

Рис. 5. Показатели коагуляционного индекса при изучении времени конца свертывания крови.

Таким образом, изучение в эксперименте гемостатических свойств аппликационных материалов показало, что все гемостатические материалы обладают выраженной гемостатической активностью, достоверной относительно контроля. Достоверность различий подтверждается при использовании всех используемых нами статистических критериев (Стьюдента, Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса). Однако, следует отметить, что максимальную гемостатическую активность демонстрируют материалы «Образец №1» и «Образец №2» ($p < 0,001$). Достоверно доказано, что применение в эксперименте медицинского клея не приводит к существенным изменениям времени свертывания крови относительно контроля, а значит, он может быть использован в качестве вспомогательного вещества при изучении гемостатических свойств материалов разработанным нами способом.

Выводы.

1. Все аппликационные гемостатические материалы, включенные в экспериментальное исследование, обладают достоверным гемостатическим эффектом ($P < 0,05$) по отношению к контролю.

2. Наиболее выраженной гемостатической активностью относительно контроля и других гемостатических материалов обладают аппликационные материалы губка гемостатическая «Образец № 1» и «Образец № 2» ($P < 0,001$).

3. Применение в эксперименте кровоостанавливающих материалов на основе коллагена (губка гемостатическая коллагеновая, «Биатравм» и «Образец №3»), препаратов «Серджисел» и «Серджисел Нью-Нит» способствовали укорочению времени свертывания крови в 1,26-1,3 раза ($P < 0,05$).

4. Применение медицинского клея БФ-6 в экспериментальных исследованиях в качестве вспомогательного средства для фиксации изучаемых материалов не влияет на их гемостатическую активность и не оказывает существенного воздействия на скорость свертывания крови. Укорочение времени свертывания крови в опыте с применением клея БФ-6 составило менее 2% относительно контроля.

Литература

1. Применение миниинвазивной технологии при травмах печени / Борисов А.Е. [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2007. – Т. 12. – № 3. – С. 6–9.
2. Иванов, Е.П. Диагностика нарушений гемостаза / Е.П. Иванов. – Минск, 1983. – 221 с.
3. Истранов, Л.П. Местные гемостатические средства на основе коллагена / Истранов, Л.П., Абянц Р.К., Истранова Е.В. // *ФАРМиндекс-Практик.* – 2006. – № 10. – С. 56–59.
4. Опыт использования фибринового клея для лечения травматических повреждений печени / Хоробрых Т.В. [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2005. – №3. – С. 50–53..
5. Шапкин, Ю.Г. Выбор хирургической тактики при закрытой травме селезенки / Шапкин Ю.Г., Масляков В.В. // *Анналы хирургии.* – 2006. – № 6. – С. 34–37.

HEMOSTATIC ACTIVITY OF NEW APPLICATION AGENT BASED ON CARBOXYMETHYLCELLULOSE

A.I. BEZHIN, A.N. MAYSTRENKO, V.A. LIPATOV, G.M. CHIZHIKOV, V.A. ZHUKOVSKY

Kursk State Medical University,
Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy

The article presents the results of a comparative analysis of the haemostatic activity of modern widespread in clinical practice haemo-

static application means by domestic and foreign manufacturers: collagen haemostatic agents (haemostatic collagen sponge, "Biатравм", "Sample №3"), materials on the basis of oxidized regenerated cellulose ("Surgicel", "Surgicel Nu-Knit") and carboxymethylcellulose ("Sample #1", "Sample #2").

Key words: hemostasis, the haemostatic material, haemostatic activity, applicative agent, bleeding.

УДК 616-089.5 : 616.839

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ВЕЙВЛЕТ-ПРЕОБРАЗОВАНИЯ И КАРДИОИНТЕРВАЛОМЕТРИИ

В.И. ГОРБАЧЁВ*, И.В. ХМЕЛЬНИЦКИЙ**, Ю.В. ДОБРЫНИНА*

В работе показаны недостатки и преимущества существующих методов оценки вегетативного баланса организма. Целью исследования явилась разработка нового способа, определяющего тип вегетативного тонуса с использованием непрерывного вейвлет-преобразования и вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова. Тип вегетативного тонуса, вегетативная регуляция, дискриминантный анализ, непрерывное вейвлет - преобразование.

Прогнозирование изменения *типа вегетативного тонуса* (ТВТ) необходимо для уточнения тактики лечения вегетативной дисфункции, а так же для своевременного управления сердечно-сосудистой системой препаратами корректорами. Известен способ оценки ТВТ путем определения *артериального давления* (АД) и *частоты сердечных сокращений* (ЧСС) с последующим вычислением индекса Кердо по формуле: $[1 - (\text{диастолическое АД} / \text{ЧСС})] \times 100$. При положительном значении индекса Кердо от +1 до +4 и от +8 и выше определяют тип тонуса, как симпатикотония. Нормотонию устанавливают при показателе индекса от +5 до +7. Отрицательное значение индекса Кердо свидетельствует о парасимпатикотонии. [1]. Однако активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, определённая разными методами, порой носит взаимоисключающий характер и оценивается данными методами только ретроспективно. Также к недостаткам известного способа следует отнести то, что он не позволяет точно оценить ТВТ у лиц пожилого и старческого возраста, и у пациентов, принимающих гипотензивные и антиаритмические препараты. Сравнительно недавно было доказано, что объём выборки для достоверного представления о вегетативном тонусе может составить и менее 50–60 кардиоинтервалов [2,3]. Этот факт указывает на необходимость дальнейшей разработки информативных методов оценки изменений типа вегетативного тонуса с максимально быстрым получением информации.

Цель исследования – разработка нового способа, определяющего тип вегетативного тонуса с использованием непрерывного вейвлет-преобразования и вариабельности сердечного ритма.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на основе анализа результатов обследования 105 пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта подвергавшихся лечебно-диагностическим вмешательствам на базе Иркутского областного клинико-консультативного диагностического центра. Всем пациентам проводилась фиброколоноскопия и одновременно записывалась вариационная кардиоинтервалометрия, *частота сердечных сокращений* (ЧСС), а также непрерывное вейвлет - преобразование сердечного ритма посредством аппарата MATLAB 6.1. Использовался кардиомонитор для записи сердечного ритма «HeartSense» производства НПШ «Живые системы». Для математической обработки сердечного ритма использовались показатели принятые Европейским Обществом Кардиологов и Северо-Американской Ассоциацией Электрофизиологии. Объём *кардиоинтервалов* (КИ) зависел от времени проведения процедуры и составил, в среднем 3743 КИ. Расчет данных и представление их в графической форме производилось в режиме on-line непрерывно - скользящим методом, что позволяло максимально эффективно использовать небольшой объём КИ. Использовались следующие статистические параметры: x_i – значение кардиоинтервала, макс. – максимальный кардиоинтервал в выборке, мин. –

* Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, gorbachevasm@mail.ru

** Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, igor220675@yandex.ru

минимальный кардиоинтервал в выборке, Мо (мода), АМо (амплитуда моды), ΔX (вариационный размах), ИН (индекс напряжения), М (математическое ожидание), σ (сигма, среднее квадратичное отклонение), CV (коэффициент вариации); четыре гемодинамических показателя: АД сист., АД диаст., АД ср., ЧСС и три показателя спектрального анализа при непрерывном вейвлет-преобразовании: LF/HF (коэффициент вагосимпатического баланса) – отношение мощности волн *низкой частоты* (LF) к мощности волн *высокой частоты* (HF), LF_{norm} – нормализованная мощность в диапазоне низких частот, HF_{norm} – нормализованная мощность в диапазоне высоких частот.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Statistica» 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). Сравнение количественных признаков осуществлялось с использованием критериев Стьюдента (t) и Хотеллинга (T²). Для создания модели оценки ТВТ использован дискриминантный анализ. За уровень статистической значимости принят p<0,05 (параметры не отвечающие требованиям статистической значимости в модель не включались).

Для расчёта индекса Кердо использовалась традиционная формула: $(1 - \frac{\text{диастолическое АД}}{\text{ЧСС}}) \times 100$.

При положительном значении индекса Кердо от +1 до +4 и от +8 и выше определяют тип тонуса как симпатикотония. Нормотонию устанавливают при показателе индекса от +5 до +7. Отрицательное значение индекса Кердо свидетельствует о парасимпатикотонии [4].

Границы состояний с различной вегетативной регуляцией с использованием статистического метода по данным вариабельности сердечного ритма были выбраны по литературным данным и представлены в табл. 1 [1].

Таблица 1

Классификация типов вегетативного тонуса

Тип вегетативного тонуса	Показатели вариационной кардиоинтервалометрии						
	Вегетативный гомеостаз			Функция автоматизма		Суммарный эффект регуляции	
	АМо	ИН	ΔX	σ	CV	ЧСС	М
Симпатикотония	>50	>200	<0,15	<0,05	<5	>75	<0,8
Нормотония	30–50	150–200	0,15–0,3	0,049–0,069	4,9–6,9	59–74	0,79–0,99
Парасимпатикотония	<30	<50	>0,3	>0,07	>7	<60	>1

Для оценки симпатовагусных взаимоотношений при помощи спектрометрии использовались только нормализованные значения частотного анализа кардиоритма – LF_{norm} и HF_{norm} [5]. Общепринятые значения спектрометрии для идентификации типа вегетативного тонуса представлены в табл. 2.

Таблица 2

Спектральные характеристики кардиоинтервалов, рассчитанные методом непрерывного вейвлет-преобразования для различных типов вегетативного тонуса

Тип вегетативного тонуса	HFnorm (%)	LFnorm (%)	LF/HF
Симпатикотония	<30	>70	>2,5
Нормотония	30–40	60–70	1,5–2,5
Парасимпатикотония	>40	<60	<1,5

Для построения модели симпатовагусного ответа использовали только те случаи, где тип тонуса, определенный методами статистического преобразования, совпадал с типом тонуса на основе спектрометрии ритма и расчета индекса Кердо.

Полученные ряды данных после нормализации использовались в построении уравнения по типу *линейной дискриминантной функции* (ЛДФ) F.

Этапность работы по созданию ЛДФ:

- определение параметров, участвующих в модели;
- оценка эффективности работы уравнения при использовании предлагаемой формулы;
- определение ЛДФ:

$$F = a_0 + a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \dots + a_k \times x_k,$$

где F – линейная дискриминантная функция, a₀ – константа; a₁, a₂, ..., a_k – коэффициенты для показателей, полученные путем дискриминантного анализа; x₁, x₂, ..., x_k – значения признаков,

которые перед проведением дискриминантного анализа стандартизировали;

- установление стандартизированных числовых значений по выявленным показателям, достоверно влияющим на ТВТ;
- определение ТВТ по максимальному значению из трёх уравнений ЛДФ: F_{нормотония} (F₁), F_{симпатикотония} (F₂) и F_{парасимпатикотония} (F₃).

Этапы работы по созданию канонической дискриминантной функции (КЛДФ):

- точечное вычерчивание канонических оценок;
- расчёт координат «центроидов» (среднее значение канонических оценок для каждого тонуса);
- КЛДФ определяет величины координат точек K_X и K_Y. Координаты точки рассчитываются по формулам:

$$K_X = b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_k \times x_k$$

$$K_Y = b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_k \times x_k,$$

где K_X – КЛДФ для оси X; K_Y – КЛДФ для оси Y; b₀ – константа; b₁, b₂, ..., b_k – коэффициенты для показателей, полученные путем канонического линейного дискриминантного анализа; x₁, x₂, ..., x_k – значения признаков, которые перед проведением дискриминантного анализа стандартизировали;

- по положению найденной точки на осях в плоскости координат X и Y оценивается удалённость от «центроидов» нормотонии, симпатикотонии и парасимпатикотонии, а ТВТ тонуса устанавливается по «центроиду», от которого получено наименьшее удаление.

Каждое новое значение, получаемое в результате беспрерывной кардиоинтервалометрии записи гемодинамики, позволяет увидеть картину изменения ТВТ. В результате были получены две модели оценки ТВТ, дающие высокую степень объективности при распределении пациентов по ТВТ.

Результаты и их обсуждение. Определение типа вегетативного тонуса на исходном этапе было осуществлено при помощи трех общепринятых методов на 3743±818 интервалах (табл. 3).

Таблица 3

Тип вегетативного тонуса больных, определенный тремя методами

Тип тонуса	Статистический метод		Спектрометрия		Индекс Кердо	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Симпатикотония	19	18	19	18	15	14
Нормотония	39	37	8	8	80	76
Парасимпатикотония	47	45	78	74	10	10
Всего	105	100	105	100	105	100

Выявлено что симпатикотония, определенная при помощи статистического анализа (n=19), подтвердилась при спектральном анализе у тех же 19 (100%), а при расчете индекса Кердо – только у 15 человек (79%). Нормотония, определенная при помощи индекса Кердо (n=80), подтвердилась при спектральном анализе у 8 (10%), а при статистическом анализе – у 39 человек (49%). Парасимпатикотония, определенная при помощи спектрального анализа (n=78), подтвердилась при расчете индекса Кердо у 10 (13%), а при статистическом анализе – у 47 (60%) человек. Следовательно, на основе одних и тех же исходных данных отмечаются несоответствия в интерпретации полученных результатов, достигающие 90%.

Кроме этого, был проведен аналогичный анализ соотношения типов тонуса по 100 кардиоинтервалам и соответствующему им временному промежутку на дополнительной выборке (100 наблюдений) (табл. 4).

Таблица 4

Тип вегетативного тонуса, определенный тремя методами по 100 кардиоинтервалам у каждого больного (n=100)

Тип тонуса	Статистический метод	Спектроскопия	Индекс Кердо
Симпатикотония (%)	23	22	11
Нормотония (%)	31	17	78
Парасимпатикотония (%)	46	61	11
Всего (%)	100	100	100

Выявлено, что симпатикотония, определенная при помощи статистического анализа, подтвердилась при спектральном анализе в 91%, а при расчете индекса Кердо – в 45% случаев. Нормотония, выявленная на основе расчета индекса Кердо, подтвердилась при спектральном анализе в 22%, а при статистическом анализе – в 40% случаев. Выявленная по данным спектрального анализа парасимпа-

тикотония подтвердилась при расчете индекса Кердо в 18%, а при статистическом анализе – в 76% случаев.

Таким образом, использование различных методик оценки ТВТ выявило определённую неоднозначность в интерпретации симпатовагусного баланса у исследуемых групп больных, что говорит о значительных различиях в соотношении отдельных типов вегетативного тонуса.

Следует отметить, что менее чем в 10% наблюдений встречаются лица, у которых выявляется идеальное соответствие определенного ТВТ между всеми примененными методами оценки. Следовательно, различные методы определения ТВТ демонстрируют несимметричное, а порой и противоположное значение ТВТ. Так, показания нормотонии при оценке спектральным и статистическим методами демонстрируют разницу почти в два раза. При оценке ТВТ индексом Кердо частота нормотонических ТВТ превышает их количество, выявленное статистическим методом в 2,5 раза и спектральным – в 4,6 раза. Из всего вышесказанного вытекает необходимость поиска метода, интегрирующего как гемодинамические, так статистические и спектральные методы оценки ТВТ.

В табл. 5 приведены значения совпавших показателей подготовительного периода при скрининге изучаемых методик оценки ТВТ.

Для проведения дискриминантного анализа все данные были стандартизированы. Коэффициенты для показателей, используемых в расчетных формулах для определения типа вегетативного тонуса, полученные путем дискриминантного анализа представлены в табл. 6.

Таблица 5

Показатели ТВТ по основным типам вегетативного тонуса (n=3,74 × 10³)

Показатели	Нормотония	Симпатикотония	Парасимпатикотония
HF _{норм} (%)	48 ± 3	23 ± 10	60 ± 8
LF _{норм} (%)	52 ± 3	77 ± 10	40 ± 8
LF/HF	1,09 ± 0,12	4,69 ± 3,19	0,71 ± 0,2
АД сист. (мм рт. ст.)	140 ± 16	156 ± 20	163 ± 5
АД диаст. (мм рт. ст.)	80 ± 9	82 ± 9*	91 ± 8
АД ср. (мм рт. ст.)	100 ± 11	105 ± 10	115 ± 6
σ (y.e.)	0,05 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,11 ± 0,03
Экссесс	9,76 ± 4,35	5,47 ± 8,15	3,19 ± 3,03
As	-2,61 ± 1	-1,03 ± 1,61	-1,79 ± 0,63
Амо (%)	28 ± 7	34 ± 12	16 ± 4
М (y.e.)	0,71 ± 0,08	0,54 ± 0,04	0,79 ± 0,07
CV (y.e.)	6,92 ± 1,68	3,44 ± 1,71	14,54 ± 2,71
ЧСС (уд./мин)	85 ± 9	112 ± 8	77 ± 7
Мо (сек)	0,73 ± 0,09	0,54 ± 0,04	0,84 ± 0,09
макс. (сек)	0,76 ± 0,07	0,58 ± 0,07	0,92 ± 0,07
мин. (сек)	0,5 ± 0,07	0,48 ± 0,04	0,44 ± 0,03
ΔX (сек)	0,26 ± 0,07	0,1 ± 0,07	0,49 ± 0,07
ИН (y.e.)	76 ± 17	416 ± 281	21 ± 8

Примечание: * – p>0,05 между группами нормотонии и симпатикотонии, во всех остальных случаях межгруппового сравнения достоверность соответствовала p<0,05.

Таблица 6

Коэффициенты показателей, используемые в расчетных формулах

Кэфф.	Параметры	Нормотония (F ₁)	Симпатикотония (F ₂)	Парасимпатикотония (F ₃)
a ₁ (x ₁)	мин.	0,25	1,49	-2,78
a ₂ (x ₂)	АД сист.	-0,05	1,02	-1,87
a ₃ (x ₃)	HF _{норм}	3,98	-7,15	12,68
a ₄ (x ₄)	АД диаст.	0,42	5,27	-9,77
a ₅ (x ₅)	АД ср.	-2,56	-6,70	12,69
a ₆ (x ₆)	Амо	0,87	3,78	-7,09
a ₇ (x ₇)	Ex	-0,30	0,87	-1,57
a ₈ (x ₈)	As	0,64	1,42	-2,70
a ₉ (x ₉)	LF/HF	0,63	-2,55	4,62
a ₁₀ (x ₁₀)	CV	37,44	-32,27	54,66
a ₁₁ (x ₁₁)	макс.	-8,89	0,20	0,78
a ₁₂ (x ₁₂)	М	27,55	-26,32	44,97
a ₁₃ (x ₁₃)	ЧСС	2,97	-5,36	9,51
a ₁₄ (x ₁₄)	ИН	1,43	-5,47	9,91
a ₁₅ (x ₁₅)	σ	-43,13	29,31	-48,47
a ₁₆ (x ₁₆)	Мо	-3,20	7,45	-13,32
a ₀	константа	-9,51	-7,98	-25,57

Примечание: переменные ΔX и LF_{норм} в расчёт модели не вошли (p=1,0).

Прогностические значения F₁ (нормотония), F₂ (симпатикотония) и F₃ (парасимпатикотония) определялись по формулам:

$$F_1 = -9,51 + 0,25 \times x_1 - 0,05 \times x_2 + 3,98 \times x_3 + 0,42 \times x_4 - 2,56 \times x_5 + 0,87 \times x_6 - 0,3 \times x_7 + 0,64 \times x_8 + 0,63 \times x_9 + 37,44 \times x_{10} - 8,89 \times x_{11} + 27,55 \times x_{12} + 2,97 \times x_{13} + 1,43 \times x_{14} - 43,13 \times x_{15} - 3,2 \times x_{16};$$

$$F_2 = -7,98 + 1,49 \times x_1 + 1,02 \times x_2 - 7,15 \times x_3 + 5,27 \times x_4 - 6,7 \times x_5 + 3,78 \times x_6 + 0,87 \times x_7 + 1,42 \times x_8 - 2,55 \times x_9 - 32,27 \times x_{10} + 0,2 \times x_{11} - 26,32 \times x_{12} - 5,36 \times x_{13} - 5,47 \times x_{14} + 29,31 \times x_{15} + 7,45 \times x_{16};$$

$$F_3 = -25,57 - 2,78 \times x_1 - 1,87 \times x_2 + 12,68 \times x_3 - 9,77 \times x_4 + 12,69 \times x_5 - 7,09 \times x_6 - 1,57 \times x_7 - 2,7 \times x_8 + 4,62 \times x_9 + 54,66 \times x_{10} + 0,78 \times x_{11} + 44,97 \times x_{12} + 9,51 \times x_{13} + 9,91 \times x_{14} - 48,47 \times x_{15} - 13,32 \times x_{16}.$$

Установлено, что при абсолютной величине F₁ больше абсолютной величины F₂ и F₃ прогнозируется высокая вероятность нормотонии, при F₂ больше F₁ и F₃ – симпатикотонии, при F₃ больше F₂ и F₁ – парасимпатикотонии. Оценка эффективности работы уравнения при использовании предлагаемой формулы для нормотонии составляет 95,6%, для симпатикотонии – 98,6%, а для парасимпатикотонии – 97,9%.

Предварительно рассчитанные коэффициенты дискриминантного анализа и координаты канонических функций используются в построении графиков как линейных, так и в системе координат, что даёт высокую степень визуализации поступающих данных (рис. 1, 2).

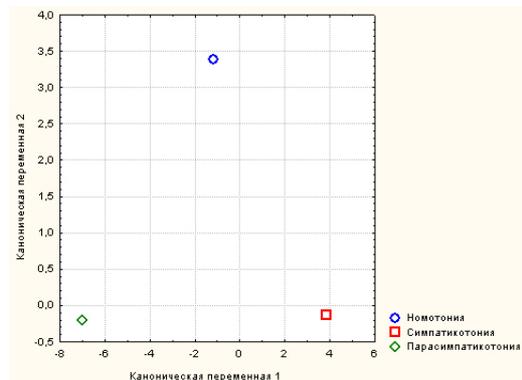


Рис. 1. Расположение координат центров для трёх диагностируемых групп: нормотонии, симпатикотонии, парасимпатикотонии.

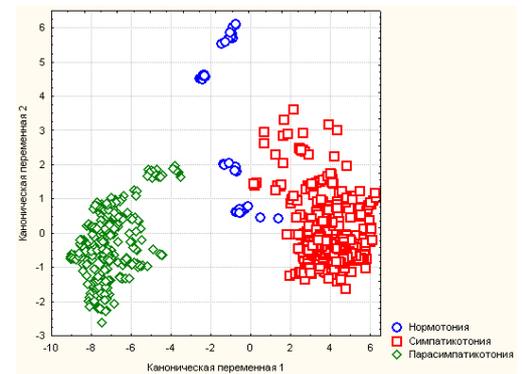


Рис. 2. График точечного вычерчивания канонических оценок при различных типах тонуса.

На основании полученных данных нами разработана программа для ЭВМ «Оценка типа вегетативного тонуса в режиме реального времени» (№ государственной регистрации 2009611775 от 03.04.2009г.), а также новая медицинская технология «Способ определения типа вегетативного тонуса в режиме реального времени», разрешена к применению на территории Российской Федерации (Разрешение №2010/054).

Таким образом, определение типа вегетативного тонуса осуществляется методом линейного дискриминантного анализа данных гемодинамики, вейвлет-преобразования и статистического анализа сердечного ритма на основании исследования 100 кардиоинтервалов в режиме реального времени. Кроме оценки типа вегетативного тонуса, в программе предусмотрено построение канонических оценок для демонстрации изменений типа вегетативного тонуса в системе координат.

Выводы.

1. Использование метода дискриминантного анализа позволяет оценивать ТВТ независимо от поведения ряда стандартных методик исследования симпатовагусных взаимоотношений, при этом использование одних и тех же исходных параметров говорит о высокой значимости трактуемых результатов.

2. Созданная программа позволяет оценивать изменения вегетативного тонуса, оцененного всеми методами в режиме реального времени в программе Microsoft® Office Excel с непосредственным выводением на монитор компьютера.

Литература

1. *Баевский, Р.М.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 221 с.

2. *Кулев, А.Г.* Анализ variability ритма сердца в оценке эффективности и безопасности нейроаксиальных блокад у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.Г. Кулев. – СПб.: СПбГПМА, 2006. 21 с.

3. *Синкевич, Д.А.* Морфо-функциональное состояние сосудов у больных с изолированной систолической артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Синкевич. – Иркутск: ГИУВ, 2009. – 22 с.

4. *Корячкин, В.А.* Клинические, функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии / Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.И. // СПб.: Мед. изд-во, 2004. – 304 с.

5. *Бабунц, И.В.* Азбука анализа variability ритма / Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Мшаех Ю.А. // Ставрополь, 2002. – 112 с.

VEGETATIVE TONE ASSESSMENT BY MEANS OF CONTINUOUS VALVE-TRANSFORMATIONS AND CARDIO-INTERVALOMETRY COMPLEX RESEARCH

V.I. GORBACHEV, I.V. KHMELNITSKIY, YU.V. DOBRYNINA

*Irkutsk State Post-Graduate Medical Institute
Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Centre*

The article shows advantages and disadvantages of existing vegetative organism balance assessment methods. The purpose of this research was the development of a new way of assessing vegetative tone types with the use of continuous valve-transformation and cardiac rate variability.

Key words: vegetative tone type, vegetative regulation, discriminant analysis, continuous valve-transformation.

УДК: 616-006.69:615. 322

ХИМИОПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

A.R. ЧОЧИЕВА, Л.З. БОЛИЕВА, Ф.К. ДЖИОЕВ*

Исучено влияние соединений полифенольной природы: куркумина, ресвератрола и соевого протеина на возникновение у крыс опухоли молочной железы, индуцированных *N*-нитрозо-*N*-метилмочевинной (МНМ). Опухоли молочной железы у крыс-самок были индуцированы в результате интрамаммарных инъекций МНМ в область 2 молочной железы слева (по 2,5 мг на 1 крысу 1 раз в неделю в течение 5 нед). Животные 1 (контрольной) группы никаким дополнительным воздействиям, кроме канцерогенного, не подвергались. Животным 1-3 опытных групп в течение всего периода эксперимента давали с пищей соответственно куркумин, ресвератрол, соевый протеин. Полифенольные соединения статистически достоверно и значимо снижали частоту возникновения опухолей молочной железы и отодвигали сроки их возникновения.

Ключевые слова: химиопрофилактика, экспериментальный рак молочной железы, полифенольные соединения.

Анализ результатов эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований позволил выявить корреляцию между риском возникновения многих хронических заболеваний неинфекционной природы, включая некоторые виды онкологической патологии, и дефицитом в пищевом рационе макро- и микронутриентов, а также минорных биологически активных компонентов.

На сегодняшний день разработано и нашло широкое прак-

тическое применение большое число биологически активных добавок к пище, содержащих природные биоактивные соединения. Накапливается все больше научных фактов, свидетельствующих в пользу необходимости обогащения пищевого рациона фитохемопротекторами (биофлавоноидами, изотиацианатами и др.). Одним из наиболее перспективных классов биологически активных компонентов пищи являются соединения полифенольной структуры. Оценка роли отдельных представителей данной группы в предупреждении возникновения различных неоплазий, включая РМЖ, является предметом активного исследования и дебатов. Фенольные соединения проявляли антиканцерогенный эффект у животных на различных моделях экспериментального канцерогенеза. В опытах *in vitro* в культуре раковых клеток человека показано, что ряд фитохемопротекторов запускают в этих клетках процесс самоуничтожения, что позволяет предположить способность приостанавливать неконтролируемый рост злокачественных клеток [2,4].

Цель исследования – изучение влияния соединений полифенольной структуры куркумина, полученного из растения *Curcuma longa*, ресвератрола, содержащегося в экстракте из кожуры и косточек красного винограда, а также соевого протеина на возникновение индуцированных *N*-метил-*N*-нитрозамочевинной (МНМ) опухолей молочной железы у крыс.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 115 крысах - самках линии Вистар массой 100-120 г, полученных из вивария Пятигорской государственной фармацевтической академии. Животные содержались по 5-6 крыс в клетке в стандартных условиях при температуре 20-22°C и естественном световом режиме, на стандартном рационе вивария и получали питьевую воду без ограничений. В качестве канцерогенного агента использовали МНМ, синтезированную в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Опухоли молочной железы индуцировали по описанной методике [1] путем пятикратного с интервалом в одну неделю подкожного введения МНМ в область одной и той же молочной железы у основания левой передней лапки в дозе 2,5 мг на крысу в 0,2 мл воды для инъекций (суммарная доза канцерогена составила 12,5 мг на крысу).

Проведено две серии опытов. Животным контрольных групп (по 25 животных в группе) в обеих сериях вводили только канцероген. Животные опытных групп (по 20 крыс в каждой) в I-ой серии экспериментов получали с первого дня и на протяжении всего опыта одновременно с канцерогеном в качестве пищевых добавок куркумин и ресвератрол. Во II серии опытов животные опытной группы (n=25) в качестве пищевой добавки получали соевый протеин. Исследуемое вещество равномерно смешивали с творогом, корм, содержащий исследуемое вещество, поедался животными полностью.

Влияние модификаторов канцерогенеза на динамику оценивали по изменению частоты, латентного периода возникновения опухолей и расчетам индекса Айбела. Индекс Айбела, характеризующий торможение развития индуцированных опухолей, рассчитывали по формуле:

$$IA = \frac{\text{количество опухолей (\%)}}{\text{средний латентный период}}$$

Опухоли выявляли пальпацией, по мере их роста каждые 2 недели производилось измерение и вычисление объема новообразований по формуле: $V = a \times b \times c$.

Животных, доживших до окончания эксперимента, умерщвляли парами фторотана. Всех павших и забитых животных подвергали полной аутопсии. Опухолевый материал молочной железы, после стандартной гистологической обработки, заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм изучались гистологически. При морфологическом анализе опухолей молочной железы основывались на классификации опухолей лабораторных животных, предложенной Международным агентством по изучению рака.

Результаты исследований обрабатывали статистически. Для оценки степени достоверности полученных различий в сравниваемых группах использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Применение полифенольных соединений в качестве модификаторов канцерогенеза не отразилось на потреблении корма и воды. Во всех опытных группах физиологическое состояние и поведенческие реакции крыс не имели каких-либо различий. Нарастание массы тела происходило равномерно по мере роста животных. Введение МНМ индуцировало у крыс развитие опухолей молочной железы, гистологически классифицированных как аденокарциномы.

Результаты проведенного исследования представлены в

* Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.