивому развитию территорий индустриального природопользования // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016. Т. 18, № 2(3). С. 833–837.
14. Baldi I., Robert C., Piantoni F., Tual S., Bouvier G., Lebailly P., Raheison, C. Agricultural Exposure and Asthma Risk in the AGRICAN French Cohort // Int. J. Hug Environ Health. 2014. Vol. 217, №4. P. 435–442.
15. Ballal S.G., Ali B.A., Albar A.A., Ahmed H.O., Al-Hasan A.Y. Bronchial asthma in two chemical fertilizer producing factories in eastern Saudi Arabia // Int. J Tuberc. Lung Dis. 1998. Vol. 4, №2. P. 330–335.
16. Hernández A.F., Casado I., Pena G., Gil F., Villanueva E., Pla A. Low level of exposure to pesticides leads to lung dysfunction in occupationally exposed subjects// Inhal. Toxicol. 2008. Vol. 20, №9. P. 839–849.
17. Hernandez A.F., Parron T., Alarcon R. Pesticides and asthma // Curr. Opin. Allergy Clin Immunol. 2011. Vol. 11, №2. P. 90–96.
18. Jacquemin B., Siroux V., Sanchez M. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE) // Environ. Health Perspect. 2015. Vol. 123, №6. P. 613–621.
19. Myers S., Gaffikin L., Golden C., Ostfeld R., Redford K., Ricketts T., Turner W., Osofsky S. Human health impacts of ecosystem alteration // Proc Natl Acad Sci U S A. 2013. V. 110, №47. P. 18753–18760.
20. Nalovu V., Dalvie M., Jeebhay M. Asthma associated with pesticide exposure among women in rural Western Cape of South Africa // Am. J. Ind. Med. 2014. Vol. 57, №12. P. 1331–1343.

21. Xu X., Nembhard W.N., Kan H., Becker A., Talbott E.O. Residential pesticide use is associated with children's respiratory symptoms // *J Occup Environ Med.* 2012. №54. P. 1281–1710.

References

1. Gadzhieva TA. Bronkhial'naya astma i pestitsidy [Bronchial asthma and pesticides]. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2006;2:38-44. Russian.
2. Veremchuk LV, Cherpak NA, Gvozdenko TA, Volkova MV. Vliyanie zagryazneniya vozduшной среды na formirovanie urovney obshchey zabolevaemosti bronkholegochnoy patologiyey vo Vladivostoke [the Influence of air pollution on the formation of the levels of total incidence of bronchopulmonary pathology in Vladivostok]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2014;1(55):4-8. Russian.
3. Veremchuk LV, Cherpak NA, Gvozdenko TA, Volkova NV. Metodologiya otsenki vliyaniya zagryazneniya atmosfernogo vozdukha na formirovanie urovney obshchey zabolevaemosti bronkhial'noy astmoy [In. Methodology of assessment of influence of pollution of atmospheric air on the formation of the levels of total incidence of bronchial asthma]. *Gigiena i sanitariya.* 2015;3(94):119-22. Russian.
4. Legochnaya funktsiya u vzroslykh i dlitel'noe vozdeystvie aeropollutantov. ESCAPE: mnogotsentrovoye kogortnoye issledovanie i metaanaliz [Pulmonary function in adults and long-term effect of airpollutants. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014;3:56-7. Russian.
5. Lyubimov VB, Larionov MV, Perevozchikova TA. Rol' ekologicheskikh faktorov v razvitiy serdechno-sosudistykh zabolevaniy u mestnogo naseleniya (Uryupinskiy rayon Volgogradskoy oblasti) [the Role of environmental factors in the development of cardiovascular disease in the local population (Uryupinsk district of the Volgograd region)]. *Nauka i sovremennost'.* 2015;35:14-9. Russian.
6. Myakisheva YV, Svetlova GN, Skazkina OY, Fedoseykina IV, Bogdanova RA, Dudina AI. Zabolevaemost' naseleniya kak odin iz integral'nykh pokazateley tekhnogennoy nagruzki [Morbidity as one of the integral indicators of anthropogenic load]. *Sciences of Europe.* 2017;2:82-5. Russian.
7. Ovsyannikov NV, Lyapin VA, Avdeev SN. Zagryaznenie okruzhayushchey sredy i zabolevaemost' bronkhial'noy astmoy vzroslogo naseleniya krupnogo promyshlennogo goroda [Environmental pollution and incidence of bronchial asthma in adult population of a large industrial city]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011;4:577-81. Russian.
8. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Tulyakov SP, Levkin ND, Ganyukov SP, Platonov VV, Khmelevtsov VS. Transformatsiya tekhnogennykh vybrosov v atmosfernom vozdukhse naselennykh mest i ee vliyanie na populyatsionnoye zdorov'e [Transformation of anthropogenic emissions in the atmospheric air of populated areas and its impact on the population's health]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2010;3:194-8. Russian.
9. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Ganyukov SP, Platonov VV, Khmelevtsov VS, Aliyakberova EM. Issledovanie dinamiki protsessov transformatsii massovykh tekhnogennykh zagryazniteley v atmosfernom vozdukhse i ikh vliyanie na zdorov'e naseleniya [study of the dynamics of processes of transformation of mass of anthropogenic pollutants in the atmospheric air and their impact on population health]. *Natsional'nye interesy: priorityety i bezopasnost'.* 2011;34(127):34-41. Russian.
10. Khrupachev AG, Khadartsev AA, Platonov VV, Khmelevtsov VS, Sedova OA. Osobennosti obrazovaniya slozhnykh metallosoderzhashchikh aerazol'nykh kompleksov v troposfere krupnykh industrial'no-gorodskikh obrazovaniy [Peculiarities of formation of complex metal-containing complexes of aerosol in the troposphere of large industrial and urban formations]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal).* 2012;1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4184.pdf>.
11. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Platonov VV, Kashintseva LV, Ganyukov SP. Otsenka riska zdorov'ya naseleniya pri zagryaznenii atmosfernogo vozdukha naselennykh mest tekhnogennymi vybrosami i produktami ikh transformatsii [risk Assessment of population health at pollution of atmospheric air of populated areas of anthropogenic emissions and products of their transformation]. *Ekologiya promyshlennogo proizvodstva. Vyp. 4(80).* Moscow; 2012. Russian.
12. Khrupachev AG, Khadartsev AA, Kashintseva LV. Vliyanie pollyutantov v vybrosakh Cherepetskoy GRES na zabolevaemost' naseleniya [the Influence of pollutants in the emissions of Cherepetskaya GRES on morbidity of the population]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdanie.* 2016 [cited 2016 Oct 11];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-3.pdf>. DOI: 10.12737/22056.
13. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Kashintseva LV, Volkov AV. Otsenki riska zagryazneniya prizemnoy atmosfery kak ugrozy ustoychivomu razvitiyu territoriy industrial'nogo prirodopol'zovaniya [risk Assessment of pollution-of the earth's atmosphere as a threat to sustainable development industrial environmental management]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk.* 2016;2(3):833-7. Russian.
14. Baldi I, Robert C, Piantoni F, Tual S, Bouvier G, Lebailly P. Raheison, C. Agricultural Expo-sure and Asthma Risk in the AGRICAN French Cohort. *Int. J. Hug Environ Health.* 2014;217(4):435-42.

15. Ballal SG, Ali BA, Albar AA, Ahmed HO, Al-Hasan A.Y. Bronchial asthma in two chemical fertilizer producing factories in eastern Saudi Arabia. *Int. J Tuberc. Lung Dis.* 1998;4(2):330-5.
16. Hernández AF, Casado I, Pena G, Gil F, Villanueva E, Pla A. Low level of exposure to pesticides leads to lung dysfunction in occupationally exposed subjects. *Inhal. Toxicol.* 2008;20(9):839-49.
17. Hernandez AF, Parron T, Alarcon R. Pesticides and asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin Immunol.* 2011;11(2):90-6.
18. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ. Health Perspect.* 2015;123(6):613-21.
19. Myers S, Gaffikin L, Golden C, Ostfeld R, Redford K, Ricketts T, Turner W, Osofsky S. Human health impacts of ecosystem alteration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(47):18753-60.
20. Nalovu V, Dalvie M, Jeebhay M. Asthma associated with pesticide exposure among women in rural Western Cape of South Africa. *Am. J. Ind. Med.* 2014;57(12):1331-43.
21. Xu X, Nembhard WN, Kan H, Becker A, Talbott EO. Residential pesticide use is associated with children's respiratory symptoms. *J Occup Environ Med.* 2012;54:1281-710.

Библиографическая ссылка:

Гаджиева Т.А., Кудаев М.Т., Махмудова Э.Р., Атаева З.Н. Экологические факторы риска и их влияние на заболеваемость бронхиальной астмой в Дагестане // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-6.pdf> (дата обращения: 02.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15967.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОПРОТЕКТОРА КОРОНАТЕРЫ И ФИТОВИТА
ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОЧЕТАННОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО
КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА**

З.К. КОЗЫРЕВА **, С.Н. ГОНТАРЕВ*, К.М. КОЗЫРЕВ**, Л.Х. ДЗОЦИЕВА **

**Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия*

***ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, 362019, Россия*

Аннотация. Не в полной мере решенные ключевые задачи симптоматических проявлений и патогенеза хронических гингивитов, для авторов явились актуальной мотивацией проведения настоящего исследования, целью которого было изучение клинических и гистологических показателей влияния кардиопротектора *коронатеры* и фитоадаптогена *фитовита* отдельно и в сочетании на больных хроническим катаральным гингивитом. Наряду с комплексом обязательных клинических обследований, проведен гистологический анализ биоптатов десен 39 больных обоего пола (20 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 32 до 68 лет хроническим катаральным гингивитом различных стадий заболевания. По тактике лечения, пациенты были разделены на 3 группы, по 13 человек в каждой группе. Первая группа лечилась только *коронатерой*, вторая – *фитовитом*, третья группа – *коронатерой* и *фитовитом* в сочетании. Все три группы больных проходили с диагнозом хронический катаральный гингивит. Результаты от лечения хронического катарального гингивита кардиопротектором *коронатерой* и фитоадаптогеном *фитовитом* отдельно и в сочетании, согласно полученным критериям клинической эффективности, расцениваются как положительные, что позволяет рекомендовать их для оптимизации общепринятого лечения заболеваний тканей и органов полости рта воспалительного генеза. При монотерапии хронического катарального гингивита *коронатерой*, эффективность положительного лечебного воздействия фитоадаптогена составила 45%, при применении только *фитовита* – 28-30%, при сочетанном применении *коронатеры* и *фитовита* – 55%.

Ключевые слова: хронический катаральный гингивит, клиника, патоморфология, коронатера, фитовит, лечение, эффективность.

**THE EFFECTIVENESS OF CARDIOPROTECTOR CORONATERA AND FITOVITA
IN THE CONDITIONS OF SEPARATE AND COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC
CATARRHAL GINGIVITIS**

Z.K. KOZYREVA **, S.N. GONTAREV*, K.M. KOZYREV**, L.H. DZOTSIEVA **

**Belgorod State National Research University, Pobeda Str., 85, Belgorod, 308015, Russia*

***North-Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia,
Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia*

Abstract. The key tasks of symptomatic manifestations and pathogenesis of chronic gingivitis are not completely solved. Therefore, they were the actual motivation for carrying out this research for authors. Its purpose was to study the clinical and histological indices of the effect of the cardioprotector Coronatera and phytoadaptogen Fitovita separately and in combination on patients with chronic catarrhal gingivitis. Along with a complex of mandatory clinical examinations, histological analysis of gingiva biopsies of 39 patients of both sexes (20 men and 19 women) aged 32 to 68 years with chronic catarrhal gum disease of various stages of the disease was performed. According to the tactics of treatment, patients were divided into 3 groups, 13 people in each group. The first group was treated only by means of the cardioprotector Coronatera, the second by the Fitovita, the third group by means of the cardioprotector Coronatera and the Fitovita in combination. All three groups of patients were diagnosed with chronic catarrhal gingivitis. Results from the treatment of chronic catarrhal gingivitis by means of the cardioprotector Coronatera and phyto-adaptogen Fitovita separately and in combination, according to the received criteria of clinical efficacy, are regarded as positive, which allows them to be recommended for optimization of the generally accepted treatment of diseases of the tissues and organs of the oral cavity of inflammatory genesis. Monotherapy of chronic catarrhal gingivitis revealed the effectiveness of a positive therapeutic effect of phyto-adaptogen Fitovita (45%); the positive treatment by phyto-adaptogen Fitovita separately in 28-30%; the combined use of the cardioprotector Coronatera and phyto-adaptogen Fitovita in 55%.

Key words: chronic catarrhal gingivitis, clinic, pathomorphology, Coronatera, Fitovita, treatment, efficacy.

Введение. В литературе, посвященной исследованиям важнейших стоматологических заболеваний, отсутствуют сообщения, касающиеся применения коронаторы при циркуляторных расстройствах с глубоким нарушением дренажных систем зубодесневого аппарата [1-3, 11, 12]. Взвешенный подход к лечению хронического катарального гингивита с позиций диагностики и устранения факторов риска может способствовать увеличению диапазона эффективности их профилактики [4-6, 10]. Всякий патогенетический фактор риска имеет конкретный, направленный на его устранение способ воздействия, что позволяет индивидуализировать лечебные и профилактические меры в зависимости от патогенности факторов риска, хотя каждый из них имеет определенную вероятность и уровень информативности по отношению к возможности возникновения болезни [7, 9, 14].

Поиск лекарственных средств для профилактики и лечения болезней дёсен является весьма важной задачей вследствие высокой поражаемости населения указанной патологией при малоуспешительной эффективности базовых методов лечения. Как пусковой и один из ключевых патогенетических факторов развития пародонтита, хронический катаральный гингивит может сопровождаться значительным структурно-функциональным напряжением внутренних органов и систем, что может осложнить течение болезни зубодесневой системы. Поэтому, не считая возможной вероятностью полного излечения больных хроническим катаральным гингивитом, исследователи все же продолжают вести поиск методов и средств, способствующих решению поставленной задачи [13].

В народной медицине издавна используют разнообразные лекарственные вещества природного происхождения, в которых заложен эффективный детерминированный механизм коррекции метаболических процессов в организме, что делает возможным применение в клинике нелекарственных восстановительных методов в качестве подспорья базовым методам лечения [8, 15]. В конечном итоге, благотворное влияние природных факторов направлено на восстановление нарушенных или утраченных механизмов структурно-функциональной компенсации и адаптации организма, на устранение нарушенной деятельности физиологических систем, поэтому эти факторы могут быть использованы в качестве средств профилактического воздействия при болезнях зубодесневой системы. Это в значительной степени предопределило выбор фитокардиопротектора для лечения хронического катарального гингивита в основе которого лежат, наряду с альтеративными (дистрофическими) изменениями, циркуляторные процессы.

Материалы и методы исследования. Наряду с комплексом обязательных клинических обследований, проведен гистологический анализ биоптатов десен 39 больных обоего пола (20 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 32 до 68 лет хроническим катаральным гингивитом различных стадий процесса. Таким образом, по характеру патологического процесса для разных методов лечения были созданы равные условия при одной только изучаемой клинической форме гингивита – хронического катарального, что существенно облегчает получение структурно-функциональных характеристик заболевания, глубины эффективности лечения и статистических сведений.

По тактике лечения, пациенты были распределены на 3 группы, по 13 человек в каждой группе. Первая группа лечилась только коронаторой, вторая – фитовитом, третья группа – коронаторой и фитовитом в сочетании. Все три группы больных проходили с диагнозом хронический катаральный гингивит.

Клиническую степень тяжести изучаемой патологии устанавливали с помощью общепринятых пародонтальных индексов:

– *Индекс Muchlemann, Mazor (1958)* – применяется для оценки выраженности различных форм гингивита, в данном исследовании – хронических. Морфометрически на вестибулярной поверхности зуба десну делят на три анатомические части: десневой край, десневой сосочек и альвеолярную десну. Затем по шкале оценок в баллах определяют степень ее поражения в цифровом значении. Так, например, если шкала показывает 0, то десна не воспалена; 1 – гиперемия и легкая кровоточивость; 2 – цвет изменен; 3 – тканевой отек и набухание десны; 4 – наличие изъязвлений.

– *Гингивальный индекс (Loe Silness, 1967)* – служит для определения состояния десны с вестибулярной, медиальной, язычной и дистальных поверхностей зуба. При этом каждую из указанных сторон оценивают в баллах по следующим критериям: 0 – отсутствие изменений; 1 – наличие легкой воспалительной реакции; 2 – гиперемия, отек, кровотечение при прикосновении, наличие признаков умеренного воспаления; 3 – выраженная гиперемия и отек, изъязвления, предрасположенность к кровотечению, тяжелое воспаление. Совокупность оценок делят на количество сторон и определяют индекс соответствующего зуба.

– *Индекс зубного налета Silness - Loe (1964)* – предназначен для характеристики зубного налета в прищечной области, исследованию могут подвергаться либо все зубы, либо определенная их группа. К критериям относят: 0 – в прищечной области налета нет; 1 – на свободном десневом крае или в прищечной области имеется слой зубного налета; 2 – визуально определяемое, умеренное накопление зубного налета в десневом кармане, а также на поверхности десны или зуба; 3 – зубной налет в избытке в области десневого кармана и (или) десневого края, а также прилегающей зубной поверхности. В этом случае,

индекс налета зуба определяют делением суммы кодов каждой из 4-х поверхностей зуба на 4, а индекс-делением суммы зубов на число обследованных зубов.

– *Проба Шиллера-Писарева.* Десну смазывают раствором йода (1г кристаллического йода, 2г калия йодида и 40 мл дистиллированной воды), при этом характер окраски слизистой десны варьирует в зависимости от интенсивности воспалительной реакции. Здоровая десна окрашивается в соломенно-желтый цвет, однако в результате хронического воспаления (хронический гингивит) в десне резко возрастает количество гликогена, который при окраске йодом принимает коричневый оттенок, меняющийся от светло-коричневого до темно-бурого цвета, что обусловлено степенью воспалительной реакции в десне. Проба может быть отрицательной, которой соответствует соломенно-желтое окрашивание, слабоположительной – светло-коричневое и положительной – темно-бурое окрашивание. Важность данной пробы заключается в том, что ее динамика до и после лечения позволяет судить об эффективности противовоспалительной терапии, проводимой при различных формах хронических гингивитов.

– *Пергидролевая проба.* Слизистую десны смазывают тампоном, смоченным пергидролем. Здоровая десна окраску не меняет, при воспалении вследствие скопления в ней пузырьков кислорода десна белеет. Проба служит для оценки динамики воспалительного процесса при комплексном лечении пародонтопатий, в частности острых и хронических гингивитов.

– *Амидопириновая проба* с 5% раствором амидопирина. На предметное стекло наносится по 4 капли 5% раствора амидопирина и 5% раствора водорода с добавлением 3–4 капель 30% раствора уксусной кислоты. В десневые карманы вводятся на 3 минуты сухие ватные турунды предварительно изолировав их ватными тампонами и высушив. Далее турунды из десневого кармана переносятся в смесь на предметном стекле, которые при наличии кровоточивости десен окрашиваются в сине-фиолетовый цвет.

– *Волдырная проба Мак-Клюра-Олдрича.* Под эпителий слизистой оболочки нижней губы вводится 0,2 мл физиологического раствора. Образовавшийся при этом волдырь в норме через 40–60 мин становится незаметным. Рассасывание его за меньший промежуток времени указывает на повышенную гидрофильность мягких тканей полости рта. Проба способствует обоснованию выбора и формы применения того или иного лекарственного препарата.

Диагностика хронических гингивитов основана на применении клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, ммуногистохимических, патоморфологических методов исследования и компьютерных технологий. При микрoэкологических нарушениях полости рта, в том числе при гингивитах успешно используется скрининговая диагностика.

Цель исследования. Для оптимизации общепринятых методов лечения хронического катарального гингивита, изучить клинические и патоморфологические показатели монотерапевтической и комплексной эффективности кардиопротектора *коронатеры* и фитоадаптогена *фитовита*.

По тактике лечения, пациенты были распределены на 3 группы, по 13 человек в каждой группе. Первая группа лечилась только *коронатерой*, вторая – *фитовитом*, третья группа – *коронатерой* и *фитовитом* в комплексе. Все три группы больных проходили с диагнозом хронический катаральный гингивит. По положению клиническую степень тяжести изучаемой патологии устанавливали с помощью общепринятых пародонтальных индексов. Для морфологического исследования традиционно брали биофрагменты десны 3×3,5 мм, получаемые при удалении зубов или их корней по утвержденным медицинским показаниям. Биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, полученные срезы 5–6 микрон окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновой синькой. Капиллярное кровенаполнение и состояние микроциркуляции зубодесневого аппарата изучались по методу Бочерикова. Для исследования нервных структур использовали импрегнационный метод Белецкого.

Микроциркуляция – это движение крови в тканях по сосудам, диаметром менее 200 мкм. Структурно-функциональной единицей микроциркуляции является сосудистый модуль, к составным частям которого относятся артериола, метаартериола (прекапилляр), капилляр, посткапилляр, венула, артериоло-венулярные анастомозы. Общее количество капилляров составляет 40 миллиардов, суммарная длина всех капилляров – 100000 км, диаметр капилляра – 5-8 мкм, длина 0,5-1,1 мм.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ *Statistica for Windows EP*, статистического пакета *SPSS for Windows*. Для установления взаимосвязи между параметрами, представленными в виде альтернативных переменных, использовали двухсторонний *t*-критерий, тест Фишера. Для определения различий показателей в группах использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клинический и гистологический анализ результатов исследования хронического катарального гингивита показал, что сосудистый модуль зубодесневого аппарата реагирует комплексом изменений, характерных для каждой стадии заболевания (1-3) и степени выраженности процесса [16-18].

В процессе лечения больных *коронатерой* и *фитовитом* получен положительный клинический эффект. При катаральном гингивите отмечено уменьшение гиперемии, кровоточивости, отека и отторжение эпителия слизистой десен. Пациенты отмечали улучшение самочувствия и настроения, уменьшение или

полное исчезновение болей в зубодесневой системе, были довольны проводимым лечением. Динамика функционального класса оказалась положительной ($p < 0,01$).

Оценка полученных данных позволяет констатировать существенное значение сосудистого звена в патогенезе хронического катарального гингивита. При тяжелой форме течения процесса до лечения выявлялись гемодинамические нарушения реактивного характера, проявляющиеся в виде тромбозов сосудов и продуктивных панваскулитов в сочетании со склеротическими изменениями прекапиллярного, капиллярного и посткапиллярного составляющих модуля системы микроциркуляции десны. На фоне гиперемии сосудов микроциркуляторного русла, отека, очагового разрыхления эпителия слизистой, лимфоидно-макрофагальной пассивности и вяло образующихся грануляций язвенных дефектов (показатели угнетения иммунитета), определялись клеточные скопления с примесью гистиоцитов, фибробластов и апоптотных телец, напоминающих увядающие гранулы, которые местами прорастали примитивными кровеносными и лимфатическими микрососудами. В участках клеточных скоплений определялась грубая сеть дистрофически измененных ретикулярных и эластических волокон.

В большинстве случаев отмечались выраженные дистрофические изменения нервных волокон в виде штопорообразной извилистости, булавовидных утолщений, фрагментации и распада осевых цилиндров, натексов миелина и обрывов миелиновой субстанции. Эти изменения нервных проводников десны наиболее четко выявлялись при тяжелой форме течения процесса.

Оценка результатов гистологических исследований биоптатов десен после применения фитоадаптогенов, показал значительное уменьшение признаков циркуляторных изменений в пародонте, подчеркивающие активацию признаков неспецифической резистентности с адекватным улучшением общего состояния пациентов. Положительный клинический эффект *коронатеры* в комплексе с *фитовитом* при хроническом катаральном гингивите связан с частичным (чаще) или полным (реже) восстановлением циркуляторных нарушений в мягких тканях полости рта.

Клинический и гистологический анализ результатов исследования хронического катарального гингивита показал, что сосуды микроциркуляторного модуля десны реагируют комплексом изменений, характерных для каждой стадии заболевания и степени выраженности процесса. Поэтому полученные данные положительного влияния *коронатеры* и *фитовита* могут служить обоснованием целесообразности их применения для лечения хронического катарального гингивита.

При монотерапии хронического катарального гингивита *коронатерой*, эффективность положительного лечебного воздействия фитоадаптогена составила 45%, при применении только *фитовита* – 28-30%, при сочетанном применении *коронатеры* и *фитовита* – 55%.

Заключение. Таким образом, результаты лечения хронического катарального гингивита *коронатерой* и *фитовитом*, согласно полученным критериям эффективности по использованию препаратов в режиме монотерапии и комплексно, расцениваются как удовлетворительные и хорошие. Фитотерапия *коронатерой* в комплексе с *фитовитом* способствует эффективной активации признаков неспецифической резистентности, восстановлению нарушенных циркуляторных процессов и уменьшению реактивных изменений десен. Все звенья сосудов модуля системы микроциркуляции десен реагируют комплексом изменений, характерных для каждой стадии хронического катарального гингивита и степени выраженности процесса.

Литература

1. Козырева З.К., Хетагурова Л.Г., Козырев К.М. Структурно-функциональное обоснование иммунореабилитации больных хроническими гингивитами фитоадаптогенами элеутерококком и фитовитом. Влияние сульфидной минеральной воды Редант-4Р // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 209–214.
2. Козырева З.К., Дзотова З.А., Кабалоева Д.В., Козырев К.М. Комплексное применение сульфидной воды редантского месторождения «Редант-4Р» для лечения хронических гингивитов и их почечных проявлений // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2012. №1. Публикация 2-23. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4024.pdf>.
3. Козырев К.М., Суладзе В.Г., Козырева С.М., Габуева А.А. Структурно-функциональная оценка эффективности альтернативной терапии и возможности ее применения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. №1. Публикация 2-127. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5053.pdf> (дата обращения 25.12.2014). DOI: 10.12737/3858.
4. Козырева З.К., Гонтарев С.Н., Козырев К.М., Цимбалитов А.В. Клиническая оценка применения сульфидных минеральных вод, Мелаксена и фитококтейля FK-RS для иммунной коррекции хронических гингивитов // Клиническая стоматология. 2017. №1. С. 27–29.
5. Олейникова М.М., Хадарцев А.А. Теория и практика восстановительной медицины // Психосоматические соотношения при кардиоваскулярных расстройствах. Лечение коронатерой. Тула–Москва, 2005. Т.4. С. 61–64; 208–233.

6. Хадарцев А. А., Еськов В.М. Теория и практика восстановительной медицины. Тула–Москва, 2005. Т. 3. 220 с.
7. Хадарцев А. А., Зилов В.Г., Олейникова М.М. Коронатера в лечении больных ишемической болезнью сердца: Учебное пособие. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 21 с.
8. Хадарцев А.А., Еськов В. М., Козырев К. М., Гонтарев С. Н. Использование природных соединений в лечении, как этап исторической эволюции медицины. Фитотерапия: монография. Тула–Белгород, 2011. С. 114–119.
9. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия анти-стрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375.
10. Хадарцев А.А., Хритинин Д.В. Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.
11. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 92–95.
12. Хадарцева К.А., Борисова О.Н., Живогляд Р.Н., Юргель Е.Н., Хадарцев А.А., Наумова Э.М. Сочетанное применение коронатеры и гирудотерапии при рефлекторной стенокардии в пожилом возрасте // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 95–98.
13. Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н., Дергаченко А.В., Дергаченко Ан.В., Гонтарева И.С., Замулин Д.О., Зуева Е.А. Использование природных соединений в лечении, как этап исторической эволюции медицины / под ред. Цимбалистова А.В., Трифонова Б.В., Копытова А.А. В сб.: стоматология славянских государств. Сборник трудов по материалам 7 Международной научно-практической конференции 2015. С. 302–307.
14. Чень Цзобан. Стандарты диагностики и лечения традиционной китайской медицины. Нанкин, 1994. С. 204 –206.
15. Angell M., Kassirer J. Alternative medicine – the risk of untested and unregulated remedies // New. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 839–841.
16. David J., Couper. The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Pilot Study: Recruitment, Retention, and Community Care Controls // J.of Perodontol. 2007. № 11. P. 80–88.
17. Eisenberg D.M., Davis R.B., Ettner S.L. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997 // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 1567–1569.
18. Moffitt M. L. Drug-induced gingival enlargement: an overview // Compend Contin Educ Dent. 2013. №5. P. 330–336.
19. Козырев К.М., Шаова З.Р., Хуриева А.Ш. Клиническая эффективность применения фитоадаптогена коронатеры в режиме монотерапии при хронических гингивитах // Norwegian Journal of development of the International Science. 2017. №8. С. 52–54.
20. Penson R.T., Castro C.M., Seiden M.V. Complementary, alternative, integrative or unconventional medicine? // The Oncologist. 2001. Vol.6. P. 463–473.
21. Stephen W., Looney. Letter to the Editor: Re: “Treatment of Periodontal Disease and the Risk of Pre-term Birth // J.of Periodontology. 2007. № 11. P. 1–2.

References

1. Kozyreva ZK, Khetagurova LG, Kozyrev KM. Strukturno-funktsional'noe obosnovanie immunoreabilitatsii bol'nykh khronicheskimi gingivitami fitoadaptogenami eleuterokokkom i fitovitom. Vliyanie sul'fidnoy mineral'noy vody Redant-4R [Structural-functional substantiation of immunorehabilitation of patients with chronic gingivitis with phytoadaptogens the Siberian ginseng and fitoveta. The influence of sulfide mineral water Redant-4P]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):209-14. Russian.
2. Kozyreva ZK, Dzatova ZA, Kabaloeva DV, Kozyrev KM. Kompleksnoe primeneniye sul'fidnoy vody redantskogo mestorozhdeniya «Redant- 4R» dlya lecheniya khronicheskikh gingivitov i ikh pochechnykh proyavleniy [an Integrated application of Sul-fithen water Rudanskogo field "Redant - 4P" for the treatment of chronic gingivitis and renal manifestations]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2012;1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4024.pdf>.
3. Kozyrev KM, Suladze VG, Kozyreva SM, Gabueva AA. Strukturno-funktsional'naya otsenka effektivnosti al'ternativnoy terapii i vozmozhnosti ee primeneniya [Structural-functional assessment of effectiveness of alternative therapy and possibilities of its implementation]. Vestnik novykh medi-tsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2014 [cited 2014 Dec 25];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5053.pdf>. DOI: 10.12737/3858.

4. Kozyreva ZK, Gontarev SN, Kozyrev KM, Tsimbalistov AV. Klinicheskaya otsenka primeneniya sul'fidnykh mineral'nykh vod, Melaksena i fitokokteylya FK-RS dlya immunnoy korrektsii khronicheskikh gingivitov [Clinical evaluation of the use of sulfide mineral water, Melaxen and pitocchelli FK-RS for immune correction of chronic gingivitis]. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2017;1:27-9. Russian.
5. Oleynikova MM, Khadartsev A.A. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Psichosomaticheskie sootnosheniya pri kardiovaskulyarnykh rasstroystvakh [Theory and practice of rehabilitation medicine]. *Lechenie koronateroy*. Tula–Moscow; 2005. Russian.
6. Khadartsev AA, Es'kov VM. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny [Theory and practice of rehabilitation medicine.]. Tula–Moscow; 2005. Russian.
7. Khadartsev AA, Zilov VG, Oleynikova MM. Koronatera v lechenii bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Coronator in the treatment of patients with coronary heart disease: a textbook]: Uchebnoe posobie. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.
8. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Ispol'zovanie prirodnykh soedineniy v lechenii, kak etap istoricheskoy evolyutsii meditsiny [The use of natural compounds in treatment as a stage in the historical evolution of medicine. Herbal medicine: monograph.]. *Fitoterapiya: monografiya*. Tula–Belgorod; 2011. Russian.
9. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa [Depression anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 4 (chast' 2):371-5. Russian.
10. Khadartsev AA, Khritinin DV, Oleynikova MM, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Malygin VL, Kotov VS. Psichosomaticheskie i somatoformnye rasstroystva v reabilitologii (diagnostika i korrektsiya) [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction)]: *Monografiya*. Tula; 2003. Russian.
11. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatera v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya [Coronator in combination with laerporto phytomelanin angina]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;1:92-5. Russian.
12. Khadartseva KA, Borisova ON, Zhivoglyad RN, Yurgel' EN, Khadartsev AA, Naumova EM. Sochetannoe primeneniye koronateroy i girudoterapii pri reflektornoy stenokardii v pozhilom vozraste [Combined use of hirudotherapy and coronary with reflex angina in old age]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;1:95-8. Russian.
13. Khadartsev AA, Gontarev SN, Dergachenko AV, Dergachenko AV, Gontareva IS, Zamulin DO, Zueva EA. Ispol'zovanie prirodnykh soedineniy v lechenii, kak etap istoricheskoy evolyutsii meditsiny [the Use of natural compounds in the treatment as a stage in the historical evolution of medicine]. Pod red. Tsimbalistova AV, Trifonova BV, Kopytova AA. V sb.: stomatologiya slavyanskikh gosudarstv. *Sbornik trudov po materialam 7 Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* 2015. Russian.
14. Chen' Tszoban. Standarty diagnostiki i lecheniya traditsionnoy kitayskoy meditsiny [the standards of diagnosis and treatment of traditional Chinese medicine.]. Nankn; 1994. Russian.
15. Angell M, Kassirer J. Alternative medicine – the risk of untested and unregulated remedies. *New Engl. J. Med*. 1998;339:839-41.
16. David J, Couper. The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Pilot Study: Recruitment, Retention, and Community Care Controls. *J.of Perodontol*. 2007;11:80-8.
17. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. *JAMA*. 1998;280:1567-9.
18. Moffitt ML. Drug-induced gingival enlargement: an overview. *Compend Contin Educ Dent*. 2013;5:330-6.
19. Kozyrev KM, Shaova ZR, Khurieva AS. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya fitoadaptogena koronateroy v rezhime monoterapii pri khronicheskikh gingivitakh. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2017;8:52-4.
20. Penson RT, Castro CM, Seiden MV. Complementary, alternative, integrative or unconventional medicine? *The Oncologist*. 2001;6:463-73.
21. Stephen W, Looney. Letter to the Editor: Re: "Treatment of Periodontal Disease and the Risk of Pre-term Birth. *J.of Periodontology*. 2007;11:1-2.

Библиографическая ссылка:

Козырева З.К., Гонтарев С.Н., Козырев К.М., Дзозицева Л.Х. Эффективность кардиопротектора коронатеры и фитовита при раздельном и сочетанном лечении хронического катарального гингивита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-7.pdf> (дата обращения: 05.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15975.

**ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

**(по данным отделения неврологии
ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»)**

П.А. ОГОШКОВ, А.Ф. ДОЛИНИНА

*ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»,
ул. Блюхера, 42А, Челябинск, 454076, Россия*

Аннотация. Для оценки полноты и качества оказания медицинской помощи детям с опухолями центральной нервной системы в Челябинской области проведен анализ медицинской документации (медицинские карты стационарного больного) 48 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, находившихся с 2010 по 2016 гг. в отделении неврологии Челябинской областной детской клинической больницы с клиническими диагнозами опухолей центральной нервной системы. Проанализирована маршрутизация пациента при оказании первичной медицинской помощи детям с опухолями центральной нервной системы на догоспитальном этапе. Выявлена недооценка общемозговой симптоматики у пациентов врачами участковых больниц и центральных районных больниц, несвоевременное направление на следующий этап: консультация невролога и проведение дополнительных методов исследования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что симптомы и признаки онкологической патологии центральной нервной системы неспецифичны и могут имитировать другие, наиболее часто встречающиеся детские заболевания. Отсутствие онкологической настороженности и специальных знаний врачей приводит к несвоевременному назначению консультаций врача-невролога, а также проведению дополнительных методов исследования. Задачей по улучшению качества помощи пациентам данной категории является своевременное направление пациента в профильное отделение, онконастороженность врачей различных специальностей.

Ключевые слова: новообразования, центральная нервная система, дети, маршрутизация.

**THE DIFFICULTIES OF EARLY DIAGNOSIS OF TUMORS
OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN**
**(according to the department
of neurology of the Chelyabinsk regional children's clinical hospital)**

P.A. OGOSHKOV, A.F. DOLININA

Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Blucher Str., 42A, Chelyabinsk, 454076, Russia

Abstract. To assess the completeness and quality of medical care for children with tumors of the central nervous system in the Chelyabinsk region, an analysis of medical records (medical records of a stationary patient) of 48 children aged 1 to 15 years from 2010 to 2016 was carried out in the department of neurology of the Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital with clinical diagnoses of tumors of the central nervous system. The patient's routing in the provision of primary care to children with tumors of the central nervous system at the prehospital stage has been analyzed. The obtained results indicate that the symptoms and signs of the cancer pathology of the central nervous system are non-specific and can mimic other, most common childhood diseases. Lack of cancer alertness and special knowledge of doctors leads to untimely appointment of consultations of a neurologist, as well as additional methods of examination. The task of improving the quality of care for patients in this category is the timely sending of the patient to the profile department, on the alertness of doctors of various specialties.

Key words: neoplasms, central nervous system, children, routing.

Актуальность. Первичные новообразования *центральной нервной системы* (ЦНС) занимают второе место в структуре злокачественных новообразований в педиатрии, составляя 16-20%, и являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей. В 95% случаев это опухоли головного мозга. Новообразования спинного мозга у детей составляют лишь 5% от всех опухолей ЦНС. Частота встречаемости заболеваний злокачественными и доброкачественными опухолями ЦНС у детей в возрасте от 0 до 18 лет составляет 4,0 случаев на 100 000 детского населения. Показатель заболеваемости опухолями ЦНС выше у мальчиков (4,2 на 100 000) по сравнению с девочками (3,8 на 100000) [3]. Поздняя диагностика новообразований ЦНС в первую очередь связана с неспецифичностью симптомов (головная боль, тошнота, снижение успеваемости), в результате чего пациенты обращаются к специалистам неонкологиче-

ческого профиля [5]. Другим немаловажным факторам является отсутствие онконастороженности у врачей общепедиатрической сети, что влечет за собой лечение пациентов в непрофильных стационарах [2, 4]. В совокупности, все это приводит к удлинению сроков от первых симптомов опухоли до госпитализации в специализированный стационар [1, 2]. В связи с этим было проведено данное исследование.

Цель исследования. Совершенствование организации медицинской помощи детям с подозрением на объемные образования ЦНС на догоспитальном этапе.

Задачи исследования: выявить основные закономерности направления и обследования детей с подозрением на объемные образования ЦНС; разработать рекомендации для ранней диагностики объемных образований головного мозга.

Объекты исследования: дети Челябинской области с опухолями ЦНС в возрасте с 1 года до 15 лет, находившиеся с 2010 до 2016 гг. в отделении неврологии ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» (ГБУЗ ЧОДКБ).

Материалы и методы исследования. Для оценки полноты и качества оказания медицинской помощи детям с опухолями ЦНС в Челябинской области проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного 48 детей (форма 003/у). Сведения из указанной учетной формы заносились на специально разработанный бланк. Бланк включал в себя: пол, возраст пациентов, возраст появления жалоб, возраст первого обращения к врачу, первое обращение в медицинское учреждение, специальность врача при первом обращении, профиль отделение госпитализации в стационар, проведение дополнительных методов исследования, направление к неврологу, направление на госпитализацию в специализированное отделение, установление диагноза объемного образования, время от манифестации заболевания до обращения к врачу, время от обращения к врачу до постановки диагноза объемного образования, дальнейшая тактика ведения больного.

В ходе статистической обработки данных использовали методы описательной статистики и многомерный эксплораторный анализ. Для количественных показателей рассчитывали средние значения с 95%-ными доверительными интервалами (95% ДИ). Ввиду неизвестного характера распределения 95% ДИ получали процедурой непараметрического бутстрэпа (метод *BCa*, $n=99999$). Для качественных номинальных и порядковых показателей рассчитывали абсолютные (в шт.) и относительные (в %) частоты; последние снабжали 95% ДИ, вычисленными точным методом Клоппера-Пирсона. Для выявления связей между показателями рассчитывали парные корреляции Спирмена, матрицу которых обрабатывали далее в ходе анализа главных координат. Статистически значимыми признавали корреляции при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$. Расчёты и графические построения выполнены в пакете *PAST* (v. 3.15; [7]). Для выявления наиболее общих тенденций связи между изученными показателями использовали эксплораторный анализ методом анализа главных координат (*Principal Coordinate Analysis, PCoA*). В вычислительном отношении данная техника многомерного шкалирования близка анализу главных компонент, который может рассматриваться в качестве её частного случая [6]. Так, если в качестве меры сходства между показателями используется корреляция Пирсона, то результаты метода будут аналогичны результатам анализа главных компонент. Однако в анализе главных координат можно использовать и другие меры сходства (в нашем случае – ранговая корреляция Спирмена), тогда как выделенные в его результате оси (главные координаты) интерпретируются аналогично главным компонентам.

Результаты и их обсуждения. Как видно из табл. 1, в исследовании преобладали дети до 5 лет, средний возраст составил 6,1 (95% ДИ от 4,9 до 7,3) года. Среди обследованных детей было больше мальчиков. В большинстве случаев травмы в родах у таких детей отсутствовали. Средний возраст появления жалоб – 5,6 (95% ДИ от 4,3 до 6,8) лет. Средний возраст первого обращения к врачу составил 6,1 (95% ДИ от 4,8 до 7,4) года. У большинства детей (26 человек) первое обращение было в участковую больницу. При первом обращении пациенты обращались к педиатру. Большая часть детей направлялась к неврологу своевременно, так же, как и в специализированное отделение. В случае госпитализации в стационар преобладал неврологический профиль отделения, где в значительном количестве случаев дополнительные методы исследования проводились в полном объеме. В большинстве случаев диагноз объемного образования был установлен в ГБУЗ ЧОДКБ. Среднее время от манифестации заболевания до обращения к врачу – 6,3 (95% ДИ от 2,9 до 10,1) месяца. Среднее время от обращения к врачу до постановки диагноза объемного образования составило 4,4 (95% ДИ от 2,1 до 6,9) месяца. Большая часть пациентов нуждалась в дальнейшем в хирургическом лечении.

Частоты показателей

Показатель	Частота		
	Абсолютная, чел.	Относительная, %	95% ДИ
Пол (n=48)			
Мужской	30	62,5	47,4; 76,0
Женский	18	37,5	24,0; 52,6
Возраст (n=48)			
До 3 лет	16	33,3	20,4; 48,4
3-5 лет	9	18,8	8,9; 32,6
6-9 лет	12	25,0	13,6; 39,6
10-15 лет	11	22,9	12,0; 37,3
Травмы в родах (n=36)			
Имеются	4	11,1	3,1; 26,1
Отсутствуют	32	88,9	73,9; 96,9
Возраст появления жалоб (n=46)			
До 3 лет	20	43,5	28,9; 58,9
3-5 лет	10	21,7	10,9; 36,4
6-9 лет	8	17,4	7,8; 31,4
10-15 лет	8	17,4	7,8; 31,4
Возраст первого обращения к врачу (n=46)			
До 3 лет	19	41,3	27,0; 56,8
3-5 лет	9	19,6	9,4; 33,9
6-9 лет	10	21,7	10,9; 36,4
10-15 лет	8	17,4	7,8; 31,4
Первое обращение в медицинское учреждение (n=44)			
Участковая больница	26	59,1	43,2; 73,7
Центральная районная больница	9	20,5	9,8; 35,3
Областная детская клиническая больница	9	20,5	9,8; 35,3
Специальность врача при первом обращении (n=43)			
Педиатр	22	51,2	35,5; 66,7
Невролог	21	48,8	33,3; 64,5
Профиль отделения госпитализации в стационар (n=44)			
Детское соматическое	11	25,0	13,2; 40,3
Неврологическое	20	45,5	30,4; 61,2
Не направлен	13	29,5	16,8; 45,2
Проведение дополнительных методов исследования (n=43)			
В полном объеме	22	51,2	35,5; 66,7
Не в полном объеме	15	34,9	21,0; 50,9
Не проводились	6	14,0	5,3; 27,9
Направление к неврологу (n=43)			
Своевременно	25	58,1	42,1; 73,0
Несвоевременно	18	41,9	27,0; 57,9
Направление на госпитализацию в специализированное отделение (n=43)			
Своевременно	26	60,5	44,4; 75,0
Несвоевременно	17	39,5	25,0; 55,6
Диагноз объемного образования установлен (n=45)			
В ГБУЗ ЧОДКБ	42	93,3	81,7; 98,6
В стационаре по месту жительства	3	6,7	1,4; 18,3
Время от манифестации заболевания до обращения к врачу (n=43)			
До 1 месяца	27	62,8	46,7; 77,0
С 1 до 6 месяцев	8	18,6	8,4; 33,4
С 6 месяцев до 1 года	3	7,0	1,5; 19,1
Свыше года	5	11,6	3,9; 25,1

Время от обращения к врачу до постановки диагноза объемного образования (n=43)			
До 1 месяца	21	48,8	33,3; 64,5
С 1 до 6 месяцев	11	25,6	13,5; 41,2
С 6 месяцев до 1 года	6	14,0	5,3; 27,9
Свыше года	5	11,6	3,9; 25,1
Дальнейшая тактика ведения больного (n=46)			
Консервативное лечение	12	26,1	14,3; 41,1
Хирургическое лечение	34	73,9	58,9; 85,7

В ходе анализа были выделены 15 убывающих по обобщающей способности главных координат. Из них нами были рассмотрены первые две наиболее важные. На ординационной диаграмме (рис. 1) показатели представлены в пространстве осей этих первых координат. Объекты диаграммы, находящиеся по разные стороны от нулевого значения по рассматриваемой координате, обнаруживают отрицательную связь, тогда как по одну сторону – положительную.

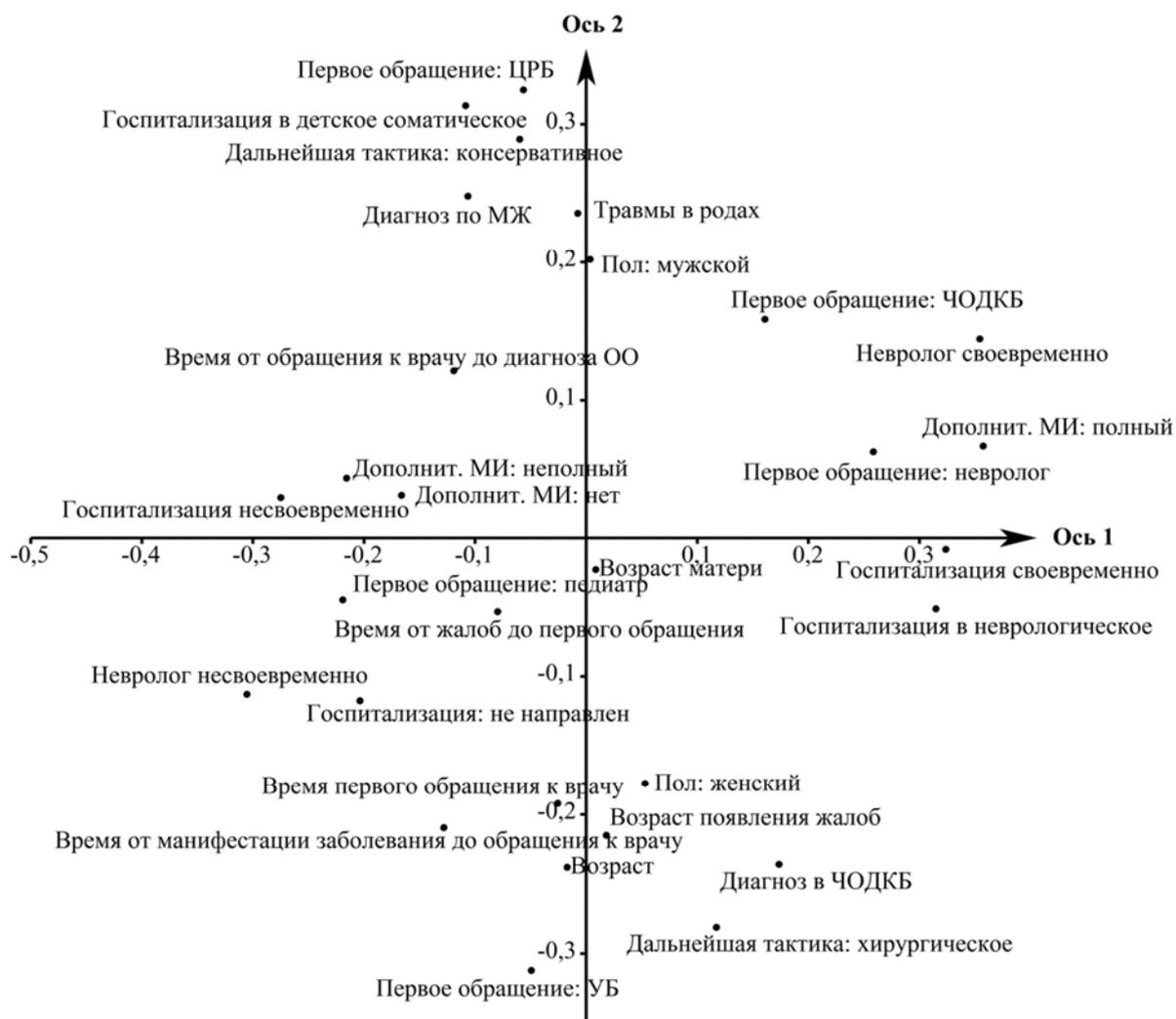


Рис. Ординационная диаграмма ассоциаций показателей в пространстве осей двух первых главных координат

Как видно из рисунка, вдоль первой оси, объяснявшей 17,3% общей изменчивости всех показателей в наборе данных, проявились различия по показателям, ассоциированным со своевременностью или

несвоевременностью госпитализации. Как видно из правой части диаграммы, своевременная госпитализация коррелировала со своевременным обращением к неврологу (коэффициент корреляции Спирмена $r_s=0,57$; $p<0,001$), проведением дополнительных методов исследования в полном объеме ($r_s=0,45$; $p=0,003$). Таким пациентам диагноз объемного образования ставился быстрее ($r_s=-0,32$; $p=0,047$). Как видно из проекции на ось 1, такая ситуация была несколько более характерна для пациентов ГБУЗ ЧОДКБ. Напротив, как видно из левой части рисунка, при несвоевременной госпитализации невролог назначался несвоеременно ($r_s=-0,57$; $p<0,001$), также дополнительные исследования проводились не в полном объеме ($r_s=0,41$; $p=0,007$). ($r_s=0,32$; $p=0,047$).

Вторая главная координата (14,9% общей изменчивости) характеризовала преимущественно особенности обращения в центральные районные больницы и в участковые больницы. Как видно из верхней части рисунка, обращения в центральные районные больницы были ассоциированы с госпитализацией в детское соматическое отделение ($r_s=0,88$; $p<0,001$). Такими пациентами чаще становились дети с травмами в родах ($r_s=0,37$; $p=0,030$) и ранним появлением жалоб ($r_s=-0,34$; $p=0,032$). В дальнейшем им чаще назначалось консервативное лечение ($r_s=0,44$; $p=0,003$). Особенностью пациентов участковых больниц был больший возраст пациентов ($r_s=0,47$; $p=0,001$), больший возраст появления жалоб ($r_s=0,47$; $p=0,002$). Такие пациенты чаще не направлялись на госпитализацию ($r_s=0,50$; $p=0,001$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о недооценке общемозговых симптомов пациентов врачами центральных районных и участковых больниц, отсутствие у них онконастороженности. Все пациенты лечились в детском отделении или амбулаторно от соматической патологии и не были своевременно осмотрены врачом неврологом с последующим направлением на дополнительные методы исследования, что привело к поздней диагностике объемного образования головного мозга. Наши данные совпадают с аналогичными исследованиями других авторов [6], где также выявлена задержка диагностики опухолей головного мозга на этапе оказания пациенту первичной врачебной помощи.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что симптомы и признаки онкологической патологии ЦНС неспецифичны и могут имитировать другие, наиболее часто встречающиеся детские заболевания. Отсутствие онкологической настороженности и специальных знаний врачей приводит к несвоевременному назначению консультаций врача-невролога, а также проведению дополнительных методов исследования.

Выявленные в нашей работе закономерности направления и обследования детей с подозрением на объемные образования ЦНС, доказывают, что для ранней диагностики объемных образований головного мозга необходимо:

- повышение уровня знаний врачей в области онкопатологии с целью дифференцировки общемозговой симптоматики и дальнейшего выбора тактики диагностики и лечения;
- соблюдение этапов маршрутизации детей с подозрением на объемные образования головного мозга.

Литература

1. Байрамгулов Р.Р., Гумеров А.А., Гумеров Р.А. Поздняя диагностика опухолей головного мозга у детей // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10, № 1. С. 45–50.
2. Бегун И.В. Вопросы первичной диагностики солидных злокачественных новообразований у детей // Вопросы аттестации и повышения квалификации. 2013. № 9. С. 28–34.
3. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации / под ред. Полякова В.Г., Рыкова М.Ю. СПб., 2017. 21 с.
4. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // Онкопедия. 2014. № 1. С. 7–11.
5. Хананова Д.Б., Уразбагамбетов А., Делягин В.М. Ранняя диагностика опухолей как общепедиатрическая проблема // Медицинский совет. 2015. № 1. С. 54–59.
6. Borg I., Groenen P. Modern multidimensional scaling: theory and applications. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 2005. 614 p.
7. Hammer Q., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis // Palaeontologia Electronica. 2001. Vol. 4, № 1. P. 1–9.

References

1. Bayramgulov RR, Gumerov AA, Gumerov RA. Pozdnyaya diagnostika opukholey golovnogo mozga u detey [Late diagnosis of brain tumors in children]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2015;10(1):45-50. Russian.
2. Begun IV. Voprosy pervichnoy diagnostiki solidnykh zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detey [questions of primary diagnostics of solid malignant neoplasms in children]. Voprosy attestatsii i povysheniya kvalifikatsii. 2013;9:28-34. Russian.

3. Klinicheskie proyavleniya onkologicheskikh zabolevaniy u detey: prakticheskie rekomendatsii [Clinical manifestations of cancer in children: practical guidelines]. pod red. Polyakova VG, Rykova MY. Sankt-Peterburg; 2017. Russian.

4. Men' TK, Polyakov VG, Aliev MD. Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detey v Rossii [the Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia]. Onkopediatriya. 2014;1:7-11. Russian.

5. Khananova DB, Urazbagambetov A, Delyagin VM. Rannaya diagnostika opukholey kak obshchepediatricheskaya problema [Early diagnosis of tumors as a General pediatric problem]. Meditsinskiy sovet. 2015;1:54-9. Russian.

6. Borg I, Groenen P. Modern multidimensional scaling: theory and applications. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2005.

7. Hammer Q, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. Palaeontologia Electronica. 2001;4(1):1-9.

Библиографическая ссылка:

Огошков П.А., Долинина А.Ф. Трудности ранней диагностики опухолей центральной нервной системы у детей (по данным отделения неврологии ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница») // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-8.pdf> (дата обращения: 15.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15972.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ГИНГИВИТЕ ИССЛЕДОВАНИЕМ ЦИТОКИНОВ И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ
СОСУДИСТЫХ СТЕНОК**

З.К. КОЗЫРЕВА*, С.Н. ГОНТАРЕВ**

**Северо-Осетинская Государственная Медицинская академия,
Пушкинская ул., 40, Владикавказ, Республика Северная Осетия, 362007, Россия*
***Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, 85, Белгород, Белгородская обл., 308015, Россия, e-mail: znamisng@mail.ru*

Аннотация. В статье определены предпосылки изучения содержания в крови молекул адгезии сосудистой стенки и провоспалительных цитокинов, как маркеров воспаления при хронических гингивитах, что предопределило цель исследования. У 49 пациентов обоего пола (по 13 человек в группе) на иммуноферментном анализаторе определяли молекулы адгезии сосудистой стенки *VCAM-1* и *ICAM-1*, а также провоспалительных цитокинов *ИЛ-4*, *ИЛ-6*, *ИЛ-8*, *ФНО-α* – до и после проведенного лечения (коронатерей, фитовитом, как по отдельности, так и при совместном применении). В контрольной группе – 53 пациента. Получены убедительные данные по возможности использования показателей эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий при хронических гингивитах.

Ключевые слова: хронический гингивит, молекулы адгезии сосудистой стенки, провоспалительные цитокины, фитотерапия.

**EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY OF CHRONIC GINGIVITIS BY STUDY
OF CYTOKINES AND MOLECULES OF ADHESION OF VASCULAR WALLS**

Z.K. KOZYREVA*, S.N. GONTAREV**

**North Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz,
Republic of North Ossetia, 362007, Russia*
***Belgorod State National Research University,
Pobedy Str., 85, Belgorod, Belgorod region, 308015, Russia, e-mail: znamisng@mail.ru*

Abstract. In the article, the prerequisites for studying the blood content of the vascular wall adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines as markers of inflammation in chronic gingivitis have been determined, which predetermined the purpose of this study. In 49 patients of both sexes (13 in each group) VCAM-1 and ICAM-1 vascular wall adhesion molecules, as well as pro-inflammatory cytokines IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α before and after treatment (by coronatera, fitotovit, both separately and in a joint application) were determined using an enzyme immunoassay. The control group consisted of 53 patients. Convincing data on the possible use of indices of endothelial dysfunction, pro-inflammatory cytokines for the evaluation of the effectiveness of therapeutic measures for chronic gingivitis were obtained.

Key words: chronic gingivitis, vascular wall adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines, phytotherapy.

Введение. В последнее время возрос интерес к изучению хронических гингивитов, что связано с многообразием их клинических проявлений и значительной распространенностью, отсутствием стандартных критериев оценки эффективности лечения. Взвешенный подход к лечению хронического катарального гингивита с позиций диагностики и устранения факторов риска может способствовать увеличению диапазона эффективности их профилактики [3, 4]. Патогенетические факторы риска имеют конкретный, направленный на его устранение способ воздействия, что индивидуализирует лечебные и профилактические меры. Имеются сведения о диагностической значимости исследований молекул адгезии сосудистых стенок (*VCAM-1*, *ICAM-1*) и провоспалительных цитокинов (*ИЛ-4*, *ИЛ-6*, *ИЛ-8*, *ФНО-α*), в частности, при хроническом гепатите и реконвалесценции после внебольничной пневмонии, когда гематологические проявления воспаления минимизированы [1, 5, 7].

Увеличивается количество исследований, доказывающих эффективность использования фитопрепаратов, фитозкдистероидов – при коррекции механизмов адаптации, нарушенных при различных заболеваниях, в том числе зубодесневой системы [2, 6].

Цель исследования – оценить значимость исследований молекул адгезии сосудистых стенок (*VCAM-1*, *ICAM-1*) и провоспалительных цитокинов (*ИЛ-4*, *ИЛ-6*, *ИЛ-8*, *ФНО-α*) для диагностики активности хронического гингивита.

Материалы и методы исследования. Пациенты были распределены на 3 группы, по 13 человек в каждой группе. Первая группа лечилась только *коронатерой*, вторая – *фитовитом*, третья группа – *коронатерой* и *фитовитом* в комплексе. Все три группы больных – с диагнозом хронический катаральный гингивит. Клиническую степень тяжести изучаемой патологии устанавливали с помощью общепринятых пародонтальных индексов. В контрольной группе из 53 пациентов лечение хронического гингивита осуществлялось общепринятыми способами терапии в соответствии с клиническими рекомендациями.

Концентрацию цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови определяли на иммуноферментном анализаторе «*Alfa Prime*» фирмы «*Meredith Diagnostics*» (Великобритания, год выпуска 2009 год). Использовались реактивы и контрольные растворы «*Biolabo*», «*Bender Medsystems*», «*Dyasys*». В сыворотке крови пациентов определяли уровни ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, а также *ICAM-1* и *VCAM-1* методом твердофазного иммуноферментного анализа (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), который заключался в формировании комплекса, в котором самый внешний слой составлял индикаторный фермент, а определяемое вещество – один из внутренних его слоев. Исследование осуществлялось в лунках, стенки которых изготовлены из полистирена. Алгоритм исследования: внесение первичных антител, затем исследуемой пробы, далее – вторичных антител. Четвертый слой представлен фиксированным на антителах ферментом пероксидазой. После добавления каждого реагента – оставшиеся непрореагировавшие белки удалялись отмыванием буферных растворов. Ферментативная реакция проводилась на конечном этапе, для чего добавлялся о-фенилендиамин и перекись водорода. При этом интенсивность окраски была прямо пропорциональна концентрации цитокинов.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета *Statistica for Windows EP*, статистического пакета *SPSS for Windows*. Для установления взаимосвязи между параметрами, представленными в виде альтернативных переменных, использовали двухсторонний *t*-критерий, тест Фишера. Для определения различных показателей в группах использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В процессе лечения больных *коронатерой* и *фитовитом* получен положительный клинический эффект. При катаральном гингивите отмечено уменьшение гиперемии, кровоточивости, отека и отторжение эпителия слизистой дёсен. Пациенты отмечали улучшение самочувствия и настроения, уменьшение или полное исчезновение болей в зубодесневой системе, были довольны проводимым лечением. Динамика функционального класса оказалась положительной ($p < 0,01$).

Оценка полученных данных позволяет констатировать существенное значение сосудистого звена в патогенезе хронического катарального гингивита. При тяжелой форме течения процесса до лечения выявлялись гемодинамические нарушения реактивного характера, проявляющиеся в виде тромбозно-вазкулитов и продуктивных панваскулитов в сочетании со склеротическими изменениями прекапиллярного, капиллярного и посткапиллярного составляющих модуля системы микроциркуляции десны. На фоне гиперемии сосудов микроциркуляторного русла, отека, очагового разрыхления эпителия слизистой, лимфоидно-макрофагальной пассивности и вяло образующихся грануляций язвенных дефектов (показатели угнетения иммунитета), определялись клеточные скопления с примесью гистиоцитов, фибробластов и апоптозных телец, напоминающих увядающие гранулемы, которые местами прорастали примитивными кровеносными и лимфатическими микрососудами. В участках клеточных скоплений определялась грубая сеть дистрофически измененных ретикулярных и эластических волокон.

В большинстве случаев изучаемого материала, отмечались выраженные дистрофические изменения нервных волокон в виде штопорообразной извилистости, булавовидных утолщений, фрагментации и распада осевых цилиндров, натеков миелина и обрывов миелиновой субстанции. Эти изменения нервных проводников десны наиболее четко выявлялись при тяжелой форме течения процесса.

Оценка результатов гистологических исследований биоптатов дёсен после применения фитоадаптогенов, показал значительное уменьшение признаков циркуляторных изменений в пародонте, подчеркивающие активацию признаков неспецифической резистентности с адекватным улучшением общего состояния пациентов. Положительный клинический эффект *коронатеры* в комплексе с *фитовитом* при хроническом катаральном гингивите связан с частичным (чаще) или полным (реже) восстановлением циркуляторных нарушений в мягких тканях полости рта.

Клинический и гистологический анализ результатов исследования хронического катарального гингивита показал, что сосуды микроциркуляторного модуля десны реагируют комплексом изменений, характерных для каждой стадии заболевания и степени выраженности процесса. Поэтому полученные данные положительного влияния *коронатеры* и *фитовита* могут служить обоснованием целесообразности их применения для лечения хронического катарального гингивита.

Таблица 1

Содержание цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови у пациенток, леченных коронатерой, ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных пациентов – I группа		
	Практически здоровые лица, контроль $n=53$	Пациенты до лечения $n=13$	Пациенты после лечения $n=13$
ФНО- α , пг/мл	51,24 \pm 4,37	80,1 \pm 1,35*	69,52 \pm 4,11 [#]
ИЛ-4, пг/мл	224,46 \pm 9,34	260,6 \pm 14,49*	243,8 \pm 9,74 [#]
ИЛ-6, пг/мл	106,27 \pm 8,45	242,53 \pm 16,37*	186,51 \pm 7,86 [#]
ИЛ-8, пг/мл	279,2 \pm 11,46	330,46 \pm 9,35*	275,64 \pm 10,13 [#]
ICAM, нг/мл	5,11 \pm 0,21	12,34 \pm 0,42*	8,38 \pm 0,29 [#]
VCAM, нг/мл	5,35 \pm 0,18	11,87 \pm 0,23*	6,93 \pm 0,16 [#]

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$); [#] – показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,001$); \neq – показатели имеют достоверное значение ($p < 0,05$)

Таблица 2

Содержание цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови у пациентов, леченных фитовитом, ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных пациентов – II группа		
	Практически здоровые лица, контроль $n=53$	Пациенты до лечения $n=13$	Пациенты после лечения $n=13$
ФНО- α , пг/мл	51,24 \pm 4,37	79,2 \pm 1,18*	51,43 \pm 3,82 [#]
ИЛ-4, пг/мл	224,46 \pm 9,34	258,7 \pm 16,12*	219,81 \pm 10,21 [#]
ИЛ-6, пг/мл	106,27 \pm 8,45	238,86 \pm 17,3*	105,14 \pm 7,96 [#]
ИЛ-8, пг/мл	279,2 \pm 11,46	325,91 \pm 8,49*	268,47 \pm 9,43 [#]
ICAM, нг/мл	5,11 \pm 0,21	12,34 \pm 0,42*	8,38 \pm 0,29 [#]
VCAM, нг/мл	5,35 \pm 0,18	11,87 \pm 0,23*	6,93 \pm 0,16 [#]

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$); [#] – показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,001$)

Таблица 3

Содержание цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови, леченых фитовитом и коронатерой совместно, ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных пациентов – III группа		
	Практически здоровые лица, контроль $n=53$	Пациенты до лечения $n=13$	Пациенты после лечения $n=13$
ФНО- α , пг/мл	50,21 \pm 4,37	76,5 \pm 1,14*	51,12 \pm 1,73 [#]
ИЛ-4, пг/мл	224,46 \pm 9,34	256,83 \pm 14,21*	223,65 \pm 9,32 [#]
ИЛ-6, пг/мл	106,27 \pm 8,45	241,65 \pm 18,11*	105,07 \pm 3,71 [#]
ИЛ-8, пг/мл	279,2 \pm 11,46	341,84 \pm 7,56*	269,83 \pm 10,3 [#]
ICAM, нг/мл	5,11 \pm 0,21	12,34 \pm 0,42*	4,12 \pm 0,22 [#]
VCAM, нг/мл	5,35 \pm 0,18	11,87 \pm 0,23*	5,14 \pm 0,13 [#]

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$); [#] – показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,001$)

При монотерапии хронического катарального гингивита коронатерой, эффективность положительного лечебного воздействия фитоадаптогенов составила 45%, при применении только фитовита – 28-30%, при сочетанном применении коронатеры и фитовита – 55%.

При хроническом гингивите установлена повышенная экспрессия молекул адгезии *сосудистых стенок (VCAM-1)* и *межклеточных молекул адгезии (ICAM-1)* на фоне повышения концентраций провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО- α), что отражено в табл. 1, 2, 3. Так, средняя концентрация *ICAM-1* составила $12,34 \pm 0,42$ нг/мл, *VCAM-1* – $11,87 \pm 0,23$ нг/мл. Эти цифры более чем в 2 раза превышают их содержание у здоровых лиц ($5,35 \pm 0,18$). Таким образом, показатели содержания молекул адгезии и межклеточных молекул (*ICAM-1* и *VCAM-1*) могут служить маркером воспалительного процесса, как общего, так и местного в сочетании с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и ФНО- α .

Отмечена значительная положительная динамика содержания цитокинов и молекул адгезии после комплексной терапии с применением фитопрепаратов, особенно при сочетанном их применении, достигающего нормальных показателей. Показано превосходство предложенной терапии над общеупотребляемыми способами лечения хронических гингивитов.

Заключение. Показана значимость исследований молекул адгезии *сосудистых стенок (VCAM-1, ICAM-1)* и провоспалительных цитокинов (*ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α*) для диагностики активности хронического гингивита и оценки эффективности проводимого лечения.

Доказана выраженная клиническая результативность применения фитопрепаратов (коронатеры и фитовита, особенно при их сочетанном использовании) в терапии хронических гингивитов.

Литература

1. Антонова Т.В., Романова М.А., Лымарь Ю.В. Маркеры активации эндотелия сосудов (VCAM-1, VWF) у больных хроническим гепатитом С с инсулинорезистентностью // Журнал инфектологии. 2012. №4. С. 46.
2. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.
3. Козырева З.К., Хетагурова Л.Г., Козырев К.М. Структурно- функциональное обоснование иммунореабилитации больных хроническими гингивитами фитоадаптогенами элеутерококком и фитовитом. Влияние сульфидной минеральной воды «редант-4» // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №3. С. 209–214.
4. Олейникова М.М., Хадарцев А.А. Теория и практика восстановительной медицины. Психосоматические соотношения при кардиоваскулярных расстройствах. Лечение коронатерой. Тула-Москва, 2005. Т. IV. С. 61–64, 208–233.
5. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025
6. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.
7. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В. Состояние антиоксидантной защиты в постклиническую фазу внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf> (дата обращения: 19.05.2017). DOI: 10.12737/article_5922bc38b22895.03383980.

References

1. Antonova TV, Romanova MA, Lymar' YV. Markery aktivatsii endoteliya sosudov (VCAM-1, VWF) u bol'nykh khronicheskim gepatitom S s insulinorezistentnost'yu [Markers of activated endothelium (VCAM-1, VWF) in chronic hepatitis C patients with insulin resistance]. Zhurnal infektologii. 2012;4:46. Russian.
2. Darmogray VN, Karaseva YV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids and child-bearing factors as activators syntaxchecker adaptation programs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-4. Russian.

3. Kozyreva ZK, Khetagurova LG, Kozyrev KM. Strukturno- funktsional'noe obosnovanie immunoreabilitatsii bol'nykh khronicheskimi gingivitami fitoadaptogenami eleuterokokkom i fitovitom [Structural - functional substantiation of immunorehabilitation of patients with chronic gingivitis with phytoadaptogens the Siberian ginseng and fitoveta. Influence of sulfide mineral water "Redant-4"]. Vliyanie sul'fidnoy mineral'noy vody «redant-4». Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:209-14. Russian.

4. Oleynikova MM, Khadartsev AA. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Psikhosomaticheskie sootnosheniya pri kardiovaskulyarnykh rasstroystvakh [Theory and practice of rehabilitation medicine. Psychosomatic ratio in cardiovascular disorders]. Lechenie koronateroy. Tula-Moscow; 2005. Russian.

5. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025

6. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Khadartseva KA, Gordeeva AYU. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs, as a model of disadaptation in women with impaired reproductive cycle of the]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(2):359-65. Russian.

7. Khadartsev AA, Terekhov IV, Bondar' SS, Parfenyuk VK, Bondar' NV. Sostoyanie antiok-sidantnoy zashchity v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlucheniya chastotoy 1 GGts [The status of Antioch-Salantai protection in the post-clinical phase of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 May 19];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf>. DOI: 10.12737/article_5922bc38b22895.03383980.

Библиографическая ссылка:

Козырева З.К., Гонтарев С.Н. Оценка эффективности лечебных мероприятий при хроническом гингивите исследованием цитокинов и молекул адгезии сосудистых стенок // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-9.pdf> (дата обращения: 21.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15986.

**ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ И КЛИНИЧЕСКИХ ПСИХОЛОГОВ
ПО АВТОРСКОЙ ПРОГРАММЕ «ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ
НЕОСОЗНАВАЕМОЙ АУДИОВИЗУАЛЬНОЙ ПСИХОКОРРЕКЦИИ В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ
И САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ ПРАКТИКЕ»**

А.И. КУЧИНОВ*, В.А. ВЛАДИМИРЦЕВ**, Е.М. КРЫЛОВА*

*ООО «Клиника Мосмед», ул. Габричевского, 5-3, Москва, 125367, Россия

** Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Мосмед», ул. Габричевского, 5-3, Москва, 125367, Россия, e-mail: educ@mosmed.ru

Аннотация. С целью подготовки медицинского персонала лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений к широкому использованию инновационных компьютерных психотехнологий в Автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Мосмед» при участии врачей-психологов ООО «Клиника Мосмед» была разработана краткосрочная 16-часовая междисциплинарная программа повышения квалификации врачей общетерапевтического профиля «Применение современных средств неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции в общей медицинской и санаторно-курортной практике», направленная на обучение клинических специалистов эффективным и рентабельным методам психотерапии, психокоррекции и реабилитации пациентов с заболеваниями терапевтического профиля (нервной, сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, аллергическими и кожными заболеваниями и др.). Программа прошла экспертизу в Центре научно-методического обеспечения перехода на систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова, включена в новую систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования и размещена на Портале Министерства здравоохранения России. Программа рассчитана на психотерапевтов, врачей других специальностей, а также психологов, работающих в санаторно-курортной системе. После освоения программы и итоговой аттестации слушатели получают удостоверение о повышении квалификации установленного образца и 16 ЗЕТ (зачетных единиц трудоёмкости – кредитов) в системе непрерывного медицинского образования через личный кабинет на Портале Министерства здравоохранения России.

Ключевые слова: непрерывное медицинское образование, психологическое сопровождение санаторно-курортного лечения, психотерапия, неосознаваемая аудиовизуальная психокоррекция, реабилитация, компьютерные психотехнологии, автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Мосмед».

**DOCTORS' AND CLINICAL PSYCHOLOGISTS' QUALIFICATION TRAINING BY THE
AUTHOR'S PROGRAM "THE APPLICATION OF MODERN MEANS OF UNCONSCIOUS
AUDIOVISUAL PSYCHOCORRECTION IN THE GENERAL AND SANATORIUM-RESORT
PRACTICE"**

A.I. KUCHINOV*, V.A. VLADIMIRTSEV**, E.M. KRILOVA*

*Clinic "Mosmed", Gabrichevskogo St., 5-3, Moscow, 125367, Russia,

** Autonomous non-profit organization of additional professional education "Mosmed", Gabrichevskogo St., 5-3, Moscow, 125367, Russia, e-mail: educ@mosmed.ru

Abstract. For the training of medical personnel for medical, preventive and sanatorium establishments to the wide use of innovative computer psychotechnologies, a short 16-hour interdisciplinary training "The application of modern means of unconscious audiovisual psychocorrection in the general and sanatorium-resort practice" was developed in Autonomous non-profit organization of additional professional education "Mosmed". This program is aimed at training clinical specialists in effective and cost-effective methods of psychotherapy, psychocorrection and rehabilitation of patients with diseases of the therapeutic profile (nervous, cardiovascular, bronchopulmonary system, gastrointestinal tract, allergic and skin diseases, etc.). The program was examined at the Center for Scientific and Methodological Support of the Transition to the System of Continuous Medical and Pharmaceutical Education of the RNIMU named after N.I. Pirogov, it is included in the new system of continuing medical and pharmaceutical education and made available online on the Portal of continuing medical and pharmaceutical education of the Ministry of Health of Russia. The program is intended for psychotherapists, physicians of other specialties, as well as psychologists working in the sanatorium-resort system. After mastering the program and final certification, students receive an approved certificate of professional development for 16

credit units in the system of continuous medical education through a personal cabinet on the Portal of the Ministry of Health of Russia.

Key words: continuing medical education, sanatorium-spy treatment, psychotherapy, audiovisual unconscious psychocorrection, rehabilitation, computer psychotechnology, autonomous non-profit organization of additional professional education “Mosmed”.

Среди широкого спектра современных психотерапевтических технологий, способных потенцировать оздоровительные эффекты климатических и бальнеологических процедур при санаторно-курортном лечении, следует выделить метод неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции, доказавший свою эффективность в соматической, неврологической и психиатрической клиниках [5-7].

Неосознаваемая психокоррекция способствует формированию саногенного поведения человека [2] с помощью словесных или образных средств при использовании ключевых внушающих смысловых посылок, предъявляемых в неосознаваемом аудио или видео режиме. В отличие от гипноза и иных методов изменения состояния психики, при неосознаваемой психокоррекции подпороговое внушение происходит без изменения состояния сознания человека благодаря особому способу маскирования суггестивной информации при помощи компьютерных программ.

Метод аудиальной психокоррекции был разработан сотрудниками Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и МГУ им. М.В. Ломоносова совместно с Институтом медико-биологических информационных технологий [3]. Он прошёл более чем 20-летний период клинических апробаций, был запатентован Федеральной Службой по интеллектуальной собственности [9, 10] и утвержден Министерством Здравоохранения РФ для медицинского применения [4, 7].

В настоящее время метод успешно применяется в клиниках группы медицинских компаний «Мосмед», занимающихся внедрением инновационных достижений медицинской науки и развитием системы непрерывного медицинского образования врачей [1]. Его включение в психологическое сопровождение комплексных лечебно-профилактических и реабилитационных программ клиники «Мосмед» оказывает положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, способствуя повышению резервных возможностей и неспецифической резистентности организма.

Полученные в наших исследованиях и практике теоретические и клинические результаты позволяют предложить этот метод для расширения возможностей службы психологического сопровождения в санаторной медицине.

С целью доведения до всех заинтересованных клинических специалистов научно-образовательной информации об эффективных методах неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции и расширения их применения в санаторно-курортном комплексе – в Автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Мосмед» была разработана 16-часовая программа повышения квалификации «Применение современных средств неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции в общемедицинской и санаторно-курортной практике».

Программа составлена в соответствии с требованиями к содержанию дополнительных профессиональных образовательных программ и рассчитана на врачей с законченным высшим медицинским образованием по базовым специальностям «060101 Лечебное дело», «060103 Педиатрия», после окончания интернатуры, ординатуры или аспирантуры, имеющих образование по специальностям «Психотерапия», «Психиатрия», «Психиатрия-наркология», «Сексология», «Терапия», «Общая врачебная практика», «Кардиология», «Пульмонология», «Гастроэнтерология», «Ревматология», «Урология», «Гериатрия», «Диетология», «Лечебная физкультура и спортивная медицина», «Профпатология», «Рефлексотерапия», «Акушерство и гинекология», «Неврология», «Онкология», «Дерматовенерология», «Хирургия», а также специалистов с высшим профессиональным образованием по специальности «030401 Клиническая психология» и психологов, специализирующихся в области психологического консультирования, психотерапии и психоанализа.

Целью программы является углубление компетенций врачей различных специальностей, а также клинических психологов в вопросах психосоматической медицины, механизмах и эффектах неосознаваемого психотерапевтического вмешательства и возможностях применения программ неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции для психологического оздоровления пациентов с психосоматическими и соматоформными расстройствами. В её задачи входит углубление знаний слушателей по вопросам диагностики и дифференциальной диагностики психосоматических и соматоформных расстройства в общемедицинской практике и санаторно-курортной медицине, получении новых компетенций в области бессознательных механизмов формирования психосоматических расстройств, а также изучении необходимых каждому врачу возможностей психотерапевтического вмешательства с использованием программ неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции.

Программа состоит из 4-х модулей, каждый из которых структурирован последовательностью разделов и тем: модуль 1. «Введение в программу» (цели обучения и организация программы; современная концепция психосоматической медицины; соматайзеры в общемедицинской практике; новые воз-

возможности психологического оздоровления в санаторно-курортных условиях: психопрофилактика, психокоррекция и психотерапия с использованием программ неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции); модуль 2. «психосоматический пациент – патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика» (роль психотравмы в формировании и развитии невротического процесса; значение неосознаваемых механизмов в формировании психосоматозов; закономерности процесса соматизации; личностные и патопсихологические характеристики соматайзеров; особенности психосемантики соматайзеров; депрессии в общей медицинской практике как предиктор психосоматических расстройств; дифференциальная диагностика соматических, психосоматических и соматоформных расстройств; модуль 3. «тактика психотерапевтической помощи пациентам с психосоматическими расстройствами в общей медицинской практике» (основные принципы сопровождения пациентов с психосоматическими расстройствами; особенности медикаментозной терапии и психотерапии; основы психотерапевтического вмешательства; модуль 4. «применение методов неосознаваемой психокоррекции в общей медицинской практике» (основные принципы неосознаваемого психологического воздействия для выработки поведенческих паттернов и стереотипов здорового поведения; механизмы и эффекты неосознаваемого психотерапевтического вмешательства; сублиминальные (неосознаваемые) психологические воздействия звуковыми и визуальными средствами; программно-аппаратные комплексы аудио-визуальной психокоррекции с применением технологий неосознаваемого психосемантического воздействия; психотерапия пациентов с психосоматическими расстройствами с использованием программ неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции).

Следует отметить практическую направленность программы и включение в неё мастер-класса «Аудиопсихокоррекция в комплексной восстановительной и санаторно-курортной медицине», на котором слушателей знакомят с клиническим применением комплекта аудиальных психокоррекционных программ с неосознаваемым психологическим воздействием, включающим блоки «релаксация» (снижение тревоги, профилактика страхов, купирование панических состояний), «настроение» (устранение депрессивных состояний и повышение активности), «уверенность» (повышение самооценки, уверенности в себе и самоконтроля), «здоровье» (нормализация психофизиологического состояния и профилактика заболеваний), «кардиотон» (нормализация функционирования сердечно-сосудистой системы, профилактика повышения артериального давления и нарушений сердечного ритма), «фигура» (снижение избыточного веса, повышение активности и мышечного тонуса), «калконет» (устранение алкогольной зависимости), «нарконет» (устранение наркотической зависимости), «*no-smoke*» (устранение влечения к табакокурению), «*stop-игра*» (устранение игровой зависимости (игромании), в том числе зависимости от компьютерных игр), «*sex-m*» (для мужчин – устранение сексуальных проблем и повышение сексуальной активности), «*sex-f*» (для женщин – устранение сексуальных проблем, усиление сексуальной привлекательности), «эрексил» (для мужчин – усиление психогенной и рефлекторной эрекции и устранение психологических причин эректильной дисфункции) и другие [3].

После итоговой аттестации слушатели получают Удостоверение о повышении квалификации установленного образца и 16 ЗЕТ (*зачетных единиц трудоемкости* – кредитов) через личный кабинет на Портале непрерывного медицинского образования Минздрава России [11].

Программа «Применение современных средств неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции в общей медицинской и санаторно-курортной практике» прошла экспертизу в Центре научно-методического обеспечения перехода на систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова [13], включена в новую систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования и размещена на Портале Министерства здравоохранения России (№14542-2017) [11].

Актуальность программы определяется запросами современной медицины на быстрые и эффективные инновационные психологические инструменты, необходимые врачам как дополнительные терапевтические средства при решении широкого спектра психосоматических задач. Использование компьютерных психотехнологий успешно развивается во всем мире, увеличивая доступность и рентабельность служб психического здоровья [14, 15]. Следует отметить приоритетные разработки российских ученых в области фундаментальных основ компьютерных психотехнологий [12]. Дальнейшее развитие доступных инструментальных компьютерных психотехнологий, оказывающих положительное нелекарственное воздействие на интегральные показатели здоровья человека, открывает большие медико-социальные перспективы [5]. Отсутствие выраженных противопоказаний и относительная простота выполнения аудиальной психокоррекции позволяют рекомендовать использование этого метода не только в лечебно-профилактических учреждениях, но и на курортах, в домах отдыха, пансионатах, туристско-оздоровительных и гостиничных комплексах.

Психотерапевтическая подготовка специалистов общетерапевтического профиля в области компьютерных психотехнологий является новым направлением учебно-научно-практической работы группы инновационных медицинских компаний «Мосмед»[1]. Дальнейшее развитие этого направления будет способствовать увеличению возможностей службы психологического сопровождения лечебно-

реабилитационного процесса, требующей обновления алгоритмов психологической помощи и расширения подготовки кадров.

Выводы:

1. Междисциплинарная программа повышения квалификации «Применение современных средств неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции в общемедицинской и санаторно-курортной практике» отражает результаты научных исследований и более чем 20-летний клинический опыт применения методов неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции в соматической, неврологической и психиатрической клиниках.

2. Программа направлена на углубление компетенций врачей общетерапевтического профиля и клинических психологов в области психосоматической медицины, механизмов и эффектов неосознаваемого психотерапевтического вмешательства и возможностей применения компьютерных психотехнологий для психологического оздоровления пациентов с психосоматическими и соматоформными расстройствами.

3. Программа может быть использована для повышения квалификации профильных специалистов санаторно-курортной медицины, способствуя развитию новой парадигмы медико-психологического сопровождения лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий.

Литература

1. Владимирцев В.А. Опыт автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Мосмед» в разработке краткосрочных программ повышения квалификации врачей по актуальным направлениям медицинской деятельности // Современные исследования социальных проблем. 2017. Том 8, № 4. С. 20–37. DOI: 10.12731/2218-7405-2017-4-20-37.

2. Владимирцев В.А., Орлов Ю.М. Беседа о саногенном мышлении // Московский институт медико-социальной реабилитологии. М., 1999. URL: <http://radarsgm.ru/publications-beseda-ot-1999g.html>.

3. Институт Медико-Биологических Информационных Технологий. URL: <http://xn--90anbo6a.xn--p1ai/>

4. Квасовец С.В., Безносюк Е.В., Дмитриев С.П., Коробченко В.В., Мошкина М.В., Иванов А.В. Психотерапия пограничных психических и психосоматических расстройств с использованием современных технических психодиагностических и психокоррекционных средств. Методическое пособие для врачей. М.: МЗ РФ, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 1997. 30 с.

5. Кучинов А.И. Алгоритм проведения неосознаваемой аудиальной психокоррекции в лечении пациентов с невротической симптоматикой // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 60–61.

6. Кучинов А.И. Применение неосознаваемой аудиальной психокоррекции для формирования психологической устойчивости // Психология стресса и совладающего поведения: материалы III Международной научно-практической конференции. Т. 1. КГУ им. Н.А. Некрасова, 2013. С. 105–107. URL: <http://www.ipras.ru/engine/documents/document5438.pdf>.

7. Кучинов А.И., Безносюк Е.В., Юртов О.В. Психотерапия пограничных психических и психосоматических расстройств с использованием аудиального и оптического компьютерного модулирования суггестивной информации. Методическое пособие для врачей. Москва, 1999. 36 с.

8. Кучинов А.И., Юртов О.В. Использование метода неосознаваемой суггестии для лечения пациентов с пограничными психическими расстройствами, вызванными острым или хроническим средовым стрессом // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Том 9, № 4. С. 60–61.

9. Патент РФ на изобретение № 2162348: Способ воздействия на психофизиологическое состояние человека / Кучинов А.И., Безносюк Е.В. [и др.] Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. 2001. №3, II ч. С. 295- 296. URL: <http://allpatents.ru/patent/2162348.html>.

10. Патент РФ на изобретение № 2124371 от 10.01.99 г.: Способ трансформации вербальной аудиоинформации на уровень подпорогового восприятия при психофизиологическом воздействии / Кучинов А.И., Безносюк Е.В. [и др.]. 1998. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2124371>.

11. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения России. URL: <http://edu.rosminzdrav.ru/>

12. Смирнов И.В., Безносюк Е.В., Журавлёв А.Н. Психотехнологии. Компьютерный психосемантический анализ и психокоррекция на неосознаваемом уровне. М.: Издательская группа "Прогресс" - "Культура", 1995, 416 с. URL: <http://gigabaza.ru/doc/87209-pall.html>.

13. Центр научно-методического обеспечения перехода на систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова. URL: <http://nmfo.rsmu.ru/>

14. Isaac M. Marks, Kate Cavanagh. Hands-on Help: Computer-aided Psychotherapy. Psychology Press. 2007. 296 pages/ URL: <https://www.routledge.com/Hands-on-Help-Computer-aided-Psychotherapy/Marks-Cavanagh/p/book/9781138871991>.

15. Renata M. Heiman, Éva Kallay, & Mircea Miclea. The Role of Computer-based Psychotherapy in the Treatment of Anxiety Disorders // Cognition, Brain, Behavior. An Interdisciplinary Journal. 2010. Volume

References

1. Vladimircev VA. Opyt avtonomnoj nekommerčeskoj organizacii dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniâ «Mosmed» v razrabotke kratkosročnyh programm povyšeniâ kvalifikacii vračej po aktual'nym napravleniâm medicinskoj deâtel'nosti [The experience of the autonomous non-profit organization of additional professional education "Mosmed" to implement short-term programs of trainings of physicians on topical areas of medical activities]. *Sovremennye issledovaniâ social'nyh problem* [Modern Research of Social Problems] 2017;8(4):20-37. DOI:10.12731/2218-7405-2017-4-20-372. Russian.
2. Vladimircev VA, Orlov ŪM. Beseda o sanogennom myšlenii. Moskovskij institut mediko-social'noj reabilitologii [Conversation about sanogenic thinking]. Moscow; 1999. Available from: <http://radarsgm.ru/publications-beseda-ot-1999g.html> Russian.
3. Institut Mediko-Biologičeskikh Informacionnyh Tehnologij [The Institute Of Medico-Biological Information Technology] Available from: <http://xn--90anbo6a.xn--p1ai/>
4. Kvasovec SV, Beznosûk EV, Dmitriev SP, Korobčenko VV, Moškina MV, Ivanov AV. Psihoterapiâ pograničnyh psihičeskikh i psihosomatičeskikh rasstrojstv s ispol'zovaniem sovremennyh tehničeskikh psihodiagnostičeskikh i psihokorrekcionnyh sredstv [Psychotherapy of borderline mental and psychosomatic disorders with the use of modern technical psychodiagnostic and psychocorrectional funds]. *Metodičeskoe posobie dlâ vračej*. Moscow: MZ RF, Moskovskaâ medicinskaâ akademiâ im. I.M. Sečenova, 1997. Russian.
5. Kučinov AI. Algoritm provedeniâ neosoznavaemoj audial'noj psihokorrekcii v lečenii pacientov s nevrotičeskoj simptomatikoj [The Technique of the Use of audio unconscious Psychocorrection in Treatment of Patients with Neurologic Symptoms]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* [Journal of New Medical Technology]. 2008;15(1):60-1. Russian.
6. Kučinov AI. Primenenie neosoznavaemoj audial'noj psihokorrekcii dlâ formirovaniâ psihologičeskoj ustojčivosti [application of unrecognizable audio psychocorrection for formation of psychological stability]. *Psihologiâ stressa i sovladaûšego povedeniâ: materialy III Meždunarodnoj naučno-praktičeskoj konferencii* (Kostroma, 26–28 sentâbrâ 2013 g.) T. 1. KGU im. N.A. Nekrasova, 2013. Available from: <http://www.ipras.ru/engine/documents/document5438.pdf>. Russian.
7. Kučinov AI, Beznosûk EV, Ūrtov OV. Psihoterapiâ pograničnyh psihičeskikh i psihosomatičeskikh rasstrojstv s ispol'zovaniem audial'nogo i optičeskogo komp'ûternogo modulirovaniâ suggestivnoj informacii [Psychotherapy of borderline mental and psycho-somatic disorders using auditory and optical modules of computer-based suggestive information]. *Metodičeskoe posobie dlâ vračej*, Moscow; 1999. Russian.
8. Kučinov AI, Ūrtov OV. Ispol'zovanie metoda neosoznavaemoj suggestii dlâ lečenii pacientov s pograničnymi psihičeskimi rasstrojstvami, vyzvannymi ostrym ili hroničeskim sredovym stressom [Using of a non-conscious suggestion method for treatment of patients with frontier psychical disorders due to an acute or chronic environmental stress]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* [Journal of New Medical Technology]. 2002;9(4):60-1. Russian.
9. Patent Russian Federation na izobretenie N 2162348 : Sposob vozdejstviâ na psihofiziologičeskoe sostoânie čeloveka [Method of influencing the psychophysiological state of a person]. Kučinov AI, Beznosûk EV. *Oficial'nyj bûlleten' Rossijskogo agentstva po patentam i tovarnym znakam*. 2001. Available from: <http://allpatents.ru/patent/2162348.html> Russian.
10. Patent Russian Federation na izobretenie № 2124371 ot 10.01.99 g.: Sposob transformacii verbal'noj audioinformacii na uroven' podporogovogo vospriâtiâ pri psihofiziologičeskom vozdejstvii [Method of transformation of verbal audio information on the level of subliminal perception during psychophysiological effects]. Kučinov AI, Beznosûk EV. 1998. Available from: <http://www.freepatent.ru/patents/2124371> Russian.
11. Portal nepreryvnogo medicinskogo i farmacevtičeskogo obrazovaniâ Ministerstva zdravooohraneniâ Rossii [Portal of continuing medical and pharmaceutical education of the Ministry of health of Russia]. Available from: <http://edu.rosminzdrav.ru/> Russian.
12. Smirnov IV, Beznosûk EV, Ūravlëv AN. Psihotehnologii. Komp'ûternyj psihosemantičeskij analiz i psihokorrekcii na neosoznavaemom urovne [Computer psychosemantic analysis and psychocorrection at an unrecognizable level]. Moscow: Izdatel'skaâ gruppa "Progress" - "Kul'tura", 1995. Available from: <http://gigabaza.ru/doc/87209-pall.html>. Russian.
13. Centr naučno-metodičeskogo obespečeniâ perehoda na sistemu nepreryvnogo medicinskogo i farmacevtičeskogo obrazovaniâ RNIMU im. N.I. Pirogova [Center for scientific and methodological support of transition to the system of continuous medical and pharmaceutical education]. Available from: <http://nmfo.rsmu.ru/> Russian.

14. Isaac M. Marks, Kate Cavanagh. Hands-on Help: Computer-aided Psychotherapy. Psychology Press. 2007. 296 pages. Available from: <https://www.routledge.com/Hands-on-Help-Computer-aided-Psychotherapy/Marks-Cavanagh/p/book/9781138871991>

15. Renata M. Heiman , Éva Kallay, & Mircea Miclea. The Role of Computer-based Psychotherapy in the Treatment of Anxiety Disorders. Cognition, Brain, Behavior. An Interdisciplinary Journal. 2010. Available from: https://www.researchgate.net/publication/281633576_the_role_of_computer-based_psychotherapy_in_the_treatment_of_anxiety_disorders

Библиографическая ссылка:

Кучинов А.И., Владимирцев В.А., Крылова Е.М. Повышение квалификации врачей и клинических психологов по авторской программе «Применение современных средств неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции в общемедицинской и санаторно-курортной практике» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/3-1.pdf> (дата обращения: 08.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15966.

УДК:61.(091)

БОРИС ЕВГЕНЬЕВИЧ ВОТЧАЛ

А.А. ХАДАРТЦЕВ, О.А. МИТЮШКИНА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

BORIS EVGEN'EVICH VOTCHAL

A.A. KHADARTSEV, O.A. MITYUSHKINA

Tula state University, medical Institute, Lenina av., 92, Tula, 300028, Russia

В 1970 году, на курсах повышения квалификации по терапии в *Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ)*, ныне *Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО)*, состоялась моя первая встреча с уникальной личностью – академиком АМН СССР Борисом Евгеньевичем Вотчалом. В маленьком помещении для занятий с курсантами не только не было свободного места, но оно было битком уставлено принесенными дополнительными стульями. На лекцию Вотчала собрались врачи из разных ВУЗов столицы. Ораторское искусство академика и преподносимые им в доступной форме таинства врачебного клинического мышления привлекали также ученых других специальностей.

В комнату быстрым шагом вошел высокий, красивый, подтянутый седовласый, улыбчивый человек, поздоровался, поправил на трибуне микрофон и включил ранее невиданный нами портативный кассетный (!) магнитофон, привезенный им, как оказалось, из зарубежной поездки. Лекция началась с демонстрации клинического случая затяжного септического эндокардита (по тогдашней классификации). Затем последовало описание болезни, ее причин, патогенеза, морфологии, клинической симптоматики с разнообразными вариантами течения, дифференциальной диагностикой, принципами лечения, прогнозом. Вроде бы обычная лекционная схема изложения окрашивалась личными воспоминаниями, афоризмами, ассоциациями. Так, рассказывая о вариантах лечения эндокардита, в том числе неосальварсаном, были приведены исторические детали о лечении сальварсаном сифилиса. «Сохраняют нос и честь препаратом 606» – такие присказки публиковались в прессе и передавались из уст в уста – не только в годы создания сальварсана Эрлихом (после 1909 г.), но и значительно позднее. Родившийся 9 июня 1895 года Борис Евгеньевич застал времена расцвета терапии препаратами мышьяка различных инфекционных болезней.

Б.Е. Вотчал родился 9 июня 1895 г. в Киеве. Он с детства свободно владел английским, немецким и французским языками. В 1913 г. окончил 1-ю Киевскую гимназию и поступил на медицинский факультет Киевского университета, который окончил в 1918 г. В течение последующих 4 лет он на фронтах гражданской войны служил в Красной Армии, был: ординатором, заведующим эвакуационным отделением, помощником начальника госпиталя по медицинской части, старшим врачом санитарного поезда. С 1922 по 1924 гг. работал ординатором факультетской терапевтической клиники Киевского университета. Немецкий пульмонолог Л. Брауэр пригласил Б.Е. Вотчала для обучения в свою клинику в Германию, где он с 1924 по 1927 г. работал в клиниках Л. Брауэра и Х. Шотмюллера, тогда же Борис Евгеньевич начал свои исследования по пульмонологии и клинической фармакологии. Затем он работал в Институте диететики и лечебной физкультуры в Москве, с 1930 по 1938 гг. в Центральном институте усовершенствования врачей – ассистентом, затем доцентом терапевтической клиники, с 1938 по 1941 гг. – старшим научным сотрудником Всесоюзного института экспериментальной медицины. Во время Великой Отечественной войны Б.Е. Вотчал осуществлял организацию терапевтической службы в подчиненных ему медицинских учреждениях. Он работал начальником военно-санитарного поезда, главным терапевтом Волховского фронта, армейским терапевтом 59-й армии. За короткое время пребывания в 59-й армии организовал профилактическую, лечебно-организационную и научную работу в батальонах, полках, медико-санитарных батальонах и госпиталях. С 1944 по 1952 гг. Борис Евгеньевич работал на кафедре военно-полевой терапии ЦИУВ; с 1952 по 1956 гг. – в Центральном военном госпитале им. М.П. Мандрыка; с 1956 по 1958 гг. – в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко. С 1958 г. – и до конца жизни он заведовал 2-й кафедрой терапии ЦИУВ, опубликовал около 250 научных работ, получил 11 авторских свидетельств на изобретения. В его научной деятельности можно выделить три основных направления: клиническое изучение регионарного кровообращения, венозного тонуса; легочная патология, особенно биомеханика дыхания; клиническая фармакология. В 1941 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Периферическое кровообращение, его

изменения при некоторых патологических состояниях под влиянием терапевтических агентов, а также новые пути его изучения», продолжил научные исследования академика М.В. Яновского. Изучал изменения венозного тонуса под влиянием фармакологических средств (гипотензивных препаратов). Разработал методики пальцевой и орбитальной плетизмографии, показал зависимость сосудистых реакций от исходного функционального состояния сосудов, значение падения венозного тонуса в развитии гипотонии, коллапса, шока. Исследовал скорость кровотока на различных участках артериального и венозного кругов кровообращения, впервые в СССР применил радиоциркулографию с помощью криптона, используя методики раздельного определения скорости кровотока по артериальной и венозной системам, артериальным и венозным частям малого круга кровообращения, а также артериального и портального кровообращения в печени.

Важным направлением в научной деятельности Б.Е. Вотчала была легочная патология, в частности – изучение биомеханики дыхания. Будучи ведущим пульмонологом страны, он достойно представлял отечественную пульмонологию на международных конференциях и симпозиумах. Доказал роль нарушений бронхиальной проходимости в течении бронхитов и патогенезе эмфиземы легких, выявил начальную функциональную стадию этого заболевания. Разработал методики клинического изучения бронхиальной проходимости. Впервые в мировой практике использовал форсированную спирометрию, показав большие диагностические возможности такой модификации обычного определения жизненной емкости легких. Впоследствии эта методика была усовершенствована Р. Тиффно, и в настоящее время проба Вотчала-Тиффно является одной из распространенных и информативных функциональных легочных проб. Он установил значимость нарушений бронхиальной проходимости в патогенезе эмфиземы легких, дал анализ причин бронхиальной обструкции и возможностей фармакологического воздействия на нее. Б.Е. Вотчал предложил классификации пневмосклерозов, эмфиземы легких, легочного сердца. Итоги многолетнего опыта работы в пульмонологии отражены в многотомных руководствах, Большой медицинской энциклопедии, в курсе лекций для усовершенствования врачей.

Он организовал одно из первых пульмонологических отделений в Москве, где лечились больные с патологией органов дыхания и готовились кадры врачей-пульмонологов. В клинике изучались также: язвенная болезнь желудка, исследовались функции желудка с применением радиокапсулы, роль желудка в обменных процессах организма [5].

Б.Е. Вотчал предложил пневмотахометр, серийный выпуск которого был налажен в нашей стране раньше, чем за рубежом. При его активном участии созданы такие отечественные приборы для функциональной диагностики легочной и другой патологии, как спирограф, пневмотахограф, аэрозольный ингалятор, газоанализатор, плетизмографы, тромбоэластограф и др. За разработку и создание аппаратуры по исследованию органов дыхания награжден серебряной медалью ВДНХ. Опубликовал труды: «Эмфизема легких» (1953), «Бронхиальная проходимость и методы ее оценки» (1962), «Легочное сердце и бронхиальная проходимость» (1962), «О классификации пневмосклерозов» (1962), «Пути профилактики легочного сердца и хронические бронхиты» (1967), «Патофизиология дыхания и дыхательная недостаточность» (1973) и др. [1-3].

Б.Е. Вотчал основал новую отрасль науки – клиническую фармакологию. Первые его работы в этой области датируются 1927 г. Он осуществил углубленное изучение сердечных гликозидов, гипотензивных, бронхолитических, мочегонных, вазоактивных, коронарорасширяющих, антиаритмических, антикоагулянтных и других средств.

На лекциях он неоднократно подчеркивал необходимость знаний фармакокинетики. Помнятся его демонстрации терапевтической эффективности сердечных гликозидов, схемы выведения гликозидов из организма человека, вероятности колебаний их средней терапевтической активности от 50% до 200%, что могло обеспечить либо передозировку, либо недостаточность дозировки препарата. Он внушал целесообразность назначения достаточного его количества, не допуская превышения фазовых и суточных доз. Известно его выражение: «Не все лекарства. Только самые необходимые» которое предупреждало о вреде полипрагмазии. Очень просто объяснял механизмы действия лекарственных препаратов. «Эффекты дигиталиса заключены в четырех Д: Дигиталис Делает Длиннее Диастолу». Ну, а кто не мог уж и этого запомнить, должен назваться пятым «Д» – дураком. Так, шутя, но целенаправленно Борис Евгеньевич преподносил основы клинической фармакологии [4, 6].

Рассказывая об основах клинической физиологии дыхания, он акцентировал внимание слушателей на необходимости совершенствования такого простого, но информативного метода, как аускультация. Всем слушателям было предложено принести для исследования личные стетофонендоскопы с описанием эффектов субъективного восприятия звуковых феноменов. С результатами физического исследования, к сожалению, нам ознакомиться не удалось из-за окончания цикла переподготовки.

Несмотря на внешнюю сдержанность, Б.Е. Вотчал, увлекшись чтением лекции, однажды резким взмахом руки зацепил тот самый импортный магнитофон и отправил его метра на три в сторону на пол. При этом лекцию не прервал ни на миг. Ольга Аверьяновна Вотчал (его жена к тому времени) быстро водрузила магнитофон на трибуну. Увидев наши тревожные лица, Борис Евгеньевич заметил: «Не бес-

покойтесь, ничего с ним не случится. Проверено. Вот такими жизнестойкими должны быть те медицинские приборы, которыми пользуются наши врачи». И продолжил чтение лекции.

Академизм Вотчала был не показным, а исходящим из его сущности. Простота изложения самых сложных вопросов медицины была характерной чертой ученого.

Рассказывая о лечении глюкокортикоидами, он не одному поколению врачей говорил: «Лечение глюкокортикоидами подобно езде на тигре. Везут быстро, не всегда куда надо и боязно слезть». И это отпечатывалось в памяти на всю жизнь.

Б.Е. Вотчал организовал проведение циклов тематического усовершенствования по клинической фармакологии, популярных среди специалистов разного профиля. Научный и клинический опыт Б.Е. Вотчала обобщен в монографии «Очерки клинической фармакологии». При клинических испытаниях лекарственных средств он использовал разработанные методики радиоциркулографии, тромбоэластографии, определения гноевидности и вязкости мокроты, способы устранения дигиталисной интоксикации. Блестящие лекции и клинические разборы больных, которые проводились академиком Вотчалом, являлись хорошей школой для многих врачей.

Под его руководством было подготовлено и защищено около 60 докторских и кандидатских диссертаций. Многие его ученики заведовали кафедрами, преподавали в медицинских институтах страны, работали в известных клиниках и лабораториях. В 1963 г. Б.Е. Вотчал избирается членом-корреспондентом, а в 1969 г. – академиком АМН СССР. В 1966 г. ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР.

Человек высокой культуры, отзывчивый, добрый и корректный в обращении с людьми – он относился с большим уважением к труду и нуждам врачей практического здравоохранения, никогда никому не отказывая в совете, рекомендации, помощи. Эти высокие человеческие качества он пронес через всю свою жизнь.

Б.Е. Вотчал пользовался заслуженным авторитетом и популярностью среди врачебной общественности страны и не удивительно, что на его докладах аудитория всегда была переполнена.

В течение многих лет Б.Е. Вотчал был членом президиума правлений Всесоюзного и Всероссийского обществ терапевтов, членом правления Московского общества терапевтов, почетным членом Литовского и Эстонского обществ терапевтов, членом Международного общества терапевтов, членом Фармакологического комитета АМН СССР и заместителем его председателя, членом президиума Комитета по новой технике Минздрава СССР и председателем клинико-диагностической комиссии этого комитета, членом бюро отделения клинической медицины АМН СССР, председателем Консультативного бюро АМН СССР, членом Комитета по организации мер по предупреждению отрицательных видов действия лекарств Минздрава СССР, членом ученых советов ЦИУВ, Всесоюзного НИИ медицинского приборостроения, Института физиологии АМН СССР. Участвовал в подготовке 1-го и 2-го изданий Большой медицинской энциклопедии, многотомного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Он являлся заместителем ответственного редактора отдела «Терапия» 2-го издания Большой и Малой медицинских энциклопедий, редактором-консультантом Большой советской энциклопедии, членом редколлегии журналов «Клиническая медицина», «Вестник АМН СССР», «Новые книги за рубежом», а также членом правления Общества дружбы СССР–Швейцария.

Б.Е. Вотчал награжден орденами Отечественной войны II степени, Красной Звезды, «Знак Почета» и многими медалями. Б.Е. Вотчал умер 19 сентября 1971 г. Выдающийся ученый, крупный общественный деятель, замечательный клиницист-новатор и человек большого личного обаяния – таким навсегда вошло в историю отечественной медицины имя Бориса Евгеньевича Вотчала.

Литература

1. Вотчал Б.Е. Патофизиология дыхания. М.: ЦИУВ, 1969.
2. Вотчал Б.Е. Эмфизма легких. В Н.: Опыт советской медицины в Великой отечественной войне 1941–1945 гг. М.: Медгиз, 1953. Т. 30. С. 175–184, 189–204, 201–206.
3. Вотчал Б.Е. О классификации пневмосклерозов // Терапевтический архив. 1962. Т. 34, №5. С. 3–9.
4. Вотчал Б.Е., Слущкий М.Е. Сердечные гликозиды. М.: Медицина, 1973. 197 с.
5. Симоненко В.Б., Вологдин А.А. Борис Евгеньевич Вотчал – выдающийся терапевт, блестящий ученый, основатель клинической фармакологии в России (к 120-летию со дня рождения) // Клиническая медицина. 2015. №12. С. 70–73.
6. Слущкий М.Е. Интоксикация сердечными гликозидами (Дигиталисная интоксикация): учеб. Пособие; Центральный институт усовершенствования врачей. М.: ЦОЛИУВ, 1974. 44 с.

References

1. Votchall BE. Patofiziologiya dykhaniya [pathophysiology of breathing]. Moscow: TsIUUV; 1969. Russian.

2. Votchal BE Emfizma legkikh [The experience of the Soviet medicine in the great Patriotic war of 1941-1945]. VN: Opyt sovetskoy meditsiny v Velikoy otechestvennoy voyne 1941–1945 gg. Moscow: Medgiz; 1953;30. Russian.

3. Votchal BE. O klassifikatsii pnevmosklerozov [On the classification of pneumosclerosis]. Terapevticheskiy arkhiv. 1962;34(5):3-9. Russian.

4. Votchal BE, Slutskiy ME. Serdechnye glikozidy [Cardiac glycosides]. Moscow: Meditsina; 1973. Russian.

5. Simonenko VB, Vologdin AA Boris Evgen'evich Votchal – vydayushchiysya terapevt, blestyashchiy uchenyy, osnovatel' klinicheskoy farmakologii v Rossii (k 120-letiyu so dnya rozhdeniya) [Boris Evgen'evich Votchal –outstanding therapist, brilliant scientist, founder of clinical pharmacology in Russia (on the 120th anniversary of his birth)]. Klinicheskaya meditsina. 2015;12:70-3. Russian.

6. Slutskiy ME. Intoksikatsiya serdechnymi glikozidami (Digitalisnaya intoksikatsiya) [cardiac glycoside Intoxication (intoxication Digitalisna)]: ucheb. Posobie; Tsentral'nyy institut usovershenstvovaniya vrachev. Moscow: TsOLIUV, 1974. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Митюшкина О.А. Борис Евгеньевич Вотчал // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 5-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/5-1.pdf> (дата обращения: 16.02.2018).

**ИЗУЧЕНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ:
ФАКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ Г. КУРЧАТОВА**

Е.В. КОРЕНЕВСКАЯ, В.А. ЛОПУХОВА

*Курский Государственный Медицинский Университет, ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305004, Россия,
e-mail: lovictorial@gmail.com*

Аннотация. Научное обоснование факторов, влияющих на преждевременную смертность населения г. Курчатова Курской области выполнено на основании ретроспективного эпидемиологического исследования – случай-контроль по данным статистического отдела ФГБУЗ МСЧ №125 ФМБА России, а также материалам патологоанатомического отделения с учетом изучения мнения врачей и пациентов посредством формализованного интервью. Лидирующие позиции в структуре причин преждевременной смертности, как и смертности в целом занимают болезни системы кровообращения, что подтверждает важность профилактики хронических неинфекционных заболеваний. При интервьюировании установлено, что по степени значимости для респондентов на первом месте оказались факторы, характеризующие пациента и заболевание (69%), что свидетельствует о недостаточной информированности населения о факторах преждевременной смертности. При этом шанс преждевременной смерти при употреблении табака был в 2,3 раза выше (95% CI: 1,97-2,77), чем без его употребления, при повышенном АД в 2,2 раза выше (95% CI: 1,87-2,67), при повышенном уровне глюкозы крови в 1,4 раза выше (95% CI: 1-2), при избыточном весе и ожирении в 1,6 раза выше (95% CI: 1,38-1,91).

Ключевые слова: преждевременная смертность населения, факторы, показатель потерянных лет потенциальной жизни, болезни системы кровообращения.

**STUDYING OF DEMOGRAPHIC PROCESSES:
THE FACTORS OF PREMATURE MORTALITY IN THE KURCHATOV CITY**

E.V. KORENEVSKAYA, V.A. LOPUKHOVA

Kursk Medical State University, K. Marx street, 3, Kursk, 305004, Russia, e-mail: lovictorial@gmail.com

Abstract. The scientific substantiation of the factors influencing the premature mortality of population in the Kurchatov city was carried out on the basis of a retrospective epidemiological study - the case-control according to the statistical department of FSBIY MU №125 of FMBA of Russia, as well as materials mortuaries taking into account the study of the opinions of doctors and patients through formalized interviews. Leading positions in the structure of the causes of premature mortality, as well as mortality in general, occupy the diseases of the circulatory system, which confirms the importance of preventing chronic non-infectious diseases. During the interview, it was found that the factors characterizing the patient and the disease (69%) were in the first place in terms of importance for respondents. This indicates a lack of awareness of the population about the factors of premature mortality. At the same time, the chance of premature death with tobacco use was 2.3 times higher (95% CI: 1.97-2.77) than without its use; with an increased arterial pressure of 2.2 times higher (95% CI: 1.87-2.67); with an elevated blood glucose level 1.4 times higher (95% CI: 1-2); with excess weight and obesity 1.6 times higher (95% CI: 1.38-1.91).

Key words: premature mortality, lost years of potential life, factors, diseases of the circulatory system.

Актуальность. Смертность является одним из объективных показателей состояния здоровья населения [5]. Здоровье населения и социально-экономическое благополучие любой страны находятся в прямой зависимости. Низкая рождаемость и высокая преждевременная смертность приводят к снижению численности населения наиболее трудоспособного возраста, что негативно отражается на благополучии страны. Преждевременная смертность – достаточно чувствительный индикатор социально-экономических условий жизни и состояния здравоохранения [4]. Использование демографического анализа позволяет выявить реальные тенденции изменения численности населения, динамику процессов, их интенсивность и стабильность, дает возможность их математического описания, результаты которого могут использоваться при планировании. Использование данного подхода на уровне муниципального образования существенно снижает экономические и социальные риски управленческих решений [7]. Уровень целевого значения стратегии «Здоровье-2020» для снижения преждевременной смертности в общем для четырех групп основных неинфекционных заболеваний был превышен более, чем вдвое. Сокращение преждевременной смертности от хронических неинфекционных заболеваний было достиг-

нито только за счет болезней системы кровообращения. При этом лидирующими источниками позитивных тенденций стали программы в сфере здравоохранения. Меры направленные на оздоровление образа жизни в настоящее время дали лишь незначительный эффект в сокращении потребления алкоголя и табакокурения, а, поэтому, не отражаются на динамике преждевременной смертности РФ [6]. Применение методов регрессионного анализа показало, что увеличение стажа курения ведет к увеличению степени тяжести (балла *ASA*) при поступлении даже при исключении воздействия фактора «возраст». Данный факт свидетельствует о необходимости отказа от вредных привычек вне зависимости от возраста и длительности зависимости [3]. На современном этапе развития медицины для оценки состояния здоровья населения и эффективности функционирования системы здравоохранения во многих странах мира используется уровень показателя *потерянных лет потенциальной жизни* (ПППЖ). Но, несмотря на широкие возможности применения показателя ПППЖ, в Российской Федерации его мониторинг на государственном уровне не проводится, в отличие от многих зарубежных стран. Показатель ПППЖ включает в себя не только количество умерших, но и вклад каждой возрастной группы в общую картину смертности и позволяет оценить: причины преждевременной смертности; размер потерянного человеческого капитала; эффективность системы профилактики и здравоохранения; уровень экономических потерь [2]. Необходимы дополнительные исследования дилатации причин значительно более высокого риска смерти у мужчин по сравнению с женщинами в экономически активных возрастах и значительных различий между регионами в потерянных годах жизни на 100 тыс. населения [1].

Цель исследования – проанализировать факторы, определяющие уровень преждевременной смертности населения г. Курчатова за 2011-2015 гг. на основании ретроспективного эпидемиологического исследования случай-контроль по данным статистического отдела ФГБУЗ МСЧ №125 ФМБА России и материалам патологоанатомического отделения.

Материалы и методы исследования: проведено изучение архивных данных статистического отдела ФГБУЗ МСЧ №125 ФМБА России, а также материалов патологоанатомического отделения для оценки уровня и структуры причин преждевременной смертности населения г. Курчатова с учетом гендерных различий, количества потерянных лет потенциальной жизни в различных возрастных группах. Преждевременная смертность определялась исходя из мнений экспертов, до какого возраста при сложившихся условиях и возможностях системы здравоохранения должно доживать подавляющее большинство людей (по критерию Росстата – 72 года и моложе). На основе полученных данных проведена оценка количества лет жизни, потерянных в результате преждевременной смертности населения г. Курчатова в 2011-2015 гг. – рассчитан показатель потерянные годы потенциальной жизни (ПППЖ, *Potential Yearsof Life Lost – PYLL*).

Изучение мнения врачей и пациентов ФГБУЗ МСЧ №125 ФМБА России о факторах, влияющих на преждевременную смертность населения г. Курчатова проведено на основании интервьюирования. При этом все факторы, влияющие на преждевременную смертность, были разделены на 3 группы: первую группу составили внешние – неблагоприятные факторы окружающей среды, стресс, качество жизни пациентов; вторую группу – факторы, характеризующие пациента и заболевание – тяжесть и давность заболевания, наличие сопутствующей патологии, возраст пациента, комплаентность, вредные привычки, наследственная предрасположенность; третью – факторы, характеризующие медицинскую организацию и медицинский персонал – доступность медицинской помощи, уровень организации профилактической работы, квалификация врача, организация лечебно-диагностического процесса, наличие современного оборудования и лекарственных препаратов.

Для научного обоснования факторов, влияющих на преждевременную смертность населения г. Курчатова выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование – случай-контроль, в котором проводилось сравнение двух групп населения:

- тех, кто умер от причин преждевременной смертности;
- тех, кто живет в аналогичных условиях, но не имеет заболеваний, являющихся причинами преждевременной смертности.

Таким образом, в выполненной работе группу «случай» составили 1170 случаев преждевременной смерти по архивным данным статистического отдела ФГБУЗ МСЧ №125 ФМБА России и материалам патологоанатомического отделения, а группу «контроль» – 1170 здоровых.

Для статистического анализа была составлена таблица четырех полей («два на два»). В эпидемиологическом исследовании случай-контроль различия в частоте встречаемости факторов риска в сравниваемых группах, определяет отношение шансов двух групп, а рассчитываемый показатель называется отношением шансов (коэффициентом асимметрии, *oddsratio, OR*). Этот статистический критерий позволяет сравнить частоту воздействия факторов риска. Величина *OR >1* указывает на возможную этиологическую роль изучаемого фактора, таким образом, на повышенный риск возникновения болезни из-за действия данного фактора. Для проверки статистической значимости различий между группой «случай» и «контроль» в работе использовался критерий χ^2 Пирсона, а отношение шансов рассчитывается с учетом

95% доверительного интервала. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было установлено, что за 5-летний период общий показатель смертности варьировал, имел тенденцию как к увеличению, так и к снижению. Достигал своего минимального значения в 2011 г. и максимального в 2014 г., при этом доля преждевременной смертности варьировала от 48,36% до 60,18% с минимальным значением также в 2011 г. и максимальным в 2013 г. (рис. 1).

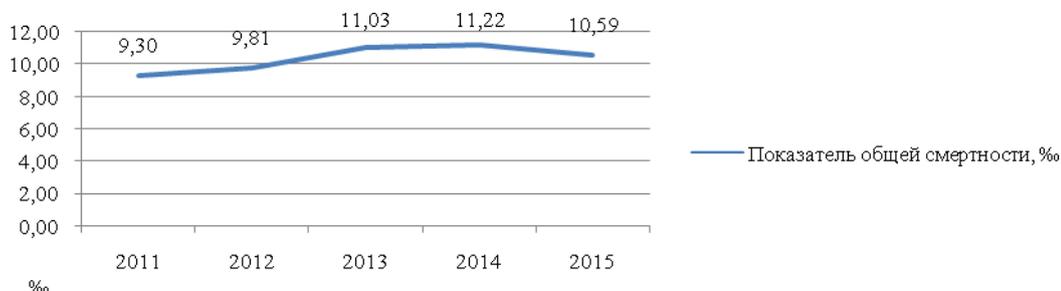


Рис. 1. Динамика показателя общей смертности населения г. Курчатова Курской области за 2011-2015 гг.

Ориентировочную оценку уровня общей смертности можно дать по шкале ВОЗ – показатель общей смертности от 9 до 15 на 1000 населения является средним.

Показатель преждевременной смертности варьировал с наименьшим значением в 2011 г. и наибольшим – в 2013 г. (рис. 2)

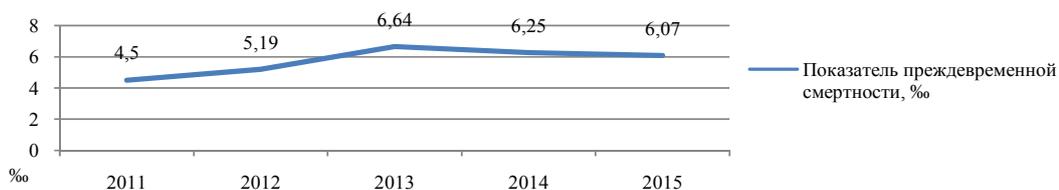


Рис. 2. Динамика преждевременной смертности населения г. Курчатова Курской области

В структуре преждевременной смертности первое место занимали болезни системы кровообращения (от 31,25% от общего количества умерших до 50,23%), второе – новообразования (от 20,74% до 31,62%), третье – внешние причины (от 8,79% до 14,06%). Среди наиболее часто встречающихся причин смерти от новообразований представлены: злокачественные новообразования органов пищеварения – 33%; злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки – 19%; злокачественные новообразования молочной железы – 9%; злокачественные новообразования женских половых органов – 8%; злокачественные новообразования мочевых путей – 7%.

Показатель ПППЖ в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения в 2012 г. был максимальным за исследуемый период и составил 39,57 на 1000 населения. Второе место в структуре показателя ПППЖ занимала смертность от внешних причин, максимальные потери в результате которых составили 28,36 на 1000 населения в 2014 г.

Наибольший вклад в показатель ПППЖ внесли возрастные группы от 55 до 59, от 50 до 54 и от 60 до 64 лет, невзирая на то, что абсолютное количество умерших было максимальным в возрастном интервале от 60 до 64 лет.

При изучении мнения врачей и пациентов ФГБУЗ МСЧ №125 ФМБА России о факторах, влияющих на преждевременную смертность населения г. Курчатова на основании интервьюирования, установлена различная степень их значимости для респондентов. На основании полученных результатов на первом месте оказались факторы, характеризующие пациента и заболевание (69%), на втором – факторы, характеризующие медицинскую организацию и медицинский персонал (20%), на третьем – внешние факторы (11%).

При анализе качества проведения профилактической работы мнение опрошенных распределилось следующим образом: 65% респондентов указали, что такая работа ведется, 10% – проводится недостаточно, 25% – не проводится вообще.

Основными глобальными факторами риска смертности в мире являются повышенный уровень АД, употребление табака, повышенный уровень глюкозы крови, недостаточная физическая активность и избыточный вес и ожирение.

В табл. 1 представлен анализа факторов, влияющих на преждевременную смертность населения г. Курчатова на основании исследования случай-контроль со сравнением двух групп населения.

Таблица 1

**Анализ факторов, влияющих на преждевременную смертность населения
г. Курчатова Курской области**

		Исход		
		Случай (случаи преждевременной смерти)	Контроль (здоровые)	Всего
Фактор риска (употребление табака)	Действовал	819	585	1404
	Не действовал	351	585	936
	Всего	1170	1170	2340
Фактор риска (повышенное АД)	Действовал	468	269	737
	Не действовал	702	901	1603
	Всего	1170	1170	2340
Фактор риска (повышенный уровень глюкозы в крови)	Действовал	81	58	139
	Не действовал	1089	1112	2201
	Всего	1170	1170	2340
Фактор риска (избыточный вес и ожирение)	Действовал	702	562	1264
	Не действовал	468	608	1076
	Всего	1170	1170	2340

При анализе полученных данных, нами рассчитано значение критерия χ^2 , который в случае с употреблением табака равен 97,5, в случае с повышенным АД составил 78,44, в случае с повышенным уровнем глюкозы крови равен 4,1, в случае с избыточным весом и ожирением равен 33,72 и демонстрирует уровень статистической значимости, равный $<0,05$. Таким образом, выявлена статистически значимая взаимосвязь между употреблением табака, повышенным АД, повышенным уровнем сахара и избыточным весом и преждевременной смертностью.

Было рассчитано значение отношения шансов («OddsRatio») и его 95% доверительный интервал (*confidence interval – CI*). Таким образом, шанс преждевременной смерти при употреблении табака был в 2,3 раза выше (95% *CI*: 1,97-2,77), чем без его употребления, при повышенном АД в 2,2 раза выше (95% *CI*: 1,87-2,67), при повышенном уровне глюкозы крови в 1,4 раза выше (95% *CI*: 1-2), при избыточном весе и ожирении в 1,6 раза выше (95% *CI*: 1,38-1,91).

Заключение. Научное обоснование факторов, влияющих на преждевременную смертность населения имеет важное значение для разработки четких и эффективных стратегий, направленных на улучшение здоровья во всем мире. Для проведения профилактики различных заболеваний и патологических состояний необходимо выявить причины их возникновения, чтобы затем воздействовать на те риски, которые лежат в их основе. При интервьюировании установлено, что по степени значимости для респондентов на первом месте оказались факторы, характеризующие пациента и заболевание, что свидетельствует о недостаточной информированности населения о факторах преждевременной смертности. В работе доказано, что шанс преждевременной смерти населения при употреблении табака, повышенном АД, повышенном уровне глюкозы крови, избыточном весе и ожирении был достоверно выше ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования показателя ПППЖ и его мониторинга на государственном уровне для оценки состояния здоровья населения и эффективности функционирования системы здравоохранения, а также о необходимости повышения информированности населения г. Курчатова о факторах, влияющих на преждевременную смертность.

Литература

1. Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 2. С. 4–11.
2. Красильников И.А., Иванова А.Е., Семенова В.Г., Сабгайда Т.П., Евдокушкина Г.Н. Методические рекомендации по использованию показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ППЖ) для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 32 с.
3. Лазаренко В.А., Антонов А.Е. Современное состояние проблемы вредных привычек как фактора риска развития язвенной болезни // Профилактическая медицина. 2017. Т. 20, № 1. С. 27–30
4. Паскаль А.В. Смертность населения Саратовской области и её наиболее значимые причины в период 1995-2003 гг. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005. №2. С. 22–23.
5. Предотвратимая смертность в России и пути ее снижения / Под ред. Михайловой Ю.В., Ивановой А.Е. М.: ЦНИИОИЗ. 2006. 312 с.
6. Сабгайда Т.П., Землянова Е.В. Преждевременная смертность и факторы риска как индикаторы программ снижения смертности в России // Социальные аспекты здоровья населения. 2017. № 3. С. 1.
7. Черкасов С.Н., Курносиков М.С., Сопова И.Л. Использование демографического анализа при планировании объемов медицинской помощи // Сборник трудов VI-го Конгресса с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере». Якутия, 2016. С. 601–605.

References

1. Boytsov SA, Samorodskaya IV. Smertnost' i poteryannye gody zhizni v rezul'tate prezhde-vremennoy smertnosti ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya [Mortality and lost years of life as a result of first-time mortality from diseases of the circulatory system]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014;2:4-11. Russian.
2. Krasil'nikov IA, Ivanova AE, Semenova VG, Sabgayda TP, Evdokushkina GN. Metodicheskie rekomendatsii po ispol'zovaniyu pokazatelya «Poteryannye gody potentsial'noy zhizni» (PGPZh) dlya obosnovaniya prioritetnykh problem zdorov'ya naseleniya Rossii na federal'nom, regional'nom i munitsipal'nom urovnyakh [Methodical recommendations on the level of "Lost years of potential life" (PYLL) to justify priority health problems of the population of Russia at Federal, regional and municipal levels]. Moscow: RIO TsNIIOIZ; 2014. Russian.
3. Lazarenko VA, Antonov AE. Sovremennoe sostoyanie problemy vrednykh privyчек kak faktora riska razvitiya yazvennoy bolezni [current state of the problem of harmful habits as risk factors for the development of peptic ulcer disease]. Profilakticheskaya meditsina. 2017;20(1):27-30. Russian.
4. Paskal' AV. Smertnost' naseleniya Saratovskoy oblasti i ee naibolee znachimye prichiny v period 1995-2003 gg [Mortality Saratov region and its most important reasons in the period of 1995-2003]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2005;2:22-3. Russian.
5. Predotvratimaya smertnost' v Rossii i puti ee snizheniya [Preventable population mortality in Russia and ways for its reduction]. Pod red. Mikhaylovoy YuV, Ivanovoy AE. Moscow: TsNIIOIZ; 2006. Russian.
6. Sabgayda TP, Zemlyanova EV. Prezhdevremennaya smertnost' i faktory riska kak indikatory programm snizheniya smertnosti v Rossii [Premature mortality and risk factors as indicators of programmes for reducing mortality in Russia]. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2017;3:1. Russian.
7. Cherkasov SN, Kurnosikov MS, Sopova IL. Ispol'zovanie demograficheskogo analiza pri planirovanii ob'emov meditsinskoy pomoshchi [the Use of demographic analysis in the planning of volumes of medical aid]. Sbornik trudov VI-go Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Ekologiya i zdorov'e cheloveka na Severe». Yakutiya; 2016. Russian.

Библиографическая ссылка:

Корневская Е.В., Лопухова В.А. Изучение демографических процессов: факторы преждевременной смертности населения г. Курчатова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 6-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/6-1.pdf> (дата обращения: 18.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15948.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ
(обзор литературы)**

Е.О. НАЗАРОВА, С.М. КАРПОВ, А.Э. АПАГУНИ, И.А. ВЫШЛОВА

*Ставропольский государственный медицинский университет,
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Россия, e-mail:Irisha2801@yandex.ru*

Аннотация. Актуальность изучения сочетанной травмы не вызывает сомнений. Данная нозология во многих странах мира стала ведущей медико-социальной проблемой. Классические механизмы течения травматической болезни при сочетанной травме изменяются и выходят на новый уровень. Синдром взаимного отягощения обуславливает как углубление уже имеющихся, так и появление новых патофизиологических процессов с изменением всех видов обмена веществ, с изменением функционирования основных систем организма. На практике это проявляется утяжелением состояния пострадавшего, увеличением количества осложнений и высокой частотой летальных исходов. Наряду с этим включаются механизмы долгосрочной адаптации. Травматическая болезнь при сочетанной травме является схематичное представление о периодизации патогенетических механизмов, ориентирована она на причины и сроки летальных исходов. При сочетанной травме роль ведущего патогенетического фактора приобретает не морфологический компонент повреждения, а совокупный функциональный ущерб, понесенный вследствие взаимного отягощения повреждений. Несмотря на комплексный подход патологические процессы при сочетанной травме остаются проблемными. Изучение патофизиологических механизмов течения острого и восстановительного периодов сочетанной травмы создает перспективы разработки эффективной лечебной тактики ведения таких пациентов на всех этапах травматической болезни.

Ключевые слова: сочетанная травма, синдром взаимного отягощения, травматическая болезнь.

**THE MODERN VIEWS ON THE PATHOGENETIC MECHANISMS
OF TRAUMATIC DISEASE IN POLYTRAUMA (literature review)**

E.O. NAZAROVA, S.M. KARPOV, A.E. APAGUNI, I.A. VYSHLOVA

Stavropol State Medical University, st. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia, e-mail:Irisha2801@yandex.ru

Abstract. The relevance of the study of combined trauma (CT) is beyond doubt. This nosology in many countries has become a leading medical and social problem. The classical mechanisms of the course of traumatic illness in a combined trauma are changing and coming to a new level. The syndrome of mutual burdening causes both the deepening of already existing, and the emergence of new pathophysiological processes with a change in all types of metabolism and the functioning of the body's basic systems. In practice, this is manifested by a more severe condition of the victim, an increase in the number of complications and a high frequency of deaths. At the same time, long-term adaptation mechanisms are included. Traumatic disease with associated trauma is a schematic representation of the periodization of pathogenetic mechanisms. It focuses on the causes and timing of deaths. The role of the leading pathogenetic factor in combined trauma is acquired not by the morphological component of the damage, but by the aggregate functional damage incurred as a result of mutual burdening of injuries. Despite the complex approach, pathological processes with combined trauma remain problematic. A study of the pathophysiological mechanisms of associated trauma in acute and recovery period creates prospects for the development of effective therapeutic tactics such patients at all stages of traumatic disease.

Key words: polytrauma, syndrome of mutual charge, wound dystrophy

Сочетанная травма (СТ) – одна из преобладающих проблем современного общества [2, 4-6]. Данный вид травмы наиболее часто возникает вследствие дорожно-транспортных происшествий [6]. В числе причин смертности и инвалидизации населения она выходит на первое место в ряде развитых и развивающихся стран, что делает ее проблемой не только медицинской, но и социально-экономической [2-4, 7].

СТ представляет собой максимальную степень стресса, обуславливающую срыв механизмов жизнеобеспечения. Адаптивные возможности организма исчерпываются и восстановительные процессы протекают иным образом, отличным от таковых при изолированных травмах. Сегодня мы говорим о «синдроме взаимного отягощения» (СВО), указывающем на более тяжелое течение патологического процесса, при котором происходит как углубление уже имеющихся, так и появление новых расстройств с

нарушением функционирования ЦНС, гипофизарно-адреналовой, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, изменением всех видов обмена веществ. В зарубежных публикациях процессы взаимного отягощения повреждений вызывают все больший интерес, особенно в связи с внедрением системы «*damagecontrol*» [1, 8, 11, 15, 16, 18].

Среди особенностей течения травматической болезни при сочетанной травме можно выделить три основных патогенетических фактора:

– одновременное возникновение нескольких очагов ноцицептивной патологической импульсации, что при достаточно длительном и интенсивном воздействии приводит к дезинтеграции и срыву срочных компенсаторных механизмов, следовательно, усилению тяжести и резистентности травматического шока;

– одновременное существование нескольких источников наружного и внутреннего кровотечения, что обуславливает сложность определения общего объема кровопотери;

– возникновение и усугубление раннего посттравматического эндотоксикоза, который приобретает большую значимость при повреждении обширных массивов мягких тканей, внутренних органов.

Ведущую роль в патогенезе черепно-мозговой травмы играют нарушения основных нейродинамических процессов в центральной нервной системе, обуславливающие сосудистые ликвородинамические и эндокринно-гуморальные нарушения. Реакции сосудистой системы мозга проявляются распространенным спазмом сосудов с последующей гиперемией мозга и венозным застоем. Расстройства циркуляции ликвора связаны с нарушением нормального функционирования сосудистых сплетений боковых желудочков, с развитием ликворной гипо- и гипертензии, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Ослабление регуляторных функций диэнцефально-гипофизарной системы приводит к нарушениям гормонального баланса в организме, нарушениям кровообращения с развитием гипоксии мозга и явлений отека-набухания мозговой ткани [3, 4, 6, 7, 12].

Сочетанная ЧМТ диагностируется в случаях, когда механическое воздействие вызывает одновременно и внутричерепные и внечерепные повреждения (то есть имеются повреждения костей и (или) внутренних органов). С учетом локализации внечерепных повреждений сочетанная ЧМТ подразделяется на травму [2]:

- а) с повреждением лицевого скелета;
- б) с повреждением грудной клетки и ее органов;
- в) с повреждением органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- г) с повреждением позвоночника и спинного мозга;
- д) с повреждением конечностей и таза;
- ж) с множественными внутренними повреждениями.

Синдром взаимного отягощения, наблюдаемый при сочетанной ЧМТ, меняет течение травматической болезни и играет фатальную роль в формировании ранних и поздних осложнений, что нередко не учитывается нейрохирургами и травматологами.

Наиболее частым проявлением СВО является сочетание ЧМТ и повреждений *опорно-двигательного аппарата* (ОДА). Повреждение ЦНС в структуре СТ может привести к развитию состояния, являющегося классической постагрессивной реакцией (*SIRS-CARS-CHAOS*). Она включает системную воспалительную реакцию, органные изменения и эндотелиальную дисфункцию. При повреждении ЦНС наблюдается перерыв структурных связей (характерно для сотрясения ГМ) или нейронное торможение (при очаговой ишемии). Высокая пластичность НС за счет активизации резервных нейронов и перераспределения функций по генетически кодированному алгоритму позволит компенсировать локальную дисфункцию. Но при сочетанной черепно-мозговой и скелетной травме нейрогуморальные процессы адаптации изучены не достаточно, а потому возникают трудности при прогнозировании результатов лечения. Нередко возникают вопросы об остеогенезе в месте перелома. Каково влияние ЦНС на механизмы первичного и вторичного заживления? Есть данные, что маркеры формирования костной ткани *PICP* и *PINP* могут регулировать костную репарацию. Определяя концентрацию этих веществ в сыворотке крови, можно судить о стадиях восстановительного процесса. Интересно изучение роли повреждения ЦНС в генезе гетеротопической оссификации. Известно, что субстанция *P* и еще некоторые нейропептиды активизируют остеогенез вне ОДА. Мало изучена роль иммунновоспалительных реакций и эндотелия в подобных процессах [1, 9, 10, 14, 19].

При сочетании ЧМТ и повреждений грудной клетки имеют место следующие патологические процессы. При повреждении ЦНС возникают центральные расстройства дыхания, грудной клетки – периферические вследствие повреждения легочной паренхимы при пневмо-, гемотораксе, нарушении проходимости верхних дыхательных путей, повышения давления в малом круге кровообращения. Это ведет к развитию острой дыхательной недостаточности. Наличие мозговой комы, при которой отсутствует активная естественная санация дыхательных путей, приводит к развитию бронхо-легочных осложнений у каждого третьего пациента. С другой стороны – при доминирующем повреждении грудной клетки и тяжелой ЧМТ нарастает острая гипоксия, что приведет к усилению церебральной симптоматики, рас-

стройств сознания. Таким образом, наличие данных повреждений взаимно отягощает состояние больного и течение репаративных процессов [3, 10, 12, 15].

Сочетание повреждений тазового кольца и ЧМТ встречается часто. Переломы тазового кольца сопровождаются массивной кровопотерей и возникновением травматического шока 2-3 ст. В данном случае наблюдаются два ведущих патологических процесса реакции пострадавшего на механическую травму в крайней степени выраженности: травматический шок и острая кровопотеря. Снижается сердечный выброс, нарушается сосудистый тонус, что ведет к глубокому расстройству микроциркуляции, усилению гипоксически-ишемических нарушений органов, в том числе головного мозга. Эти патологические процессы прогрессивно нарастают по мере утяжеления шока [2, 10-12].

Для сочетанных повреждений абдоминальных органов и ЧМТ, помимо вышеописанных механизмов патогенеза, характерны быстро возникающие инфекционные осложнения, создающие почву для развития сепсиса. Ведь и сама СТ приводит к нарушению естественных механизмов детоксикации, связанных с плазменными факторами, детоксицирующей функцией печени и почек, адекватным газообменом. При кранио-абдоминальной травме кардинальные признаки травматического шока и внутреннего кровотечения (низкое артериальное давление, тахикардия, гипотермия) часто затухают за счет артериальной гипертензией, брадикардией и гипертермией, обусловленными поражениями головного мозга (особенно в первые минуты и часы после травмы). Шок имеет и другие атипичные черты: он может протекать на фоне нарушенного сознания, сопровождаться грубыми нарушениями внешнего дыхания, очаговой и менингеальной неврологической симптоматикой. Поэтому лечебные мероприятия подчинены главной цели – уменьшению гипоксических поражений *центральной нервной системы* (ЦНС) и висцеральных органов, вызванных перфузионными нарушениями в ответ на тяжелую механическую травму [1, 7, 13, 16, 18].

Одним из универсальных механизмов адаптации при СТ является изменение микроциркуляции. Эндотелиальные клетки первыми улавливают сдвиги, происходящие в сосудистом русле, и в ответ на гуморальные и механические воздействия вырабатывают вазоконстрикторные и вазодилаторные факторы. Эндотелий играет непосредственную роль в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая, в свою очередь, непосредственно участвует в реализации универсальной стрессовой реакции. В эндотелии синтезируется ангиотензинпревращающий фермент, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, запускает процессы ПОЛ, способствует изменению микроциркуляции. Роль эндотелия в процессе восстановления перфузии в пораженном органе, регенерации костной ткани изучена также недостаточно [6, 7, 12, 19].

Нарушение микроциркуляции, приводящее к перфузионным изменениям в ЦНС, является фактором вторичного повреждения головного мозга и развития геморрагических и ишемических процессов, которые определяют развитие гипоксии. Степень гипоксии такова, что преодолевает адаптивные механизмы и приводит к гибели клеток. Поскольку при ишемии прежде всего нарушается доставка кислорода, глюкоза начинает расщепляться путем анаэробного гликолиза до молочной кислоты и возникает ацидоз. Избыточное высвобождение и недостаточный обратный захват астроцитами возбуждающего медиатора глутамата приводит к тому, что последний начинает оказывать нейротоксическое действие. Вследствие активации глутаматных *NMDA*-рецепторов в нейронах накапливается кальций, запускается процесс глутаматэргической эксайтотоксичности. Запускаются свободнорадикальные процессы, реакции перекисного окисления липидов. Гипоксия инициирует запуск целого каскада патологических процессов, развитие которых в течение определенного промежутка времени приводит к гибели нервных клеток. Одновременно индуцируется образование эндогенных нейропротекторов (*NGF*, *IGF1*, *FGF*, *CGRP*) и формируются восстановительные механизмы. Таким образом повреждение головного мозга прямо коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции [6, 8, 12].

При травматических повреждениях мозга специфическим биохимическим маркером является белок *S – 100. S100b* – кальций-связывающий протеин. Некоторые зарубежные авторы указывают на то, что характерный анализ кривой показателей *S100* одинаково точен для предсказания смертности через 24, 48 и 72 часа после травмы и является самым точным к 84-му часу после травмы. При этом чувствительность для предсказания смертности более точна в случае с травмой головного мозга без множественной травмы, чем с травмой головного мозга в сочетании с множественной травмой. Тем не менее данных об определении этого маркера при СТ недостаточно.

Проводились исследования динамики иммунных реакций при сочетанной черепно-лицевой травме. При травме средней степени тяжести наблюдалось снижение показателей *T*- и *B*-лимфоцитов, которое носило преходящий характер и объяснялось реакцией организма на травму. При тяжелых травмах имело место более глубокое угнетение данных показателей, что связано с изменением механизмов регуляции центральных звеньев иммунитета. Иммунные маркеры могут быть использованы при прогнозировании тяжести состояния больных и возникновения воспалительных осложнений [8, 11].

Ряд авторов [5, 12, 20, 21] предполагает развитие при СТ, а особенно при СЧМТ, аутоиммунного воспаления мозговой ткани, индикатором чего на сегодняшний день является определение уровня нейроспецифических белков. Известно, что при изолированной ЧМТ повышаются уровни антител к ОБМ и

фосфолипидам. Повышение титра антител к ОБМ в первые сутки после травмы коррелирует с тяжестью патологического процесса. К 10-му дню нарастает уровень антител при ЧМТ средней и тяжелой степени и сохраняется до 21-го дня, что говорит об активном аутоиммунном процессе. Повышение антител к фосфолипидам коррелирует с наличием САК. Подобных исследований относительно сочетанных ЧМТ нами не было найдено. Следует признать, что нейроиммунологические механизмы сочетанной травмы изучены недостаточно.

Травматическая болезнь при СТ являет собой схематичное представление о периодизации патогенетических механизмов, ориентирована она на причины и сроки летальных исходов. В первом периоде, длящемся около 6 часов, разворачивается картина травматического шока, описанная многими отечественными и зарубежными учеными. Причины смерти: шок, массивная кровопотеря, повреждения, несовместимые с жизнью. Во втором периоде (12-48 часов) прямая угроза смерти ликвидирована, но здесь разворачиваются патологические механизмы полиорганной недостаточности, что может иметь фатальные последствия. В третьем периоде (от 3-х сут. до 2 недель) существует большой риск развития осложнений из-за формирования очагов инфекций, тромбообразования, снижения защитной функции организма. И четвертый период, период выздоровления, при СТ затягивается на месяцы и даже годы. Для этого времени характерны специфические проявления, такие как дистрофия, астенизация, снижение резистентности к неблагоприятным внешним воздействиям, психоэмоциональные расстройства [9, 10, 17].

Заключение. При СТ роль ведущего патогенетического фактора приобретает не морфологический компонент повреждения, а совокупный функциональный ущерб, понесенный вследствие взаимного отягощения повреждений. Изучение патофизиологических механизмов течения острого и восстановительного периодов сочетанной травмы создает перспективы разработки эффективной лечебной тактики ведения таких пациентов на всех этапах «травматической болезни».

Литература

1. Абакумов М.М., Богопольский П.М. Damagecontrol: Что нового? // Хирургия. 2009. №11. С. 56–62.
2. Агаджанян В.В., Шаталин А.В., Кравцов С.А. Основные принципы организации и тактики медицинской транспортировки пострадавших с политравмой // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. № 1. С. 7–12
3. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) // Медицина неотложных состояний. 2009. № 2. С. 21.
4. Захаров В.В. Дроздова Е.А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. С. 88–93.
5. Карпов С.М., Апагуни Е.О. Назарова М.И. Ульянченко А.Ю. Власов И.И. Сергеев А.К. Шишманиди, Эсеналиев А.А. Особенности ДТП у жителей г. Ставрополя относительно времени суток // Международный журнал экспериментального образования. 2013. №10. С. 349–351.
6. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. М.: Антидор, 2011. Том II, гл. 7. 656 с.
7. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия. М., 2009. 568 с.
8. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Иванова С.А., Бохан Н.А. Клиническая психо-нейроиммунология. Томск: «РАСКО», 2013. 300 с.
9. Сиротко В.В. Множественная и сочетанная травма в структуре травматизма // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. №1(3). С. 104–107.
10. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 512 с.
11. Паневин А.И. Стулин И.Д., Ярыгин Н.В., Садулаева А.Ш. Определение предикторов ближайших исходов боевых сочетанных травм с поражением головного мозга // Медицина критических состояний. 2009. Т. 4, № 4. С. 3–7.
12. Шумахер Г.И. Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 5. С. 23.
13. Karpov S.M. Characteristics of the neuropsychiatric status of patients in the acute phase of combined trauma // European Journal of Neurology. 2016. 23 (Suppl.2). P. 727.
14. Klijn E. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness // Clin. Chest Med. 2008. № 29. P. 11–14.
15. Kuhne C.A. A.G. Polytrauma DGU Trauma centers in Germany: Status report // Unfallchirurg. 2009. №109(5). P. 357–366.
16. Lee J.C. Damage-control laparotomy // Curr. Opin. Crit. Care. 2006. №12(4). P. 346–350.
17. Lipinsky J. Modern approach to management of patients following major trauma // Przegł. Lek. 2000. № 57 Suppl. 5. P. 120–123.
18. Psychometric properties of questionnaires evaluating health-related quality of life and functional status in polytrauma patients with lower extremity injury / Jansen L. [et al.] // J. Trauma Manag. Outcomes. 2010. Vol. 28, № 4. P. 7.

19. Stanel P.F. Current concept of polytrauma management: from ATLS to «damage control» // Orthopade. 2010. №34(9). P. 823–836.
20. Wolin M.S. Reactive oxygen species and the control of vascular function // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. № 296. H539–H549
21. Yalisano L.P. Orthop. Trauma (United States) // Neurochirurgia. 2014. Vol. 8, №1. P. 1–5.

References

1. Abakumov MM, Bogopol'skiy PM. Damagecontrol: Chto novogo? [Damagecontrol: What's new?]. Khirurgiya. 2009;11:56-62. Russian.
2. Agadzhanian VV, Shatalin AV, Kravtsov SA. Osnovnye printsipy organizatsii i taktiki meditsinskoy transportirovki postradavshikh s politravмой [Main principles of the organization and tactics of medical transportation of patients with polytrauma]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009;1. Russian.
3. Vereshchagin EI. Sovremennye vozmozhnosti neyroproteksii pri ostrykh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya i cherepno-mozgovoy travme [Modern possibilities of neuroprotection in acute disorders of cerebral circulation and traumatic brain injury (literature review)] (obzor literatury). Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2009;2:21. Russian.
4. Zakharov VV. Drozdova EA. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh s cherepno-mozgovoy travмой [Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2013;88-93. Russian.
5. Karpov SM, Apaguni EO, Nazarova MI, Ul'yanchenko AY, Vlasov II, Sergeev AK, Shish-manidi, Esenaliev AA. Osobennosti DTP u zhiteley g. Stavropolya otноситel'no vremeni sutok [Peculiarities of the accident the residents of Stavropol on the time of day]. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2013;10:349-51. Russian.
6. Kononov AN, Likhterman LB, Potapov AA. Cherepno-mozgovaya travma [Traumatic brain injury. Clinical leadership.]. Klinicheskoe rukovodstvo. Moscow: Antidor; 2011. Russian.
7. Lebedev VV. Neotlozhnaya neyrokhirurgiya [Emergency neurosurgery.]. Moscow; 2009. Russian.
8. Semke VY, Vetlugina TP, Nevidimova TI, Ivanova SA, Bokhan HA. Klinicheskaya psikhoneyroimmunologiya [Clinical psycho-Neuroimmunology]. Tomsk: «RASKO»; 2013. Russian.
9. Sirotko VV. Mnozhestvennaya i sochetannaya travma v strukture travmatizma [Multiple and combined trauma of the injuries]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014;1(3):104-7. Russian.
10. Sokolov VA. Mnozhestvennye i sochetannye travmy [Multiple and concomitant injuries]. Moscow: GEOTAR Media; 2010. Russian.
11. Panevin AI, Stulin ID, Yarygin NV, Sadulaeva AS. Opredelenie prediktorov bli-zhayshikh iskhodov boevykh sochetannykh travm s porazheniem golovnoy mozga [estimation of the predictors. next outcomes of combat associated injuries with brain damage]. Meditsina kriticheskikh sostoyaniy. 2009;4(4):3-7. Russian.
12. Shumakher GI. Rol' disfunktsii endoteliya v zapuske immunopatologicheskikh reaktsiy pri khronicheskoy ishemii golovnoy mozga [Role of endothelial dysfunction in the launch of immunopathological reactions in chronic cerebral ischemia]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2012;5:23. Russian.
13. Karpov SM. Characteristics of the neuropsychiatric status of patients in the acute phase of combined trauma. European Journal of Neurology. 2016;23 (2):727.
14. Klijn E. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. Clin. Chest Med. 2008;29:11-4.
15. Kuhne CA. A.G. Polytrauma DGU Trauma centers in Germany: Status report. Unfallchirurg. 2009;109(5):357-66.
16. Lee JC. Damage-control laparotomy. Curr. Opin. Crit. Care. 2006;12(4):346-50.
17. Lipinsky J. Modern approach to management of patients following major trauma. Przegl. Lek. 2000;57(5):120-3.
18. Jansen L, et al. Psychometric properties of questionnaires evaluating health-related quality of life and functional status in polytrauma patients with lower extremity injury. J. Trauma Manag. Outcomes. 2010;28(4):7.
19. Stanel PF. Current concept of polytrauma management: from ATLS to «damage control». Orthopade. 2010;34(9):823-36.
20. Wolin MS. Reactive oxygen species and the control of vascular function. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009;296:539-49
21. Yalisano LP. Orthop. Trauma (United States). Neurochirurgia. 2014;8(1):1-5.

Библиографическая ссылка:

Назарова Е.О., Карпов С.М., Апагуни А.Э., Вышлова И.А. Современный взгляд на патогенетические механизмы травматической болезни при политравме // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-1. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-1.pdf> (дата обращения: 12.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15688.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ
В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
(обзор литературы)**

М.Б. ПАЦЕНКО*, В.Ю. БАЛАБАНЫАН**, С.Э. ГЕЛЬПЕРИНА***

* ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Министерства обороны РФ»,
пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская обл., 143421, Россия

** ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Ленинские горы, д.1, Москва, 119991, Россия

*** ООО «Технология лекарств», ул. Рабочая д.2А, Химки, Московская обл., 141400, Россия

Аннотация. В обзоре представлено современные взгляды на возможности использования наноструктур в улучшении лечения пациентов с внутрибольничной инфекцией. В настоящее время антибиотики различных классов широко применяются для лечения бактериальных инфекций. Однако антимикробная терапия существенно осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Кроме того, недостаточная селективность действия антибиотиков приводит к возникновению побочных эффектов со стороны различных органов и систем. Повысить эффективность антибактериальной терапии и снизить нежелательные побочные эффекты представляется возможным путем создания наноразмерных лекарственных форм антибактериальных препаратов. Наноразмерные (коллоидные) носители лекарственных веществ, и в особенности наночастицы, обладают такими уникальными физико-химическими свойствами, как малые размеры, позволяющие им доставлять антибиотики в клетки-мишени, высокая удельная поверхность, возможность функционализации поверхности для осуществления направленного транспорта в целевые клетки и/или органы. Представлены подробные механизмы взаимодействия патогенной флоры и наноматериалов с мембранами клеток и органелл, что позволяет определить дальнейшие направления развития научного поиска. Акцентируется внимание на комплексном мультидисциплинарном подходе в развитии современных медицинских технологий в лечении пациентов с бактериальными осложнениями. Можно полагать, что использование наноразмерных форм антибактериальных препаратов позволит в определенной мере преодолеть проблему резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: бактерии; дендримеры, липосомы; противобактериальные антибиотики; полимерные наночастицы; твёрдые липидные наночастицы; резистентность к антимикробным препаратам.

**PERSPECTIVES OF THE APPLICATION OF NANOTECHNOLOGIES IN TREATMENT
OF BACTERIAL INFECTIONS (literature review)**

M.B. PACENKO*, V.Y. BALABANYAN**, S.E. GELPERINA***

* FSBI «"3 Central Military Clinical Hospital named after AA Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, vil. New – hospital, Arkhangelskoe, Krasnogorskiy district, Moscow region, 143421, Russia

** FSBEI HE "Lomonosov Moscow state University", Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia

*** ООО "Technology of drugs", Rabochaya Str., 2A, Khimki, Moscow region, 141400, Russia

Abstract. The review presents the modern views on the possibility of using nanostructures in improving the treatment of patients with nosocomial infection. Currently, antibiotics of various classes are widely used to treat bacterial infections. However, antimicrobial therapy is significantly complicated by the resistance of pathogens to antibacterial drugs. In addition, the insufficient selectivity of the action of antibiotics leads to the occurrence of side effects from various organs and systems. Increase the effectiveness of antibiotic therapy and reduce unwanted side effects is possible by creating nanoscale medicinal forms of antibacterial drugs. Nanoscale (colloidal) carriers of medicinal substances, and in particular nanoparticles, possess such unique physico-chemical properties as small sizes that allow them to deliver antibiotics to target cells, a high specific surface area, the possibility of surface functionalization for directional transport to target cells and / or organs. Detailed mechanisms of interaction of pathogenic flora and nanomaterials with membranes of cells and organelles are presented, which allows to determining the further directions of development of scientific search. The attention is focused on the complex multidisciplinary approach to the development of modern medical technologies in the treatment of patients with bacterial complications. It can be assumed that the use of nanosized forms of antibacterial drugs will allow to overcome to a certain extent the problem of resistance of pathogens to antimicrobial drugs.

Key words: bacteria; dendrimers, liposomes; antibacterial antibiotics; polymeric nanoparticles; solid lipid nanoparticles; resistance to antimicrobial drugs.

В настоящее время антимикробная терапия инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антимикробным препаратам. Рост устойчивости к антимикробным препаратам отмечен как среди возбудителей нозокомиальных, так и среди возбудителей внебольничных инфекций. По данным НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России существенную опасность представляет рост резистентности к антибиотикам четырех наиболее проблемных бактериальных возбудителей внутрибольничных инфекций: *Pseudomonas Aeruginosa* [8], *Acinetobacter Baumannii* [5], *Klebsiella Pneumoniae* [6], *Staphylococcus Aureus* [3]. Резистентность к антибиотикам имеет большое социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов. При неэффективности стартовой антибактериальной терапии клиницисты должны использовать альтернативные режимы терапии, которые характеризуются более высокой стоимостью, нередко худшим профилем безопасности, и не всегда доступны. Все это приводит к увеличению прямых и непрямых экономических затрат, а также к распространению резистентных штаммов микроорганизмов в обществе.

XX век ознаменовался стремительными победами над бактериальными инфекциями благодаря развитию эры антибиотиков, которую открыл пенициллин и продолжили новые классы антибактериальных препаратов – цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы, фторхинолоны и др. Однако за последние 30 лет не было разработано и внедрено в клиническую практику ни одного антибиотика с принципиально новым механизмом действия, за исключением линезолида (класс оксазолидиноны) и даптомицина, но за это же время резистентность некоторых возбудителей к отдельным антибиотикам полностью исключила возможность их применения в настоящее время. Кроме того, существенную проблему составляют инфекции, вызываемые внутриклеточными возбудителями. Одна из основных причин заключается в том, что многие антибиотики недостаточно хорошо проникают через клеточные мембраны и обладают низкой активностью внутри клеток, а, значит, их действие на внутриклеточные бактерии оказывается недостаточно выраженным. Кроме того, недостаточная селективность действия антибактериальных препаратов приводит к выраженным побочным эффектам, в ряде случаев существенно лимитирующих их клиническое применение.

Для решения обозначенных проблем были предложены альтернативные стратегии доставки противомикробных средств. Одной из наиболее перспективных технологий, привлекающей все большее внимание исследований, считают разработку лекарственных форм антибактериальных препаратов на основе наночастиц, выполняющих функцию носителя.

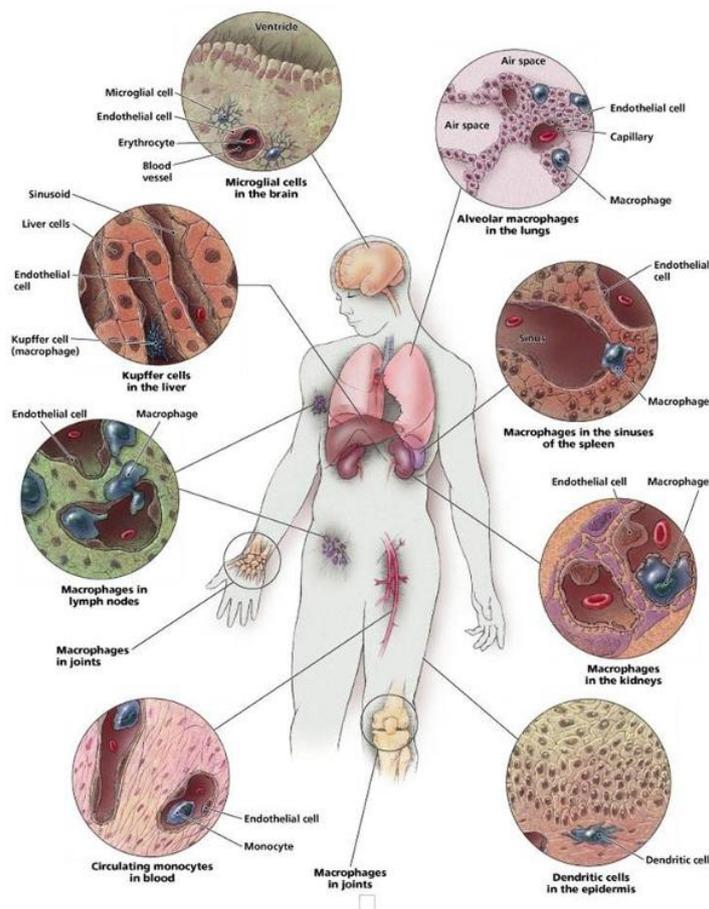
Возможность применения различных наночастиц для доставки лекарственных веществ в целевые клетки/органы широко изучается на протяжении последних десятилетий [21, 25, 27, 30]. Фармацевтическая нанотехнология подразумевает использование в качестве носителей частицы размером до 1000 нм, при этом в качестве систем доставки лекарственных препаратов наиболее эффективны частицы с размером от 100 до 500 нм. Подобные частицы пригодны для внутрисосудистого введения и, вместе с тем, обладают оптимальной для удерживания лекарственных веществ удельной поверхностью. Включением лекарственных веществ в наночастицы посредством физической инкапсуляции, адсорбции или химической конъюгации можно добиться значительного улучшения фармакокинетических свойств по сравнению с традиционными лекарственными формами. В частности, были выявлены многие преимущества наносомальных лекарственных форм, включая улучшение растворимости лекарств, увеличение продолжительности времени циркуляции в системном кровотоке, контролируемое (в том числе и пролонгированное) высвобождение лекарственных веществ, повышение селективности действия лекарственных препаратов вследствие их преимущественного накопления в органах и клетках [14, 26]. Более того, наночастицы способны доставлять включенные в них лекарственные препараты в макрофаги, которые зачастую являются нишей для выживания патогенных микроорганизмов при внутриклеточных инфекциях.

Попав в кровеносное русло, наночастицы следуют по пути других коллоидных частиц – чужеродных (например, бактерии) и эндогенных (например, мертвые клетки): они захватываются специализированными клетками – макрофагами, локализованными преимущественно в печени, селезенке, а также в других органах *ретикулоэндотелиальной системы* (РЭС) (рис. 1) [17].

После фагоцитоза макрофагами и наночастицы, и патогенные микроорганизмы оказываются в фагосомах, которые, в свою очередь, сливаются с лизосомами, образуя фаголизосомы. В этих внутриклеточных органеллах микроорганизмы подвергаются инактивации (деградации) под действием лизосомальных ферментов. Однако многие микроорганизмы могут избегать переваривания в макрофагах, «ускользая» из фагосом, ингибируя слияние фагосом и лизосом, препятствуя действию лизосомальных ферментов или противодействуя оксидативным и неоксидативным киллерным механизмам. Эти защитные

механизмы усложняют уничтожение внутриклеточных патогенов, в результате чего развиваются трудно излечимые инфекционные заболевания – от стафилококковых инфекций до туберкулеза [11]. Таким образом, в случае внутриклеточных инфекций макрофаги являются мишенью для антибиотикотерапии. Механизмы антибактериального действия фагоцитов и защитных механизмов бактерий схематично представлены на рис. 2.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что при внутривенном введении нагруженных антибиотиком наночастиц внутриклеточные концентрации его в макрофагах могут значительно превышать концентрации, достигаемые при введении его в стандартной лекарственной форме [4, 19]. Феномен пассивного транспорта наноразмерных носителей в макрофаги лежит в основе высокой эффективности наносомальных форм антибиотиков, наблюдаемой при лечении внутриклеточных инфекций [1, 7]. Судьба наночастицы при поглощении ее макрофагом, а также возможные пути взаимодействия частицы с клеткой, схематично показаны на рис. 3, 4.



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Рис. 1. Макрофаги ретикулоэндотелиальной системы

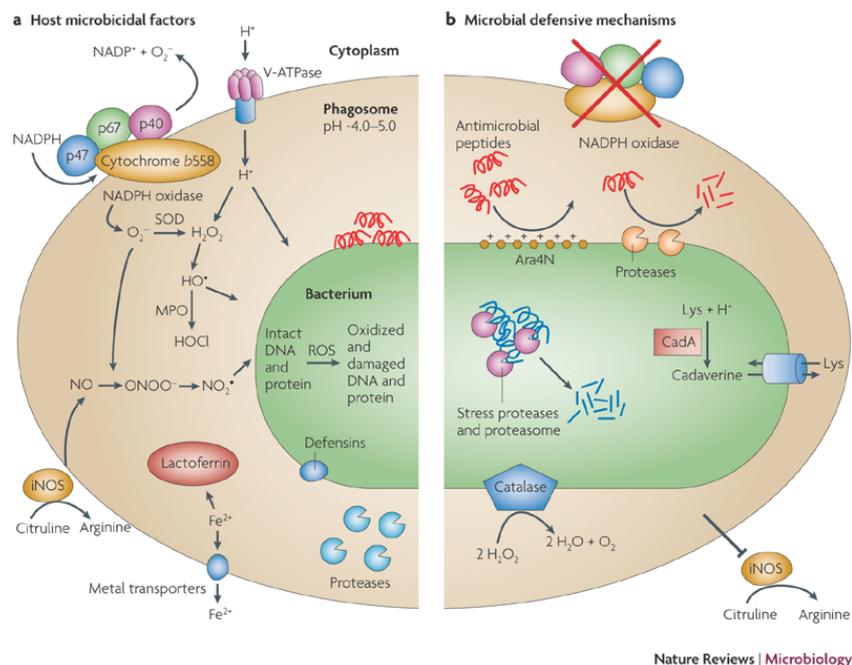


Рис. 2. Компоненты антибактериального действия фагоцитов и защитные механизмы бактерий [5]

Механизмы бактерицидного действия фагоцитов (а): действие *NOX2* (известна также как *CYBB*) *NADPH*-оксидазы, индуцируемой *NO* синтазы (*iNOS*), механизмы захвата и выделения железа, такие как лактоферрин и протеин 1, связанный с естественной резистентностью макрофага (*NRAMP1*; известен также как *SLC11A1*), а также антимикробные пептиды и белки, способные повышать проницаемость клеточной стенки бактерий и разрушать их.

Защитные механизмы бактерий (b) включают модификацию поверхности для предотвращения контакта с антимикробными пептидами или ее разрушения, выделение ферментов, таких как каталаза, которые дезактивируют токсичные для бактерии вещества, выделяемые макрофагом или предотвращают образование белковых комплексов, которые синтезируют активные соединения азота (*RNS*) и кислорода (*ROS*), обладающие выраженным бактерицидным действием.

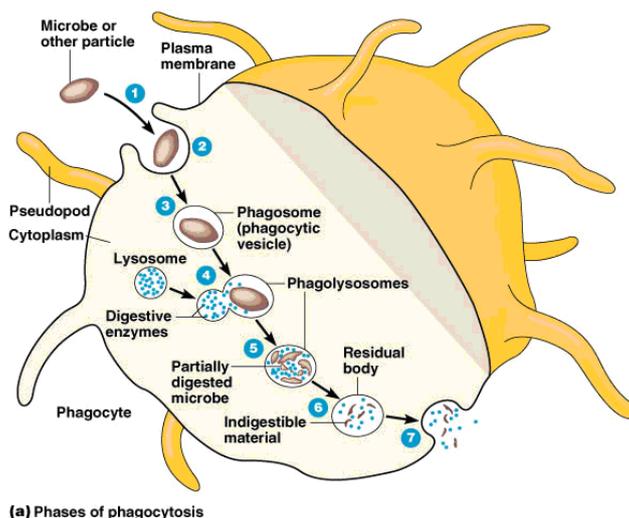


Рис. 3. Взаимодействие наночастицы и макрофага: 1) хемотаксис и контакт частицы с фагоцитом; 2) инвагинация клеточной мембраны и захват частицы; 3) образование фагосомы; 4) слияние фагосомы с лизосомой и образование фаголизосомы; 5) деградация частицы под действием лизосомальных ферментов; 6) формирование остаточного тела и 7) выведение остаточного тела из клетки

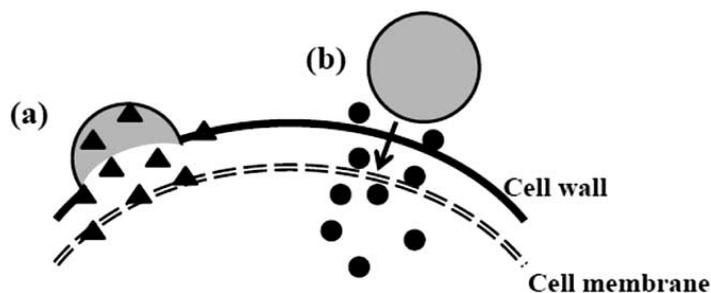


Рис. 4. Возможные механизмы доставки антибиотика в клетку с помощью коллоидных (наноразмерных) носителей: (a) нагруженная антибиотиком наночастица сливается с клеточной мембраной и выделяет антибиотик внутрь клетки (характерен в основном для липосом); (b) наночастица адсорбируется на клеточной мембране и выделяет антибиотик вблизи клетки, образуя таким образом депо, которое обеспечивает высокую локальную концентрацию антибиотика и способствует его усиленному проникновению в клетку

Структура различных типов наноразмерных носителей, используемых для доставки антибактериальных препаратов, схематически показана на рис.5.

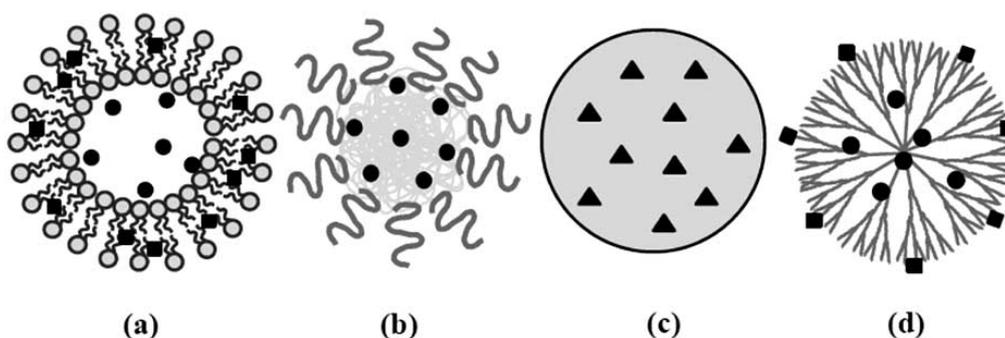


Рис. 5. Схематическое изображение различных типов наноразмерных носителей, применяемых для доставки антибактериальных препаратов: (a) липосома, (b) полимерная наночастица со стерически стабилизированной поверхностью, (c) наночастица из твердых липидов, (d) дендример [31]

Наиболее изученными коллоидными носителями лекарственных веществ являются липосомы, представляющие собой липидные везикулы (пузырьки) с мембраной, состоящей из амфифильных липидных молекул. Уникальная структура липосом – липидная мембрана, окружающая водную полость – позволяет включать как гидрофобные, так и гидрофильные антибиотики без модификации их химической структуры.

Ковалентная модификация поверхности липосом *полиэтиленгликолем* (ПЭГ) позволяет получить липосомы второго поколения – так называемые «стелс-липосомы». Фрагменты молекул ПЭГ образуют на поверхности липосом объемный гидрофильный слой, который позволяет замедлить распознавание липосом макрофагами *ретикулоэндотелиальной системы* (РЭС) путем пространственного ингибирования гидрофобных и электростатических взаимодействий липосом с белками плазмы, опосредующих захват коллоидных частиц макрофагами. Этот феномен, получивший название «стелс-эффекта» или «эффекта стерической стабилизации», позволяет продлить время циркуляции липосом в кровотоке. «Стелс-липосомы» применяют в тех случаях, когда возбудитель инфекции циркулирует в крови или в случае необходимости доставить лекарство в орган за пределами РЭС.

На настоящий момент липосомы являются наиболее широко используемой системой доставки противомикробных лекарственных средств. Липосомальная лекарственная форма амфотерицина В – «Амбизом» (*AmBisome®*, США) широко применяется в клинической практике для лечения инфекций, вызванных *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, и других грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией, висцеральным лейшманиозом и метилмалоновой ацидезией [29]. «Амбизом» присоединяется к наружной стенке гриба *Candida glabrata*, после чего происходит выделение амфотерицина В и разрушение клеточной мембраны гриба. Опыт клинического применения показал, что «Амбизом» обладает улучшенной фармакокинетикой, сниженной нефротоксичностью, более высокой терапевтической эффективностью [9].

Одной из отличительных характеристик липосом является структура их липидного бислоя, которая сходна с клеточными мембранами, что позволяет липосомам сливаться с бактериальными мембранами и выделять лекарство непосредственно во внутриклеточную среду клетки-хозяина или самой бактерии. Слияние мембран липосом и бактерий – это быстрый процесс, обусловленный нековалентными взаимодействиями, такими как ван-дер-ваальсовы силы и гидрофобные взаимодействия, что способствует минимизации свободной энергии системы. Это свойство липосом может способствовать преодолению резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Одним из механизмов резистентности является эффлюкс антибиотиков – преимущественное выведение противомикробных средств из клеток белками-переносчиками, расположенными в бактериальных мембранах [16]. При слиянии липосом с клеточными мембранами в клетку бактерии одновременно поступает значительная доза лекарственного содержимого липосом, что, вероятно, может подавить резистентность бактерий к антимикробным препаратам путем подавления активности эффлюксных насосов.

Примером успешного использования феномена слияния мембран для внутриклеточной доставки антибактериальных средств являются липосомы, нагруженные полимиксином *B*, который широко применяется для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas Aeruginosa*. Однако его системное применение ограничено из-за выраженных токсических эффектов таких как нефро- и ототоксичность. Инкапсуляция полимиксина *B* в липосомы значительно снижает побочные эффекты препарата и повышает активность в отношении резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Показано, что липосомальная форма полимиксина *B* действует на *Pseudomonas aeruginosa* по механизму слияния мембран [2].

Одним из путей совершенствования технологии создания липосомальных препаратов является создание систем направленного действия. Так, присоединение к поверхности липосомы направляющих лигандов-векторов, таких как антитела, сегменты антител, аптамеры, пептиды и низкомолекулярные лиганды, позволяет достичь избирательного связывания с клеточными мембранами бактерий или инфицированными клетками и последующего высвобождения антибактериального препарата, что повышает селективность действия такой системы.

В отличие от липосом полимерные наночастицы представляют собой твердотельные субмикронные частицы, ядро которых состоит из природных или синтетических полимеров. В зависимости от способа получения и фармакологического назначения активный ингредиент может быть инкапсулирован внутри полимерного ядра частицы, адсорбирован на ее поверхности или присоединен к поверхности ковалентной связью [2].

Антибиотики могут либо включаться в наночастицы в процессе полимеризации, либо ковалентно связываться с поверхностью наночастиц уже после образования последних.

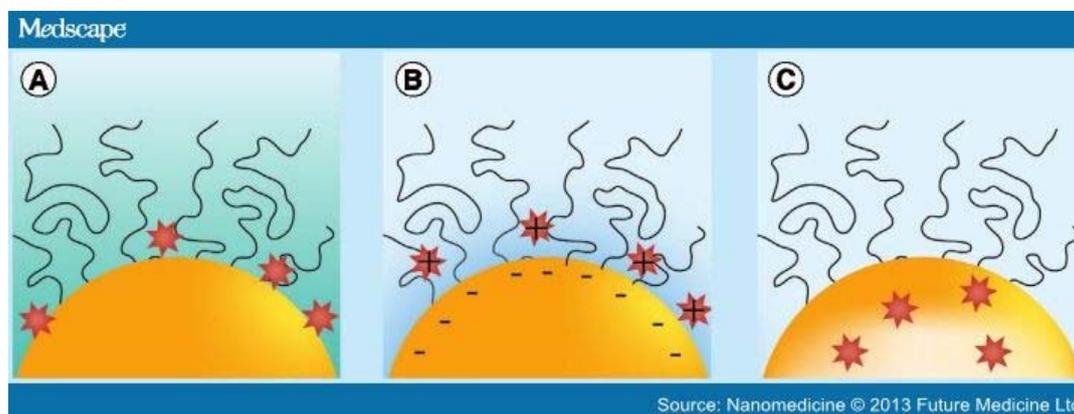


Рис. 6. Способы физического (нековалентного) включения лекарственного вещества в наночастицы: (А) гидрофобное взаимодействие с поверхностью частиц, (В) электростатическое взаимодействие с поверхностью частиц, (С) инкапсулирование в процессе получения частиц [22]

Многочисленные эксперименты показали, что включение различных антибиотиков в полимерные наночастицы приводит к повышению их специфической активности. Например, было показано, что нагруженные амфотерицином В наночастицы из поли-ε-капролактона, покрытые полуксамером–188, обладают большей терапевтической эффективностью в отношении *Leishmania Donovanii* по сравнению с традиционной лекарственной формой этого антибиотика [15]. Наночастицы, нагруженные левофлоксацином, проявили высокую антибактериальную активность в отношении биопленок *Escherichia Coli* и *Pseudomonas Aeruginosa* [12, 13]. Важным фактором антибактериального действия наносомальной формы в отношении биопленок оказался двухфазный профиль выделения левофлоксацина: первоначальное массивное высвобождение антибиотика позволила создать его высокую концентрацию в месте действия, в

то время как последующая фаза медленного высвобождения способствовала поддержанию его терапевтических концентраций.

Твердые липидные наночастицы (ТЛН) как платформа для доставки антибактериальных препаратов привлекает внимание исследователей с 1990-ых годов. ТЛН обычно представляют собой корпускулярные системы с диаметром от 50 нм до 1000 нм [28].

Одним из примеров применения ТЛН является создание лекарственных формы тобрамицина для перорального применения. Скорость всасывания тобрамицина клетками кишечника низкая, поскольку Р-гликопротеин (*Pgp*), АТФ-зависимые эффлюксные насосы, находящиеся на щеточной каемке тонкой кишки, активно выводят этот препарат из клеток. Введение тобрамицина в состав ТЛН позволяет обойти *Pgp*, поскольку частицы проникают через оболочки кишечника посредством эндоцитоза, а не пассивной диффузии [18]. После интернализации посредством эндоцитоза ТЛН высвобождают тобрамицин внутрь клеток.

Одной из перспективных систем доставки антибактериальных препаратов являются дендримеры, которые благодаря сильноветвленной структуре характеризуются чрезвычайно высоким соотношением площади поверхности и размера и позволяют достичь высокой степени взаимодействия с микроорганизмами *in vivo* [23]. *Полиамидоамин* (РАМАМ) является одним из самых изученных типов дендримеров, применяемых для доставки противомикробных средств, поскольку характеризуется высокой плотностью функциональных групп, делающих дендример более гидрофильным и легче вступающим в конъюгацию с антибактериальными средствами. Установлено, что нагруженные солями серебра дендримеры РАМАМ обладают значительной активностью в отношении микроорганизмов *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* и *Escherichia Coli* [20].

Приведенные выше данные позволяют заключить, что наночастицы являются эффективным средством оптимизации как фармакокинетики, так и фармакодинамики антибактериальных препаратов. Фармацевтические нанотехнологии открывают новые интересные возможности для химиотерапии различных инфекционных заболеваний. Способность наночастиц доставлять антибиотики в клетки-мишени (макрофаги), а также в очаги инфекции позволяет повысить их активность/эффективность и селективность действия. Гибкость технологии обеспечивается разнообразием материалов, применяемых для формирования наноразмерных носителей, включая природные и синтетические полимеры, липиды и пр. Такое разнообразие позволяет не только инкапсулировать лекарственные вещества с разными физико-химическими свойствами, но и создавать наносомальные формы для разных путей введения – перорального, внутривенного или ингаляционного.

Современный уровень технологии позволяет создавать системы доставки, которые, в зависимости от поставленной цели, могут выделять активный ингредиент при достижении клетки-мишени или в процессе циркуляции. Очевидно также, что носитель должен обладать значительной емкостью и обеспечивать контролируемое выделение активного ингредиента. Важным свойством наночастиц является способность повышать растворимость и скорость растворения трудно растворимых субстанций, повышая таким образом их биодоступность.

Предпосылкой для успешного создания наносомальных препаратов является также изучение токсикологических аспектов их применения, которым до настоящего времени уделялось мало внимания. В этой связи необходимо отметить, что в соответствии с современными представлениями о безопасности, идеальный носитель должен, прежде всего обладать способностью к биodeградации, определяющей возможность его выведения из организма.

Непростая эпидемиологическая ситуация в мире диктует необходимость развития новых технологий, которые позволят создавать новые средства лечения, в том числе, высокоэффективные и безопасные лекарства. Можно полагать, что разработка наноразмерных форм антибиотиков займет свое место в этой сфере и станет ресурсосберегающей альтернативой поиску новых молекул, поскольку позволяет оптимизировать параметры известных лекарственных субстанций и придавать им новые свойства. Вероятно, фармацевтическая нанотехнология будет развиваться в направлении повышения селективности носителей путем дальнейшего совершенствования векторизованных наночастиц, способных узнавать микроорганизмы и инфицированные клетки.

Сложность и увлекательность поставленной задачи предопределяет мультидисциплинарный характер этой технологии, поскольку для ее решения потребуются объединенные усилия экспертов в области физических, химических и биомедицинских наук.

Литература

1. Ванчугова Л.В., Максименко О.О., Шипуло Е.В., Любимов И.И., Стукалов Ю.В., Свешников П.Г., Бикетов С.Ф., Хейфец Л.Б., Гельперина С.Э. Разработка наносомальной формы стрептомицина и изучение её активности на модели септической инфекции мышей // Антибиот. химиотер. 2005. Т.50, №10-11. С. 13–19.

2. Гельперина С.Э., Швец В.И. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц // Биотехнология. 2009. Т.3. С. 8–13
3. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 57–62.
4. Скидан И.Н., Гельперина С.Э., Северин С.Е., Гуляев А.Е. Повышение антибактериальной активности рифампицина в отношении внутриклеточных инфекций с помощью биodeградируемых наночастиц. // Антибиот. Химиотер. 2003. Т. 48, №1. С. 23–26.
5. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 42–48.
6. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 49–56.
7. Шипуло Е.В., Любимов И.И., Максименко О.О., Ванчугова Л.В., Оганесян Е.А., Свешников П.Г., Бикетов С.Ф., Северин Е.С., Хейфец Л.Б., Гельперина С.Э. Получение и исследование наносомальной формы моксифлоксацина на основе полибутилцианоакрилата // Хим.-фарм. журнал. 2008. Т.42. С. 43–47.
8. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 37–41.
9. Adler-Moore J. Proffitt R.T. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience // J. Antimicrob. Chemother. 2002. № 49, Suppl 1. P. 21–30.
10. Alipour M., Halwani M., Omri A., Suntres Z.E. Antimicrobial effectiveness of liposomal polymyxin B against resistant Gram-negative bacterial strains // Int. J. Pharm. 2008. № 355. P. 293–298.
11. Bakker-Woudenberg I. A. J. M. Delivery of antimicrobials to infected tissue macrophages // Adv. Drug Deliv. Rev. 1995. № 17. P. 5–20.
12. Cheow W.S., Chang M.W., Hadinoto K. Antibacterial Efficacy of Inhalable Levofloxacin-Loaded Polymeric Nanoparticles Against *E. coli* Biofilm Cells: The Effect of Antibiotic Release Profile // Pharm Res. 2010. №27. P. 1597–1609.
13. Cheow W.S., Hadinoto K. Enhancing encapsulation efficiency of highly water-soluble antibiotic in poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: Modifications of standard nanoparticle preparation methods // Colloid Surf A. 2010. №370. P. 79–86.
14. Davis M.E., Chen Z.G., Shin D.M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer // Nat Rev Drug Discov. 2008. № 7. P. 771–782.
15. Espuelas M. S.; Legrand P.; Loiseau P. M.; Bories C.; Barratt G.; Irache J. M. In vitro antileishmanial activity of amphotericin B loaded in poly(epsilon-caprolactone) nanospheres // J. Drug Target. 2002. № 10. P. 593–599.
16. Fischbach M.A., Walsh C.T. Antibiotics for emerging pathogens // Science. 2009. № 325. P. 1089–1093.
17. Flannagan R.S., Cosío G., Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies // Nature Rev Microbiol. 2009. №7. P. 355–366.
18. Jain D.; Banerjee R. Comparison of ciprofloxacin hydrochloride loaded protein, lipid, and chitosan nanoparticles for drug delivery // J. Biomed. Mater. Res. B. 2008. № 86. P. 105–112.
19. Kisich K.O., Gelperina S., Higgins M.P., Wilson S., Shipulo E., Oganesyanyan E., Heifets L. Encapsulation of moxifloxacin within poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles enhances efficacy against intracellular *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Pharm. 2007. V. 345, №1-2. P. 154–162
20. Ma M.; Cheng Y.; Xu Z.; Xu P.; Qu H.; Fang Y.; Xu T.; Wen L. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug // Eur. J. Med. Chem. 2007. № 42. P. 93–98.
21. Malinovskaya Y., Melnikov P., Baklaushev V. Delivery of doxorubicin-loaded nanoparticles into U87 human glioblastoma cells // Int J. Pharmaceutics. 2017. P. 77–90.
22. Meyers J. D., Doane T., Burda C., Basilion J. P. Nanoparticles for Imaging and Treating Brain Cancer // Nanomedicine. 2013. №8(1). P. 123–143.
23. Mignani S., Kazzouli S., Bousmina M., Majoral J.P. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview // Adv Drug Deliv Rev. 2013. №15;65(10). P. 1316–1330.

24. Mugabe C.; Halwani M.; Azghani A. O.; Lafrenie R. M.; Omri A. Mechanism of enhanced activity of liposome-entrapped aminoglycosides against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob // Agent-sChemother*. 2006. № 50. P. 2016–2222.
25. Nandakumar V. High glycolic poly (DL lactic co glycolic acid) nanoparticles for controlled release of meropenem // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2013. V. 67, №. 5. C. 431–436.
26. Peer D.; Karp J.M.; Hong S.; Farokhzad O.C.; Margalit R.; Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nat Nanotechnol*. 2007. № 2. P. 751–760.
27. Shaker M. A., Shaaban M. I. Formulation of carbapenems loaded gold nanoparticles to combat multi-antibiotic bacterial resistance: In vitro antibacterial study // *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. V. 525, № 1. C. 71–84.
28. Souto E.B., Müller R.H. Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes // *HandbExpPharmacol*. 2010. №(197). P. 115–141. DOI: 10.1007/978-3-642-00477-3_4.
29. Walsh T. J.; Goodman J. L.; Pappas P.; Bekersky I.; Buell D. N.; Roden M.; Barrett J.; Anaissie E. J. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2001. № 45. P. 3487–3496.
30. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles // *J. Controlled Release*. 2012. №161. P. 264–273.
31. Zhang L., Pornpattananangku D., Hu C.M., Huang C.M. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery // *Curr Med Chem*. 2010. №17(6). P. 585–594.

References

1. Vanchugova LV, Maksimenko OO, Shipulo EV, Lyubimov II, Stukalov YV, Sveshnikov PG, Bikitov SF, Kheyfets LB, Gel'perina SE. Razrabotka nanosomal'noy formy streptomitsina i izuchenie ee aktivnosti na modeli septicheskoy infektsii myshey [Development nanosomal forms of streptomycin and the study of its activity in the model of septic infection of mice]. *Antibiot. khimioter*. 2005;50(10-11):13-9. Russian.
2. Gel'perina SE, Shvets VI. Sistemy dostavki lekarstvennykh veshchestv na osnove poli-mernykh nanochastits [System of delivery of medicinal substances based on poly-dimensional nanoparticles]. *Biotehnologiya*. 2009;3:8-13. Russian.
3. Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Staphylococcus aureus* v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiolo-gicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014 [antibiotic resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):57-62. Russian.
4. Skidan IN, Gel'perina SE, Severin SE, Gulyaev AE. Povyshenie antibakterial'noy aktivnosti rifampitsina v otnošenii vnutrikletochnykh infektsiy s pomoshch'yu biodegradiruemykh nanochastits [Increasing AK antibacterial activity of rifampicin against intracellular infections using biodegradable nanoparticles]. *Antibiot. Khimioter*. 2003;48(1):23-6. Russian.
5. Sukhorukova MV, Eydel'shteyn MV, Skleenova EYu. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Acinetobacter* spp. v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014 [antibiotic resistance of nosocomial strains *Acinetobacter* spp. in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):42-8. Russian.
6. Sukhorukova MV, Eydel'shteyn MV, Skleenova EYu. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Enterobacteriaceae* v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014. [antibiotic resistance of nosocomial strains *Enterobacteriaceae* in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):49-56. Russian.
7. Shipulo EV, Lyubimov II, Maksimenko OO, Vanchugova LV, Oganessian EA, Sveshnikov PG, Bikitov SF, Severin ES, Kheyfets LB, Gel'perina SE. Poluchenie i issledovanie nanosomal'noy formy moksifloksatsina na osnove polibutirtsianoakrilata [Receive and study nanosomal formulations of moxifloxacin-based polybutylcyanoacrylate]. *Khim.-farm. zhurnal*. 2008;42:43-7. Russian.
8. Eydel'shteyn MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Pseudomonas aeruginosa* v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014 [antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):37-41. Russian.
9. Adler-Moore J; Proffitt RT. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J. Antimicrob. Chemother*. 2002;49: 21-30.

10. Alipour M, Halwani M, Omri A, Suntries ZE. Antimicrobial effectiveness of liposomal polymyxin B against resistant Gramnegativebacterial strains. *Int. J. Pharm.* 2008;355:293-8.
11. Bakker-Woudenberg IA. J. M. Delivery of antimicrobials to infected tissue macrophages. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1995;17:5-20.
12. Cheow WS, Chang MW, Hadinoto K. Antibacterial Efficacy of Inhalable Levofloxacin-Loaded Polymeric Nanoparticles Against E. coli Biofilm Cells: The Effect of Antibiotic Release Profile. *Pharm Res.* 2010;27:1597-609.
13. Cheow WS, Hadinoto K. Enhancing encapsulation efficiency of highly water-soluble antibiotic in poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: Modifications of standard nanoparticle preparation methods. *Colloid Surf A.* 2010;370:79-86.
14. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:771-82.
15. Espuelas MS, Legrand P, Loiseau PM, Bories C, Barratt G, Irache JM. In vitro antileishmanial activity of amphotericin B loaded in poly(epsilon-caprolactone) nanospheres. *J. Drug Target.* 2002;10:593-9.
16. Fischbach MA; Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens. *Science.* 2009;325:L1089-93.
17. Flannagan RS, Cosío G, Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nature Rev Microbiol.* 2009;7:355-66.
18. Jain D, Banerjee R. Comparison of ciprofloxacin hydrochlorideloaded protein, lipid, and chitosan nanoparticles for drug delivery. *J. Biomed. Mater. Res. B* 2008;86:105-12.
19. Kisich KO, Gelperina S, Higgins MP, Wilson S, Shipulo E, Oganessian E, Heifets L. Encapsulation of moxifloxacin within poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles enhances efficacy against intracellular Mycobacterium tuberculosis. *Int. J. Pharm.* 2007;345(2):154-62
20. Ma M; Cheng Y; Xu Z; Xu P; Qu H; Fang Y; Xu T; Wen L. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug. *Eur. J. Med. Chem.* 2007;42:93-8.
21. Malinovskaya Y, Melnikov P, Baklaushev V. Delivery of doxorubicin-loaded nanoparticles into U 87 human glioblastomacells. *Int. Journal of Pharmaceutics* 524;(2017):77-90.
22. Meyers JD, Doane T, Burda C, Basilion JP. Nanoparticles for Imaging and Treating Brain Cancer. *Nanomedicine.* 2013;8(1):123-43.
23. Mignani S, Kazzouli S, Bousmina M, Majoral JP. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(10):1316-30.
24. Mugabe C; Halwani M; Azghani AO; Lafrenie RM; Omri A. Mechanism of enhanced activity of liposome-entrapped aminoglycosides against resistant strains of Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50:2016-22.
25. Nandakumar V. High glycolic poly (DL lactic co glycolic acid) nanoparticles for controlled release of meropenem. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2013;67(5):431-6.
26. Peer D; Karp JM; Hong S; Farokhzad OC; Margalit R; Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol.* 2007;2:751-60.
27. Shaker MA, Shaaban MI. Formulation of carbapenems loaded gold nanoparticles to combat multi-antibiotic bacterial resistance: In vitro antibacterial study. *International Journal of Pharmaceutics.* 2017;525(1):71-84.
28. Souto EB, Müller RH. Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes. *HandbExpPharmacol.* 2010;(197):115-41. DOI: 10.1007/978-3-642-00477-3_4.
29. Walsh TJ; Goodman JL; Pappas P; Bekersky I; Buell DN; Roden M; Barrett J; Anaissie EJ. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with Aspergillus species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:3487-96.
30. Wohlfart S, Gelperina S, Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *J. Controlled Release.* 2012;161:264-73.
31. Zhang L, Pornpattananangku D, Hu CM, Huang CM. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Curr Med Chem.* 2010;17(6):585-94.

Библиографическая ссылка:

Паценко М.Б., Балабаньян В.Ю., Гельперина С.Э. Перспективы применения нанотехнологий в лечении бактериальных инфекций (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-2.pdf> (дата обращения: 24.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15959.

ЛАЗЕРНОЕ ОСВЕЧИВАНИЕ КРОВИ: ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
(систематический обзор литературы)

С.В. МОСКВИН*, А.А. ХАДАРТЦЕВ**

*ФГБУ Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России,
ул. Студенческая, д. 40, стр. 1, Москва, 121165, Россия, тел.: +7-905-770-1860;
Fax: +7(499) 250-5544; E-mail:7652612@mail.ru, www.lazmik.ru

**Тулский государственный университет, медицинский институт,
пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия, E-mail:ahadar@yandex.ru, www.khadartsev.ru

Аннотация. Анализ публикаций, посвященных исследованию механизмов терапевтического эффекта одного из самых известных методов низкоуровневой лазерной терапии - лазерного осветивания крови, а также анализ длительного опыта применения данного метода позволяют авторам с уверенностью говорить о перспективах этого направления. Оба метода: внутривенное лазерное осветивание крови и неинвазивное лазерное осветивание крови развиваются независимо, так как каждый метод имеет свои преимущества и недостатки.

Замена ультрафиолетового осветивания крови с помощью ультрафиолетовых ламп на *лазерное ультрафиолетовое осветивание крови* (ЛУОК) значительно упростила применение данного метода и повысила его эффективность. Наиболее эффективными для *внутривенного лазерного осветивания крови* (ВЛОК) являются сочетанные методы: ВЛОК-635 + ЛУОК® и ВЛОК-525 + ЛУОК®. Наиболее эффективным методом для неинвазивного лазерного осветивания крови является низкоинтенсивное импульсное лазерное излучение, в котором длина волны 635 нм и мощность до 40 Вт.

Ключевые слова: низкоуровневая лазерная терапия, внутривенное лазерное осветивание крови, неинвазивное лазерное осветивание крови, лазерное ультрафиолетовое осветивание крови.

LASER BLOOD ILLUMINATION: THE MAIN THERAPEUTIC TECHNIQUES
(systemized literature review)

S.V. MOSKVIN*, A.A. KHADARTSEV**

*The Federal State-Financed Institution
“State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency”,
Student Str., d. 40, Moscow, 121165, Russia, Tel: +7-905-770-1860; Fax: +7(499) 250-5544;
E-mail:7652612@mail.ru, www.lazmik.ru

** Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia,
E-mail:ahadar@yandex.ru, www.khadartsev.ru

Abstract. The analysis of the publications devoted to the research of the mechanisms of the therapeutic effect of one of the most known low level laser therapy techniques –laser blood illumination, as well as the analysis of its long application experience allow us to speak with confidence about the prospects of this trend. Moreover, both methods: intravenous laser blood illumination (ILBI) and non-invasive laser blood illumination (NLBI) are developing independently, since each method has its own advantages and disadvantages.

The replacement of UV blood illumination with UV lamps by laser ultraviolet blood illumination (LUVBI®) has significantly simplified the technique and increased its efficiency. The most efficient options for ILBI are combined techniques: ILBI-635 + LUVBI® and ILBI-525 + LUVBI®. The most efficient technique for NLBI is the use of low-intensity pulsed laser light with a wavelength of 635 nm and power of up to 40 W.

Key words: low level laser therapy, intravenous laser blood illumination (ILBI), non-invasive laser blood illumination (NLBI), laser ultraviolet blood illumination (LUVBI®)

Low level laser therapy is one of the methods of physiotherapy which gained its popularity in the USSR first and then in Russia. In the English-speaking publications devoted to the subject, it is stated that the Hungarian researchers were the first to suggest the method¹. However, dozens of studies on the therapeutic application of *low-intensity laser irradiation* (LILI) were carried out in a number of former Soviet Republics at that time and hundreds of articles and even monographs were published, but as they were all written in Russian language, they were ignored by the global professional community. It is undeniable that at the moment Russia is the main leader in this field, as it is Russian specialists who create the most efficient techniques of laser therapeutic effect.

The absolute safety of low level laser therapy and its efficiency were proven long ago [2, 3], the mechanisms of the therapeutic (biological) effect of *low-intensity laser irradiation* (LILI) have been studied thoroughly [4,5], which makes it possible to develop the trend more actively in general together with its different techniques in particular.

One of the most famous low level laser therapy techniques is laser blood illumination [6-8] which is implemented into two options: invasive (intravenous) and non-invasive (transdermal). *Intravenous laser blood illumination* (ILBI) was first applied in clinical practice (cardiology and cardiac surgery) by E.N. Meshalkin and V.S. Sergievsky (1981, 1989) [9, 10] with the help of HeNe lasers with a wavelength of 633 nm and power of 1-2 mW, but nowadays LILI is applied with different wavelengths (from UV to IR spectrum) and power of 1-2 to 25 mW [11, 12]. Pulsed *laser diodes* (LD) of red spectrum (wavelength of 635 nm, pulse duration of 100-150 ns, pulse power of 5 W for a single LD and up to 40 W for a matrix of 8 LDs) are more often used for *non-invasive laser blood illumination* (NLBI), particularly matrix LD [13, 14].

The number of areas of application of laser blood illumination for therapeutic effects is increasing:

- obstetrics and gynecology [15];
- dermatology and cosmetology [16];
- neurology [17, 18];
- otorhinolaryngology [19];
- pediatrics [20];
- psychiatry [21];
- dentistry [22];
- urology [23] etc.

The techniques of laser blood illumination are constantly being improved. The interest in these Russian medical technologies has increased all over the world recently, but the article deals with their main options only and the number of their modifications can be fairly great. But let us take two things into account. First of all, extracorporeal blood illumination was applied only with the use of non-coherent light sources (lamp), laser light energy delivery is implemented much more easily – intravenous (through the light guide) and non-invasive (transdermal). Secondly, NLBI is always about the impact over large blood vessels. Irradiation of peripheral vessels in any localization like “laser watch” on the wrist²⁴ or endonasal [25] (Chinese versions) is a mere discredit of the method [6].

This research is a “systemized review” as it is impossible to quote even the main publications on the subject because of their great number, what is more important is to follow the trends of the method development. Those, who would like to have the list of references and some publications on open access, can contact the authors. There are not so many articles in English, not more than 30, but there is an impressive amount of articles in Russian language, not less than 5000 (more than 300 patents have been granted)[26], that is why only some review is carried out and different research data is systemized in basic therapeutic schemes and recommendations.

To understand the improvement strategy of low level laser therapy techniques with the aim to increase their efficiency it is necessary to know the mechanisms of LILI biomodulation action, which can be presented in the following sequence: as a result of irradiation a temperature gradient occurs inside a cell and there is a momentary increase of the concentration of calcium ions (Ca^{2+}) released from intracellular stores, with the development of the cascade of the organism’s responses to the external influence: the work of immune system and vascular system normalizes, metabolic and proliferative processes are activated, analgesic effect is provided, etc. (Fig. 1) [4, 5, 27, 28]. It is necessary to take into consideration the fact that all laser-induced bioeffects are Ca^{2+} -dependent, that explains non-specificity and versatility of the living organism’s responses. The nonlinear nature of the relations “energy density of LILI – effect” and “exposure (irradiation time) – effect” is due to the peculiarities of work of intracellular calcium stores, and the lack of action spectrum (specific LILI wavelength dependence) is due to the thermodynamic nature of their inclusion (launch of the process of calcium ions release).

Let us pay attention to the fact, that all the aforementioned is only relevant to “*laser-*” biomodulation, not “*photo-*” or “*light-*” biomodulation, that is true only for monochromatic *laser* light. In *laser* therapy (low level *laser* therapy) only *lasers* or *laser diodes* (LD) are used. Unfortunately, *laser diodes* are quite often substituted with inefficient, almost useless but cheap *light-emitting diodes* (LED), which is totally unacceptable.

Correct understanding of the mechanisms of LILI biomodulation action makes it possible to work out recommendations for efficient low level laser therapy application and creates the basis for development of new techniques.

In modern laser therapeutic equipment, laser diodes which allow the use of remote laser emitting head customized according to the delivery methods are most often used. Devices of “LASMIK” (Fig. 2) series allow intravenous and non-invasive laser blood illumination, as well as other techniques of laser treatment. Maximum therapy efficiency is also due to the optimization of the laser head design, for example, a special fixing system of disposable light guides and heads on the arm is used for ILBI (Fig. 2, bottom left), matrix emitting heads are used for NLBI (Fig. 2, bottom right, Fig. 3).

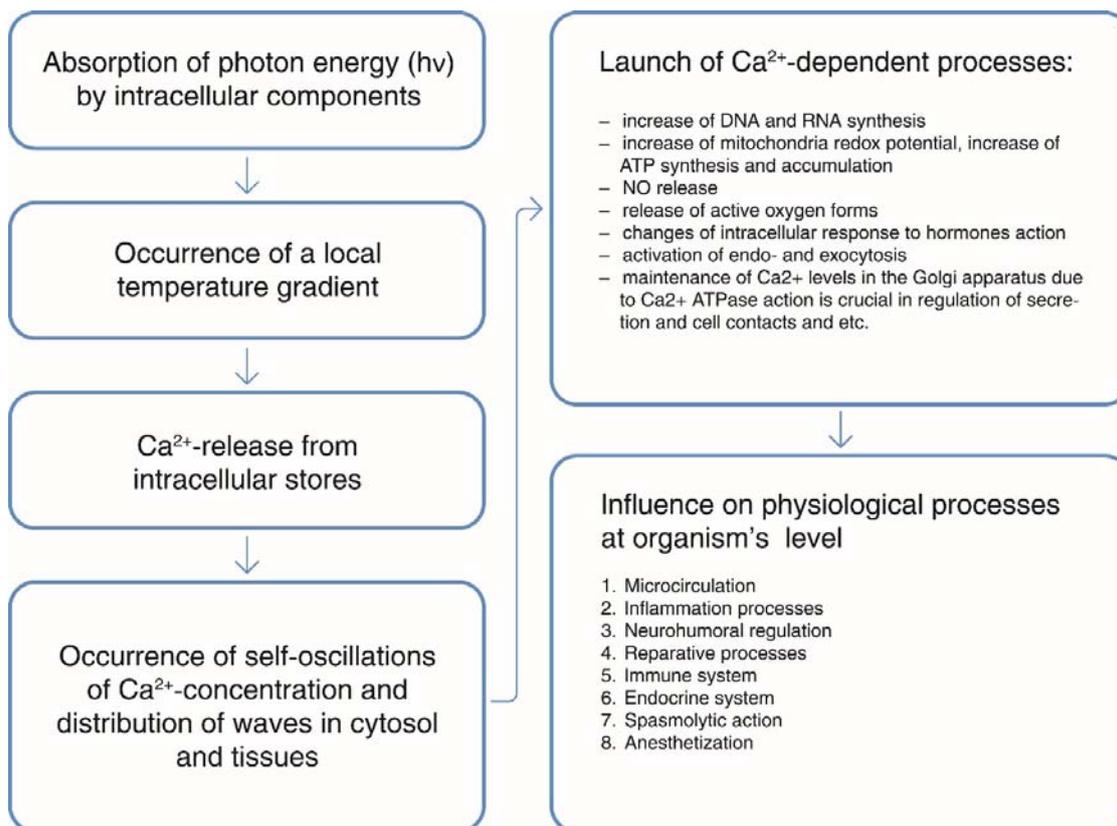


Fig.1. The sequence of the development of biological effects due to laser irradiation



Fig. 2. Laser therapy device “LASMİK” can be used for ILBI as well as NLBI

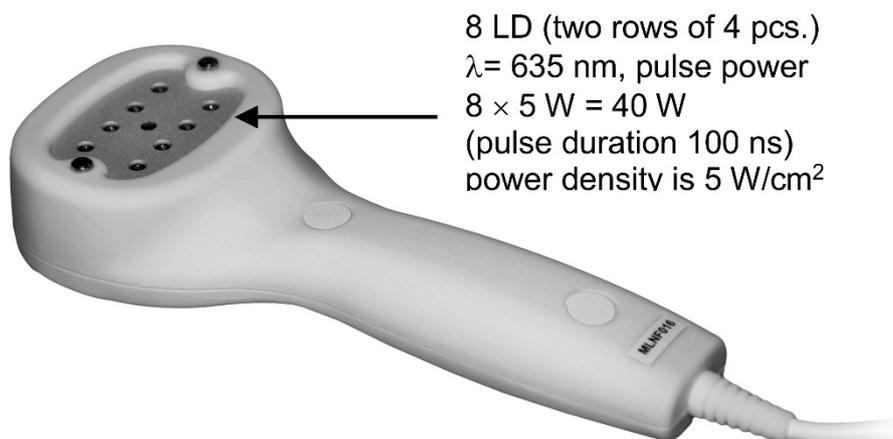


Fig. 3. Matrix laser emitting head ML-635-40 for efficient NLBI

Protocol Requirements of Low Level Laser Therapy Procedures in Russia, Low Level Laser Therapy Techniques

Protocol requirements are strictly obligatory as the necessity to set *all* the parameters of the method listed below has been clearly proven. It will be impossible to get a predictable and appropriate response to the laser light impact and to achieve the desired therapeutic effect if only one of the parameters is implemented incorrectly.

Let us take into account the fact that in most cases minimum LILI energy is required for the successful implementation of low level laser therapy techniques. However, there are techniques which require power density limits, but there are not so many of them.

All low level laser therapy techniques must contain the following information [6-8].

1. Laser light wavelength is measured in *nanometers* [nm]. Here are the wavelengths which are the most common in laser therapy:

- 365-405 nm – *ultraviolet* (UV) spectrum,
- 440-445 nm – blue spectrum,
- 520-525 nm – green spectrum,
- 635 nm – red spectrum,
- 780-785 nm – *infrared* (IR) spectrum,
- 890-904 nm – *infrared* (IR) spectrum.

It is not allowed to irradiate the same area with laser and/or incoherent light sources with a different wavelength simultaneously because of inhibitory interaction.

2. Laser operation mode: continuous, modulated, pulse.
3. LIL radiation power.

The average power of continuous lasers, operating in continuous or modulated modes is measured in *milliwatts* (mW), pulse (peak) power of pulsed lasers is measured in *watts* (W).

4. Modulation frequency or pulse for a pulsed mode is a quantity of fluctuations (pulses) per a unit of time (second). It is measured in *Hertz* [Hz, 1/s].

5. The duration of light pulse is a very important parameter for pulsed lasers, it is constant (most often 100-150 ns). Average power of *pulsed lasers* ($P_{av.}$) is directly proportional to *pulse power* (P_p), *pulse duration* (τ_p) and frequency (F_p): $P_{av.} = P_p \times \tau_p \times F_p$.

6. Irradiation area. It is measured in square *centimeters* [cm^2].

The required area is almost always defined by the technique itself without unnecessary measurements, for example, for a contact-mirror technique the area is supposed to be 1 cm^2 . Laser diodes in matrix emitters must be arranged so that their impact area is multiplied by power density. For example, 8 (most often) pulsed laser diodes, each with the power of 10 W, are placed on the area of 8 cm^2 , and upon the contact with the skin the power density will be 10 W/cm^2 respectively. For laser acupuncture or *intravenous laser blood illumination* (ILBI) the area is not indicated, because the impact area is too small and dispersion and absorption of the laser light energy in the volume of biological tissues are of primary importance.

7. *Power density* (PD). It is measured in watts and milliwatts per a square centimeter [W/cm^2 or mW/cm^2].

8. Exposure (exposure time) on one area (zone) and total duration of the procedure is measured in *seconds* [s] or *minutes* [min]. This is an extremely important parameter which can hardly ever be changed. Total

duration of the low level laser therapy procedure (consistent effect on all the areas) should not exceed 20 minutes, for one area – 5 minutes (except for intravenous laser blood illumination).

9. Exposure localization (technique).

10. The number of procedures per course of treatment and their frequency.

Calculations of energy measured in joules [J or W×s] and energy density [J/cm² or W×s /cm²] are not carried out as there is no need in this information for an efficient laser therapy.

It is expedient to include one of the general effect methods into a low level laser therapy scheme (laser-puncture and/or ILBI) and direct impact on the affected area (local, transdermal or abdominal technique, and a combined method – laser phoresis).

Local LILI is applied directly on the affected area located close to the surface of a body or contact through a mirror head, or remote at a small distance from the surface (1-2 cm) in a stable manner.

The following types of LILI are most often used for local laser irradiation:

- continuous LILI of red spectrum (635 nm), PD – 10-15 mW/cm²,
- pulsed LILI of red spectrum (635 nm), PD – 4-5 W/cm², pulse duration 100-150 ns, frequency 80-10000 Hz,
- pulsed IR LILI (890-904 nm), PD – 8-10 W/cm², pulse duration 100-150 ns, frequency 80-10000 Hz.

For pulsed lasers, frequency varies according to the desired effect: regeneration and anti-inflammatory effect – 80-150 Hz, anesthesia – 3000-10000 Hz. There are up to 2-3 local zones for one area, exposure to each is 2-5 min. A more than a five-minute exposure to one zone is not allowed.

Intravenous Laser Blood Illumination

A continuous mode LILI is used, the exposure is implemented intravenously through special disposable sterile light guides with a puncture needle (Fig. 4), most often in cubital vein (Fig. 5 and Fig. 6, zone 1) [12].

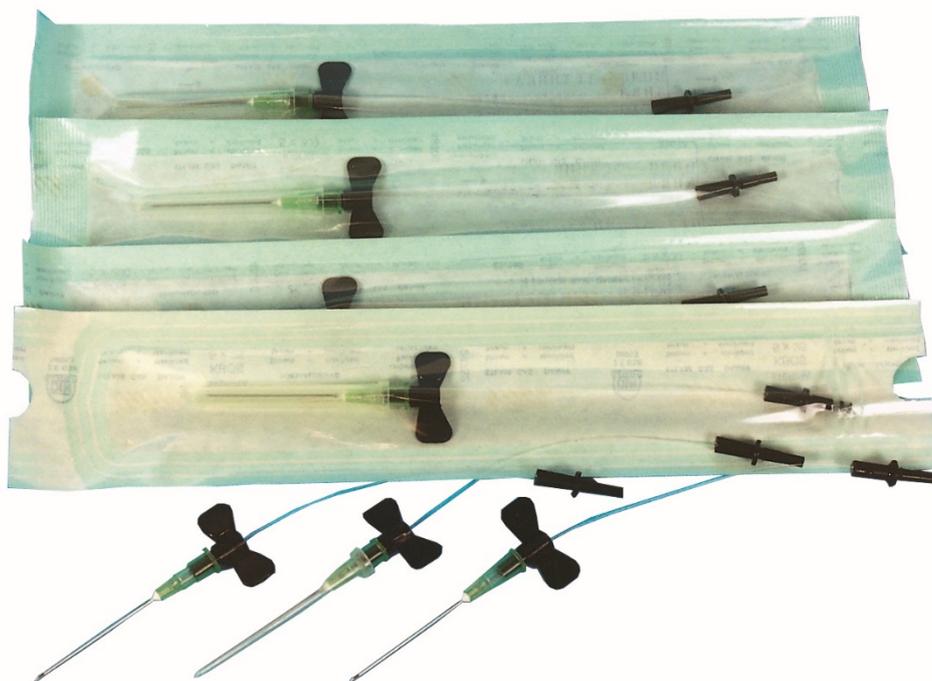


Fig. 4. Disposable sterile light guides for ILBI

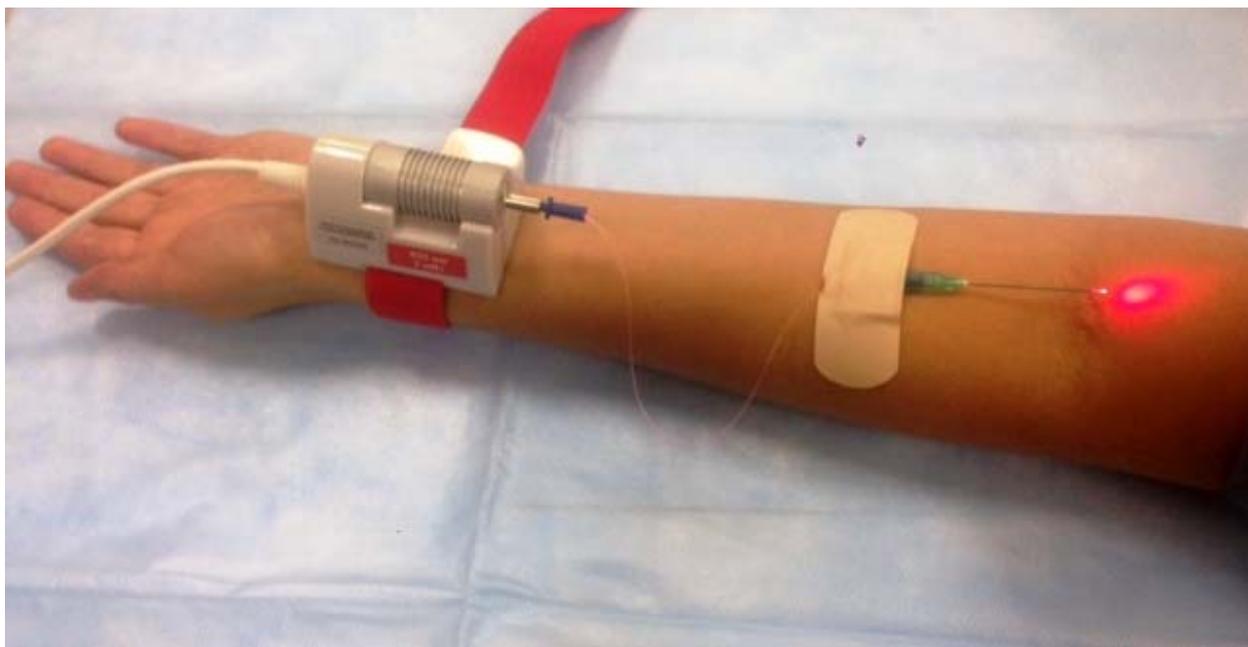


Fig. 5. ILBI procedure

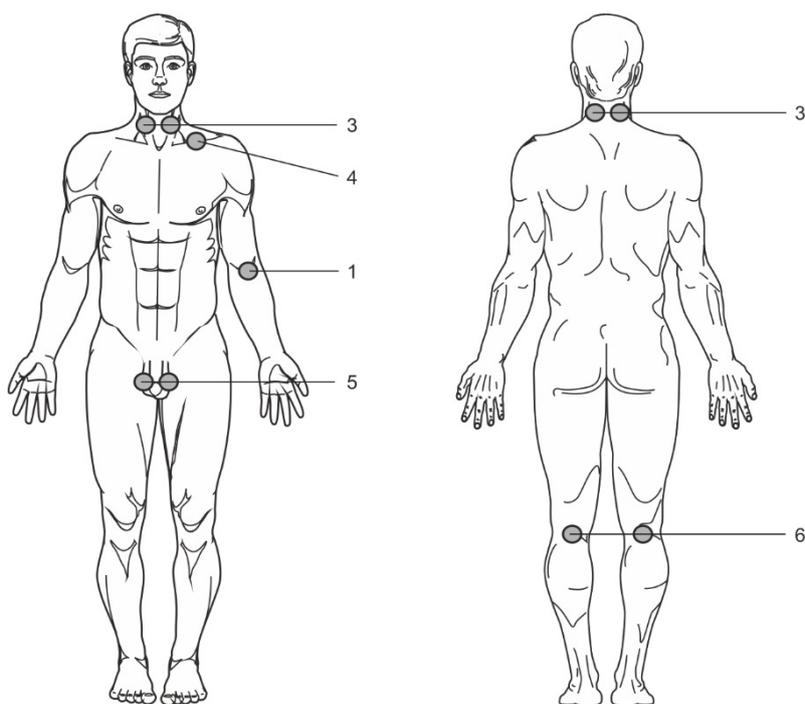


Fig. 6. Main areas of laser blood illumination

Differentiated techniques with the use of laser light of different spectrum (Table 1) are used at the present time for ILBI implementation:

– *ILBI-635* (wavelength of 635 nm, red spectrum, power of 1.5-2 mW, exposure 10-20 min) has a universal effect, a positive effect on the immune system as well as on the trophic provision of tissues.

– *ILBI-525* (wavelength of 525 nm, green spectrum, power of 1.5-2 mW, exposure 7-8 min) is recommended for maximum enhancement of the trophic provision of tissues.

– *ILBI-365 and ILBI-405 – laser ultraviolet blood illumination (LUVBI®)*, wavelength of 365-405 nm, power of 1,5-2 mW, exposure 3-5 min) is preferable for the correction of immune disorders as a result of a disease or injury.

Table 1

ILBI-635 («classical», basic), ILBI-525, ILBI-365, ILBI-405 (LUVBI®) Techniques

Parameter	Value	Note
Laser light wavelength, nm (spectrum)	635 (red)	ILBI-635
	525 (green)	ILBI-525
	ILBI-365 (ultraviolet)	LUVBI®
	ILBI-405 (violet)	
Laser operation mode	Continuous	–
Irradiation power*, mW	1,5–2	At the output of a disposable light guide
Exposure, min	10–20	ILBI-635
	7–8	ILBI-525
	3–5	LUVBI®
	3–5	
Localization	Median cubital vein (<i>v. mediana cubiti</i>)	Fig. 6, zone 1 (in the left or right arm)
Technique	Intravenously	Through a disposable sterile light guide
Number of procedures per course of treatment	10–12	–

There are many options of the techniques and the rules of parameter variation which must not be broken.

Power (1,5-2 mW) is not changed, but can be increased up to 20-25 mW in some cases with the use of special laser emitting heads or is changed from one procedure to another. But it is necessary to be extremely careful with this regulation and use it only on purpose and for some nosological forms only.

Exposure. “Standard” time for ILBI-635 procedure can be increased, sometimes to 25-30 minutes, but not more [10]! It is necessary to know the peculiarities of ILBI-635 application in the older age group (2 times decrease of the exposure) [29]. There is a rule in pediatrics “the younger the age the less the exposure” [20, 30], for ILBI-635 the exposure is decreased to 5-7 min, though we are sure, that for children it is almost always possible to substitute the intravenous technique with the external irradiation of the supraclavicular area.

Now combined techniques ILBI-525 + LUVBI® (Table 2) and ILBI-635 + LUVBI® (Table 3) are gaining more and more popularity. We emphasize the fact that irradiation is implemented every other day, it is strictly PROHIBITED to implement ILBI with a different wavelength for the same patient on the same day, especially simultaneously.

Table 2

ILBI-525 + LUVBI® (basic) Technique

Parameter	Value	Note
Laser light wavelength, nm (spectrum)	365–405 (UV)	LUVBI®
	520-525 (green)	ILBI-525
Laser operation mode	Continuous	–
Irradiation power *, mW	1,5–2	At the output of a disposable light guide
Exposure, min	3–5	LUVBI®
	7–8	ILBI-525
Localization	Median cubital vein (<i>v. mediana cubiti</i>)	Fig. 6, zone 1 (in the left or right arm)
Technique	Intravenously	Through a disposable sterile light guide
Number of procedures per a course of treatment	10–12	Daily, alternating ILBI-525 and LUVBI® every other day

Table 3

ILBI-635 + LUVBI® Technique

Parameter	Value	Note
Laser light wavelength, nm (spectrum)	365–405 (UV)	LUVBI®
	635 (red)	ILBI-635
Laser operation mode	Continuous	–
Irradiation power*, mW	1,5–2	At the output of a disposable light guide
Exposure, min	3–5	LUVBI®
	10–20	ILBI-635
Localization	Median cubital vein (<i>v. mediana cubiti</i>)	Fig. 6, zone 1 (in the left or right arm)
Technique	Intravenously	Through a disposable sterile light guide
Number of procedures per a course of treatment	10–12	Daily, alternating ILBI-635 and LUVBI® every other day

Alternating the procedures allow optimization of the effect on the immune system on the days when LUVBI® is implemented as well as the trophic provision of tissues on the days when ILBI-635 or ILBI-525 are implemented (more efficient option).

Non-Invasive Laser Blood Illumination

It is implemented over *large* blood vessels (arteries and veins) close to the injury area. Pulsed lasers of red (635 nm) or infrared (890-904 nm) spectrum and matrix (8 laser diodes) emitters with irradiation areas of 10 cm² (Fig. 3), or as an option, with a single laser with a mirror head with irradiation area of 1 cm² are used for NLBI. The power density is identical in any case. [Moskvina S.V. et al., 2007] (Table 4):

Table 4

NLBI Technique

Parameter	Value	Note
Laser light wavelength, nm (spectrum)	635 (red)	NLBI-635
	904 (infrared)	NLBI-904
Laser operation mode	Pulsed	–
Light pulseduration, ns	100–150	–
Irradiation power, W	30–40	Matrix emitting head, NLBI-635
	60-80	Matrix emitting head, NLBI-904
Power density, W/cm ² (surface area of 10 cm ²)	3–4	NLBI-635
	6-8	NLBI-904
Frequency, Hz	80–150	–
Exposure on 1 zone, min	2–5	–
Number of zones	2–4	Symmetrically
Localization	On the projection of large blood vessels close to the lesion area	See the text
Technique	Contact	Through a transparent nozzle
Number of procedures per a course of treatment	10–12	Daily

–NLBI-635, the most effective option, pulsed LILI of red spectrum (635 nm), PD – 4-5 W/ cm², pulse duration 100-150 ns, frequency 80 Hz,

–NLBI-904, pulsed IR LILI (890-904 nm), PD – 8-10 W/cm², pulse duration 100-150 ns, frequency 80 Hz.

The following irradiation localizations are used for NLBI (Fig. 6):

– the projection of the common carotid artery (carotid sinus area) symmetrically (zone 2),

– the projection of the vertebral artery symmetrically (zone 3),

– supraclavicular area on the left (zone 4),

– vascular bundles in the groin area symmetrically (zone 5);

– popliteal symmetrically (zone 6).

Pulse is fixed (80-150 Hz), the problem of the possibility and permissibility of the frequency increase (the average power for pulsed lasers) has not been studied yet. It is recommended to irradiate symmetric zones with the exposure time of 2-5 min. on each zone. It is prohibited to irradiate one zone for more than 5 min.!

The main advantages and disadvantages of the two techniques of the blood illumination are briefly presented in Table 5.

Table 5

Intravenous and Non-invasive Techniques Comparison

Parameter	ILBI-635	NLBI-635
Low cost	No	Yes
The simplicity of realization	No	Yes
The potential for infection	Yes	No
Supplies	There are	No
Localization of the irradiation	Median cubital vein (<i>v. mediana cubiti</i>)	On the projection of large blood vessels (arteries or veins) close to the lesion area
Exposure, min	2-30	Not more than 5
Trauma	Yes	No
Additional requirements to the room, where the procedure is implemented	Yes	No
Efficiency	Less	More
Time of the procedure, min	7-30 (average 15)	2-5
Additional psychological effect	There is	No

The analysis of the publications devoted to the research of the mechanisms of the therapeutic effect of one of the most known low level laser therapy techniques - laser blood illumination, as well as the analysis of its long application experience allows us to speak with confidence about the prospects of this trend. Moreover, both methods: intravenous laser blood illumination (ILBI) and non-invasive laser blood illumination (NLBI) are developing independently, since each method has its own advantages and disadvantages.

The replacement of UV blood illumination with UV lamps by laser ultraviolet blood illumination (LUV-BI®) has significantly simplified the technique and increased its efficiency. The most efficient options for ILBI are combined techniques: ILBI-635 + LUVBI® and ILBI-525 + LUVBI®. The most efficient technique for NLBI is the use of low-intensity pulsed laser light with a wavelength of 635 nm and power of up to 40 W.

References

1. Mester E, Ludani G, Selyer M, Szende B, Total GJ. The stimulating effect of low power laser rays on biological systems. *Laser Rev.* 1968;1:3-8.
2. Kapustina GM, Moskvina SV, Titov MN. Intravenous laser blood illumination (ILBI). *Medical Marketing & Media.* 1996; 24: 20-1. Russian.
3. Moskvina SV. Laser therapy like a modern stage of heliotherapy (historical aspect). *Lasernayameditsina.* 1997;1(1):44-49. Russian.

4. Moskvina SV. Laser therapy in dermatology: Vitiligo. Moscow: Tekhnika; 2003. Russian.
5. Moskvina SV. About mechanism of therapeutic influence of low-frequency laser radiation (LILI). Bulletin of new medical technologies 2008; 15(1):166–72. Russian.
6. Moskvina SV. The effectiveness of laser therapy. Series “Effective laser therapy” Vol. 2. Moscow-Tver: Triada; 2014. [Russian]
7. Moskvina SV. Basics of laser therapy. Series “Effective laser therapy”. Vol. 1. Moscow-Tver: Triada; 2016. Russian
8. Laser therapy in treatment and rehabilitation, and preventive programs: clinical guidelines. / Edited by Gerasimenko MU, Geynits AV, Moskvina SV [et al.] Moscow; 2015. Russian.
9. Meshalkina EN, Sergievskiy VS. Application of direct laser irradiation in experimental and clinical cardiac surgery. Scientific studies. Novosibirsk. 1981:172. Russian.
10. Meshalkina EN, Sergievskiy VS. Application of low energy helium-neon laser in cardiology and cardiac surgery. Lasers in surgery / Edited by prof. Skobelkina OK. Medicine; 1989:238–43. Russian.
11. Geynits AV, Moskvina SV. New technologies of intravenous laser blood irradiation: “ILBI+UVBI” and “ILBI-405”. Tver: Triada; 2009. Russian.
12. Geynits AV, Moskvina SV, Achilov AA. Intravenous laser blood irradiation. Moscow–Tver: Triada; 2012.
13. Zhukov BN, Lysov NA, Makhova AN, Bogurlatkyet DG, Makhlin AE, Moskvina SV et al. Experimental backgrounds for laser irradiation in autodermoplasty. Lasernaya Meditsina. 2003; 7(3-4): 45-54. Russian.
14. Moskvina SV, Nasedkin AN, Kochetkov AV, Petlev AA, Nasedkin AA. Therapy by matrix pulsed lasers of red spectrum. Tver: Triada; 2007. Russian.
15. Fedorova TA, Moskvina SV, Apolikhina IA. Laser therapy in obstetrics and gynecology. Moscow–Tver: Triada; 2009. Russian/
16. Geynits AV, Moskvina SV. Laser therapy in cosmetology and dermatology. Moscow–Tver: Triada; 2010. Russian.
17. Kochetkov AV, Moskvina SV. Laser therapy of patients with cerebral stroke. Tver: Triada; 2004. Russian.
18. Kochetkov AV, Moskvina SV, Kameev AN. Laser therapy in neurology. Moscow–Tver: Triada; 2012. Russian.
19. Nasedkin AN, Moskvina SV. Laser therapy in otorhinolaryngology. Moscow–Tver: Triada; 2011. Russian.
20. Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA. Laser therapy in pediatrics. Moscow-Tver: Triada; 2009. Russian.
21. Nasedkin AA, Moskvina SV. Laser therapy of patients with heroin addiction. Tver: Triada; 2004. Russian.
22. Amirkhanyan AN, Moskvina SV. Laser therapy in dentistry. Moscow-Tver: Triada; 2008. Russian.
23. Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvina SV. Laser therapy in urology. Moscow–Tver: Triada; 2009 132. Russian.
24. Litscher G, Litscher D. A laser watch for simultaneous laser blood irradiation and laser acupuncture at the wrist. *Integr Med Int.* 2016;3:75–81.
25. Liu TCY, Wu DF, Gu ZQ, Wu M. Applications of intranasal low intensity laser therapy in sports medicine. *J Innovation Opt Health Sci.* 2010;3(1):1-16.
26. Erivantseva TN. Low level laser therapy and laser irradiation of blood – patenting in Russia (literature report). *Journal of new medical technologies, eEdition.* 2016;10(4):328-334. DOI: 10.12737/22633. Russian.
27. Moskvina S. Low-level laser therapy (LLLT) in Russia: history of study of biomodulation action (BMA) mechanisms of low-intensity laser irradiation (LILI) and its therapeutic application practice. SPIE Photonics West 2016 BIOS. Conference 9695: Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XI. 2016: 137.
28. Moskvina SV. Low-level laser therapy in Russia: history, science and practice. *J Lasers Med Sci.* 2017; 8(2): 56–65.
29. Davydenko TE. Intravascular laser blood illumination in holistic therapy of the widespread atherosclerosis of elderly and senile age patients [Thesis]. Saint Petersburg; 2006. Russian.
30. Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA. Laser therapy in pediatrics. M.: EKSMO. 2010; 479.

Библиографическая ссылка:

Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерное освечивание крови: основные терапевтические методы (систематический обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-3.pdf> (дата обращения: 12.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15977.

**АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
(обзор литературы)**

С.Г. НЕХАЕВ, Л.В. МЕЛЬНИК

*ФГБОУВО «Тульский Государственный Университет»,
проспект Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: info@tsu.tula.ru*

Аннотация. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острое вирусное заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов с возникновением иммунокомплексного васкулита с полиорганным поражением и развитием опасных для жизни осложнений: инфекционно-токсическим шоком, острой почечной недостаточностью, ДВС-синдромом. Актуальность изучения аспектов патогенеза развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом обуславливается отсутствием тенденции к снижению заболеваемости, сложность ранней этиотропной диагностики, отсутствием эффективных способов ее профилактики. А также, важное значение имеет тот факт, что существует риск развития тяжелых осложнений, из-за отсутствия этиотропного лечения, в последующем ведущие к длительной потере трудоспособности пациентов. На данный момент исследования показывают, что дать объяснение развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом представляется возможность только благодаря косвенным механизмам, таким как особенность вирусного и иммунного фактора, генетическая детерминированная склонность эндотелия хозяина к усиленной десквамации под действием хантавируса. И, несмотря на значительные попытки дать полное объяснение развития механизмов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на сегодняшний день остаются очень много открытых вопросов.

Ключевые слова: патогенез, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эндотелий, метаболический статус, иммунные комплексы

**RELEVANT PATHOGENESIS ASPECTS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
(literature review)**

S.G. NEHAEV, L.V. MELNIC

*State Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Tula State University”,
Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: info@tsu.tula.ru*

Abstract. Hemorrhagic fever with renal syndrome is an acute viral disease characterized by systemic systemic lesion of small vessels with the emergence of immunocomplex vasculitis with multiple organ dysfunctions and the development of life-threatening complications: infectious-toxic shock, acute renal failure, DIC syndrome. The relevance of studying the pathogenesis aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome is predetermined by lack of a tendency to any decrease in the disease incidence, the complexity of early etiotropic diagnosis, as well as by the absence of effective methods to prevent it. The fact that a risk of severe complications exists due to lack of etiotropic treatment, which further results in long-term loss of patients' labor capacity, is also of great importance. The research currently shows that the development of hemorrhagic fever with renal syndrome can be explained only due to indirect mechanisms, such as the specificity of the viral and immune factor, genetically determined propensity of the host's endothelium to intensified desquamation under the influence of the hantavirus. And despite significant attempts to give full explanation to the development of mechanisms of hemorrhagic fever with renal syndrome, a great number of open issues currently remain unsolved.

Key words: pathogenesis, hemorrhagic fever with renal syndrome, endothelium, metabolic status, immune complexes

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу остроуго интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [3].

В мире ежегодно регистрируется около 200 тыс. случаев заболевания ГЛПС, среди которых лидируют скандинавские страны (Швеция, Норвегия, Финляндия), Болгария, Югославия, Чехословакия, Бельгия, Франция. На Дальнем Востоке – КНР, КНДР, Южная Корея. Российская Федерация по распространенности среди всех вышеуказанных стран стоит на втором месте после Китая. В России ГЛПС занимает

ведущее место среди зоонозов и первое – среди природных очаговых болезней человека. Наиболее высокие показатели ежегодной заболеваемости отмечены в Уральском, Приволжском и Центральном федеральных округах. В Приволжском федеральном округе отмечены самые крупные и активные очаги инфекции, которые обеспечивают 80-90% заболеваемости ГЛПС в России. Республика Мордовия является активным природным очагом ГЛПС. Заболеваемость ГЛПС в разные годы составляет от 10 до 40 случаев на 100 тыс. нас.; данный показатель значительно выше, чем в РФ в целом: в 2011 г – в 4,7 раза; в 2012 г. – в 3,4 раза, в 2013 г. – в 3,7 раза, в 2014 г. – в 10 раз, в 2015 г. – в 5,6 раза; в 2016 г. – в 5,1 раза [11].

По данным М.В. Полишук и соавт. [10] Тульская область относится к территориям, неблагополучным по природно-очаговым инфекционным болезням (ПОИБ), в частности, по ГЛПС. С 1981-1997 гг. в области зафиксировано 959 случаев заболеваний ГЛПС. Население в 92% случаев инфицировалось в очагах циркуляции хантавирусов Пуумала, расположенных в широколиственных («засечных» и островных) лесах северо-западной части области. Показатель заболеваемости на наиболее активной очаговой территории в различные годы составил от 2,0 до 32,0 на 100 тыс. населения. Динамика инцидентности в очагах лесного типа обусловлена цикличностью эпизоотического процесса в популяции рыжей полевки. В лесостепной зоне области с 1986 г. регистрируются единичные случаи заболеваний, вызванные хантавирусами Добрава (ДОБ), основным резервуаром которого в регионе является полевая мышь. В эпидсезон 1991-1992 гг. в области зафиксирована высокая активность очагов ДОБ-ГЛПС в юго-восточных районах области с заражением 45 человек, преимущественно в Новомосковском и Куркинском районах (23 и 13 случаев соответственно). Также авторы отмечают, что за период 1993-2013 гг. средняя инцидентность населения Тульской области ГЛПС превышает данный показатель по Российской Федерации в 1,3 раза и характеризуется умеренной тенденцией к росту при стабильном уровне заболеваемости этой инфекцией по стране. В динамике показателя при семилетней периодизации отмечается его нарастание во втором и третьем периодах по сравнению с первым в 1,3 раза. В последние семь лет инцидентность населения ГЛПС в Тульской области превышает таковую по России в 1,6 раза ($P < 0,05$).

Таким образом, высокий уровень распространенности ГЛПС среди населения Российской Федерации демонстрирует важность и актуальность в изучении патогенеза данного заболевания, для дальнейшей перспективы в разработке этиотропного лечения.

Хантавирус (возбудитель ГЛПС) обладает высоким тропизмом к эндотелию. Однако, на данный момент многие аспекты патогенеза ГЛПС остаются мало изученными. В настоящее время отсутствует единая теория объясняющая патогенез ГЛПС. Проведены клинические исследования, направленные на изучение основных механизмов патогенеза ГЛПС [2, 3, 22]. Предполагается, что инфицирование эндотелиальных клеток играет одну из главных ролей в патогенезе ГЛПС. Это предположение утверждали авторы тем, что хантавирусные антигены зачастую обнаруживаются в эндотелиальных клетках при исследовании тканей умерших от ГЛПС. А также, в этих тканях были обнаружены признаки повышения проницаемости микрососудистого эндотелия. Но, механизмы благодаря которым хантавирусы вызывают повышение проницаемости эндотелия, остаются неизвестными, поскольку: 1) в исследованных тканях не было обнаружено признаков повреждения эндотелия, вызванного репликацией хантавируса; 2) хантавирусы не оказывают цитопатического действия *in vitro* и 3) хантавирусная инфекция *in vitro* не оказывает влияния на проницаемость монослоя эндотелиальных клеток. Возможно предположить, что патогенез ГЛПС является многофункциональным и включает изменения в эндотелии, активацию иммунного ответа, цитокинов и хемокинов и т.д. [2, 3, 12, 14].

Е. Геймонен и соавт., используя ДНК чипы, продемонстрировали транскрипционную активность клеточной РНК, которая значительно изменена в эндотелиальных клетках инфицированных хантавирусом. Авторами было показано изменение экспрессии многих генов, включая противовирусные факторы, факторы транскрипции, факторы роста, хемокины, рецепторы, структурные белки, индуцируемые интерфероном гены и специфические киназы. Исследователи старались указать, что активация этих генов возможна только при наличии репликации хантавирусов и не зависит от индукции эндогенного интерферона. Вдобавок, было показано, что инфекция вирусом *PHV* приводила к изменениям в транскрипционной активности 67 генов через 24 часа после инфекции, в то время как уровень транскрипции был изменен только у 3 генов при инфицировании клеток вирусом *HTNV*. Отмечено, что ранняя транскрипционная активация интерферон-зависимых генов является фундаментальным отличием непатогенных хантавирусов, каковым является *PHV* от патогенных, таких как *HTNV* и *NYV*. Кроме того, инфекция вирусом *HTNV* характеризовалась активацией хемокинов, молекул адгезии и факторов регулирующих активацию комплемента, что не было характерно для клеток инфицированных вирусами *PHV* или *NYV* [19]. Группой исследователей С.Л. Клейна на крысиной модели хантавирусной инфекции продемонстрировали активацию интерферон-зависимых белков, хемокинов и цитокинов, подобно тому, что было описано при инфицировании клеток человека *in vitro*. Авторы показали, что у самцов экспрессия белков теплового шока (*hsp70*) была значительно выше по сравнению с самками. Эти данные позволили сделать предположение, что хантавирусная инфекция вызывает отличные реакции в мужском организме по сравнению с женским

и эти различия, возможно, находят отражение в более высокой заболеваемости мужчин по сравнению с женщинами [3, 15].

Важно отметить, что *иммунные комплексы* (ИК) обнаруживаются в сыворотке крови больных ГЛПС еще до выявления специфических антител [20]. Уровни ИК постепенно увеличиваются в течение фебрильной, олигурической и полиурической фаз ГЛПС. Концентрация ИК снижается в фазу реконвалесценции, хотя в некоторых случаях они могут сохраняться на высоком уровне в течение нескольких недель после выздоровления. Остаётся спорным вопрос относительно того, коррелируют ли уровни ИК в сыворотке крови с тяжестью клинических проявлений. Электронная микроскопия биопсийного материала почек, взятого через 3 дня после начала ГЛПС, выявила наличие *C3*-компонента комплемента и депозиты *IgM* по ходу базальных мембран капилляров почечных клубочков. В том же исследовании *C3*-компонент комплемента и депозиты *IgM* были продемонстрированы в интерстициальных тканях почек, взятых при аутопсии в поздние сроки заболевания (9–35 день после появления первых симптомов заболевания). Депозиты ИК на базальных мембранах капилляров наблюдались до 19-го дня болезни, тогда как депозиты в интерстициальных тканях и системе канальцев нефрона регистрировались и на 35-й день от начала заболевания. Морфологические отличительные признаки ИК-опосредованного повреждения тканей больных ГЛПС наиболее выражены в капиллярах мозгового слоя почек и проявляются в виде некроза и преимущественно нейтрофильного клеточного инфильтрата. Было высказано предположение, что некроз, ишемия и кровоизлияния в мозговом слое почек при ГЛПС вызваны воспалительно-клеточной инфильтрацией. Размер ИК отличается в зависимости от фазы заболевания в момент их формирования. Например, фракционный анализ ИК, собранных в фазу реконвалесценции, выявляет низкую молекулярную массу ИК. Однако анализ ИК, собранных на более ранних стадиях, обнаруживает фракции низкой и высокой молекулярной массы. Вариации в размерах ИК, вероятно, обусловлены количественным соотношением антиген/антитело в крови на момент формирования ИК. Например, на ранней стадии инфекции ИК формируются в присутствии больших количеств вируса в крови и относительно низких уровнях антиген-специфичных антител. Во время олигурической фазы и фазы реконвалесценции ИК формируются в условиях низкой концентрации вирусных антигенов в крови в сочетании с высокими уровнями вирус специфичных антител. Размер ИК оказывает влияние на эффективность их удаления из циркуляторного кровотока. Например, купферовские клетки эффективно удаляют из крови растворимые иммунные комплексы большого размера. Напротив, иммунные комплексы малого размера менее эффективно удаляются из крови купферовскими клетками и макрофагами селезенки. Поэтому мелкие ИК, формируемые на ранней стадии ГЛПС, могут циркулировать в крови дольше. Длительная циркуляция ИК может приводить к локальной активации комплемента, цитокинов и хемокинов, увеличению экспрессии молекул адгезии [1-3, 20-22].

Показано, что при ГЛПС задействованы классический и альтернативный пути активации комплемента. Тяжесть заболевания коррелирует со степенью активации комплемента. Увеличение сывороточных уровней активированного *C1*-компонента комплемента обнаруживается при ГЛПС на 5-6-й день заболевания. Кроме того, присутствие активированного *C1* в сыворотке крови совпадает по времени с проявлениями геморрагического синдрома, протеинурией и шоком. Снижение сывороточной концентрации *C3*-компонента комплемента на ранних стадиях ГЛПС коррелирует с длительными геморрагическими проявлениями и ДВС. Было показано, что в течение всех четырёх стадий ГЛПС отсутствуют различия в сывороточной концентрации *C4* компонента комплемента. Напротив, сывороточные концентрации активированных компонентов комплемента, например, *C3a*, *C4a* и *C5a*, существенно увеличиваются на ранних стадиях инфекции. Показано, что ИК, содержащие подклассы антител *IgG1* и *IgG3*, являются мощными активаторами классического пути активации комплемента. Однако, ИК содержащие *IgG1* и *IgG3*, плохо связываются с рецептором комплемента 1 который используется для транспорта удаления ИК из крови. Выраженная экспрессия этого рецептора обнаружена на эритроцитах, поэтому считается, что эти клетки играют важную роль в клиренсе ИК из крови. После адсорбции эритроцитами, ИК доставляются в печень и селезёнку, где они диссоциируются от эритроцитов и захватываются макрофагами или купферовскими клетками. Однако природа ИК сформировавшихся при ГЛПС и характеризующихся высоким содержанием *IgG1* и *IgG3*, может негативно сказываться на их клиренсе и способствовать длительной циркуляции в крови. А это, в свою очередь, может приводить к активации комплемента [4, 7, 16, 23].

Поэтому патологические изменения органов при ГЛПС не являются обусловленными вирусиндуцированным некрозом клеток. Наиболее вероятно, что клеточные изменения развиваются в результате косвенных механизмов, таких как иммунные реакции, ингибирующее или активирующее влияние цитокинов и хемокинов, ИК и активация комплемента [1-3, 5].

Имеются сведения, что патогенез ГЛПС связан с врожденным и приобретенным иммунным ответом, который играет огромную роль в эндотелиальной дисфункции и нарушении коагуляции крови. Характер патогенеза и противовирусная защита зависит от двух видов иммунитета как от клеточного, так и от гуморального. Роль клеточного иммунитета сводится к элиминации инфицированных клеток, что препятствует распространению вируса. Гуморальный иммунный ответ при ГЛПС характеризуются высоки-

ми уровнями антихантавирусных *IgM* появляющихся в сыворотке в начале заболевания. Сывороточные уровни *IgM* достигают своего максимума, как правило, на 7-11-й день после появления клинических симптомов. Антитела класса *IgM* направлены против всех трёх структурных белков хантавирусов, включая нуклеокапсидный белок и 2 гликопротеина. Уровни *IgM*, снижаются в фазу реконвалесценции заболевания, что обычно совпадает с повышением содержания анти-хантавирусных *IgG*. Необходимо иметь в виду, что *PUUV* инфекция, в некоторых случаях, характеризуется отсроченным *IgM* ответом. Следовательно, у этих пациентов отрицательный результат исследования на *IgM* исключает хантавирусную инфекцию только после 6-го дня заболевания [5, 9].

ГЛПС индуцирует ранний *IgG1*-ответ, который усиливается с прогрессированием заболевания. Наблюдалось преобладание антител к гликопротеинам *G1* и *G2* над вирус-специфичными антителами подкласса *IgG1* вырабатываемые против всех структурных белков, по сравнению с титром к *N*-белку. Уровни *IgG2* обычно не изменены при ГЛПС. Вирус-специфичные *IgG3* против *N* и *G1*-белков обычно выявляются в крови пациентов к моменту госпитализации. Они достигают пика во время фазы реконвалесценции и постепенно снижаются, причем угасание титра антител может происходить в течение десятилетий после перенесённой инфекции. Несмотря на активацию разных подклассов *IgG* антител у больных с ГЛПС, корреляция между тяжестью заболевания и уровнями подклассов *IgG* не была обнаружена [7, 13, 19].

Исследования показали, что разные изоформы антител класса *IgG* коррелируют с активацией определенных популяций *CD4+* Т-хелперов и формированием специфических лимфокиновых профилей. *CD4+* Т-хелперы способны индуцировать секрецию антиген-специфичными В-лимфоцитами либо *IgG1* (*TH2*-клетки) или *IgG2a* (*TH1*-клетки) изоформы *IgG*. Поэтому можно сделать вывод, что ранняя активация подклассов *IgG1* и *IgG3* при ГЛПС без существенных изменений уровней подклассов *IgG2* указывает на активацию иммунного ответа *TH2*-типа [19].

Имеется ряд данных, указывающих на то, что нейтрализующие *IgA* способны ингибировать репликацию вирусов путем связывания с вирусами находящимися внутри инфицированных клеток, таким образом нейтрализуя вирус внутриклеточно. Наибольшие уровни анти-*PUUV IgA* выявляются в сыворотке крови в острую фазу и ранний период фазы реконвалесценции и постепенно снижаются с прогрессированием заболевания. Таким образом, антитела класса *IgA*, подобно антителам класса *IgM*, являются маркерами ранней стадии инфекции [3, 13, 19].

Хантавирусные инфекции, в отличие от других вирусных заболеваний, таких как например, грипп, цитомегаловирусная инфекция и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, характеризуются существенным повышением уровня сывороточных *IgE*. Высокие уровни общего и хантавирус-специфичного *IgE* обнаруживаются в сыворотке крови в острую фазу заболевания, после чего они постепенно снижаются. Было замечено, что у пациентов инфицированных *PUUV*, корреляции уровня вирус-специфичного *IgE* с тяжестью заболевания не обнаруживается, в отличие от других вирусных инфекциях [13].

В литературе детально описана высокая степень перекрестной реактивности хантавирусных антигенов, особенно внутри каждой из трёх групп вирусов, резервуарами которых являются грызуны подсемейства *Murinae* (*HTNV*, *SEOV* и *DOBV*), *Arvicolinae* (*PUUV*, *PHV*) и *Sigmodontinae* (*SNV* и *ANDV*-подобные вирус. Хотя перекрестная реактивность обнаруживается среди генетически близких хантавирусных серотипов, наличие реактивности между более отдаленными хантавирусами считается маловероятной. Следует отметить, что основным антигеном определяющим перекрестную реактивность является *N*-белок, тогда как *G1*- и *G2*-белки обладают меньшей перекрестной реактивностью. *N*-белок является превосходной антигенной мишенью для активации иммунного ответа, так как он способен активировать быстрый и сильный иммунный ответ на ранней стадии инфекции. Поэтому определение линейных эпитопных детерминант на этом белке может послужить основой для разработки методов диагностики и исследования патогенеза хантавирусной инфекции. *N*- и *C*-концы хантавирусного *N*-белка демонстрируют существенные различия в распределении антигенных детерминант, распознаваемых В-лимфоцитами. Большое количество исследований посвящено изучению изменений в популяционном составе лейкоцитов крови больных ГЛПС. Например, было показано, что количество циркулирующих моноцитов увеличивалось значительно у хантавирусных больных. Увеличение количества моноцитов коррелировало с тяжестью заболевания и было выше у больных с тяжелой формой болезни. Изменения в популяции лимфоцитов было в основном связано с увеличением числа *T* (*CD3*) лимфоцитов и *B* клеток (*CB190* и *9CB20*). Опять же, эти изменения были более выражены у пациентов с тяжелой формой заболевания в острой фазе. Популяционный анализ лимфоцитов выявил повышение количества ЦТЛ (*CD8*) в то время как количество *T*-хелперов (*CD4*) оставалось неизменным. Эти изменения приводили к снижению *CD4/CD8* соотношения ниже 1,0. Уровень *T*-хелперов и ЦТЛ изменялся в течение заболевания и соотношение *CD4/CD8* увеличивалось становясь выше 1.0 в олигурическую фазу болезни. Увеличение количества *CD8+* ЦТЛ описано в тканях больных с тяжелой формой ГЛПС. Так, например, Т-лимфоциты (главным образом *CD8+*) обнаруживаются в мононуклеарно-клеточных инфильтратах почек при остром течении ГЛПС [16-19].

Также отмечается ведущая роль цитокинов в патогенезе ГЛПС. Считается, что увеличение проницаемости сосудов у больных ГЛПС связано с цитокиновой активацией иммунного ответа. При этом, высказывается мнение, что цитокины совместно с активированными лейкоцитами нарушают целостность эндотелиального монослоя увеличивая проницаемость сосудистой стенки. Активация воспалительных цитокинов, например ФНО- α достигает максимального уровня к 3–5-му дню и остается повышенными в течение 7–10 дней. Кроме того, ФНО- α способен повышать проницаемость эндотелиального барьера, приводя к деполимеризации F-актин и таким образом формирует межклеточных промежутков. Среди других исследованных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ и ГМ-КСФ) в крови госпитализированных пациентов с ГЛПС были повышены только концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10. Эти данные подтверждают факт регуляторного влияния ИЛ-6 и ИЛ-10 на ФНО- α . Например, ФНО- α и ИЛ-10 образуют авторегуляторную петлю, в которой ФНО- α индуцирует продукцию ИЛ-10, в то время как ИЛ-10 выступает ингибитором продукции ФНО- α . ФНО- α и ИЛ-6 имеют много схожего в физиологических процессах запускаемых при повышении продукции этих цитокинов; известно, что эти цитокины имеют синергичный эффект. Равным образом, было обнаружено, что повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке больных ГЛПС коррелирует с вероятностью смертельного исхода. Увеличение продукции ИЛ-10 зачастую происходит одновременно с повышением сывороточной концентрации ФНО- α . Поэтому было высказано предположение, что ГЛПС характеризуется одновременной активацией *TH1* и *TH2* типов иммунного ответа. Однако активация *TH1* иммунитета коррелирует с тяжестью заболевания. *TH1* тип иммунного ответа характеризуется повышенной сывороточной концентрацией цитокинов ИФН- γ и ИЛ-12 которые способствуют активации ЦТЛ [5, 15].

А.А. Байгильдина в работе: «Особенности метаболизма и структурно-функционального состояния эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом» впервые продемонстрировала биохимическую картину сдвигов метаболизма сосудистой интимы при ГЛПС. Автор показала патогенетическую значимость веществ эндотелиального происхождения – оксида азота (*NO*), эндотелина-1 (*ЭТ-1*), ангиотензина II (*АТ II*), фактора некроза опухоли α (*ФНО α*), интерлейкина (*ИЛ*)-1 β – в общей системе метаболической перестройки интимы сосудов при ГЛПС различной степени тяжести. Выявлено коррелирующее со степенью тяжести ГЛПС снижение уровня *ЭТ-1*, увеличение концентрации стабильных метаболитов *NO*, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (*АПФ*). Установлена ведущая патогенетическая роль *АПФ* в поддержании системного тонуса сосудов у больных ГЛПС различной степени тяжести. На основании исследования концентрации молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (*VCAM-1*) в крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести течения болезни. Изучение характера ассоциации между уровнями этой адгезивной молекулы и регуляторов ее синтеза установило, что при среднетяжелой и тяжелой неосложненной формах болезни происходит провоспалительная перестройка метаболической активности сосудистой интимы, сохраняющаяся вплоть до периода клинического выздоровления и выявлена низкая активность этого процесса при тяжелом осложненном течении заболевания. Дано биохимическое обоснование слабовыраженной инфильтрации макрофагами периваскулярного пространства при тяжелом осложненном течении ГЛПС, как результата снижения продукции эндотелиальными клетками (*ЭК*) молекул *VCAM-1* в период разгара болезни. Выявлено коррелирующее со степенью тяжести ГЛПС снижение концентрации *VE*-кадгерина (*vascular endothelial cadherin*, кадгерин сосудистого эндотелия) от начального периода болезни к периоду восстановления диуреза, наиболее выраженное при тяжелом ее течении. Показано сохранение при всех формах тяжести ГЛПС баланса в продукции кадгерина и *VCAM-1* в системе обеспечения трансэндотелиальной миграции моноцитов. Охарактеризована роль сосудистого эндотелиального фактора роста (*СЭФР*) и *VCAM-1* в торможении продукции *VE*-кадгерина в динамике заболевания различной степени тяжести. Показано, что низкая активность фибринолитических процессов в динамике ГЛПС различной степени тяжести обусловлена торможением продукции тканевого активатора плазминогена (*ТАП*) и ингибитора активаторов плазминогена 1 типа (*ИАП-1*) вследствие снятия активирующего воздействия на их продукцию индукторов синтеза – *ФНО α* и *ИЛ-1 β* . На основе определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (*ЦЭК*) в периферической крови больных ГЛПС установлена прямая зависимость между тяжестью течения болезни и степенью выраженности деэндотелизации сосудов. Выявлено, что одной из причин суживания *ЭК* является уменьшение степени связности между ними и подлежащими слоями вследствие снижения продукции *VE*-кадгерина. Показана низкая активность процессов репаративного ангиогенеза на всем протяжении болезни как результата отсутствия стимулирующего влияния на синтез *СЭФР* со стороны проангиогенных эффекторов и торможения его продукции комплексом антиангиогенных факторов [2, 3, 6, 15, 17].

Впервые у больных ГЛПС проведен анализ полиморфных локусов генов сосудистой системы – локусов *rs5370* гена *ЭТ-1* (*ET 1*G5665T*), *rs5186* гена рецептора *АТ II* типа 1 (*ATRII*A1166C*), *rs1799768* гена *ИАП-1* (*PAI- 1*4G(-675)5G*) и *rs1049970* гена *VE*-кадгерина (*VE-cadherin*T1706C*) и изучена ассоциация вариантов генетического полиморфизма с тяжестью течения ГЛПС. Выявлена ассоциация носительства минорного генотипа **T/*T* (миссенс-мутации *c.1550T>C*) гена *VE*-кадгерина с риском

развития заболевания в тяжелой форме. Показана патогенетическая связь между степенью выраженности эндотелизации сосудов, генетической детерминированной склонностью к усиленной десквамации ЭК и депрессией продукции компонентов системы фибринолиза в развитии *синдрома диссеминированного свертывания крови* (ДВС-синдрома) при тяжелом течении ГЛПС [3, 23].

Выводы. Проводя обзор научной литературы по актуальным вопросам патогенеза ГЛПС можно отметить следующее:

1. Патогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом представляет огромные трудности и до сих пор существуют преграды, не дающие возможность объяснить заболевание в одном факторе.
2. На данный момент исследования показывают, что дать объяснение развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом представляется возможность только благодаря изучению косвенных механизмов, таких как особенность вирусного и иммунного фактора, генетическая детерминированная склонность эндотелия хозяина к усиленной десквамации под действием хантавируса.
3. Предполагается, что инфицирование эндотелиальных клеток играет одну из главных ролей в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом.
4. Исследователи также попытались дать объяснения, изменений метаболического статуса эндотелиоцитов во время геморрагической лихорадки с почечным синдромом, заключающихся в сдвиге продукции соединений – таких как снижение уровня эндотелина-1, увеличение концентрации *NO*, повышение активности АПФ, высокая активность плазматического ренина, увеличение концентрации *VCAM-1*, повышение продукции индукторов (интерлейкины-1 β и -4, ФНО α , ангиотензин II), способствующие реализации вазомоторной, адгезивной, гемостатической и ангиогенной функции сосудистой интимы, определяющие в свою очередь тяжесть клинического течения заболевания.
5. Несмотря на попытки дать полное объяснение развития механизмов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, на сегодняшний день остаются очень много открытых вопросов, связанных с патогенезом, которые в свою очередь, выливаются в отсутствие этиотропного лечения, тяжелое осложнение заболевания и длительной потери трудоспособности пациентов.

Литература

1. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль ангиогенеза // Медицинская иммунология. 2003. Т. 6, №5/6. С. 493–506.
2. Байгильдина А.А. Вазомодулирующая функция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 3. С. 421–422.
3. Вагапова В.Ш., Байгильдина А.А. Структурно-метаболические изменения эндотелия при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 4. С. 62–64.
4. Валишин Д.А., Рабинович В.И., Мурзабаева Р.Т. Иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа: изд. отдел филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген», 2006. С. 58–64.
5. Валишин Д.А., Венгеров Ю.Я. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 835–843.
6. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Российский кардиологический журнал. 2010. №2. С. 84–92.
7. Галиева А.Т., Кулагина И.Г. Оксид азота в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Биохимия: от исследования молекулярных механизмов до внедрения в клиническую практику: материалы межрегиональной конференции биохимиков Урала, Западной Сибири и Поволжья / Под ред. Твердохлиба В.П. Оренбург: ИПК «Южный Урал», 2003. С. 424–428.
8. Дмитриев А.С., Абдулова Г.Р., Валишин Д.А. Динамика концентрации растворимого тромбомодулина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. №16. С. 118–122.
9. Евсеев А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование. Хабаровск: Омега-Пресс, 2010. С. 293.
10. Полищук М.В., Данилина Л.Н., Болдырева В.В., Здольник Т.Д. Характеристика заболеваемости населения Тульской области природно-очаговыми инфекционными болезнями // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. вып. 4. С. 41–44.
11. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты // Вестник Мордовского Университета. 2017. Т. 27(3). С. 315–329.

12. Aird W.C. Endothelium as an organ system // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32 (Suppl 5). P. 271–279.
13. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. I. Structure, function, and mechanisms // *Circ. Res.* 2007. Vol. 100(2). P. 158–173.
14. Aird W.C. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29 (Suppl 7). P. 28–34.
15. Akaike T., Maeda H. Nitric oxide and virus infection // *Immunology.* 2000. Vol. 101(3). P. 300–308.
16. Akhmatova N.K., Yusupova R.S., Khaiboullina S.F., Sibiryak S.V. Lymphocyte apoptosis during hemorrhagic fever with renal syndrome // *Rus. J. Immunol.* 2003. Vol. 8(3). P. 37–46.
17. Bakir M., Bakir S., Sari I. Evaluation of the relationship between serum levels of VEGF and sVEGFR1 with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever // *J. Med. Virol.* 2013. Vol. 85(10). P. 1794–1801.
18. Basu A., Chaturvedi U.C. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2008. Vol. 53(3). P. 287–299.
19. Chen R.F., Wang L., Cheng J.T. Combination of CTLA-4 and TGFbeta1 gene polymorphisms associated with dengue hemorrhagic fever and virus load in a dengue-2 outbreak // *Clin. Immunol.* 2009. Vol. 131(3). P. 404–409.
20. Gavrilovskaia I.N., Brown E.J., Ginsberg M.H., Mackow E.R. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta integrins // *J Virol.* 1999. Vol.73, №5. P. 3951–3959.
21. Gavrilovskaya I.N., Gorbunova E.E., Mackow E.R. Pathogenic Hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cell // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. P. 4832–4839.
22. Gavrilovskaya I. N., Gorbunova E. E., Mackow N.A., Mackow E.R.. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1- phosphate inhibit hantavirus-directed permeability // *J. Virol.* 2008. Vol. 82, P. 5797–5806.
23. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016. Vol. 6 (1). P. 1–11

References

1. Amchislavskiy EI, Sokolov DI, Starikova EA, Freydlin I.S. Tsitokinovyy kontrol' an-giogeneza [Cytokine control EN-giogeneza]. *Meditinskaya immunologiya.* 2003;6(5/6):493-506. Russian.
2. Baygil'dina AA. Vazomoduliruyushchaya funktsiya endoteliya pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom [Vasomotorная endothelial function in hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012;93(3):421-2. Russian.
3. Vagapova VS, Baygil'dina AA. Strukturno-metabolicheskie izmeneniya endoteliya pri oslozhnennom techenii gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom. [Structural and metabolic changes in the endothelium in a complicated course of hemorrhagic fever with renal syndrome] *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012;7(4):62-4. Russian.
4. Valishin DA, Rabinovich VI, Murzabaeva RT. Immunologicheskie i patomorfologicheskie aspekty patogeneza gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom [the Immunological and pathological aspects of pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom: istoriya izucheniya i sovremennoe sostoyanie epidemiologii, patogeneza, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Ufa: izd. otdel filiala «Immunopreparat» FGUP «NPO Mikrogen»; 2006. Russian.
5. Valishin DA, Vengerov YY. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom // *Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo [Hemorrhagic fever with renal syndrome].* Pod red. Yushchuka ND, Vengerova YY. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian.
6. Vorob'eva EN, Shumakher GI, Khoreva MA, Osipova IV. Disfunktsiya endoteliya – klyuchevoe zveno v patogeneze ateroskleroza [endothelial Dysfunction – a key factor in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2010;2:84-92. Russian.
7. Galieva AT, Kulagina IG. Oksid azota v patogeneze gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom. [nitric Oxide in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome] *Biokhimiya: ot issledovaniya molekulyarnykh mekhanizmov do vnedreniya v klinicheskuyu praktiku: materialy mezhhregional'noy konferentsii biokhimikov Urala, Zapadnoy Sibiri i Povolzh'ya.* Pod red. Tverdokhliba VP. Orenburg: IPK «Yuzhnyy Ural»; 2003. Russian.
8. Dmitriev AS, Abdulova GR, Valishin DA. Dinamika kontsentratsii rastvorimogo trombomodulina u bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom [the Dynamics of concentration of soluble thrombomodulin in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii.* 2010;16:118-22. Russian.

9. Evseev AN. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Pato- i morfogenez, makro- i mikroskopicheskoe issledovanie [Hemorrhagic fever with renal syndrome]. Khabarovsk: Omega-Press; 2010. Russian.
10. Polishchuk MV, Danilina LN, Boldyreva VV, Zdol'nik TD. Kharakteristika zabolevaemosti nasele-niya Tul'skoy oblasti prirodno-ochagovymi infektsionnymi boleznyami [Characteristics of the incidence of natu-ral focal infectious diseases in the population of the Tula region]. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2015;4:41-4. Russian.
11. Pavelkina VF, Uskova YG. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom: kliniko-patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty [Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical-pathogenetic and therapeutic aspects]. Vestnik Mordovskogo Universiteta. 2017;27(3):315-29. Russian.
12. Aird WC. Endothelium as an organ system. Crit. Care Med. 2004;32 (5):271-9.
13. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. I. Structure, function, and mechanisms. Circ. Res. 2007;100(2):158-73.
14. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. Crit. Care Med. 2001;29 (7):28-34.
15. Akaike T, Maeda H. Nitric oxide and virus infection. Immunology. 2000;101(3):300-8.
16. Akhmatova NK, Yusupova RS, Khaiboullina SF, Sibiryak SV. Lymphocyte apoptosis during hemorr-hagic fever with renal syndrome. Rus. J. Immunol. 2003;8(3):37-46.
17. Bakir M, Bakir S, Sari I. Evaluation of the relationship between serum levels of VEGF and sVEGFR1 with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J. Med. Virol. 2013;85(10):1794-801.
18. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008;53(3):287-99.
19. Chen RF, Wang L, Cheng JT. Combination of CTLA-4 and TGFbeta1 gene polymorphisms asso-ciated with dengue hemorrhagic fever and virus load in a dengue-2 outbreak. Clin. Immunol. 2009;131(3):404-9.
20. Gavrilovskaia IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta integrins. J Virol. 1999;73(5):3951-9.
21. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow ER. Pathogenic Hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cell. J. Virol. 2010;84:4832-9.
22. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow NA, Mackow ER.. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1- phosphate inhibit hantavirus-directed permeability. J. Virol. 2008;82:5797-806.
23. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogene-sis and Clinical Picture. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016;6 (1):1-11

Библиографическая ссылка:

Нехаев С.Г., Мельник Л.В. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литера-туры) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-4.pdf> (дата обращения: 13.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15980.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ
(обзор литературы)

З.С. АХИЛЬГОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, пр. Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Преждевременные роды являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на достижения в акушерской помощи, частота преждевременного рождения не снижается, а основные причины до сих пор не совсем ясны. Все это указывает на необходимость всестороннего изучения этой проблемы, поиска новых подходов к прогнозированию. Широко распространена гипотеза, связывающая инфекцию и воспаление со спонтанными преждевременными родами. Недостаточная изученность инфекционных аспектов патофизиологии ограничивает внедрение действенных способов их профилактики, прогнозирования и диагностики. После публикаций о возможной связи между пародонтитом и преждевременными родами, было проведено множество исследований, посвященных данной теме. В этой статье представлен краткий обзор исследований пародонтита как потенциального фактора риска преждевременных родов. Изучение связи между пародонтитом матери и неблагоприятными исходами беременности важна, учитывая, что значительная доля неблагоприятных исходов беременности возникает из-за отсутствия установленных факторов риска; неблагоприятные исходы беременности приводят к значительным затратам системы здравоохранения. Обзор доступных эпидемиологических исследований указывает на то, что пародонтит связан с неблагоприятными исходами беременности независимо от известных факторов. Однако сила этой связи зависит от дизайна и методологии, поэтому необходимы дополнительные исследования, которые позволят продолжить изучение этой взаимосвязи.

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношенные новорожденные, пародонтит, инфекция.

PERIODONTITIS DISEASES AND PREMATURE PARTURITION
(literature review)

Z.S. AKHILGOVA

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. Premature parturition is the main cause of neonatal morbidity and mortality. Despite the achievements in obstetric care, the frequency of premature parturition does not decrease, and the main causes are still not entirely clear. This indicates the need for a comprehensive study of this problem, the search for new approaches to forecasting. The hypothesis of a connection between infection and inflammation with spontaneous premature parturition is widespread. Insufficient knowledge of infectious aspects of pathophysiology limits the introduction of effective methods for their prevention, prognosis and diagnosis. Publications about a possible relationship between periodontitis and premature parturition have been the occasion for a variety of studies on this topic. This article presents a brief overview of the studies of periodontitis as a potential risk factor for premature delivery. The study of the connection between the periodontitis of the mother and the unfavorable outcomes of pregnancy is important, because a significant proportion of unfavorable outcomes of pregnancy is due to the absence of identified risk factors. Unfavorable outcomes of pregnancy lead to significant costs of the health care system. A review of available epidemiological studies indicates that periodontitis is associated with adverse pregnancy outcomes regardless of known factors. However, the strength of this connection depends on the design and methodology, so additional research is needed that will allow further study of this relationship.

Key words: premature parturition, premature newborns, periodontitis, infection.

Преждевременные роды (ПР) являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем во всем мире и в значительной мере определяют перинатальную заболеваемость и смертность [7]. По оценкам, приблизительно один миллион детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с ПР [33].

Общие причины ПР включают многоплодную беременность, инфекции и такие хронические состояния, как диабет и высокое кровяное давление. Оказывают воздействие также и генетические факторы [4]. В Тульской области основными причинами ПР являются спонтанное начало родовой деятельности, преждевременный разрыв плодных оболочек и ПР на фоне тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и дородовое кровотечение [5, 8, 9]. Такие факторы, как курение, алкоголь или прием лекарств во время беременности, низкий социально-экономический статус, возраст матери, увеличивают риск преждевременного рождения и рождения детей с низким весом [14].

Широко распространена гипотеза, связывающая инфекцию и воспаление со спонтанными ПР [50].

На сегодняшний день представлены доказательства влияния микробной инвазии амниотической полости, оксидантного стресса и клеточного апоптоза на повышение активности в околоплодных водах *матриксных металлопротеиназ* (ММП). Кроме участия в деградации плодных оболочек и их преждевременном разрыве, ММП расщепляют коллаген и эластин во внеклеточном матриксе цервикального канала, способствуя его расширению [6].

Микроорганизмы, наиболее широко связанные с возникновением ПР, имеют два пути распространения: 1) посредством репродуктивной и/или мочеполовой систем; 2) гематогенным путем [50].

В некоторых исследованиях сообщается о внутриутробных инфекциях, вызванных микробными видами, которые обычно не присутствуют в урогенитальном тракте [50].

В 1996 году в проспективном когортном исследовании 1020 беременных женщин, оценивающим влияние здоровья ротовой полости на исходы беременности, наблюдался повышенный риск развития ПР у здоровых женщин с пародонтитом средней и тяжелой степени [40]. Так возникла гипотеза о том, что заболевание пародонта является фактором риска для ПР.

Действительно, гормональные изменения у женщин увеличивают вероятность заболевания пародонта. Женщины могут испытывать воспаление десен перед менструацией и во время овуляции из-за высокого уровня прогестерона, который блокирует восстановление коллагеновых волокон и вызывает расширение кровеносных сосудов [39]. Что касается пародонтального здоровья, беременные женщины более подвержены пародонтиту, гингивиту и гиперплазии десен. Существует мнение, что пародонтальные заболевания во время беременности связаны с повышенной секрецией эстрогена [38]. Эти воспалительные изменения исчезают в течение нескольких месяцев после родов, не вызывая постоянных повреждений тканей пародонта [39].

Причинами развития патологического процесса в пародонте могут быть различные факторы как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Действие патогенных факторов проявляется в том случае, если они по силе превосходят защитно-приспособительные возможности тканей пародонта на фоне сниженной реактивности организма [1, 3, 12, 13].

Микробная бляшка (зубной налет) является прямой причиной хронических воспалительных процессов в пародонте. Важнейшим этиологическим фактором в развитии заболеваний пародонта являются пародонтопатогенные бактерии. К их представителям, по рекомендации ВОЗ, относят такие виды, которые, наряду с преимущественно анаэробным типом дыхания, отличаются высокими адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами. Доминирующими, с точки зрения вирулентности, среди бактериоподобных видов, связанных с периодонтитом, являются главным образом грамотрицательные анаэробные бактерии, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Filifactor alocis*, несколько видов *Prevotella*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* и некоторые другие [25].

Микроорганизмы бляшки выделяют разнообразные ферменты (гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, протеазы, глюкоксидазу, коллагеназу), которые имеют выраженную протеолитическую активность. Эти ферменты способствуют развитию микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта, вызывают деполимеризацию гликозаминогликанов, белков, в первую очередь, коллагена [2, 10, 17].

Изменения в пародонте часто возникают на фоне общесоматической патологии, что связано с нарушениями метаболизма, гемодинамики, иммунной защиты, нейрорегуляторными нарушениями и сдвигами микробиоценоза полости рта [11, 15, 16].

Пародонтальные микроорганизмы могут действовать как патогены не только в полости рта, но и в других областях тела. Это связано со следующими характеристиками бактерий:

- способность быстро колонизировать;
- способность избегать защитных механизмов хозяина;
- способность производить вещества, которые непосредственно способствуют разрушению ткани [44].

Обращает на себя внимание, что пародонтальные патогены могут достигать плаценты и попадать в амниотическую жидкость, тем самым запуская каскад воспалительных сигнальных процессов [20].

Porphyromonas gingivalis была обнаружена в тканях плаценты человека [29]. В одном из исследований сообщалось, что данные микроорганизмы были обнаружены только у женщин, у которых были преждевременные роды, но не в основной группе [49]. Таким образом, наличие *Porphyromonas gingivalis* в плаценте может быть связано с ПР [24, 51].

По данным исследования, проведенном *Gonzales-Marin et al.* (2013), *Fusobacterium nucleatum*, не обнаруженная во влагалищном отделяемом, была обнаружена в желудочных аспиратах новорожденных и в пробах слизистой оболочки ротовой полости у матерей с ПР, что может указывать на то, что *Fusobacterium Nucleatum* орального происхождения может относиться к факторам развития ПР [28]. *Bohrer et al.* (2012) сообщали об остром хориоамнионите, вызванном *Fusobacterium nucleatum*, который привел к сепсису матери [21]. *Cassini et al.* (2013) в своем исследовании пришли к выводу, что наличие пародонтального патогена *Treponema denticola* во влагалище, независимо от уровня, повышает риск ПР [22].

Уровни *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens* и *Capnocytophaga spp.* были значительно выше у женщин с преждевременными родами по сравнению с женщинами, у которых роды прошли в срок [18, 24].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что пародонтальные бактерии могут присутствовать в плаценте. При этом степень обсемененности некоторых пародонтальных возбудителей в плаценте зависит от состояния пародонта матери [10].

Потеря пародонтального прикрепления, как одна из степеней развития пародонтита, повышает уровень цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови у беременных [34-36], что может стимулировать родовую деятельность путем выработки плацентой простагландина E_2 [23]. Повышенный уровень ИЛ-6 и простагландина E_2 ассоциирован с ПР [27, 32, 43, 45, 47]. Более того, полиморфизм генов провоспалительных цитокинов, упомянутых выше, может быть связан с ПР [19, 37]. Согласно данным систематического обзора 2013 года, существует связь между уровнями воспалительного медиатора кревикулярной жидкости десны и неблагоприятными исходами беременности [46]. У пациентов с тяжелым пародонтитом локально продуцируемые провоспалительные медиаторы, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , могут проникать в системный кровоток и индуцировать острую фазу воспалительной реакции в печени, которая характеризуется повышенным уровнем *C-реактивного белка* (СРБ) [26, 48]. Установлено, что уровень СРБ в сыворотке повышен у пациентов с пародонтитом [42]. Повышенный уровень СРБ может повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных осложнений и преждевременных родов. Таким образом, повышенные концентрации сывороточных ИЛ-1 β , β -глюкуронидазы и ассоциированных с ФНО- α слюнных медиаторов подтверждают, что заболевание пародонта может быть одним из факторов, вызывающих системный воспалительный ответ [31].

В последние два десятилетия многочисленные эпидемиологические исследования были посвящены изучению связи между заболеваниями пародонта и ПР. К сожалению, несмотря на публикации девяти систематических обзоров, не было достигнуто консенсуса относительно данного вопроса. Это объясняется главным образом различиями в оценках популяций и в определении пародонтита во всех исследованиях [30].

В большинстве исследований была использована частичная или полная оценка здоровья ротовой полости для определения пародонтального статуса, тем не менее, само определение пародонтита существенно варьировалось во всех исследованиях. *Manau et al.* (2008) в своем обзоре отметили, что расхождение в определениях влияет на наблюдаемую взаимосвязь между пародонтитом матери и исходами беременности. Эти исследователи продемонстрировали, что широко используемые определения пародонтита *López et al.* (2002) привели к значительным позитивным связям между пародонтитом матери и неблагоприятными исходами беременности у изучаемых популяций. Напротив, анализ данных из одних и тех же групп населения с использованием средних глубин зондирования и других переменных часто приводил к несущественным взаимосвязям. Анализ результатов многочисленных исследований подчеркивает необходимость использования четких критериев и условий для определения пародонтальной патологии при изучении этих ассоциаций. Это особенно важно, поскольку в настоящее время неясно, являются ли переменные, отражающие общую восприимчивость к пародонтиту или переменные, отражающие текущее воспаление (например, гингивит, кровотечение при зондировании) теми идеальными критериями для описания пародонтального состояния [41].

Изучение связи между пародонтитом матери и неблагоприятными исходами беременности важна, учитывая, что значительная доля неблагоприятных исходов беременности возникает из-за отсутствия установленных факторов риска; неблагоприятные исходы беременности приводят к значительным затратам системы здравоохранения [30].

Обзор доступных эпидемиологических исследований указывает на то, что пародонтит связан с неблагоприятными исходами беременности независимо от известных факторов. Однако сила этой связи зависит от дизайна и методологии, поэтому необходимы дополнительные исследования, которые позволят продолжить изучение этой взаимосвязи.

Литература

1. Астахова М.И., Шайдуллина Х.М., Кильдияров Ф.Х., Пупыкина К.А. Изучение состояния зубов и тканей пародонта у больных с мочекаменной болезнью // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2013. №1. Публикация 2-88. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/3797.pdf> (Дата обращения 28.08.2013).
2. Булкина Н.В., Бриль Г.Е., Постнов Д.Э., Поделинская В.Т. Количественная характеристика кристаллографической картины ротовой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2013. №1. Публикация 2-197. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4058.pdf> (Дата обращения 02.12.2013).

3. Беленова И.А., Кобзева Г.Б. Возможности применения LED-технологий для лечения и профилактики хронического пародонтита на стоматологическом приеме // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-134. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5055.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).
4. ВОЗ. Преждевременные роды [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/ru> (дата обращения 10.12.2017).
5. Волков В.Г., Заикина Ф.Я., Култыгина С.В. Современные подходы к прогнозированию возникновения преждевременных родов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 112–113.
6. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Мезенцева Е.А., Феклюнина Е.С., Асташкина М.В. Прогноз преждевременных родов у беременных женщин с внутриматочной инфекцией // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. С. 66–74.
7. Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А., Богаева И.И. Эпидемиология, этиология и патогенез поздних преждевременных родов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. Т. 9, № 1. С. 68–76.
8. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 103–107.
9. Мартыненко П.Г., Волков В.Г., Заикина Ф.Я., Кузьмина И.В., Логинова Т.А. Новые аспекты профилактики преждевременных родов среди пациенток, имеющих симптомы угрозы прерывания беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 151–153.
10. Михальченко В.Ф., Патрушева М.С., Яковлев А.Т. Роль сочетанного определения цитокинового профиля и активности ферментов десневой жидкости в диагностике пародонтита легкой степени тяжести // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 124–125.
11. Ипполитов Ю.А., Коровкин В.В., Коровкина А.Н. Оценка поведения нелинейной динамической системы микроциркуляторного русла тканей пародонта в фазовом пространстве при диагностике методом лазерной доплеровской флоуметрии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5180.pdf> (дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11908.
12. Ипполитов Ю.А., Лунина Н.А., Великая О.В., Кунин В.А. Факторы риска развития хронического генерализованного пародонтита у больных с инфильтративным туберкулёзом лёгких // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-19.pdf> (дата обращения: 15.09.2016). DOI: 12737/21552.
13. Сорокина М.А. Выявление жизнеспособности слизистой оболочки десны и ее роль в диагностике и лечении заболеваний пародонта // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 2. С. 219–221.
14. Триголос Н.Н., Михальченко В.Ф., Гавриков Л.К., Ергиева С.И. Риск преждевременных родов и низкого веса плода на фоне заболеваний пародонта и верхушечного периодонтита // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. № 1. С. 32–34.
15. Шилов А.М., Агасаров Л.Г., Петрухина Н.Б., Зорина О.А. Корреляционные взаимосвязи тяжести пародонтита и углеводно – липидного спектров крови на ранних этапах метаболического синдрома // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 6-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5083.pdf> (дата обращения: 30.03.2015).
16. Широков В.Ю., Данилов А.С. Половой диморфизм изменения концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови при хроническом генерализованном пародонтите на фоне терапии с использованием КВЧ-волн // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 3. С. 80–83.
17. Широков В.Ю., Жданова О.Ю., Говорунова Т.В. Изменения адгезивных свойств эндотелия сосудистой стенки у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести в динамике лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 4. С. 79–83.
18. Andonova I., Piev V., Zivkovic N., Susic E. Can oral anaerobic bacteria cause adverse pregnancy outcomes? // Pril Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki. 2015. V. 36, № 1. P. 137–143.
19. Annells M.F., Hart P.H., Mullighan C.G., Heatley S.L. Interleukins-1, -4, -6, -10, tumor necrosis factor, transforming growth factor-beta, FAS, and mannose-binding protein C gene polymorphisms in Australian women: risk of preterm birth // Am J Obstet Gynecol. 2004. V. 191, № 6. P. 2056-2067.
20. Blanc V., O'Valle F., Pozo E., Puertas A. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients // Oral Diseases. 2015. V.21, № 7. P. 905–912.
21. Bohrer J.C., Kamemoto L.E., Almeida P.G., Ogasawara K.K. Acute chorioamnionitis at term caused by the oral pathogen *Fusobacterium nucleatum* // Hawaii J Med Public Health. 2012. V. 71, № 10. P. 280–281.
22. Cassini M.A., Pilloni A., Condo S.G., Vitali L.A. Periodontal bacteria in the genital tract: are they related to adverse pregnancy outcome? // Int J Immunopathol Pharmacol. 2013. V. 26, № 4. P. 931–939.
23. Cetin I., Pileri P., Villa A., Calabrese S. Pathogenic mechanisms linking periodontal diseases with adverse pregnancy outcomes // Reprod Sci. 2012. V. 19, № 6. P. 633–641.

24. Chen Z.B., He L., Kang J., Huang Z. Relationship between the preterm low birth weight infant and the periodontal pathogen bacteria in maternal saliva // *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2012. V. 44, № 1. P. 29-33.
25. Cobb C.M., Kelly P.J., Williams K.B., Babbar S., Angolkar M. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes // *International Journal of Women's Health*. 2016. V. 9. P. 551–559.
26. Genco R.J., Van Dyke T.E. Prevention: reducing the risk of CVD in patients with periodontitis // *Nat Rev Cardiol*. 2010. V. 7, № 9. P. 479–480.
27. Goepfert A.R., Goldenberg R.L., Andrews W.W., Hauth J.C. The preterm prediction study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth // *Am J Obstet Gynecol*. 2001. V. 184, № 3. P. 483–488.
28. Gonzales-Marin C., Spratt D.A., Allaker R.P. Maternal oral origin of *Fusobacterium nucleatum* in adverse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region // *J Med Microbiol*. 2013. V. 62, №1. P. 133–144.
29. Hasegawa-Nakamura K., Tateishi F., Nakamura T., Nakajima Y. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis* // *J Periodontol Res*. 2011. V.46, №4. P. 497–504.
30. Ide M., Papapanou P.N. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review // *J Clin Periodontol*. 2013. V. 40, № 14. P. 181–194.
31. Jiang H., Zhang Y., Xiong X., Harville E.W. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease // *BMC Oral Health*. 2016. V. 16. P. 131.
32. Jun J.K., Yoon B.H., Romero R., Kim M. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes // *Am J Obstet Gynecol*. 2000. V. 183, № 4. P. 868–873.
33. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals // *Lancet*. 2016. V. 388. P. 3027.
34. Lyon D., Cheng C.Y., Howland L., Rattican D. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part I – associations with preterm birth // *Biol Res Nurs*. 2010. V. 11, № 4. P. 371–376.
35. Malaeb S., Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn // *J Child Neurol*. 2009. V. 24, № 9. P. 1119–1126.
36. Mesa F., Pozo E., O'Valle F., Puertas A. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight // *Clin Oral Investig*. 2016. V. 20, № 4. P. 669–674.
37. Moura E., Mattar R., de Souza E., Torloni M.R. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth // *J Reprod Immunol*. 2009. V. 80, № 1-2. P. 115–121.
38. Najeeb S., Zafar M.S., Khurshid Z., Zohaib S., Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update // *Nutrients*. 2016. V.8, №9. P. 530.
39. Nazir M.A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention // *International Journal of Health Sciences*. 2017. V.11, № 2. P. 72–80.
40. Offenbacher S., Katz V., Fertik G., Collins J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight // *J Periodontol*. 1996. V. 67, №10. P. 1103–1113.
41. Papapanou P.N. Systemic effects of periodontitis: Lessons learned from research on atherosclerotic vascular disease and adverse pregnancy outcomes // *International dental journal*. 2015. V. 65, № 6. P. 283–291.
42. Patil V.A., Desai M.H. Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein levels in patients with gingivitis and chronic periodontitis: a clinicobiochemical study // *J Contemp Dent Pract*. 2013. V. 14, № 2. P. 233–237.
43. Perunovic N.D., Rakic M.M., Nikolic L.I., Jankovic L.M. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: a cross-sectional study // *J Periodontol*. 2016. № 87. P. 248–256.
44. Ren H., Du M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth // *Front Immunol*. 2017. V.8, № 2. P. 139.
45. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P., Gotsch F. The preterm parturition syndrome // *BJOG*. 2006. V. 113, Suppl. 3. P. 17–42.
46. Stadelmann P., Alessandri R., Eick S., Salvi G.E. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review // *Clin Oral Investig*. 2013. V. 17, № 6. P. 1453–1463.
47. Tanaka Y., Narahara H., Takai N., Yoshimatsu J. Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. 1998. V. 179, № 3, Pt. 1. P. 644–649.
48. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials // *J Clin Periodontol*. 2009. V. 36, № 10. P. 15–19.
49. Vanterpool S.F., Been J.V., Houben M.L., Nikkels P.G. *Porphyromonas gingivalis* within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome // *PLoS One*. 2016. V.11, №1. P. 72–80.

50. Vinturache A.E., Gyamfi-Bannerman C., Hwang J., Mysorekar I.U. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016. V. 21, № 2. P. 94–99.

51. Ye C., Katagiri S., Miyasaka N., Bharti P. The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth // *Arch Gynecol Obstet*. 2013. V. 288, № 1. P. 65–72.

References

1. Astakhova MI, Shaydullina KhM, Kil'diyarov FK, Pupykina KA. Izuchenie sostoyaniya zu-bov i tkaney parodonta u bol'nykh s mochekamennoy bolezn'yu [the study of the state of the storage-CWA and periodontal tissues in patients with urolithiasis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal*. 2013 [cited 2013 Aug 28];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/3797.pdf>.

2. Bulkina NV, Brill' GE, Postnov DE, Podelinskaya VT. Kolichestvennaya kharakteristika kristallograficheskoy kartiny rotovoy zhidkosti v norme i pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh parodonta [Quantitative characterization of crystallographic pattern of oral fluid in health and in inflammatory periodontal diseases]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal*. 2013 [cited 2013 Dec 02];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4058.pdf>.

3. Belenova IA, Kobzeva GB. Vozmozhnosti primeneniya LED-tekhnologiy dlya lecheniya i profilaktiki khronicheskogo parodontita na stomatologicheskome prieme [application Possibilities of LED technology for the treatment and prevention of chronic periodontitis in dentistry]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2014 [cited 2014 Dec 26];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5055.pdf>.

4. VOZ. Prezhdevremennyye rody [WHO. Preterm birth] [Elektronnyy resurs] [cited 2017 Dec 10]. Russian. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/ru>.

5. Volkov VG, Zaikina FY, Kulygina SV. Sovremennyye podkhody k prognozirovaniyu vozniknoveniya prezhdvremennykh rodov [Modern approaches to the prediction of occurrence of preterm birth]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(4):112-3. Russian.

6. Dolgushina VF, Kurnosenko IV, Mezentseva EA, Feklyunina ES, Astashkina MV. Pro-gnoz prezhdvremennykh rodov u beremennykh zhenshchin s vnutrimatochnoy infektsiyey [preterm birth in pregnant women with intrauterine infection]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;2:66-74. Russian.

7. Kozlov PV, Ivannikov NY, Kuznetsov PA, Bogaeva II. Epidemiologiya, etiologiya i patogenez pozdnykh prezhdvremennykh rodov [Epidemiology, etiology and pathogenesis of late preterm delivery]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2015;9(1):68-76. Russian.

8. Martynenko PG, Volkov VG. Prognozirovanie prezhdvremennykh rodov na osnove vyyavleniya naibolee znachimykh faktorov riska [Prediction of preterm delivery based on are revealed, the most significant risk factors]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;1:103-7. Russian.

9. Martynenko PG, Volkov VG, Zaikina FY, Kuz'mina IV, Loginova TA. Novyye aspekty profilaktiki prezhdvremennykh rodov sredi patsientok, imeyushchikh simptomy ugrozy preryvaniya beremennosti [New aspects of the prevention of preterm birth among patients with symptoms of threatened abortion]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(4):151-3. Russian.

10. Mikhailchenko VF, Patrusheva MS, Yakovlev AT. Rol' sochetannogo opredeleniya tsitokinovogo profilya i aktivnosti fermentov desnevoy zhidkosti v diagnostike parodontita legkoy stepeni tyazhesti [the Role of combined determination of cytokine profile and enzyme activity in gingival fluid in the diagnosis of periodontitis mild severity]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;3:124-5. Russian.

11. Ippolitov YA, Korovkin VV, Korovkina AN. Otsenka povedeniya nelineynoy dinamicheskoy sistemy mikrotsirkulyatornogo rusla tkaney parodonta v fazovom prostranstve pri diag-nostike metodom lazernoy dopplerovskoy floumetrii [Evaluation of the behaviour of nonlinear dynamic system of the microcirculatory bed of periodontal tissue in phase space at diag-nostic the method of laser Doppler flowmetry]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 Jun 30];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5180.pdf>. DOI: 10.12737/11908.

12. Ippolitov YA, Lunina NA, Velikaya OV, Kunin VA. Faktory riska razvitiya khronicheskogo generalizovannogo parodontita u bol'nykh s infil'trativnym tuberkulezom legkikh [risk Factors for the chronic-tion of generalized periodontitis in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2016 [cited 2016 Sep 15];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-19.pdf>. DOI: 12737/21552.

13. Sorokina MA. Vyyavlenie zhiznesposobnosti slizistoy obolochki desny i ee rol' v diagnostike i lechenii zabolevaniy parodonta [Detection of the viability of the mucous membrane of the gums and its role in the diagnosis and treatment of periodontal disease]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011;2:219-21. Russian.

14. Trigolos NN, Mikhal'chenko VF, Gavrikov LK, Ergieva SI. Risk prezhdvremennykh ro-dov i nizko-go vesa ploda na fone zabolevaniy parodonta i verkhushchnogo periodontal [Argiewe the Risk of premature Rho-Dov and low weight of the fetus on background of periodontal diseases and apical periodontitis]. Volgo-gradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;1:32-4. Russian.
15. Shilov AM, Agasarov LG, Petrukhhina NB, Zorina OA. Korrelyatsionnye vzaimosvyazi tyazhesti pa-rodontita i uglevodno – lipidnogo spektrov krovi na rannikh etapakh metabolicheskog sin-droma [correlations of the severity of periodontitis and carbohydrate and lipid spectra of the blood in the early stages metabolicheskogo SYN-Drome]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Mar 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5083.pdf>.
16. Shirokov VY, Danilov AS. Polovoy dimorfizm izmeneniya kontsentratsiy markerov endotelial'noy disfunktsii v syvorotke krovi pri khronichesom generalizovannom parodontite na fone terapii s ispol'zovaniem KVCh-voln [Sexual dimorphism of changes in concentrations of markers of endothelial dysfunction in blood serum at hronicheskom generalizovannom periodontitis on a background of therapy with the use of EHF-waves]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;3:80-3. Russian.
17. Shirokov VY, Zhdanova OY, Govorunova TV. Izmeneniya adgezivnykh svoystv endoteliya sosudisto-toy stenki u bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom legkoy stepeni tyazhesti v dinamike lechi-niya [changes in the adhesive properties of vascular wall endothelium in patients with chronic generalized peri-odontitis of mild severity in the dynamics of treatment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;4:79-83. Russian.
18. Andonova I, Iliev V, Zivkovic N, Susic E. Can oral anaerobic bacteria cause adverse pregnancy out-comes? Pril Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki. 2015;36(1):137-43.
19. Annells MF, Hart PH, Mullighan CG, Heatley SL Interleukins-1, -4, -6, -10, tumor necrosis factor, transforming growth factor-beta, FAS, and mannose-binding protein C gene polymorphisms in Aus-tralian women: risk of preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(6):2056-67.
20. Blanc V, O'Valle F, Pozo E, Puertas A. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detec-tion in pregnant periodontitis patients. Oral Diseases. 2015;21(7):905-12.
21. Bohrer JC, Kamemoto LE, Almeida PG, Ogasawara KK. Acute chorioamnionitis at term caused by the oral pathogen *Fusobacterium nucleatum*. Hawaii J Med Public Health. 2012;71(10):280-1.
22. Cassini MA, Piloni A, Condo SG, Vitali LA. Periodontal bacteria in the genital tract: are they related to adverse pregnancy outcome? Int J Immunopathol Pharmacol. 2013;26(4):931-9.
23. Cetin I, Pileri P, Villa A, Calabrese S. Pathogenic mechanisms linking periodontal diseases with ad-verse pregnancy outcomes. Reprod Sci. 2012;19(6):633-41.
24. Chen ZB, He L, Kang J, Huang Z. Relationship between the preterm low birth weight infant and the periodontal pathogen bacteria in maternal saliva. Beijing Da Xue Xue Bao. 2012;44(1):29-33.
25. Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, Babbar S, Angolkar M. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. International Journal of Women's Health. 2016;9:551-9.
26. Genco RJ, Van Dyke TE. Prevention: reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. Nat Rev Cardiol. 2010;7(9):479-80.
27. Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. The preterm prediction study: association be-tween cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(3):483-8.
28. Gonzales-Marin C, Spratt DA, Allaker RP. Maternal oral origin of *Fusobacterium nucleatum* in ad-verse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region. J Med Microbiol. 2013;62(1):133-44.
29. Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, Nakajima Y. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. J Periodontal Res. 2011;46(4):497-504.
30. Ide M, Papananou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. J Clin Periodontol. 2013;40(14):181-94.
31. Jiang H, Zhang Y, Xiong X, Harville EW. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. BMC Oral Health. 2016;16:131.
32. Jun JK, Yoon BH, Romero R, Kim M. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(4):868-73.
33. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016;388:3027.
34. Lyon D, Cheng CY, Howland L, Rattican D. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part I – associations with preterm birth. Biol Res Nurs. 2010;11(4):371-6.
35. Malaeb S, Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. J Child Neurol. 2009;24(9):1119-26.

36. Mesa F, Pozo E, O'Valle F, Puertas A. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight. *Clin Oral Investig*. 2016;20(4):669-74.
37. Moura E, Mattar R, de Souza E, Torloni MR. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2009;80(1-2):115-21.
38. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients*. 2016;8(9):530.
39. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and pre-vention. *International Journal of Health Sciences*. 2017;11(2):72-80.
40. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67(10):1103-13.
41. Papapanou PN. Systemic effects of periodontitis: Lessons learned from research on atherosclerotic vascular disease and adverse pregnancy outcomes. *International dental journal*. 2015;65(6):283-91.
42. Patil VA, Desai MH. Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein levels in patients with gingivitis and chronic periodontitis: a clinicobiochemical study. *J Contemp Dent Pract*. 2013;14(2):233-7.
43. Perunovic ND, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic LM. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2016;87:248-56.
44. Ren H, Du M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Front Immunol*. 2017;8(2):139.
45. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113(3):17-42.
46. Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi GE. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2013;17(6):1453-63.
47. Tanaka Y, Narahara H, Takai N, Yoshimatsu J. Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):644-9.
48. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*. 2009;36(10):15-9.
49. Vanterpool SF, Been JV, Houben ML, Nikkels PG. Porphyromonas gingivalis within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome. *PLoS One*. 2016;11(1):72-80.
50. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(2):94-9.
51. Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Bharti P. The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(1):65-72.

Библиографическая ссылка:

Ахильгова З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-5.pdf> (дата обращения: 14.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15982.