

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ XIV МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ



**СИСТЕМНЫЙ
АНАЛИЗ В
МЕДИЦИНЕ**

15-16 октября 2020 года

Благовещенск 2020

ББК 53/57
УДК 61:005 (001.89)
М 33

Печатается по решению организационного комитета XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020).

Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2020. 192 с. ISBN 978-5-905864-21-6. DOI: [10.12737/collection_5fd728a1e7f714.20076177](https://doi.org/10.12737/collection_5fd728a1e7f714.20076177)

Описание и предсказание поведения сложной биологической («живой») системы возможно только на основе системного анализа, предусматривающего получение максимального объема информации, установление взаимосвязей явлений в функционировании системы, выявление отклонений параметров, характеризующих ее деятельность, на основе сопоставления с модельными характеристиками. Опираясь на комплекс общенаучных, экспериментальных, естественнонаучных, статистических, математических методов, системный подход требует нового уровня использования математических методов и компьютерных средств обработки физиологической и клинической информации.

В настоящем сборнике представлен опыт применения методов системного анализа в медицинских и биологических исследованиях, примеры создания компьютерных средств обработки физиологической и клинической информации, а также результаты фундаментальных и прикладных исследований в области биологии, экологии, медицины, общественного здоровья и здравоохранения, выполненных с применением системного анализа.

Материалы печатаются в авторском изложении.

ISBN 978-5-905864-21-6

© Коллектив авторов, под общей редакцией
В.П. Колосова.

© Оформление: Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания, 2020.

СОДЕРЖАНИЕ

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Орленкович Л.Н. Анализ корреляций показателей иммунной системы и микробиоты кишечника крыс при хроническом воздействии биоинсектицида энтомофторина	6
Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Чупалов А.П., Бородин Е.А. Анализ и подбор лигандов для TRPM8 при помощи жесткого докинга и машинного обучения	9
Бородин Е.А. Поиск потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью компьютерного дизайна	12
Васильева И.Н., Корытов О.В., Беспалов В.Г., Семенов А.Л., Точильников Г.В., Иванов С.Д., Корытова Л.И. Влияние облучения мочевого пузыря на ранние изменения внеклеточной ДНК и других показателей периферической крови	15
Зинкин В.Н. Перспективы использования низкочастотных акустических колебаний в медицине	18
Мартусевич А.К., Галка А.Г., Голыгина Е.С., Федотова А.С., Тужилкин А.Н. Холодная гелиевая плазма как экзогенный модулятор дегидратационной структуризации крови	22
Клабуков И.Д. Элементы системной медицины холангиопатий	25
Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Максимальное взаимодействие бинарных факторов	28
Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Эквивалентность двух определений совместного действия k бинарных факторов	32
Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Оценка сложности эффективных алгоритмов проверки наличия совместного действия бинарных факторов	36

СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПОДДЕРЖКИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Приходько А.Г. Разработка экспертной информационно-аналитической системы для медико-биологических исследований	40
Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Приходько А.Г. Электронная система библиографической консультации как составная часть экспертной системы	45
Бушманов А.В., Мельниченко Д.А. Моделирование жесткости спицы аппаратов внешней фиксации	50
Бушманов А.В., Толкачев А.О. Моделирование звукоизоляции помещения	53
Храпов А.Б., Бушманов А.В. Роль Android-приложения в современной медицине	56
Манвелян А.Ю., Галаган Т.А. Применение фреймворка Laravel при разработке веб-приложения для управления дифференцированными каталогами данных	58
Ермолицкая М.З. Применение искусственных нейронных сетей для прогнозирования положительной динамики при лечении больных туберкулезом	60
Кауров Б.А. Новый подход к построению схемы старения человека	63
Алехин М.Д., Богомолов А.В. Анализ время-частотных преобразований нестационарных квазипериодических биомедицинских сигналов	66
Ложкова А.А. Защита биометрических персональных данных в медицинских информационных системах	69

Окунь Д.Б. Формальное представление знаний о медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (фрагмент)	72
Грибова В.В., Окунь Д.Б., Ковалев Р.И. Принципы и архитектура специализированной оболочки для построения интеллектуальных систем назначения медикаментозного лечения	75
Петряева М.В. Семантическое представление базы знаний о заболеваниях для сервиса поддержки принятия решений в кардиологии	78
Понизов А.В., Галаган Т.А. Преимущества использования архитектурного QQRS-подхода в высоконагруженных приложениях	81
Семичевская Н.П. Моделирование информационных процессов информационно-аналитических систем эпидемиологического мониторинга	84
<i>СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ</i>	
Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Приходько Н.Г. Способ оценки нарушения имплантации эмбриона при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией путем определения циклооксигеназы-2 в гомогенате ворсинчатого хориона	88
Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н. Способ прогнозирования анемии у беременных при цитомегаловирусной инфекции	91
Бельская Л.В. Корреляционные взаимосвязи биохимического состава слюны и характеристик инфракрасных спектров поглощения	94
Бельская Л.В. Прогностическая значимость биохимических маркеров слюны у больных раком легкого в сочетании с ХОБЛ	98
Пирогов А.Б., Андриевская И.А., Приходько А.Г., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Активность фосфатаз и возможности лизосомной секреции нейтрофилов дыхательных путей больных бронхиальной астмой при холод-индуцированном стрессе	101
Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Афанасьева Е.Ю. Сравнительная оценка клеточного воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в ответ на гипоосмолярный и холодовой стимулы	104
Гориков И.Н., Андриевская И.А. Взаимосвязь иммуно-гистометрических показателей плаценты при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности	108
Гориков И.Н., Андриевская И.А. Взаимосвязь иммуно-доплерометрических показателей у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности	111
Андриевская И.А., Милованов А.П., Гориков И.Н., Довжикова И.В., Ишутина Н.А. Взаимосвязь интерлейкина-6 и кровотока в артерии пуповины при обострении моно- и микст-цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности	115
Абулдинова О.А., Войцеховский В.В., Приходько О.Б., Гоборов Н.Д. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у пациентов с внебольничной пневмонией	118
Алексеев М.С., Гандер Д.В., Филатов В.Н. Методика исследования утомляемости летного состава в процессе тренажерной подготовки	122
Мартусевич А.К., Новиков А.В., Галка А.Г., Петров С.В., Краснова С.Ю. Изучение диэлектрической гомогенности фибризированной «плавательной перегородки» кисти при болезни Дюпюитрена	125
Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Диленин Л.Р. Комплексный скрининг особенностей variability сердечного ритма студентов в условиях мегаполиса	128

Мартусевич А.К., Елишкина А.А., Голыгина Е.С., Тужилкин А.Н., Федотова А.С. Мониторинг состояния кожного микрокровотока в динамике развития экспериментальной ожоговой болезни	131
Шабанов Г.А., Рыбченко А.А. Разработка экспресс диагностики холодовой выносливости и склонности к бронхолегочным заболеваниям на основе регистрации микровибраций головного мозга	135
Логинов И.П., Савин С.З., Солодкая Е.В. Комплексное исследование непсихотических депрессивных расстройств у подростков России и Китая	138
Винарская Е.Н., Фирсов Г.И. Системный анализ роли мозжечка в процессе становления статической позной активности в онтогенезе	141
<i>ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ</i>	
Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Минеева Е.Е. Формирование метеореакции у здорового населения и больных с заболеваниями органов дыхания, проживающих в Дальневосточном регионе	145
Семичевская Н.П. Исследование методологии системного моделирования для решения задачи эффективного управления здоровьем населения	149
Крутько В.Н., Донцов В.И., Кузнецов П.П. Старение и здоровье – физиологические составляющие личностного трудового потенциала	152
Ковшик А.А. Вклад больших данных в эпидемиологическом прогнозировании и его анализе	155
Буданова Е.И., Тушнова Л.К., Еркин Н.В. Способ изучения качества жизни военнослужащих - контрактников	158
Буданова Е.И., Тушнова Л.К., Еркин Н.В. Технология оценки состояния здоровья военнослужащих, с учетом показателей качества их жизни	161
Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Пирожков М.В. Оценка виброзащитных и шумозащитных свойств образцов из виброзащитных материалов	163
Марков Н.А., Филатов В.Н. Технологии автоматизированного оповещения о рисках здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии	167
Косых Н.Э., Левкова Е.А., Савин С.З. Анализ влияния медико-социальных факторов на психическое здоровье жителей Хабаровского края	170
Стаценко Е.С., Безруков Н.С. Анализ процесса производства кисломолочных напитков	174
Стаценко Е.С. Анализ процесса проращивания соевого зерна	176
Харитонов В.В., Соловей Ю.Н. Особенности вертолетного шума и риски здоровью	179
Katola V.M. Dormant bacteria (L-form) in the blood of separate groups of healthy residents of the Amur region	182
Katola V.M. Microscopic fungi, their evolution, role in nature and in human pathology	185
Радомский С.М., Радомская В.И. Элементы подгруппы лития в природных объектах Благовещенского района Амурской области	188

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fd728a1ea3837.21988844](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fd728a1ea3837.21988844)

© 2020 Л.Н. Орленкович, Dr. med.

ООО «Медицина труда» кафедры медицины труда и здоровья окружающей среды
Рижского университета Страдыня, Рига, Латвия

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ БИОИНСЕКТИЦИДА ЭНТОМОФТОРИНА

Анализ количества, силы, направленности корреляций между показателями иммунной системы и аутофлорой кишечника крыс при воздействии биопрепарата выявил, что изменения Т-, В-систем и гуморального иммунитета, клеточных и гуморальных факторов защиты организма сопровождались изменениями микробиоты кишечника интактных и подопытных крыс.

Ключевые слова: биоинсектицид, крысы, динамика межсистемных корреляций, гигиеническая регламентация.

© 2020 L.N. Orlenkovich, Dr. med.

«Labor Medicine, Ltd», Riga Stradins University Occupational and Environmental
Medicine Department, Riga, Latvia

CORRELATIONS ANALYSIS OF IMMUNE SYSTEM AND GUT MICROBIOTA INDICES OF RATS IN THE CHRONIC EXPOSITION TO BIOINSECTICIDE ENTOMOPHTHORIN

The analysis of the variation in the number, intensity and direction of correlations between the immune system and the gut microbiota of rats revealed that the T-, B-system and humoral immunity changes as well as cellular and humoral factors of an organism nonspecific defense are accompanied by changes of the Intestinal microbiota of intact and experimental rats.

Key words: bioinsecticide, rats, intersystem correlations dynamics, hygienic rating.

В настоящее время действенным механизмом повышения продуктивности сельского хозяйства является разработка и внедрение новых эффективных биоинсектицидов, принцип действия которых на насекомых-вредителей существенно отличается от химических пестицидов. Для минимизации рисков неблагоприятного воздействия биоинсектицидов на здоровье работающих в их производстве и населения при применении необходимо всестороннее изучение их влияния на теплокровный организм в хроническом эксперименте с обоснованием гигиенических регламентов. С целью установления механизма развития адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций организма вне антигенной нагрузки и при воздействии биопрепаратов в эксперименте эффективно применение межсистемного корреляционного анализа. Оценка динамики корреляций между показателями иммунной системы и микрофлорой кишечника крыс в хроническом опыте позволила выявить особенности влияния биоинсектицидов на организм подопытных животных.

Целью работы явилось исследование дозо-время-зависимого влияния биоинсектицида энтомофторина на организм интактных и подопытных крыс путем анализа корреляций между показателями иммунной системы и микробиотой кишечника.

Материал и методы исследований. В опытах на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на стандартном пищевом рационе, при 4-месячном ингаляционном поступлении недействующей, пороговой, действующей концентраций изучали биоинсектицид энтомофторин, созданный на основе энтомопатогенного гриба *Entomophthora thaxteriana*. Статистическая группа состояла из 16 особей. Опыты проведены согласно методическим рекомендациям [1] с соблюдением принципов биоэтики Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента (Страсбург, 1986). Регистрацию показателей проводили через 1, 2, 3, 4 месяца исследования. Для оценки состояния иммунной системы использовали реакцию ауторозеткообразования (ауто-РОК) на тимоцитах,

спленоцитах и лимфоцитах крови; в сыворотке крови определяли активность комплемента, фагоцитарную реакцию нейтрофилов крови, титр антител, содержание лизоцима, α_1 -, α_2 -, γ -глобулинов [2, 3]. В аутофлоре кишечника выявляли анаэробов, аэробов, бифидобактерий, лактобацилл, бактериоидов, *E. coli*, протеев, стафилококков, грибов рода *Candida* [4]. Парные корреляции между показателями определяли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10». Исходя из количества животных в группе, регистрировали сильные ($0,7 \leq R \leq 1,0$) и средние ($0,497 \leq R \leq 0,699$) взаимосвязи ($P < 0,05$), оценивая их достоверность с помощью χ^2 -теста (Pearson Correlation, SPSS for Windows 16).

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ взаимосвязей показателей иммунной системы с микробиотой кишечника выявил тесное взаимодействие систем, хотя из 1440 корреляций только 20 % взаимосвязей у контрольных и подопытных крыс во все сроки исследования оказались достоверными. Это связано с преобладанием внутрисистемных реакций над системными в течение всего эксперимента. У интактных крыс выявлено 11 - 15 взаимосвязей от начала до конца опыта, а у подопытных - 17-25 корреляций в разные сроки исследования. У интактных и подопытных крыс количество сильных взаимосвязей нарастало с 9 % до 30 %, а количество обратных корреляций увеличилось с 27% до 40% от начала до конца опыта. Это сопоставимо с данными авторов доказавших, что «увеличение антигенной нагрузки изменяет характер межсистемных взаимодействий в сторону увеличения количества сильных корреляционных связей». «Интеграция систем, осуществляющих элиминацию нарушений в работе организма подтверждает увеличение числа межсистемных интеграций обратной направленности [5].

Анализ корреляций показателей иммунной системы с микрофлорой кишечника у интактных крыс выявил прямые взаимосвязи ауто-РОК тимуса и селезенки, V_{c3} -лимфоцитов селезенки с защитной анаэробной и аэробной аутофлорой кишечника во все сроки исследования. Это свидетельствует, что активация Т- и В-систем иммунитета сопровождается нарастанием защитной аутофлоры кишечника, а также о стабильности факторов специфической и неспецифической защиты организма независимо от процессов старения. Прямые корреляции титра антител (ТА) с защитной микробиотой в разные сроки исследования свидетельствуют, что активация гуморального иммунитета сопровождалась нарастанием защитной микрофлоры. Прямые взаимосвязи содержания лизоцима в сыворотке крови (СЛСК) с защитной аутофлорой в разные сроки эксперимента указывают на активацию неспецифических факторов гуморальной защиты организма. Обратные корреляции реакции связывания комплемента (РСК) и белков провоспаления с защитной микрофлорой в течение всего опыта указывают, что активация механизмов аллергизации по комплементзависимому типу и появление воспалительных процессов в организме сопровождается снижением защитной микробиоты.

Таким образом, анализ корреляций показателей иммунной системы и микрофлоры кишечника интактных крыс свидетельствует о высокой чувствительности аутофлоры кишечника к изменениям в иммунной системе с формированием адаптационных перестроек в организме вне антигенной нагрузки. Малое количество межсистемных корреляций показателей указывает на адекватный уровень активации защитных процессов с преобладанием внутрисистемных адаптационных реакций над системными [5, 6].

Анализ взаимосвязей показателей иммунной системы и микрофлоры кишечника крыс при поступлении недействующей дозы энтомофторина выявил сохранение, исчезновение, появление новых корреляций во все сроки опыта. Прямые взаимосвязи ауто-РОК в тимусе, селезенке, V_{c3} -лимфоцитов селезенки с защитной микрофлорой в разные сроки воздействия препарата указывают на активацию Т-, В-систем иммунитета и нарастание защитной аутофлоры. Прямые корреляции защитной аутофлоры с ТА и СЛСК в разные сроки опыта указывают, что на активацию гуморального иммунитета и неспецифических факторов гуморальной защиты организма защитная аутофлора кишечника реагирует нарастанием. Обратные корреляции защитной и прямые корреляции условно-патогенной микробиоты с белками острой фазы в разные сроки опыта указывают, что

процессы воспаления сопровождаются снижением защитной и нарастанием условно-патогенной микрофлоры.

Таким образом, анализ корреляций показателей иммунной системы и аутофлоры кишечника крыс при воздействии недействующей дозы препарата выявил активацию Т-, В-систем иммунитета и гуморального иммунитета, неспецифических факторов гуморальной защиты организма с изменением аутофлоры кишечника. Это свидетельствует о формировании адаптационных перестроек в организме крыс на воздействие минимальной дозы антигена.

Оценка взаимосвязей показателей иммунной системы и микрофлоры кишечника крыс при воздействии пороговой дозы препарата выявила сохранение, исчезновение, появление новых корреляций в разные сроки опыта. Прямые корреляции ауто-РОК в тимусе, селезенке и В_{с3}-лимфоцитов селезенки с защитной микрофлорой в разные сроки опыта указывают на активацию Т- и В-систем иммунитета с нарастанием данной аутофлоры. Обратные взаимосвязи В_{с3}-лимфоцитов селезенки со стафилококками в конце опыта указывают на угнетение В-системы иммунитета с нарастанием условно-патогенной микрофлоры. Разнонаправленные корреляции ТА и СЛСК с защитной аутофлорой и со стафилококками в разные сроки опыта указывают, что на снижение антителогенеза и неспецифических факторов гуморальной защиты организма микробиота кишечника реагировала снижением защитной и нарастанием условно-патогенной микрофлоры. Прямые взаимосвязи РСК и белков провоспаления с условно-патогенной аутофлорой в конце опыта указывают на аллергизацию и воспалительные процессы в организме, сопровождавшиеся нарастанием условно-патогенной микробиоты. Обратные корреляции РСК, белков острой фазы с защитной аутофлорой в разные сроки опыта указывают на нарастание аллергизации и воспалительных процессов в организме, сопровождавшиеся снижением защитной микрофлоры. Обратные взаимосвязи γ -глобулина в разные сроки опыта с условно-патогенной аутофлорой указывают на нарастание содержания γ -глобулинов, замедляющих ее рост. Обратная корреляция % фагоцитоза со стафилококками в конце опыта выявила снижение фагоцитоза с нарастанием стафилококков.

Таким образом, анализ корреляций показателей иммунной системы и аутофлоры кишечника крыс при воздействии пороговой дозы препарата выявил, что изменения клеточного иммунитета, снижение гуморального иммунитета, клеточных и гуморальных факторов неспецифической защиты организма сопровождались снижением защитной анаэробной и нарастанием условно-патогенной аутофлоры. Новые корреляции компенсируют изменения в гомеостазе организма, указывая на напряжение регуляторных механизмов специфической и неспецифической защиты организма, не выходящих за пределы его компенсаторных возможностей.

Анализ корреляций показателей иммунной системы и микрофлоры кишечника крыс при воздействии действующей дозы препарата выявил значительные изменения во взаимосвязях изученных систем: исчезновение большинства корреляций от начала до конца опыта по сравнению с группой контроля с заменой их новыми, и появление парадоксальных (изменивших знак парной корреляции на противоположный) корреляций. Токсическое действие препарата на Т-, В-системы иммунитета на клеточном и гуморальном уровне сопровождалось существенным снижением защитной и нарастанием условно-патогенной аутофлоры. Нарастание аллергизации и воспаления в организме, снижение фагоцитоза сопровождались нарастанием условно-патогенных протеев, стафилококков и грибов рода *Candida*.

Таким образом, анализ взаимосвязей показателей иммунной системы и микрофлоры кишечника крыс при поступлении действующей дозы препарата выявил, что экзогенная нагрузка вызывает истощение защитных сил организма в связи с противодействием токсическому действию препарата. Оценивая динамику корреляций между показателями иммунной системы и аутофлорой кишечника подопытных крыс, следует отметить, что количество и направленность корреляций изменялись в зависимости «доза – эффект». Взаимодействие систем в связи с антигенной нагрузкой изменило структуры связей между ними для элиминации токсического воздействия энтомофторина, что подтвердилось изменением количества корреляций и сменой их направленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по токсикометрии / под ред. И.В. Саноцкого. М.: Секретариат СЭВ, 1987.
2. Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики. Минск, 1979.
3. Ремизов П.И., Башмаков Г.А. Методы определения естественной (неспецифической) резистентности организма: учебное пособие. Л.: ВМА им. С.М. Кирова, 1976.
4. Микельсаар М.Э., Ленцнер А.А., Гольянова Л.А. Методика определения количественного состава микрофлоры кала // Лаб. дело. 1972. №1. С. 41-45.
5. Виткина Т.И., Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А. Роль межсистемных интеграций в формировании адаптационных перестроек организма при физиологическом старении // Системный анализ в медицине (САМ 2013): Сб. науч.тр. VII науч. конф. Благовещенск, 2013. С. 22-25.
6. Орленкович Л.Н. Анализ взаимосвязей специфических и интегральных показателей беременных крыс при изучении эмбриотропного действия энтомофторина // Здоровье и окружающая среда: Матер. научно-практ. конф. Минск, 2019. С. 295-298.

E-mail: lilyorlenkovich@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b233509.17835494](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b233509.17835494)

©2020 П.Д. Тимкин¹, Э.А. Тимофеев¹, А.П. Чупалов², Е.А. Бородин¹

¹Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск,

²Харбинский инженерный университет, Харбин, КНР

АНАЛИЗ И ПОДБОР ЛИГАНДОВ ДЛЯ TRPM8 ПРИ ПОМОЩИ ЖЕСТКОГО ДОКИНГА И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

В работе, используя метод моделирования эксперимента *in silico*, производили докинг рецептора и его лигандов с целью получения данных необходимых для исследования возможности применения методов машинного обучения и жесткого, межмолекулярного докинга для предсказания потенциальных лигандов для различных рецепторов. Был выбран белок TRPM8, являющийся представителем суперсемейства TRP белков и его классический агонист — ментол в качестве лиганда. Известно, что ментол способен соединиться с тирозином 745 цепи В. Для осуществления всех манипуляций нами был использован софт Autodock и специальный набор графических инструментов, предназначенный для работы с моделями химических веществ *in silico*. В результате всех манипуляций были получены конформации ментола, способные соединиться с активным центром рецептора TRPM8.

Ключевые слова: TRPM8, биоинформатика, молекулярный докинг.

©2020 P.D. Timkin¹, E.A. Timofeev¹, A.P. Chupalov², E.A. Borodin¹

¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, ²Harbin engineering university, Harbin, China

ANALYSIS AND SELECTION OF LIGANDS FOR TRPM8 USING HARD DOCKING AND MACHINE LEARNING

In this work, using the *in-silico* experiment modeling method, the receptor and its ligands were docked in order to obtain the data necessary to study the possibility of using machine learning and hard intermolecular docking methods to predict potential ligands for various receptors. The protein TRPM8 was chosen, which is a member of the TRP superfamily of proteins and its classic agonist menthol as a ligand. It is known that menthol is able to bind to tyrosine 745 of the B chain. To carry out all the manipulations, we used the Autodock software and a special set of graphic tools designed to work with *in silico* models of chemicals. As a result of all the manipulations, the menthol conformations were obtained that can bind to the active center of the TRPM8 receptor.

Key words: TRPM8, bioinformatics, molecular docking.

Для осуществления докинга TRPM8 с потенциальными лигандами мы использовали набор инструментов графической, молекулярной лаборатории MGLtools [1] и специальную программу Autodock [2] для проведения самого докинга. 3D-структура TRPM8 брали в PDB с источника «RCSB» (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) [3]. На данном ресурсе была выбрана структура 6O6A [4]. В качестве лиганда использовали классический агонист TRPM8 — ментол. 2D-структуру этого лиганда брали с ресурса PubChem [5]. Известно, что ментол связывается с остатком Y745(тирозин 745) второй субъединицы TRPM8. Мостиком стыковки является гидроксигруппа в p-положении остатка тирозина. С этим остатком и проводился докинг.[6]

По протоколу для проведения докинга были удалены три лишние цепи TRPM8. Далее были произведены процессы дегидротации и гидрирование, которые были необходимые для того, чтобы молекула стала реакционноспособной. Следующим этапом стало добавление лиганда и накладывание сетки на нужную область, а именно область, где находился тирозин 745. После того как программа наложила сетку, в настройках алгоритма стыковки было указано на подбор 5 позиций и запущен докинг. По завершению докинга был получен комплекс белок — лиганд (рис. 1), а также определено, что из пяти полученных конформаций только две (рис. 2, 3) были достаточно стабильны для связывания с тирозином 745, что было указано в .dlg файле (рис. 4) созданном после процесса стыковки и содержащий в себе всю информацию о созданном комплексе.

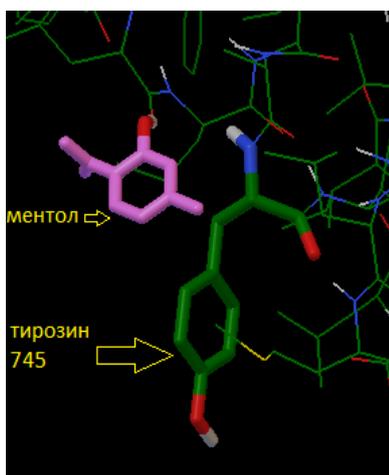


Рис.1 Общий вид рецептора,

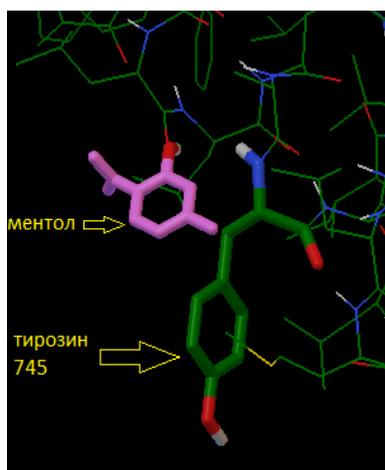


Рис.2 Вторая конформация

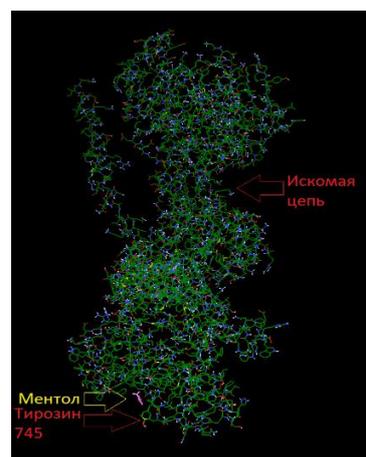


Рис.3 Третья конформация лиганда и сайта стыковки

Number of distinct conformational clusters found = 2, out of 5 runs, ← кол-во реакционноспособных конформаций 2 из 5
Using an rmsd-tolerance of 2.0 Å

CLUSTERING HISTOGRAM

Clus-ter Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Clus	Histogram							
					5	10	15	20	25	30	35	
1	-4.69	3	-4.68	3	###							
2	-4.45	2	-4.44	2	##							

← номер и энергия стыковки конформаций

Number of multi-member conformational clusters found = 2, out of 5 runs.

RMSD TABLE

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	3	-4.69	0.00	313.61	RANKING
1	2	4	-4.69	0.08	313.61	RANKING
1	3	5	-4.66	0.49	313.29	RANKING
2	1	2	-4.45	0.00	312.22	RANKING
2	2	1	-4.43	0.12	312.20	RANKING

Рис.4 Параметры полученных конформаций.

Для подбора потенциальных лигандов была разработана нейросеть на PyTorch [7] с гибридной архитектурой: информация о рецепторах проходит слои свёртки и полносвязные слои; независимо от рецепторов, информация о лигандах проходит через полносвязные слои; далее информация о рецепторах и лигандах объединяется и проходит через полносвязные слои. Выход сети – два класса: пара молекул взаимодействует, либо пара не взаимодействует. Для тренировки сети были составлены два набора данных: позитивный, в котором представлены взаимодействующие пары молекул (например, рецептор-лиганд) и негативный, в котором пары молекул не взаимодействуют. Каждая молекула была представлена в виде интерполированной матрицы евклидовых расстояний между атомами данной молекулы. Координаты атомов были извлечены из .pdb файлов, описывающих трёхмерные структуры молекул. Интерполяция необходима для приведения матриц к фиксированному размеру: 256x256 для рецепторов, 30x30 – для лигандов (рис. 5). Трехичная структура белковой молекулы может быть однозначно представлена в виде матрицы расстояний [8]. Для оценки работы сети были использованы следующие метрики: чувствительность (Sensitivity, Sn), специфичность (Specificity, Sp), точность (Accuracy, Acc) и коэффициент корреляции Мэтью (Matthew's Correlation Coefficient, MCC). Формулы представлены в порядке упоминания, где TP – истинно положительный, FP – ложноположительный, TN – истинно отрицательный, FN – ложноотрицательный.

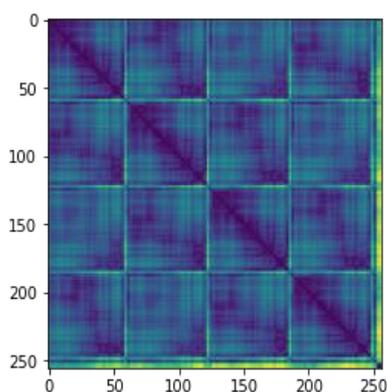


Рис.5 Интерполированная матрица расстояний для TRPM8.

$$Sn = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$Acc = \frac{TN + TP}{TP + TN + FP + FN}$$

$$MCC = \frac{TP * TN - FP * FN}{\sqrt{(TP + FN) * (TN + FN) * (TP + FP) * (TN + FP)}}$$

Чувствительность отражает процент корректно классифицированных взаимодействующих пар по отношению ко всем взаимодействующим парам. Специфичность отражает процент корректно классифицированных не взаимодействующих пар по отношению ко всем не взаимодействующим парам. Точность – отношение правильно классифицированных пар ко всем парам. Коэффициент корреляции Мэтью широко применяется в машинном обучении и показывает качество бинарной классификацию; может принимать значения от -1 (наборы данных не имеют ничего общего) до +1 (идеальное предсказание), 0 означает случайную догадку. Прототип сети был обучен на небольшом наборе данных в 682 образца и протестирован на 75 образцах. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 Результаты тестирования прототипа сети.

TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	Acc	MCC
34	6	32	3	0.919	0.842	0.88	0.763

Результаты промежуточных экспериментов говорят о перспективности данного метода. Значения чувствительности, специфичности и точности около 90% говорят о хорошей обобщающей способности сети и об эффективном поиске закономерностей в данных. После тренировки сеть принимает на вход пары TRPM8-молекула и выдаёт список потенциальных лигандов для белка. Далее эти потенциальные лиганды проверяются программой AutoDock.

Данный подход позволяет за короткое время проверить большое число молекул на наличие сродства к определённому рецептору и, после доработки, облегчить процесс поиска лигандов для любого рецептора, однако он требует больших вычислительных мощностей, нежели были доступны для данной работы. Вследствие чего, набор данных использованный для работы был недостаточен большим. В дальнейшем метод будет доработан и использован для других рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://mgltools.scripps.edu/>
2. <http://autodock.scripps.edu/>
3. <https://www.rcsb.org/>
4. <https://www.rcsb.org/structure/6O6A>
5. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1254>
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19886999/>
7. <https://pytorch.org>
8. Estrada T. et.al., “Graphic Encoding of Macromolecules for Efficient High-Throughput Analysis”. https://www.researchgate.net/publication/327215386_Graphic_Encoding_of_Macromolecules_for_Efficient_High-Throughput_Analysis?enrichId=rgreq-5906aa511772b9138e942ed98f2a4faf-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzMyNzIxNTM4NjU0OTkwNzU2MTY3NzBAMTUzNTY3ODc1MjUwNA==&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b2fdca3.97577371](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b2fdca3.97577371)

©2020 Е.А. Бородин, проф., д-р мед. наук

Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ К TRPM8 С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОГО ДИЗАЙНА

Проведен поиск потенциальных лигандов к TRPM8 - представителю семейства катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом участвующему в развитии гиперчувствительности бронхов и возникновению бронхоспазма в ответ на действие низких температур. Использован вариант структурного дизайна и проведения молекулярного докинга с помощью пакета программ autodock (<http://autodock.scripps.edu/>), позволяющих в автоматизированном режиме проверить множество потенциальных лигандов для TRPM8. Докинг осуществляли с аминокислотным остатком тирозин 745 (Y745), как критическим остатком для чувствительности канала к ментолу – классическому агонисту TRPM8. Отбор потенциальных кандидатов на роль лекарств, предназначенных для лечения холодовой гиперреактивности бронхов с помощью методов *in silico*, может быть дополнен тестированием их биологической активности в экспериментах *in vitro* с культурами клеток и тканей и *in vivo* с экспериментальными животными.

Ключевые слова: компьютерный дизайн лекарств, молекулярный докинг, TRPM8, агонисты, антагонисты.

©2020 E.A. Borodin

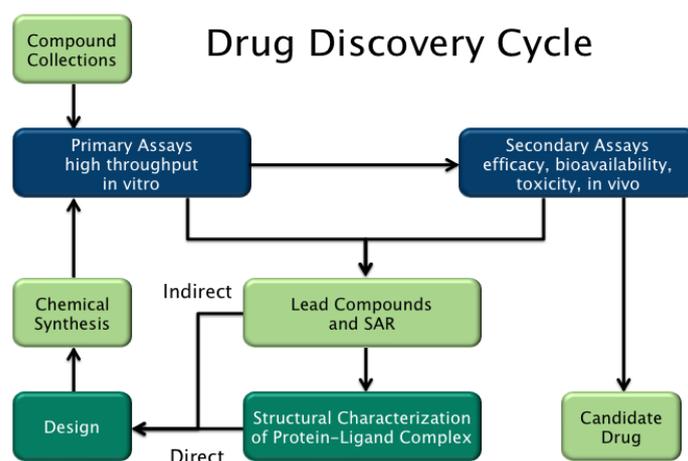
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

SEARCH FOR POTENTIAL LIGANDS FOR TRPM8 WITH THE HELP OF COMPUTER DESIGN

A search was carried out for potential ligands to TRPM8 - a representative of the family of cationic channels with a transient receptor potential involved in the development of bronchial hypersensitivity and the occurrence of bronchospasm in response to low temperatures. We used a structural design and molecular docking using the autodock software package (<http://autodock.scripps.edu/>), which allows automated testing of many potential ligands for TRPM8. Docking was carried out with tyrosine 745 (Y745) amino acid residue as a critical residue for channel sensitivity to menthol, a classic TRPM8 agonist. The selection of potential candidates for the role of drugs intended for the treatment of bronchial cold hyperactivity using *in silico* methods can be supplemented by testing their biological activity in *in vitro* experiments with cell and tissue cultures and *in vivo* with experimental animals.

Key words: computer-aided drug design, molecular docking, TRPM8, agonists, antagonists.

Компьютерный дизайн лекарств (Computer-aided drug design) это процесс создания новых лекарств с помощью персональных компьютеров, основанный на знании биологической мишени – белка или гена, ответственных за развитие болезни и называемых биомаркером заболевания. Лекарственное средство (лиганд для мишени) должно эффективно связываться с мишенью и ингибировать или активировать ее работу. Для моделирования связывания лиганда с мишенью (молекулярного докинга) необходимо знать ее трехмерную структуру (3D-структуру), которая в идеале устанавливается физико-химическими методами (рентгеноструктурный анализ, ЯМР-спектроскопия, криоэлектронная микроскопия) и хранится в электронных банках биоинформатических данных (PDB и др.). Если 3D-структура белка-мишени не установлена экспериментальным путем ее можно смоделировать *in silico* по аналогии с белком-шаблоном, чья 3D-структура известна [1, 2].



Существуют две разновидности компьютерного дизайна лекарств – структурный дизайн (прямой дизайн) и дизайн на основании свойств лиганда (непрямой дизайн). Первый базируется на знании 3D-структуры мишени [3], а второй на знании лигандов, которые связываются мишенью. с интересующей биологической мишенью. Эти другие молекулы могут быть использованы для создания модели фармакофора, представляющего минимально необходимые структурные характеристики, которыми должна обладать молекула для связывания с мишенью [4]. Другими словами, модель биологической мишени может быть построена на основе знания того, что с ней связывается, и

эта модель, в свою очередь, может быть использована для конструирования новых молекулярных объектов, которые взаимодействуют с мишенью. В качестве альтернативы, может быть получена количественная взаимосвязь структура-активность, в которой может быть получена корреляция между рассчитанными свойствами молекул и их экспериментально определенной биологической активностью. Эти отношения, в свою очередь, могут использоваться для прогнозирования активности новых аналогов.

Главная цель – предсказать будет ли данная молекула связываться с молекулой мишенью и если да, то насколько прочным будет связывание. Методы молекулярной механики и молекулярной динамики чаще всего используются для предсказания конформаций молекул лиганда и мишени, возникающих при связывании с ней лиганда. В идеале вычислительные методы должны прогнозировать сродство лиганда к мишени до того, как молекула лиганда будет синтезирована и синтезировать следовало бы одну единственную молекулу. В действительности имеющиеся сегодня вычислительные методы несовершенны и обеспечивают в лучшем случае только качественные оценки сродства. Поэтому на практике требуется синтез нескольких вариантов молекулы лиганда, их тестирование *in vitro* прежде, чем оптимальные варианты будущего лекарства будут созданы. В то же время, вычислительные методы существенно ускоряют и уменьшают себестоимость создания новых лекарств. Компьютерный дизайн может быть использован в любой из следующих этапов создания лекарственного препарата: идентификация мишени для лекарства с использованием виртуального скрининга, оптимизация сродства и селективности лиганда к мишени, оптимизация других фармацевтических свойств препарата с сохранением высокого сродства. Ярким примером эффективности использования компьютерного дизайна явилось создание фирмой Novartis (Швейцария) препарата Иматиниб (Гливек®) - ингибитора тирозинкиназы нового поколения. Препарат зарекомендовал себя как эффективное средство в лечении миелолейкоза и ряда опухолей. Отличием препарата от его предшественников является способность дифференцированно воздействовать на злокачественно трансформированные клетки и не оказывать влияние на нормальные быстро делящиеся клеток.

Целью наших исследований явился поиск потенциальных лигандов к представителю семейства катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (терморепцепторов), предположительно участвующему в развитии гиперчувствительности бронхов и возникновению бронхоспазма в ответ на действие низких температур - TRPM8 [5]. Нами использован вариант структурного дизайна и проведения молекулярного докинга с помощью пакета программ autodock (<http://autodock.scripps.edu/>), позволяющих в автоматизированном режиме проверить множество потенциальных лигандов для TRPM8. Докинг осуществляли с аминокислотным остатком тирозин 745 (Y745), как критическим остатком для чувствительности канала к ментолу – классическому агонисту TRPM8 [6]. Проблемы, которые предстоит решить. 1) Отбор кандидатов на роль лигандов. Отчасти эта проблема уже решена – некоторые агонисты и антагонисты белка идентифицированы [7]. С учетом того, что практически единственными лекарственными средствами для лечения больных с бронхоспастическим синдромом являются препараты на основе глюкокортикоидных гормонов, представляет интерес выяснить их способность связываться с TRPM8. 2) Предстоит понять - как различить из лигандов белка агонисты и антагонисты? Каким центром в белке они связываются – активным или регуляторным? В качестве потенциальных лекарств интерес представляют, в первую очередь, антагонисты TRPM8, способные связываться активным центром и выполнять роль конкурентных ингибиторов. В настоящее время мы находимся лишь в самом начале пути, но выбранное направление исследований представляется многообещающим. Отбор потенциальных кандидатов на роль лекарств, предназначенных для лечения холодовой гиперреактивности бронхов с помощью методов *in silico*, может быть дополнен тестированием их биологической активности в экспериментах *in vitro* с культурами клеток и тканей и *in vivo* с экспериментальными животными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин П.Е., Бичахчан К.И. Исследование хантингтина и рилина методами биоинформатики // Материалы XII Международной научной конференции "Системный анализ в медицине" (САМ 2018). Благовещенск, 2018. С. 31-33.
2. Бородин П.Е., Карнаух В.Н., Бородин Е.А. Биоинформатическая характеристика белков нервной ткани, вовлеченных в развитие нейро-дегенеративных заболеваний. Сибирское медицинское обозрение. 2017. №6. С. 94-97.
3. Leach A.R., Harren J. Structure-based Drug Discovery. 2007. Berlin: Springer. ISBN 978-1-4020-4406-9.
4. Klebe G. Recent developments in structure-based drug design // Journal of Molecular Medicine. 2000. Vol.78. (5). P.269–281. doi:10.1007/s001090000084. PMID 10954199.
5. Naumov D., Perelman J., Prikhodko A., Kolosov V., Sheludko E. Role of TRPV1 and TRPV2 gene polymorphisms in the development of airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli in patients with asthma // European Respiratory Journal. 2016. Vol. 48: PA1197. DOI: 10.1183/13993003.
6. Malkia A., Pertusa M., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Viana F. Differential role of the menthol-binding residue Y745 in the antagonism of thermally gated TRPM8 channels // Molecular Pain. 2009. Vol. 5: 62. doi: 10.1186/1744-8069-5-62.
7. González-Muñiz R., Bonache M.A., Martín-Escura C., Gómez-Monterrey I. Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. P. 2618. DOI: 10.3390/ijms20112618

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b37c7f8.86673968](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b37c7f8.86673968)

© 2020 **И.Н. Васильева**¹, канд. биол. наук; **О.В. Корытов**², канд. мед. наук;

В.Г. Беспалов^{1,3}, д-р мед. наук; **А.Л. Семенов**¹, канд. мед. наук;

Г.В. Точильников¹, канд. мед. наук; **С.Д. Иванов**¹, д-р биол. наук; **Л.И. Корытова**², д-р мед. наук

¹ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

²ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, ³Университет ИТМО

**ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК И ДРУГИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ**

На модели лучевого цистита у крыс обнаружено уменьшение числа форменных элементов крови через 6 ч после локального облучения и повышение уровня внеклеточной ДНК через 6-24 ч с нормализацией через 48 ч после воздействия. Относительное изменение содержания внеклеточной ДНК (0 ч против 6 ч) коррелировало с изменениями триглицеридов (0 ч против 24 ч).

Ключевые слова: локальное облучение, форменные элементы крови, внеклеточная ДНК, триглицериды.

I.N. Vasilyeva¹, PhD, **O.V. Korytov**², MD, **V.G. Beshpalov**^{1,3}, MD, **A.L. Semenov**¹, MD,
G.V. Tochilnikov¹, MD, **S.D. Ivanov**¹, Sc.D, **L.I. Korytova**¹, MD.

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russia,

²Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia,

³ITMO University

**EFFECTS OF RADIATION EXPOSURE OF THE BLADDER ON EARLY CHANGES
OF EXTRACELLULAR DNA AND OTHER INDICATORS OF PERIPHERAL BLOOD**

On the model of radiation cystitis in rats, a decrease in the number of blood cells was found 6 h after local irradiation and an increase in extracellular DNA level was found in 6-24 h with normalization 48 h after exposure. The relative change in the content of extracellular DNA (0 h against 6 h) correlated with changes in triglycerides (0 h against 24 h).

Key words: local radiation, radiation cystitis, blood cells, extracellular DNA, triglycerides.

Распространенным осложнением радиационной терапии злокачественных новообразований малого таза (например, предстательной железы, мочевого пузыря, шейки матки, эндометрия и рака прямой кишки) является лучевой цистит, он регистрируется у 5–15% пациентов [1]. Патофизиологию лучевого цистита связывают с гибелью клеток из-за повреждения ДНК или увеличения проницаемости клеточных мембран [2]. В области таза размещено от 50 до 60 % всей костномозговой ткани, и в ряде случаев, например, при лечении рака шейки матки показана корреляция между дозой облучения и гематологической токсичностью [3].

Полагают, что основным источником внеклеточной ДНК (внДНК) являются гемопозитические клетки, погибшие путем апоптоза, некроза, фагоцитоза или иным способом. Ранее на модели ионизирующего облучения всего тела крыс с мощностью дозы 1,6 Гр/мин в диапазоне от 2 до 100 Гр было показано зависимое от дозы увеличение концентрации внДНК в плазме крови [4]. Была показана возможность использования количественного определения внДНК и ее фракций для оценки степени лучевого поражения организма и прогноза состояния облученных [5, 6].

Цель работы - исследовать на модели лучевого цистита изменение числа форменных элементов крови, внДНК и некоторых других биохимических показателей обмена веществ в ранние сроки после локального облучения области таза самок крыс в дозе 25 Гр.

Материалы и методы

Исследование проведено на 12-недельных крысах-самках Вистар (n=20), массой 210±35 г «Рапполово». Было сформировано 2 группы: интактные (n=10) и подопытные (n=10). Работа осуществлена в соответствии с требованиями действующих стандартов по содержанию и использованию лабораторных животных. Облучение области мочевого пузыря крыс осуществляли на линейном ускорителе электронов Ахессе фирмы Elekta (Швеция) с энергией квантов 6 МэВ в дозе 25 Гр. Анестезированное животное помещали в специальное фиксирующее устройство на деке стола линейного ускорителя.

Кровь у крыс брали из периферической вены в интервалы через 0, 6 и 24 и 48 ч месяца после облучения в вакутейнеры с ЭДТА для получения цельной крови и в пластиковые пробирки без наполнителя для получения сыворотки, которую отделяли центрифугированием при 900 g в течение 30 мин при комнатной температуре. Подсчет клеток крови (лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов) проводили на анализаторе «BC-2800Vet» фирмы Mindray (Китай). Содержание внДНК в сыворотке крови определяли количественным сэндвич-иммуноферментным анализом с использованием набора Cell Death Detection ELISA kit фирмы Roche, Sigma-Aldrich-Rus (Россия). Метод был ранее апробирован [7, 8]. Определение показателей биохимического анализа крови (холестерин, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), мочевины, триглицериды (ТГ), щелочная фосфатаза) проводили на анализаторе «Konelab 20» (фирма «Thermo Scientific», США).

Данные представлены как среднее ± SEM (стандартная ошибка среднего). Анализ проводился при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 7, значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента, для поиска зависимостей между количественными данными вычислялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Через 6 ч после облучения наблюдалось уменьшение абсолютного ($\times 10^9$ мг/л) числа лейкоцитов с $16,06 \pm 1,83$ до $10,57 \pm 1,06$, лимфоцитов с $11,44 \pm 1,30$ до $5,84 \pm 0,47$, моноцитов с $0,51 \pm 0,08$ до $0,32 \pm 0,03$, через 24 ч – гранулоцитов с $4,11 \pm 0,57$ до $2,14 \pm 0,15$. Общее число лейкоцитов, число моноцитов также оставались значимо ниже через 24 ч после облучения.

Через 6 ч после облучения наблюдалось повышение внДНК сыворотки крови с $7,70 \pm 0,55$ до $11,20 \pm 1,33$ нг/мкл. Через 48 ч после облучения содержание внДНК снижалось до $8,55 \pm 0,73$ нг/мкл и не отличалось значимо от интактных животных. Нами обнаружено раннее пострадиационное повышение уровня внДНК, наступившее, по-видимому, в результате снижения числа лейкоцитов, однако по данным корреляционного анализа, значимых соотношений повышения содержания внДНК и снижения числа форменных элементов крови выявлено не было.

Впервые обнаруженное нами дозозависимое увеличение содержания внДНК в крови в ранние сроки после однократного облучения всего тела крыс [4, 5, 6] применимо также и при изучении ранних эффектов действия локального облучения, приближенного к используемому в клинике. Исследование внДНК применяют для ранней оценки эффективности радиотерапии онкологических больных, так, отмечают увеличение концентрации внДНК в крови уже через 4 ч после первого сеанса радиотерапии для пациентов с первичным раком печени или с метастазами [9], сохраняющееся и при современных методах лечения рака.

Облучение приводило к значимому снижению содержания ТГ сыворотки крови через 24 ч после воздействия, с $2,21 \pm 0,10$ до $1,44 \pm 0,13$ ммоль/л. Содержание ТГ в сыворотке крыс оставалось пониженным и через 1 месяц после облучения и составляло $1,31 \pm 0,15$ ммоль/л, значимо ниже, чем у интактных ($p < 0,05$). Содержание холестерина через 24 ч после локального облучения проявляло тенденцию к повышению, с $1,15 \pm 0,09$ ммоль/л у интактных до $1,36 \pm 0,12$ ммоль/л через 24 ч после облучения, однако достоверное отличие наблюдались лишь через 1 месяц после воздействия, когда содержание холестерина значимо повышалось до $1,43 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$). Значения других исследованных биохимических показателей в ранние сроки после локального облучения таза в дозе 25 Гр не менялись и составляли $6,38 \pm 1,24$ ед/л – активность ГГТ, $137,5 \pm 24,0$ ед/л – активность щелочной фосфатазы и $10,96 \pm 1,78$ ммоль/л – концентрация мочевины.

По данным корреляционного анализа, относительное изменение содержания внДНК (0 ч против 6 ч) коррелировало с изменениями ТГ (0 ч против 24 ч): $TG = 0,32 \pm 0,08 * \text{внДНК}$ ($R = 0,78$, $p < 0,05$).

В связи с усилением гибели клеток после воздействия радиации повышается количество продуктов их распада, разносимое кровотоком по всем системам организма и, по-видимому, способным взаимодействовать с различными тканями и органами. Отмечают, что внДНК опосредует как индуцируемый радиацией эффект свидетеля, так и адаптивный эффект [9], поскольку содержит окисленные азотистые основания, прежде всего 8-оксо-2'-дезоксигуанозин. Так, окисленная *in vitro* геномная ДНК человека вызывает те же эффекты, что и внДНК [10]. Было показано, что свободный 8-оксо-2'-дезоксигуанозин вызывает снижение в плазме крови ТГ при длительном, на протяжении 2 месяцев, интрагастральном введении мышам линий ККФн и db/db, генетически предрасположенным к ожирению и сахарному диабету-2-го типа, с признаками морфологических нарушений печени [11]. Аналогичный эффект был вызван при длительном, в течение двух недель, пероральном введении 8-оксо-2'-дезоксигуанозина мышам, нокаутным по гену аролипопротеину E с лигированной сонной артерией и содержащимся на обогащенной липидами диете. Наряду со снижением уровня ТГ в плазме крови, наблюдали уменьшение площади склеротических бляшек [11]. Данные о ранних изменениях ТГ после локального облучения области малого таза получены нами впервые. В эпидемиологических исследованиях показано, что некоторые варианты печеночной липазы значимо взаимосвязаны с уровнем 8-оксо-2'-дезоксигуанозина, а другие – с содержанием ТГ [12]. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы ответить на вопрос, имеет ли обнаруженное действие защитный эффект или способствует развитию осложнений.

Заключение. Значимое снижение форменных элементов крови, повышение внДНК в ранние (6-24 ч) сроки после локального облучения можно считать маркерами развития лучевого цистита, влияющими на метаболизм, вызывая снижение содержания ТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy: Systematic review of the recent literature / Villeirs L., Tailly T. Ost P. et al. // International Journal of Urology. 2020. V. 27, №2. P.98–107.
2. Zwaans B.M., Chancellor M.B., Lamb L.E. Modeling and Treatment of Radiation Cystitis // Urology. 2016. V. 88. P. 14–21.
3. Mohamed N.E., Ashour S.E. Role of ethanolic extract of Morus alba leaves on some biochemical and haematological alterations in irradiated male rats // International Journal of Radiation Biology. 2018. V. 94, №4. P.374–384.
4. Extracellular DNA level in the blood of irradiated rats / Vladimirov V.G., Belokhvostov A.S., Sherlina S.S. et al. // International Journal of Radiation Biology. 1992. V. 62, №6. P. 667–671.

5. Vasilyeva I.N. Low-molecular-weight DNA in blood plasma as an index of the influence of ionizing radiation // Annals NY Academy of Science. 2001. V.945. P.221–228.
6. Vasilyeva I., Bepalov V., Baranova A. Radioprotective combination of α -tocopherol and ascorbic acid promotes apoptosis that is evident by release of low-molecular weight DNA fragments into circulation // International Journal of Radiation Biology. 2015. V. 91, №11. P. 872–877.
7. Cell-free DNA plasma levels differ in age-specific pattern in healthy rats and castrated with testosterone-induced benign prostatic hyperplasia / Vasilyeva I.N., Bepalov V.G., Von J.D. et al. // International Journal of Genomics. 2019. 2019:8173630.
8. Внеклеточная ДНК у старых и молодых животных с индуцированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Точильников Г.В. и др. // Материалы XII междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2018) / под ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2018. С. 106–110.
9. Васильева И.Н., Подгорная О.И., Беспалов В.Г. Нуклеосомная фракция внеклеточной ДНК как показатель апоптоза // Цитология. 2015. Т. 57, №2. С. 87–94.
10. “ДНК-сигнальный” путь, обеспечивающий развитие радиационного эффекта свидетеля в клетках человека / Ермаков А.В., Конькова М.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, №6. С. 651–659.
11. Экзогенный 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин: биомедицинские свойства, механизмы действия, терапевтический потенциал / Черников А.В., Гудков С.В., Усачева А.М., Брусков В.И. // Успехи биологической химии. 2017. Т. 57. С. 267–302.
12. Pleiotropic association of LIPS variants with lipid and urinary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in a Taiwanese populations / Teng M.-Sh., Wu S., Hsu L.A. et al. // Lipids in Health and Disease. 2019. V.18, №1. P.111.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b3eeeb1.63326249](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b3eeeb1.63326249)

© 2020 **В.Н. Зинкин**, д-р мед. наук

ЦНИИ ВВС Минобороны России, г. Щёлково, Московской область

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИЗКОЧАСТОТНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Шум, инфразвук, ультразвук и вибрация относятся к вредным производственным факторам. Они нашли широкое применение в медицине для диагностики и лечения. Низкочастотные акустические колебания стимулируют механорецепторы, улучшают микроциркуляцию и метаболизм на органном, тканевом и клеточном уровнях, что позволяет рассматривать их в качестве перспективного метода лечения.

Ключевые слова: инфразвук, низкочастотный шум, механизмы, лечение.

V.N. Zinkin

Central research Institute of the air force of the Ministry of defense of Russia, Shchelkovo, Moscow region

PROSPECTS FOR USING LOW-FREQUENCY ACOUSTIC VIBRATIONS IN MEDICINE

Noise, infrasound, ultrasound, and vibration are harmful production factors. They are widely used in medicine for diagnosis and treatment. Low-frequency acoustic vibrations stimulate mechanoreceptors, improve microcirculation and metabolism at the organ, tissue and cellular levels, which allows us to consider them as a promising treatment method.

Key words: infrasound, low-frequency noise, mechanisms, treatment.

Введение

Механическая энергия является неотъемлемым свойством не только физического мира, но и постоянным спутником жизни. Поэтому живая материя развивалась в условиях постоянного дей-

ствия механических колебаний окружающего мира. Этот внешний фактор участвовал в формировании морфологических и функциональных структур организма. В процессе эволюции создалась удивительная гармония живых существ с миром различных форм энергии механических колебаний [1, 2].

Научно-техническая революция внесла дисгармонию между жизнедеятельностью организмов и внешними механическими колебаниями. В биосоциальном мире появился один из фундаментальных парадоксов: жизненно необходимые факторы среды – звук и вибрация – стали источником патологии, угрожая биологическому благополучию человека. Патологическое действие звука и вибрации высокой интенсивности разнообразно в медико-биологическом и социальном аспектах. Появились две новые нозологические единицы болезней: вибрационная и шумовая. Из всех профзаболеваний названные болезни занимают первое место, нанося людям, кроме физических страданий, весьма серьезный экономический ущерб.

В тоже время человек научился использовать ряд особенностей механических факторов на благо здоровья человека. В диагностических целях метод аускультации и ультразвуковые используются для исследования внутренних органов и сосудов. Для лечения применяются ударные волны, которые воздействуя на камни в органах пищеварения и мочевого выделения, способствуют их дроблению на мелкие фрагменты (литотрипсия). Звуковые эффекты как средство лечения имеют многовековую историю (звуки барабанов и бубнов; звуки, издаваемые кошками и дельфинами). Свое развитие это получило в музыка- и звукотерапии: лечение звуками природы (шум морей, океанов, леса, дождя и др.). В физиотерапии стали использовать как лечебные факторы вибрацию (вибротерапия) и ультразвук (фонофорез) [3].

Инфразвук (ИЗ) относительно «молодой» производственный фактор. В перечень вредных и опасных факторов он был введен только в 2004 году (приказ Минздравсоцразвития РФ от 16 августа 2004 года №16). Было установлено, что его длительное действие может приводить к профзаболеваниям: тугоухости, вестибулопатии и нарушении вегетативной нервной системы (приказ Минздравсоцразвития РФ от 12 апреля 2011 года №302н). ИЗ при уровнях свыше 100 дБ приводит к патологическим изменениям в головном мозге, легких, сердце, слуховом, зрительном и вестибулярном анализаторах [4–7].

Однако, процесс исследования ИЗ как биологического и производственного фактора не завершен. По своим физическим параметрам и биологическим эффектам с ИЗ (1,4-22,4 Гц) близкое сходство имеет низкочастотный шум (31,5-250 Гц). Поэтому в научной литературе стал использоваться термин низкочастотные акустические колебания (НЧАК), объединяющий эти два акустических диапазона [8–10]. В настоящее время имеются единичные данные об использовании ИЗ в медицине [11–13].

Биофизические особенности действия НЧАК

Физические особенности ИЗ (большая длина волны, малое поглощение в атмосфере, распространение на большие расстояния от источника и отсутствие средств защиты) обуславливают его специфическое действие на человека, вызывая не только слуховые (ауральные) эффекты, но и оказывая общее действие (экстраауральные эффекты). Указанные особенности лежат в основе биофизических механизмов НЧАК. Дифракционная способность последних приводит к тому, что тело или анатомические структуры (голова, брюшная полость или грудная клетка) подвергается равномерному избыточному переменному давлению с частотой падающей волны и происходит формирование упругих волн в различных структурах и тканях тела. Они распространяются посредством сдвиговых волн. Невысокая скорость распространения в тканях упругих волн при низкой частоте их следования ведет к появлению волн, соизмеримых с размерами клеток или клеточных органелл. Это может вызывать синхронизированные конформационные колебания макромолекул, а, значит, приводить к изменению размеров и формы клеточных органелл. НЧАК оказывают прямое действие на органы и ткани, вызывая в них структурно-анатомические изменения, а при высокой интенсивности в структурах с высокой акустической гетерогенностью (легкие, сердце, голов-

ной мозг, сосуды) могут происходить механические повреждения вплоть. Прямое взаимодействие НЧАК с огромным количеством всех видов механорецепторов в органах и тканях способствует их активации, а значит возбуждению центральной и вегетативной нервной системы [14–16].

Механизмы лечебного действия НЧАК

Специфика формирования и развития реакции организма на воздействие НЧАК во многом предопределяется их физическими особенностями. В отличие от вибрации НЧАК при локальном действии могут оказывать влияние на большие площади, на участки тела, куда доступ вибродатчиков затруднен (например, наличие повязок, гипса) или нет возможности прямого контакта (например, ожоги, рана), а также степень их проникновения в ткани более диффузная и глубокая. Первоначальная реакция организма на действие НЧАК возникает благодаря прямому взаимодействию этого фактора с клетками. Мишенью, на которую направлено действие НЧАК, являются специализированные высокочувствительные рецепторы – тельца Пачини. Это вызывает реакцию в виде их возбуждения при достаточно небольшой интенсивности стимула, едва превышающей энергию теплового движения молекул. Такое воздействие распространяются не только на кожные экстрорецепторы, но и на более глубоко лежащие механорецепторы – проприорецепторы и интерорецепторы.

Принцип избирательности при действии механических колебаний различных частот распространяется не только на молекулярном уровне, но и на уровне клеток, тканей, целостного организма. Материальной основой является феномен резонанса, так как биологические структуры обладают массой, формой и упругостью. Диапазон резонансных частот для биоструктур человека варьирует в зависимости от состояния их структуры и находится ниже 200 Гц. Для возникновения реакции на действие НЧАК необходим определенный минимум энергии, какая-то пороговая величина, соответствующая исходному состоянию организма больного. При этом на раздражение НЧАК возникает суммарная реакция, которая зависит от того, какая из частных систем организма окажется в момент воздействия наиболее чувствительной к данной частоте колебаний. Благодаря лабильности живых биологических систем первоначальный резонансный эффект от механических колебаний одной частоты может в результате возникающих в структуре объекта физико-химических изменений смещаться на другие частоты. Такое гашение или смещение резонансных частот следует рассматривать как специфическую биологическую реакцию, направленную на защиту целостности системы. Этим можно объяснить воздействие на организм несинусоидальными моночастотами или частот в определенной полосе («резонансные окна»).

В механизме лечебного действия НЧАК может иметь место их обезболивающее влияние. Повышение порога восприятия рецептора следует рассматривать как результат затраты сообщенной рецептору механической энергии на изменение в нем биохимических процессов. Зона ослабления болевой чувствительности под влиянием НЧАК выражена в большей степени по сравнению с высокочастотной вибрацией. При воздействии на нервно-мышечный аппарат они оказывают возбуждающий эффект и способствуют активации биохимических процессов в тканях. Следовательно, изменение функциональной лабильности нервно-мышечного аппарата является отражением изменения уровня биохимических реакций под влиянием НЧАК, а также состояние микроциркуляции в зоне действия. Характер сосудистой реакции зависит от частоты колебаний: при низких частотах (менее 50 Гц) преобладают явления сосудистой атонии, при более высоких (более 50 Гц) – ангиоспазм. НЧАК оказывают прямое действие на тучные клетки. Их стимуляция приводит к нарушению соотношения гистамина и серотонина и, как следствие, изменению микроциркуляции и гемостаза.

В силу специфических особенностей можно полагать, что при частоте механических импульсов, соответствующей возможности их усвоения нервной тканью организма, проторяются пути для улучшения нервной проводимости, улучшаются в наибольшей степени процессы обмена, что, очевидно, и обеспечит высокий терапевтический эффект (эффект парабиоза). Таким образом, учет характера рефлекторных сдвигов при раздражении НЧАК в зависимости от исходного состоя-

ния реагирующей системы может обеспечить наиболее правильное и эффективное использование акустического массажа в лечебной практике.

Реакция организма на НЧАК не будет ограничиваться местными проявлениями в поле действия этого фактора. Локальное раздражение нервных рецепторов вызывает рефлекторную реакцию со стороны различных органов и систем, в том числе и отдаленных от места действия НЧАК. Этим можно объяснить активизацию функции надпочечников и стимуляцию тканевого дыхания. Характер и выраженность рефлекторных реакций будут находиться в зависимости от локализации воздействия и физических характеристик фактора и проявятся стимуляцией функции в первую очередь тех органов и систем, которые сегментарно связаны с местом раздражения.

В реализации стимуляции метаболизма на клеточном и органном уровне при воздействии НЧАК принимает участие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Изменение гомеостаза на гормонально-метаболическом уровне приводит к стимуляции местного и общего иммунитета [17, 18].

Заключение. Применение НЧАК открывает возможности регулирования и стимулирования физиологических процессов в организме. В этом проявляется специфическое действие фактора, которое совершается на фоне общего неспецифического, свойственного и другим физическим раздражителям. Учитывая механизмы действия можно определить области медицины, где НЧАК окажут лечебное действие: в травматологии для проведения массажа под гипсовыми повязками и иммобилизации; в клиниках термических поражений для проведения массажа при ожогах; в гинекологии для проведения массажа через влагалище при трофических нарушениях, непроходимости маточных труб; в сосудистой хирургии для проведения массажа в послеоперационном периоде; при исследовании и лечении органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов С.Н. Биологическое действие механических колебаний. Л.: Наука, 1983. 209 с.
2. Романов С.Н. Биологическое действие вибрации и звука. Парадоксы и проблемы XX века. Л.: Наука, 1991. 158 с.
3. Курортология и физиотерапия (руководство) / под ред. В.М.Боголюбова: в 2-х томах. Изд-во: Бином Россия, 2020. 408 с.
4. Зинкин В.Н., Солдатов С.К., Шешегов П.М. Особенности патологического действия авиационного шума на орган слуха инженерно-технического состава авиации // Вестник отоларингологии. 2007. № 6. С. 25-29.
5. Зинкин В.Н., Шешегов П.М., Чистов С.Д. Клинические аспекты профессиональной сенсоневральной тугоухости акустического генеза // Вестник оториноларингологии. 2015. Т.80, №6. С. 65-70.
6. Нейросенсорная тугоухость шумовой этиологии: диагностика, лечение и профилактика / П.М. Шешегов, В.Н. Зинкин, В.В. Дворянчиков, В.Г. Миронов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. №2 (50). С. 60-66.
7. Зинкин В.Н., Свидовый В.И., Ахметзянов И.М. Неблагоприятное влияние низкочастотных акустических колебаний на органы дыхания // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. №3 (40). С. 280-283.
8. Зинкин В.Н., Ахметзянов И.М. Экологические, производственные и медицинские аспекты инфразвука // Защита от повышенного шума и вибрации / Сб. докл. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. СПб, 2013. С. 177-198.
9. Актуальные проблемы защиты населения от низкочастотного шума и инфразвука / В.Н. Зинкин, С.К. Солдатов, А.В. Богомоллов, С.П. Драган // Технология гражданской безопасности. 2015. Т. 12, №1 (43). С. 90-96.
10. Инфразвук и низкочастотный шум как вредные производственные факторы / Сливина Л.П., Куклин Д.А., Матвеев П.В. и др. // Безопасность труда в промышленности. 2020. №2. С. 24-30.
11. Филатов В.В. Инфразвуковой фонофорез – новое направление в лечении офтальмопатологии // Российская детская офтальмология. 2013. №1. С. 52-60.
12. Инфразвуковой терапевтический облучатель «ИФС-1» // santi.kz/index.html (дата обращения: 22.06.2020).
13. Драган С.П., Богомоллов А.В., Кезик В.И. Анализ импедансных характеристик дыхательной системы животных и человека // Рос. журн. биомеханики. Т. 24, №2. С. 177-186.

14. Зинкин В.Н. Биофизические основы действия акустических колебаний // Системный анализ в медицине (САМ 2016): Мат. X междунар. науч. конф. Благовещенск, 2016. С. 13-17.
15. Иванов Н.И., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Биомеханические механизмы действия низкочастотных акустических колебаний // Рос. журн. биомеханики. 2020. №2. С. 216-231.
16. Исследование некоторых механизмов повреждающих эффектов низкочастотных шумов / Плужников Н.Н., Владимиров В.Г., Вобликов И.В. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т.41, №1. С. 67-72.
17. Исследование иммуногенеза при воздействии акустических колебаний / И.В. Вобликов, В.Н. Зинкин, Н.В. Кузьмина, Р.Л. Воробьева. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38, №4. С. 565-572.
18. Вобликов И.В., Зинкин В.Н., Кузьмина Н.В. Динамика иммунного ответа при однократном воздействии низкочастотных акустических колебаний // Гигиена и санитария. 1996. №4. С. 39-40.

E-mail: zinkin-vn@yandex.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b477972.26329154](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b477972.26329154)

© 2020 А.К. Мартусевич, д-р. биол. наук; А.Г. Галка, канд. физ.-мат. наук; Е.С. Голыгина; А.С. Федотова; А.Н. Тужилкин

*Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород;
Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия, Нижний Новгород*

ХОЛОДНАЯ ГЕЛИЕВАЯ ПЛАЗМА КАК ЭКЗОГЕННЫЙ МОДУЛЯТОР ДЕГИДРАЦИОННОЙ СТРУКТУРИЗАЦИИ КРОВИ

Цель данного исследования - сравнительная оценка сдвигов кристаллогенных свойств плазмы крови при обработке гелиевой холодной плазмой и неионизированным потоком гелия. Установлено, что холодная гелиевая плазма и неионизированный поток гелия оказывают модифицирующее влияние на кристаллогенные свойства плазмы крови при обработке *in vitro*.

Ключевые слова: холодная плазма, биологические эффекты, плазма крови, кристаллогенные свойства.

A.K. Martusevich, A.G. Galka, E.S. Golygina, A.S. Fedotova, A.N. Tuzhilkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

COLD HELIUM PLASMA AS EXOGENIC MODULATOR OF BLOOD DEHYDRATION STRUCTURIZATION

The aim of the study was comparative estimation of the changes of oxidative metabolism and crystallogenic properties of blood plasma under processing with cold helium plasma and non-ionized helium flow. It was stated that cold helium plasma and non-ionized helium modified crystallogenic properties of blood plasma under blood processing *in vitro*.

Key words: cold plasma, biological effects, blood plasma, crystallogenic properties.

Исследования в области физики плазмы проводятся уже на протяжении длительного времени в России и за рубежом [3-9]. В то же время биомедицинские аспекты действия холодной плазмы различного происхождения и состава рассмотрены существенно менее подробно. В первую очередь эти данные относятся к оценке клинических перспектив применения генераторов холодной плазмы [3, 6-9], в том числе аппарата «Плазон» (МГТУ им. Н.Э. Баумана) [8], газовый поток от которых формируется в большинстве вариантов из атмосферного воздуха и дозируется по концентрации монооксида азота либо других соединений с известной биологической активностью.

С другой стороны, эффекты именно самой холодной плазмы изучены лишь в единичных публикациях [3, 4, 7], преимущественно посвященных дезинфицирующим свойствам данного воздействия [3-7], тогда как биологические эффекты холодной плазмы, составляющие базис ее клинического применения, исследованы относительно слабо. В немногочисленных работах, в которых рассматривается влияние этого фактора на биосистемы, использовали либо воздушную [3-5, 7-9], либо аргоновую плазму [6].

На основании этого **целью данного исследования** служила сравнительная оценка сдвигов окислительного метаболизма и кристаллогенных свойств плазмы крови при обработке гелиевой холодной плазмой и неионизированным потоком гелия.

Материал и методы

В эксперименте были использованы образцы цельной крови здоровых добровольцев (n=10). Для осуществления воздействия нами была собрана специальная установка, позволяющая проводить непосредственную обработку образцов крови холодной плазмой. В данной установке использовали холодную плазму, генерированную за счет воздействия СВЧ-излучения на поток гелия в аппарате собственной конструкции, разработанном в ИПФ РАН (г. Нижний Новгород). Продолжительность воздействия составляла 1 и 3 мин.

Для проведения эксперимента образцы крови делили на 5 равных порций по 1,5 мл, причем первая из них являлась контрольной (с ней не осуществляли никаких манипуляций), вторую и третью обрабатывали холодной плазмой с указанными выше экспозициями, а четвертую и пятую – потоком гелия без перевода его в плазменную форму. Экспозиция по завершении воздействия составляла 10 мин. Сразу после этого из образцов цельной биологической жидкости стандартным методом центрифугирования выделяли плазму крови.

Для изучения кристаллогенных свойств плазму крови в объеме 100 мкл. наносили на предметное стекло и приготавливали микропрепараты высушенной биологической жидкости в соответствии с методом кристаллоскопии, позволяющим оценивать собственную дегидратационную структуризацию биосреды [1, 2]. Высушенные микропрепараты оценивали морфологически (путем описания особенностей структуризации высушенного образца биологической жидкости) и визуаметрически (с применением собственной системы параметров) [1, 2]. Основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации – плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деструкции фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса – правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата [1].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Оценка влияния холодной гелиевой плазмы на кристаллогенные свойства плазмы крови также позволила продемонстрировать неодинаковость эффекта данного воздействия, причем лимитирующим фактором явилась продолжительность обработки. Так, при обработке крови неионизированным потоком гелия в кристаллоскопических фациях плазмы крови отмечали снижение кристаллогенной активности биосреды, что проявлялось в уменьшении плотности структурных элементов по сравнению с картинами кристаллизации интактной плазмы крови человека. Кроме того, при данном воздействии имело место преимущественное образование одиночных кристаллов и единичных аморфных тел с высокой степенью деструкции. Также в этих образцах наблюдали формирование хаотичных разломов, распространяющихся практически по всему микропрепарату без изменения диаметра краевой зоны фации.

Наиболее оптимальный характер дегидратационной структуризации плазмы крови зарегистрирован при обработке биосреды холодной плазмой в течение 1 минуты. Выявлено, что указанный режим воздействия способствовал образованию регулярной, симметричной картины, включающей совокупность центростремительных разломов, делящих образец на практически равные отделимости. Также фиксировали значительную активацию структуризации биологической жидкости относительно контрольного образца, преимущественно реализуемую за счет увеличения плотности кристаллических элементов, среди которых встречались и дендритные (в первую очередь – в центральной зоне микропрепарата). Следует подчеркнуть, что в этом случае конфигурация структур была близка к оптимальной, а процессы их разрушения – минимально выражены. Краевая зона фаций при обработке холодной плазмой в течение 1 минуты не претерпевала значительных качественных и количественных преобразований.

Увеличение продолжительности воздействия холодной гелиевой плазмой до 3 минут оказывало менее благоприятный эффект в отношении кристаллогенных свойств биологической среды. В частности, в этих фациях обнаруживали тенденцию к умеренной хаотизации разломов, неоднородность текстуры и небольшое усложнение формируемых элементов, среди которых появляются единичные неразветвленные дендритные кристаллы. Важно, что при данном режиме обработки регистрировали повышение степени разрушенности последних, достигающее средней степени, в то время как краевая зона микропрепаратов умеренно сужается.

Результаты морфологического описания собственной кристаллизации плазмы крови при воздействии холодной гелиевой плазмы и неионизированного гелия полностью подтверждаются данными их визуаметрической оценки. Так, показанная выше тенденция к стимуляции кристаллогенной активности биосреды под влиянием потока холодной плазмы реализовалась в повышении кристаллизуемости и/или индекса структурности этих образцов по отношению к контрольным, причем выраженность данного эффекта была обратно пропорциональна продолжительности обработки. В частности, при 1-минутной экспозиции отмечали существенное, статистически значимое увеличение как плотности структурных элементов фации, оцениваемой по уровню кристаллизуемости, так и сложности кристаллов, описываемой индексом структурности ($p < 0,05$ по сравнению с фацией плазмы крови, на которую не оказывали никаких воздействий). При удлинении продолжительности обработки биосубстрата холодной плазмой до 3 минут отмечали более чем двухкратное повышение индекса структурности (в 2,41 раза; $p < 0,05$ относительно контрольного образца).

Напротив, воздействие на плазму крови человека гелиевого потока, не подвергавшегося предварительной ионизации, демонстрирует обратную тенденцию. Кратковременная обработка биосреды гелием (1 минута) не оказывала значимого модифицирующего влияния на ее кристаллогенную активность, на что указывает сохранение уровня кристаллизуемости и индекса структурности. Увеличение длительности обработки биожидкости (3 минуты) усиливало ингибирующий эффект воздействия, причем в этом режиме по обоим указанным показателям наблюдали достоверное снижение значений ($p < 0,05$ по сравнению с интактным образцом биологической жидкости).

По основному критерию правильности кристаллогенеза – степени деструкции фации – обнаружена монотонная тенденция нарастания уровня параметра при увеличении длительности воздействия. При этом эти сдвиги в большей степени выражены при обработке биосреды неионизированным потоком гелия. Следует отметить, что по этому показателю все образцы, подвергнутые воздействиям, демонстрируют статистически значимо повышенные значения относительно интактного ($p < 0,05$). Это косвенно указывает на более оптимальную реакцию кристаллогенных свойств биожидкости на обработку холодной гелиевой плазмой по сравнению с гелиевым потоком, а также предпочтительность кратковременной обработки (1 мин).

Интегральную оценку состояния протеомного компонента плазмы крови при действии гелиевого потока, неионизированного и переведенного в плазменную форму, проводили на основании анализа выраженности краевой зоны микропрепаратов высушенной биологической жидкости. Установлено, что оба указанных воздействия при экспозиции 1 минута не оказывают значимого влияния на данный показатель, тогда как увеличение продолжительности обработки крови до 3

минут приводит к умеренному сужению краевого пояса дегидратированных образцов плазмы крови человека ($p < 0,05$ по отношению к контрольным фациям). При этом наличие ионизации не влияет на выраженность указанной тенденции.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что холодная гелиевая плазма и неионизированный поток гелия оказывают модифицирующее влияние на кристаллогенные свойства плазмы крови при обработке *in vitro*. Для холодной гелиевой плазмы оно проявилось в стимуляции кристаллогенной активности, тогда как у потока гелия обнаружена способность угнетать дегидратационную структуризацию биосреды. При этом наиболее оптимальной для действия рассматриваемого фактора является 1-минутная экспозиция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартусевич А.К. Биокристалломика в молекулярной медицине. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2011.
2. Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Модификация дегидратационной структуризации сыворотки крови при ее обработке оксидом азота // Биофизика. 2013. Т. 58, №6. С. 1038-1042.
3. Alkawareek M.Y., Gorman S.P., Graham W.G., Gilmore B.F. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma // Int J. Antimicrob. Agents. 2014. Vol. 43. P. 154–160.
4. Dobrynin D., Fridman D., Friedman G., Fridman A. Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue // New J. Phys. 2009. Vol. 11. P. 1–26.
5. Comparative in vitro study of different atmospheric pressure plasma jets concerning their antimicrobial potential and cellular reaction / K. Duske et al. // Plasma Process Polym. 2015. Vol. 12. P. 1050-1060.
6. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds / Ermolaeva S.A., Varfolomeev A.F., Chernukha M.Yu. et al. // J. Med. Microbiol. 2011. Vol. 60. P. 75–83.
7. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma / Flynn P.B., Busetti A., Wielogorska E. et al. // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 26320.
8. Beneficial effect of gaseous nitric oxide on the healing of skin wounds / Shekhter A.B., Serezhenkov V.A., Rudenko T.G. et al. // Nitric oxide. 2005. Vol. 12. P. 210-219.
9. Dose- and Time-Dependent Cellular Effects of Cold Atmospheric Pressure Plasma Evaluated in 3D Skin Models / Wiegand C., Fink S., Beier O. et al. // Skin Pharmacol. Physiol. 2016. Vol. 29. P. 257-265.

E-mail: cryst-mart@yandex.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b506245.44352217](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b506245.44352217)

© 2020 И.Д. Клабуков, канд. биол. наук

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ

ЭЛЕМЕНТЫ СИСТЕМНОЙ МЕДИЦИНЫ ХОЛАНГИОПАТИЙ

Рассматривается подход к системному анализу заболеваний желчных путей на основе анализа мульти-омиксных данных холангиоцитов. Сделано предположение, что изменение межклеточных взаимодействий в тканях желчных путей вызывает фенотипические проявления заболевания в виде изменения регуляции холангиоцитов, оценка которой может быть проведена по изменению молекулярного состава желчи.

Ключевые слова: заболевания желчных путей, постгеномные технологии, системная медицина, холангиопатии, холангиоциты.

© 2020 I.D. Klabukov, PhD

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

ELEMENTS FOR SYSTEMS MEDICINE OF CHOLANGIOPATHIES

The approach to system analysis of bile duct dysfunctions based on analysis of multi-omics data of cholangiocytes is considered. There is suggested that changes in intercellular interactions in tissues of

the bile duct cause phenotypic manifestations of the cholangiopathies in the changes in cholangiocyte regulation, which can be evaluated by analysis of changes in the molecular composition of the bile.

Key words: cholangiocytes, cholangiopathies, post-genome technologies, systems medicine.

Введение. Холангиопатии представляют собой совокупность заболеваний желчных путей, возникающих вследствие инфекционных, воспалительных, генетически-обусловленных, травматических и иных причин, преимущественно связанных с патологией холангиоцитов - эпителиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность желчных протоков. Стенка желчных протоков представляет собой многослойную структуру, состоящую из различных клеточных субпопуляций - эндотелиальных клеток, фибробластов, гладкомышечных клеток, нейронов и глиальных клеток, а также лимфоцитов. Данные клетки взаимодействуют между собой как внутри субпопуляций, так и между субпопуляциями, однако данные изменения сложно зафиксировать ввиду отсутствия методов непрерывного малоинвазивного мониторинга таких взаимодействий *in vivo*. При этом результатом некоторых патологических процессов, происходящих в нервно-мышечных и соединительных тканях, является изменение регуляции холангиоцитов, что возможно зафиксировать путем анализа состава желчи. В связи с этим, представляется крайне привлекательным свести многочисленные патологии желчных путей исключительно к механизмам дисфункционализации эпителиальных тканей, тем самым подтвердив справедливость теории клеточной патологии Р. Вирхова [1].

Поскольку причинно-следственные связи между молекулярно-биологическими паттернами и фенотипом клеток в большинстве своем до сих пор представляют собой “черный ящик” и чрезвычайно трудны для понимания, то наиболее показательным является анализ паттернов межклеточного и межтканевого взаимодействия, объектом воздействия которых могут являться эпителиальные клетки желчных путей.

В настоящей работе предложен подход к интеграции данных о системной биологии холангиоцитов на основе влияния изменений межклеточного взаимодействия субпопуляций в стенке желчных протоков на регуляцию холангиоцитов.

1. Системная биология холангиоцитов. Системная биология холангиоцитов представляет собой совокупность методов получения и анализа молекулярно-биологических (омиксных) клеточных маркеров для описания и изучения функций эпителиальных клеток желчных протоков. На сегодняшний день омиксные данные включают геном, эпигеном, транскриптом, протеом, метаболом, микробиом, рецептом, VDJ-ом, а также “экспосом”, характеризующий общую совокупность внешних факторов.

В отношении клеток желчных протоков на сегодняшний день разработана патофизиология холангиопатий [2], патофизиология билиарного эпителия, физиология, анатомия и биохимия билиарного эпителия, физиологии холангиоцитов [3], и др. Изучению холангиоцитов на уровне молекулярной и клеточной биологии посвящено большое количество научных работ, получены линейные клеточные культуры, изучены "омиксные" данные для первичных и линейных клеток [4].

Основной функцией холангиоцитов является регулирование состава желчи в протоках [5], эти клетки активно участвуют в поглощении и секреции воды, органических анионов, органических катионов, липидов и электролитов. Холангиоциты играют важную роль в регулировании локализованных иммунных реакций при взаимодействии с иммунными клетками через экспрессию молекул адгезии на поверхности клеток, и секреции цитокинов и других медиаторов, которые влияют на их собственные функции и могут влиять на иммунные клетки в очаге воспаления [2,6]. Показано, что холангиоциты способны экспрессировать определенный спектр белков, при этом экспрессия может зависеть от локализации холангиоцитов в желчевыводящих путях и межклеточного взаимодействия. Например, термин в ответ на повреждения билиарного эпителия активируются т.н. “реактивные холангиоциты”, экспрессируя *de novo* различные цитокины, хемокины, факторы роста и др. Холангиоциты реагируют на инфекцию, например, путем рекрутирования и взаимодействия с эффекторными

лейкоцитами для борьбы с патогенами, поступающими в желчные пути из желудочно-кишечного тракта. Холангиоциты также являются первичным очагом повреждения при нескольких иммунологически опосредованных заболеваниях печени [7].

Интеграция “омиксных” данных о молекулярном составе образцов различной природы (белки, РНК, ДНК, метаболиты и т.д.), как правило, осуществляется посредством построения соответствующих карт взаимодействий, например “протеом-транскриптом”, “геном-транскриптом”, “геном-протеом” и других. Однако данные о геномике, транскриптомике и протеомике различных тканей или биологических жидкостей человека сложны в своей интерпретации, и их диагностические и прогностические возможности для использования в клинической медицине пока весьма ограничены [8, 9]. При этом системная биология позволяет установить молекулярные паттерны, ассоциативно или каузально связывающие изменения в молекулярном портрете клеток с патологией межклеточных взаимодействий.

2. Элементы системной медицины холангиопатий. Системный подход к интеграции и клинической интерпретации молекулярно-биологических и фенотипических данных получил название системной медицины. Мульти-омиксные маркеры сегодня используются в основном для характеристики биологического материала. Однако, построение прогностических моделей на основе молекулярно-биологических данных представляет сложность, не всегда позволяя провести клиническую интерпретацию и каузально связать молекулярные события с фенотипическими проявлениями.

В настоящее время холангиопатии классифицируются как иммуно-опосредованные, инфекционные, генетически-обусловленные, ишемические, лекарственно или токсин-индуцированные. Кроме того, нарушение нормальной структуры и состава каждого слоя стенки желчных путей приводит к развитию поражений различной этиологии – холангиоциты (фиброз, стенозы, образование стриктур желчного протока, холангиты, холангиокарциномы), сосудистая сеть (ишемия, инфекционные заболевания, стриктуры различной этиологии), гладкомышечные клетки и нервная сеть (дискинезия), микробиота (холециститы и холангиты) [10, 11, 12]. В свою очередь, нарушение нормальной структуры и функций слоев стенки желчных путей может оказывать влияние на функцию холангиоцитов, выраженное в виде экспрессии специфических маркеров, которые возможно обнаружить в желчи [13]. Такие молекулярные маркеры патологии холангиоцитов, будучи выявленными инструментальными методами системной биологии, возможно использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров конкретных холангиопатий.

3. Возможности малоинвазивной диагностики. Забор желчи с целью проведения молекулярно-биологического анализа затруднен вследствие сложностей доступа к большому сосочку двенадцатиперстной кишки. Однако в настоящее время разработаны эндоскопические системы забора образцов желчи непосредственно из устья сфинктера Одди, исключаящие контаминацию содержимым кишечника [14]. Такие методы ретроградной эндоскопической холангиографии позволяют забирать желчь в объеме, достаточном для проведения анализов желчи методами ВЭЖХ-МС, ПЦР-РВ или ИФА и выявления в желчи молекулярных паттернов (состав желчных кислот, аутоантитела, пептиды, микроРНК и другие маркеры), являющихся молекулярными маркерами аномальной регуляции холангиоцитов. Поскольку холангиоциты подвергаются воздействию со стороны множества клеточных субпопуляций стенки желчных путей, выявленные маркеры аномальной регуляции холангиоцитов также могут являться и маркерами заболеваний желчных путей - холангиопатий.

Выводы. Сделано предположение о возможности использования методов малоинвазивного доступа к желчным путям для забора желчи с целью анализа ее молекулярного состава. Проведение интерпретации состава желчи молекулярно-биологическими методами позволяет выявить нарушения секреторной функции холангиоцитов, ассоциированные с заболеваниями желчных путей - холангиопатиями. Предложенный подход анализа молекулярного состава желчи для выявления патологий клеточных популяций, содержащихся в различных слоях стенки желчных протоков, позволяет провести интерпретацию таких данных для использования в клинических целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Virchow R.L.K. Cellular pathology. London: John Churchill, 1860.
2. Pathophysiology of cholangiopathies /M. Strazzabosco, L. Fabris, C. Spirli // Journal of clinical gastroenterology. 2005. Т. 39, №4. С. S90-S102.
3. Physiology of cholangiocytes / J.H. Tabibian и др. // Comprehensive Physiology. 2013. Т. 3, №1. С. 541-565.
4. Клабуков И.Д. Многослойная тканеинженерная конструкция на основе биodeградируемых и биосовместимых материалов для восстановления поврежденных желчных путей: дис. канд. биол. наук. Москва: НИИОПП, 2018. 205 с.
5. Tietz P.S., LaRusso N.F. Cholangiocyte biology // Current opinion in gastroenterology. 2006. Т. 22, №3. С. 279-287.
6. The immunophysiology of biliary epithelium / G. Fava, S. Glaser, H. Francis и др. // Seminars in liver disease. 2005. Т. 25, №3. С. 251-264.
7. A review of the physiological and immunological functions of biliary epithelial cells: targets for primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and drug-induced ductopenias / C.T. Wu, P.A. Davis, V.A. Luketic и др. // Clinical and Developmental Immunology. 2004. Т. 11. С. 403720.
8. Медицинские ресурсы IACRAAS для дифференциальной диагностики заболеваний желчного пузыря / М.В. Петряева, А.Я. Лифшиц, Е.А. Шалфеева // Информатика и системы управления. 2018. №3. С. 81-92.
9. Новиков Е.А. Моделирование билиарной системы методом Фельберга с контролем точности и устойчивости // Информатика и системы управления. 2014. №1. С. 42-53.
10. Nakanuma Y. Tutorial review for understanding of cholangiopathy // International journal of hepatology. 2012. Т. 2012.
11. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей / И.Д. Клабуков, А.В. Люндуп, Т.Г. Дюжева и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т. 72, №3. С. 172-179.
12. Иммунологическая природа желчекаменной болезни (гипотеза) / И.Д. Клабуков, О.А. Красильникова, А.В. Люндуп и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. №6. С. 134-142.
13. Bioinformatic approach for cholangiocyte pathophysiology / Y. Ueno, K. Fukushima, Y. Nakagome и др. // Hepatology Research. 2007. Т. 37. С. S444-S448.
14. Biliary tract microbiota: a new kid on the block of liver diseases? / A. Nicoletti, F.R. Ponziani, E.Nardella и др. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020. Т. 24, №5. С. 2750-2775.

E-mail: ilya.klabukov@gmail.com

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b5852d8.41531939](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b5852d8.41531939)

© 2020 **Ю.В. Нагребецкая**, канд. физ.-мат. наук; **В.Г. Панов**, канд. физ.-мат. наук
*Уральский федеральный университет, Екатеринбург,
Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург*

МАКСИМАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИНАРНЫХ ФАКТОРОВ

В формальной модели бинарной теории достаточных причин, основанной на теории конечных булевых алгебр, исследуется зависимость целочисленного инварианта $\mu_{f,k}$, характеризующего «силу» совместного действия, от числа k совместно действующих факторов в данном отклике f . Дано конструктивное описание минимального значения k , для которого $\mu_{f,k}$ достигает максимальной величины.

Ключевые слова: теория достаточных причин, булевы алгебры, булевы функции, булев куб, отклик, причинность в эпидемиологии, целочисленный инвариант.

© 2020 J.V. Nagrebetskaya, PhD, V.G. Panov, PhD

Ural Federal University, Ekaterinburg, Institute of Industrial Ecology, UrB of RAS, Ekaterinburg

MAXIMAL INTERACTION OF BINARY FACTORS

In the formal model of the binary sufficient cause theory based on the theory of finite Boolean algebras a dependence of integer invariant $\mu_{f,k}$ from a number of joined acting factors is studied. A constructive description of such a minimal k for which $\mu_{f,k}$ attains a maximal value is given.

Key words: sufficient cause theory, Boolean algebra, Boolean functions, Boolean cube, outcome, causality in epidemiology, integer invariant.

Введение. Одним из важных подходов в анализе причинности действия факторов в эпидемиологии, медицине, токсикологии является так называемая теория достаточных причин (sufficient cause models) [1-5]. В этом подходе интересующий нас исход, например, заболевание, представляется в виде логической композиции (как правило, в виде дизъюнкции конъюнкций) действующих бинарных (двухуровневых) факторов или их отрицаний, которые, будучи собраны вместе, с необходимостью приводят к появлению этого исхода. Однако даже в этом, наиболее простом, случае бинарных факторов такой анализ сводится к достаточно непростой трактовке содержательного смысла возможных логических конструкций.

В последнее время были предложены более формализованные модели такой теории (в бинарном варианте), которые позволяют проводить такой анализ как своего рода вычислительную процедуру [6-12]. Прежде всего это относится к задаче определения характера так называемого совместного действия факторов. Заметим, что для этой формализации даже в бинарном случае оказывается необходимым использовать далеко неэлементарные факты и конструкции теории булевых алгебр и булевых функций [13,14]. В частности, для формулировки основного результата (Теорема 1 ниже) нам потребуется ряд понятий и обозначений, часть из которых приведены в работах [10-12], к которым мы отсылаем читателя. Одно из этих понятий даёт строгое определение термину «взаимодействие факторов в отклике» на языке булевых функций [10, 12]. Следующее понятие обобщает его и позволяет говорить о взаимодействии меньшего числа факторов в отклике, зависящем от большего числа факторов.

Определение 1 [10, 12]. Будем говорить, что в отклике f , зависящем от n бинарных факторов, *имеется взаимодействие k факторов*, если существует k -элементное подмножество $I = \{i_1, i_2, \dots, i_k\}$ множества $\{1, 2, \dots, n\}$ и набор $\beta \in B^{n-k}$ такие, что в отклике $f_{I,\beta}$ есть взаимодействие k факторов $\mathbf{x}_I = x_{i_1} x_{i_2} \dots x_{i_k}$. Если это взаимодействие достигается при $\mathbf{x}_I = \alpha$ для некоторого $\alpha \in B^k$, то будем говорить, что имеет место взаимодействие k факторов для $\mathbf{x}_I = \alpha$ при $\mathbf{x}_{\bar{I}} = \beta$. Здесь $f_{I,\beta}$ - функция от переменных \mathbf{x}_I , равная значению функции f при $\mathbf{x}_{\bar{I}} = \beta$.

Это понятие (1) обобщает понятие взаимодействия n факторов в отклике, зависящем от n факторов; (2) вводит естественную упорядоченность по «силе» взаимодействия в следующем смысле: если в данном отклике имеется взаимодействие k факторов, то также имеет место и взаимодействие любого меньшего числа этих факторов; (3) само это понятие корректно определено на классах эквивалентных откликов относительно действия группы симметрий n -мерного гиперкуба, которая является естественной группой симметрий в эпидемиологии [6-10].

Для численного описания взаимодействия k факторов в работах [10,12] было предложено понятие *степени взаимодействия k факторов* $\mu_{f,k}$, для которого доказаны следующие свойства:

(1) $\mu_{f,k}$ инвариантна относительно группы симметрий гиперкуба; (2) выполняются неравенства $0 \leq \mu_{f,k} \leq k$ и $\mu_{f,n} = \mu_f$, где μ_f - степень взаимодействия n факторов в отклике, зависящем от n факторов; (3) в отклике f имеется взаимодействие k факторов тогда и только тогда, когда $\mu_{f,k} \geq 1$. При этом можно считать, что $\mu_{0,k} = 0$ для любого $k \in \{1, \dots, n\}$; $\mu_{f,0} = 0$ для любого отклика f ; $\mu_{f,1} = 1$ для любого отклика $f \neq 1$ и $\mu_{1,1} = 0$.

Постановка задачи. Пусть отклик f , зависящий от n бинарных факторов фиксирован. Так как $\mu_{f,k}$ принимает значения от 0 до n , то среди них существует максимальное. Требуется найти, при каком минимальном k значение $\mu_{f,k}$ максимально и описать его свойства.

Основной результат.

Теорема 1. Для любого отклика f существует единственное число $m_f \in \{1, \dots, n\}$, такое, что выполняются неравенства

$$(1) \quad \mu_{f,i} = i \text{ для любого } i \in \{0, 1, \dots, m_f\};$$

$$(2) \quad \mu_{f,j} \leq \mu_{f,j-1} \text{ для любого } j \in \{m_f + 1, \dots, n\}.$$

При этом подразумевается, что при $m_f = n$ неравенство (2) выполняется автоматически, так как в этом случае множество $\{m_f + 1, \dots, n\}$ пусто.

Таким образом, геометрически распределение значений $\mu_{f,k}$ можно представить следующим образом (см. Рис. 1)

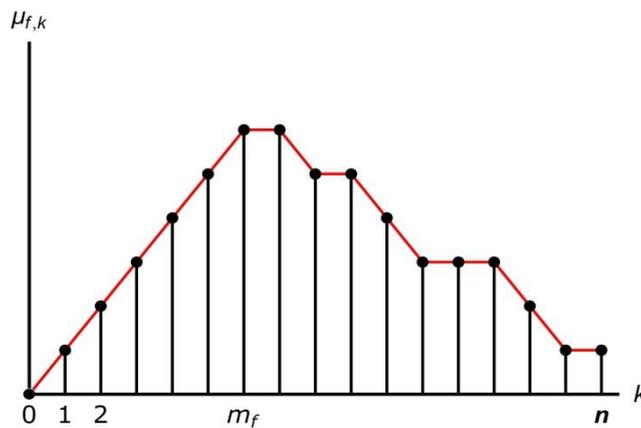


Рис. 1. Пример распределения значений $\mu_{f,k}$.

Из Теоремы 1 следует, что добавление любого фактора к любым $k \leq m_f - 1$ факторам увеличивает степень взаимодействия факторов в данном отклике на единицу, а добавление любого фактора к любому числу $k \geq m_f$ факторов не изменяет или *уменьшает* степень взаимодействия факторов в отклике.

Из Теоремы 1 следует, что набор значений $M_f = (\mu_{f,1}, \mu_{f,2}, \dots, \mu_{f,n})$ представляет полную информацию о силе взаимодействия данного набора факторов в данном отклике.

Пример. Рассмотрим для $n = 3$ классы эквивалентных откликов, набор M_f , значение m_f и графическое представление набора M_f .

Классы откликов	M_f	m_f	Графическое представление
$\{x_1 x_2 x_3\}$	(1, 2, 3)	3	
$\{x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \bar{x}_3\}$	(1, 2, 2)	2	
$\{x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 x_3\}$ $\{x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 x_3 \vee \bar{x}_1 x_2 \bar{x}_3\}$ $\{x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2\}$ $\{x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_3\}$	(1, 2, 1)	2	
$\{x_1 x_2\}, \{x_1 x_2 \vee x_3\}, \{x_1 x_2 \vee x_1 x_3\}$ $\{x_1 x_2 \vee x_1 x_3 \vee x_2 x_3\}, \{x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 x_3\}$	(1, 2, 0)	2	
$\{x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 x_3 \vee \bar{x}_1 x_2 \bar{x}_3 \vee x_1 \bar{x}_2 \bar{x}_3\}$ $\{x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee \bar{x}_2 \bar{x}_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_3\}$	(1, 1, 1)	1	
$\{x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2\}$ $\{x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee x_3\}$ $\{x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee x_1 x_3\}$	(1, 1, 0)	1	
$\{x_1\}, \{x_1 \vee x_2\}, \{x_1 \vee x_2 \vee x_3\}$ $\{x_1 x_3 \vee x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 x_2 \vee x_1 \bar{x}_2 \vee \bar{x}_2 \bar{x}_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_3\}$	(1, 0, 0)	1	
1, 0 (функции-константы)	(0, 0, 0)	0	

ЛИТЕРАТУРА

1. MacMahon B., Pugh T.F. Causes and entities of disease // Preventive Medicine. Boston: Little Brown, 1967. P. 11–18.
2. Rothman K. Causes // Am. J. Epidemiology. 1976. V. 104(6). P. 587–592.
3. Miettinen O. S. Causal and preventive interdependence: Elementary principles // Scand. J. Work. Environ. Health. 1982. V. 8. P. 159–168.
4. VanderWeele T.J., Robins J.M. The identification of synergism in the sufficient-component-cause framework // Epidemiology. 2007. V. 18(3). P. 329–339.
5. VanderWeele T. J., Richardson T. S. General theory for interactions in sufficient cause models with dichotomous exposures // Ann. Statistics. 2012. V. 40. P. 2128–2161.
6. Панов В. Г., Нагребецкая Ю. В. Алгебраическая трактовка двухфакторной теории достаточных причин // Труды СПИИРАН. 2013. Т. 3(26). С. 277–296.
7. Панов В. Г., Нагребецкая Ю. В. Алгебраическая классификация совместного действия n бинарных факторов // Материалы IX междунар. конф. «Системный анализ в медицине». Благовещенск. 2015. С. 31–34.
8. Panov V.G. and Nagrebetskaya J.V. Boolean algebras and classification of interactions in sufficient-component cause model // Int. J. Pure Appl. Math. 2015. V. 98(2). P. 239–259.
9. Panov V. G. and Nagrebetskaya J. V. Classification of combined action of binary factors and Coxeter groups // J. Discr. Math. Sci. & Cryptography. 2018. V. 21(3). P. 661–677.
10. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Степень взаимодействия бинарных факторов в теории достаточных причин // Материалы XIII междунар. конф. "Системный анализ в медицине". Благовещенск, 2019. С. 31–34.
11. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Обобщение понятия взаимодействия n факторов в теории достаточных причин и его свойства // Материалы XIII междунар. конф. "Системный анализ в медицине". Благовещенск, 2019. С. 35–38.
12. Nagrebetskaya J.V., Panov V.G. Joint action of binary factors in the sufficient causes theory and its classification // Int. J. Innov. Tech.&Exploring Eng. V.9(1), 2019. P.: 2146–2153.
13. Яблонский С. В. Введение в дискретную математику. М.: Наука, 1986.
14. Лидл Р., Пильц Г. Прикладная абстрактная алгебра. Екатеринбург, Изд-во Уральского ун-та, 1996.

E-mail: I.V.Nagrebetskaia@urfu.ru, vpanov@ecko.uran.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b5fef55.02114623](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b5fef55.02114623)

© 2020 **Ю.В. Нагребецкая**, канд. физ.-мат. наук; **В.Г. Панов**, канд. физ.-мат. наук
Уральский федеральный университет, Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

**ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ДВУХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ
к БИНАРНЫХ ФАКТОРОВ**

В формальной модели бинарной теории достаточных причин известны два определения понятия «совместное действие k факторов в данном отклике» - одно апеллирует к логической структуре отклика, а другое использует более формализованные понятия теории булевых алгебр. Обсуждаются особенности каждого определения и формулируется результат об эквивалентности обоих понятий.

Ключевые слова: теория достаточных причин, булевы алгебры, булевы функции, ДНФ, логика высказываний, булев куб, простой импликант, тупиковая ДНФ, отклик, причинность в эпидемиологии.

© 2020 **J.V. Nagrebetskaya**, PhD, **V.G. Panov**, PhD

Ural Federal University, Ekaterinburg, Institute of Industrial Ecology, UrB of RAS, Ekaterinburg

**EQUIVALENCE OF TWO DEFINITIONS OF
JOINT ACTION OF k BINARY FACTORS NOTION**

In the formal model of the binary sufficient cause theory two definitions of a notion “joint action of k factors in a given outcome” are known. One of them appeals to a logical structure of the outcome, and

another uses some formal notions of Boolean algebras theory. We discuss peculiarities of either definition and formulate their equivalence statement.

Key words: sufficient cause theory, Boolean algebra, Boolean functions, DNF, propositional logic, Boolean cube, prime implicant, outcome, irredundant DNF, causality in epidemiology.

Введение. В эпидемиологической теории достаточных причин (sufficient cause models) [1-4] наиболее разработанной в отношении формального аппарата является задача описания совместного содействия бинарных факторов [4-11]. Содержательно эта задача состоит в определении того, является ли величина данного отклика, зависящий от некоторого набора факторов, больше, меньше или равна сумме величин отклика для отдельно действующих факторов. Однако для бинарных (двухуровневых) факторов и такого же отклика такое понимание затруднительно, так как величина отклика имеет всего два уровня.

Для преодоления этой трудности в работах [2-4] было предложено трактовать предметный смысл тех логических выражений, которые формируют зависимость данного бинарного отклика от действующих бинарных факторов. Рассуждения, приведенные в цитированных работах, показывают, что такой анализ может оставаться дискуссионным и неполным. Кроме того, этот прием практически невозможно применить к более чем двум бинарным факторам, так как возникающие уже в случае трех факторов выражения с точки зрения такого семантического анализа чрезвычайно сложны и неоднозначны. Более перспективным в этом отношении оказался путь построения максимально формализованной модели теории достаточных причин, предпринятый в работе [4]. Однако и эта работа с точки зрения математики остаётся недостаточно строгой, хотя и полезной в отношении обсуждаемых в ней идей и мотиваций.

В работах [5-11] предложена более строгая модель бинарной теории достаточных причин, которая основывается на языке булевых функций и булевых алгебр. В рамках этого подхода многие понятия и конструкции теории достаточных причин находят естественное выражение известными терминами теории булевых алгебр или могут быть построены с помощью таких терминов. Ниже мы приведем некоторые примеры такого рода, адресуя читателя по терминологическим вопросам к стандартным учебникам алгебры, математической логики и теории булевых алгебр и булевых функций (см., например, [15,16]). Приводимые ниже понятия не только важны для демонстрации адекватности языка булевых функций в бинарной теории достаточных причин, но и будут использованы ниже для определения на этом языке понятия «совместного действия k бинарных факторов в отклике, зависящем от большего числа бинарных факторов».

Булева трактовка некоторых понятий теории достаточных причин. Естественным понятием, возникающим в задаче описания взаимодействия в теории достаточных причин, является понятие *минимальной достаточной причины* данного отклика f . Следуя терминологии работ [3,4], можно сказать, что *достаточная причина* данного отклика – это такая конъюнкция литералов (булевых переменных, кодирующих уровни факторов, или их отрицаний), из истинности которой с необходимостью вытекает истинность отклика. А *минимальная достаточная причина* данного отклика – это такая достаточная причина, в которой нет ни одного избыточного литерала (т.е. нет такого литерала, который можно удалить, и полученная конъюнкция останется достаточной причиной). При этом отклик может быть представлен в виде дизъюнкции всех его минимальных достаточных причин, а множество этих причин называется *определяющим множеством минимальных достаточных причин* данного отклика. Однако такое представление может быть избыточным, т.е. содержать лишние простые минимальные достаточные причины, которые можно опустить (но не все одновременно) без потери эквивалентности полученного представления данному отклику. Определяющее множество достаточных причин, не содержащее ни одной избыточной минимальной достаточной причины, называется *неизбыточным определяющим множеством минимальных достаточных причин* [4].

Определение 1 [15,16]. Пусть f, g – булевы функции от n переменных, \mathbf{B}^n – n -мерный булев куб. Булева функция g называется *импликантом* булевой функции f , если для любого набора $\alpha \in \mathbf{B}^n$ равенство $g(\alpha) = 1$ влечёт равенство $f(\alpha) = 1$. Конъюнкция некоторого подмножества литералов, являющаяся *импликантом* булевой функции f , называется её *простым импликантом*, если при удалении из этой конъюнкции любого литерала она перестаёт быть импликантом.

Очевидно, что простой импликант является математическим выражением понятия минимальной достаточной причины. Определяющее множество минимальных достаточных причин в теории булевых функций является не чем иным, как множеством простых импликантов, дизъюнкция которых эквивалентна (в смысле логики высказываний) данной булевой функции. Иначе это понятие можно описать как множество простых импликантов, входящих в представление данной булевой функции в виде ДНФ (дизъюнктивной нормальной формы). Математическим выражением понятия избыточного определяющего множества минимальных достаточных причин является понятие неприводимого множества простых импликантов в ДНФ, эквивалентной данной булевой функции [16] или (в терминах [15]), множества простых импликантов, входящих в некоторую тупиковую ДНФ, эквивалентную данной булевой функции.

В работе [4] было введено понятие взаимодействия (совместного действия) бинарных факторов в данном отклике. Оригинальное описание этого понятия довольно громоздко, однако его основные идеи можно переформулировать на языке булевых функций, аналогично приведенным примерам. Определение понятия совместного действия факторов в отклике из работы [4] можно сформулировать следующим образом.

Определение 2. Будем говорить, что в отклике f имеется *взаимодействие (совместное действие)* факторов $\mathbf{x}_I = x_{i_1}, \dots, x_{i_k}$ (здесь $2 \leq k \leq n$, $I = \{i_1, \dots, i_k\}$, $1 \leq i_1 < \dots < i_k \leq n$), если существует такой набор $\alpha \in \mathbf{B}^k$, $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_k)$, что для любого представления булевой функции f в виде дизъюнкции неприводимого множества простых импликантов конъюнкция $\mathbf{x}_I^\alpha = x_{i_1}^{\alpha_1} \dots x_{i_k}^{\alpha_k}$ является подконъюнкцией некоторого простого импликанта из этого представления. В этом случае будем говорить, что взаимодействие в отклике f достигается при $\mathbf{x}_I = \alpha$.

В терминах теории достаточных причин это определение означает, что любое избыточное определяющее множество достаточных причин содержит минимальную достаточную причину, истинность которой возможна только если присутствуют (т.е. истинны) все факторы из \mathbf{x}_I при некоторых уровнях их значений $\mathbf{x}_I = \alpha$. В работе [10] было предложено альтернативное определение этого понятия, более соответствующее общему булеву формализму теории достаточных причин [5-11]. Там же объяснены используемые ниже обозначения.

Определение 3 [10]. Будем говорить, что в отклике f , зависящем от n бинарных факторов, имеется *взаимодействие (совместное действие) k факторов*, если существует k -элементное подмножество I множества $\{1, 2, \dots, n\}$ и набор $\beta \in \mathbf{B}^{n-k}$ такие, что в отклике $f_{I, \beta}$ есть взаимодействие k факторов \mathbf{x}_I . Если это взаимодействие достигается при $\mathbf{x}_I = \alpha$ для некоторого $\alpha \in \mathbf{B}^k$, то будем говорить, что имеет место взаимодействие k факторов для $\mathbf{x}_I = \alpha$ при $\mathbf{x}_{\bar{I}} = \beta$.

Основной результат

Теорема 1. В отклике f имеется взаимодействие k факторов, $2 \leq k \leq n$, в смысле Определения 2 тогда и только тогда, когда оно присутствует в смысле Определения 3.

Обсуждение. Приведённое выше Определение 2 является булевой переформулировкой оригинального определения из работы [4]. Само это определение мотивировано возможностью

предметной трактовки структуры полученного логического выражения. Это делает его более понятным потенциальным пользователям-нематематикам, но, вместе с тем, оно становится неудобным для формальной работы. Например, неясно, каков может быть алгоритм проверки наличия совместного действия k факторов в отклике. Обычное в булевой алгебре геометрическое представление для Определения 2 менее удобно и значительно сложнее, чем для Определения 3 (покрытия вместо графов). В Определении 3 все эти ограничения отсутствуют. Само это определение фактически индуктивно, и сводит понятие взаимодействия k факторов к понятию взаимодействия n факторов при $k = n$, что, в свою очередь, позволяет ввести понятие степени взаимодействия k факторов среди n имеющихся. Здесь мы не можем привести развернутое обсуждение Определения 3, однако некоторые моменты отражены в работах [9-11,17], например, в работе [17] показано, каким образом можно оценить временную сложность алгоритма определения наличия взаимодействия k факторов.

Заметим также, что несмотря на большую абстрактность Определения 3, его также можно трактовать как взаимодействие факторов в том же духе, как это имеет место для оригинального определения [4].

Неоднократно цитированная выше работа [4] была полезна не только как отправная точка формально-математических построений, но и как источник некоторых идей, которые привели к Теореме 1. Фактически в этой работе приведено доказательство того, что из Определения 2 следует Определение 3, хотя само это доказательство и используемый в нем вариант Определения 3, опираются на излишние в рассматриваемой части теории теоретико-вероятностные конструкции. Вопросы трактовки Определения 2, обсуждаемые в работе [4], а также замечания из разных мест этой работы позволяют выделить те идеи, формализация которых приводит к Определению 3, формулировке и доказательству Теоремы 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rothman K. Causes // Am. J. Epidemiology. 1976. V. 104(6). P. 587–592.
2. Miettinen O.S. Causal and preventive interdependence: Elementary principles // Scand. J. Work. Environ. Health. 1982. V. 8. P. 159–168.
3. VanderWeele T.J., Robins J.M. The identification of synergism in the sufficient-component-cause framework // Epidemiology. 2007. V. 18(3). P. 329–339.
4. VanderWeele T.J., Robins J.M. A theory of sufficient cause interactions // COBRA Preprint Series. 2006. Paper 13.
5. Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В. Алгебраическая трактовка двухфакторной теории достаточных причин // Труды СПИИРАН. 2013. Т. 3(26). С. 277–296.
6. Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В. Алгебраическая классификация совместного действия n бинарных факторов // Материалы IX междунар. конф. «Системный анализ в медицине». Благовещенск, 2015. С. 31–34.
7. Panov V.G. and Nagrebetskaya J.V. Boolean algebras and classification of interactions in sufficient-component cause model // Int. J. Pure Appl. Math. 2015. V. 98(2). P. 239–259.
8. Panov V.G. and Nagrebetskaya J. V. Classification of combined action of binary factors and Coxeter groups // J. Discr. Math. Sci. & Cryptography. 2018. V. 21(3). P. 661–677.
9. Нагребецкая Ю.В., Панов В.. Степень взаимодействия бинарных факторов в теории достаточных причин // Материалы XIII междунар. конф. "Системный анализ в медицине". Благовещенск, 2019 С. 31–34.
10. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Обобщение понятия взаимодействия n факторов в теории достаточных причин и его свойства // Материалы XIII Междунар. Конфер. "Системный анализ в медицине". Благовещенск, 2019. С. 35–38.
11. Nagrebetskaya J.V., Panov V.G. Joint action of binary factors in the sufficient causes theory and its classification // Int. J Innov. Tech.&Exploring Eng. V.9(1), 2019. P. 2146–2153.
15. Яблонский С.В. Введение в дискретную математику. М.: Наука, 1986.
16. Лидл Р., Пильц Г. Прикладная абстрактная алгебра. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 1996.

E-mail: I.V.Nagrebetskaia@urfu.ru, vpanov@ecko.uran.ru

DOI: 10.12737/conferencearticle_5fe01d9b660121.60953168

© 2020 Ю.В. Нагребецкая, канд. физ.-мат. наук; В.Г. Панов, канд. физ.-мат. наук

Уральский федеральный университет, Екатеринбург,

Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

ОЦЕНКА СЛОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНЫХ АЛГОРИТМОВ ПРОВЕРКИ НАЛИЧИЯ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ БИНАРНЫХ ФАКТОРОВ

Приведены эффективные алгоритмы проверки наличия совместного действия k факторов в данном отклике, зависящем от n факторов, а также вычисления степеней этого совместного действия для любого k . Показано, что асимптотическая временная сложность предлагаемых алгоритмов не превосходит квадрата от размера входных данных, представляющих отклик f .

Ключевые слова: булева функция, булев куб, эффективный алгоритм, временная сложность алгоритма, бинарная теория достаточных причин, отклик.

© 2020 J.V. Nagrebetskaya, PhD, V.G. Panov, PhD

Ural Federal University, Ekaterinburg; Institute of Industrial Ecology, UrB of RAS, Ekaterinburg

ESTIMATION OF COMPLEXITY OF EFFECTIVE ALGORITHMS FOR CHECKING A PRESENCE OF JOINT ACTION OF BINARY FACTORS

Effective algorithms are provided for checking presence of joint action of k factors in a given outcome which depends on n factors ($k < n$) and for calculation of degrees of that joint action for any k . It is demonstrated that asymptotic time complexity of the proposed algorithms does not exceed square of the input data size representing the given outcome.

Key words: Boolean functions, Boolean cube, effective algorithm, computational complexity, binary sufficient cause theory, outcome.

Введение. Булева модель теории достаточных причин, предложенная в работах [1-8], позволяет рассматривать эту эпидемиологическую концепцию как приложения общей теории конечных булевых алгебр и булевых функций [9, 10]. При этом помимо прояснения и формализации основных понятий этой концепции возникает необходимость разработки эффективных алгоритмов [11, 12], вычисляющих различные величины обсуждаемой теории. При этом важно не только предложить эти алгоритмы, но и оценить их вычислительную сложность [11, 12], поскольку размер входных данных для этих алгоритмов в булевом формализме теории достаточных причин достаточно высок.

Ниже мы рассмотрим оценки асимптотической временной вычислительной сложности проверки наличия совместного действия факторов в отклике и нахождения степени этого совместного действия [5, 6, 8], применяемых в задаче классификации совместного действия факторов в бинарной теории достаточных причин.

Предварительно заметим, что речь будет идти только об *асимптотической сложности*, которая обычно используется в теории сложности алгоритмов [11, 12], что связано с размером входных данных обсуждаемой задачи, зависящим от числа факторов экспоненциально. Действительно, булев куб B^n имеет 2^n вершин, а любой двухуровневый отклик f от n (булевых) переменных полностью определяются своим носителем C_f , причем $|C_f| \leq 2^n$ [7]. Так как вершина булева куба определяется бинарным вектором длины n , то размер входных данных, задающих отклик f , в худшем случае равен $N = n \cdot 2^n$. Следовательно, уже при сравнительно небольшом числе факторов объем исходных данных становится слишком большим, что делает необходимым построение эффективных алгоритмов вычисления различных конструкций этой теории, причем один из параметров оценки алгоритма как эффективного является минимизация его вычислительной сложности. Кроме

того, следует отметить, что имеющиеся модели теории достаточных причин как в формальном [1-8], так и в полуформальном изложении [14-16] допускают произвольное число факторов. Поэтому уже с точки зрения полноты этой теории рассмотрение всех вопросов, возникающих в контексте того или иного формализма, совершенно естественно и необходимо.

Одно из важных общих понятий булевой модели теории достаточных причин – понятие совместного действия n факторов в отклике, зависящем от всех этих n факторов, введено в работах [5,7]. В работе [7] также был приведён эффективный алгоритм проверки по данному отклику наличия в нём совместного действия всех его факторов, а также приведена оценка сверху временной сложности этого алгоритма величиной $O(4^n \cdot n)$.

Основные результаты

В работах [6, 8] было предложено понятие взаимодействия k ($2 \leq k \leq n$) факторов в отклике, зависящем от n факторов, которое обобщает понятия взаимодействия n факторов в отклике, зависящем от n факторов. С помощью критерия совместного действия k факторов, предложенного в [6], можно доказать аналогичную оценку временной сложности эффективного алгоритма проверки наличия этого действия в данном отклике. Формулировка этого критерия (см. Теорему 1 ниже) использует представления отклика f в виде неориентированного графа Γ_f , который является подграфом булева куба B^n с вершинами из носителя C_f .

Теорема 1 [6]. В отклике f , зависящем от n факторов, имеется взаимодействие k факторов тогда и только тогда, когда минимальная степень вершин в графе Γ_f не превосходит $n - k$.

Теорема 2. Для любого k ($2 \leq k \leq n$) существует эффективный алгоритм, проверяющий наличие совместного действия k факторов в отклике, зависящем от n факторов, причем временная сложность этого алгоритма имеет порядок не более чем $O(4^n \cdot n)$.

Доказательство. Каждый автоморфизм t булева куба B^n может быть продолжен на свободную булеву алгебру всех булевых функций от переменных x . При этом булевой функции f соответствует булева функция $t(f)$, чей носитель $C_{t(f)}$ равен образу $t(C_f)$ носителя C_f функции f . Пусть $\gamma \in \Gamma_f$ - произвольная вершина графа Γ_f . Рассмотрим автоморфизм $t_\gamma(x)$ булева куба B^n , определяемый равенством $t_\gamma(x) = x \oplus \gamma$, где \oplus – сложение по модулю 2. Любым автоморфизм булева куба является изометрией этого куба как метрического пространства с метрикой-расстоянием Хэмминга. Поэтому степень вершины γ в графе Γ_f равна степени вершины $\mathbf{0}$ в графе $\Gamma_{t_\gamma(f)}$, вершинно-порожденном множеством $C_{t_\gamma(f)}$. Степень вершины $\mathbf{0}$ в графе $\Gamma_{t_\gamma(f)}$ равна числу вершин единичного веса Хэмминга в множестве $C_{t_\gamma(f)}$. Получение списка таких вершин и подсчёт их числа имеют сложность не более чем $O(2^n \cdot n)$. Следовательно, вычисление степени любой вершины в графе Γ_f имеет временную сложность не более чем $O(2^n \cdot n)$, а вычисление минимальной степени вершин в этом графе – не более чем $O(4^n \cdot n)$.

Таким образом, оценка $O(4^n \cdot n)$ экспоненциальна по числу факторов n , но менее чем квадратична по наибольшему размеру входных данных $N = 2^n \cdot n$.

Для исследования совместного действия факторов в данном отклике в работах [5,7] было введено понятие степени μ_f совместного действия n факторов в отклике f . В работе [7] также предложен эффективный алгоритм нахождения μ_f и показано, что верхняя оценка сложности этого алгоритма равна $O(4^n \cdot n)$.

В работе [6] было введено обобщение этого понятия – степень $\mu_{f,k}$ совместного действия k факторов в отклике f , зависящем от n факторов, а в работе [8] рассмотрена зависимость степени $\mu_{f,k}$ от k . Следующее утверждение даёт оценку сложности вычисления набора $M_f = (\mu_{f,1}, \dots, \mu_{f,n})$ степеней совместного действия для данного отклика f .

Теорема 3. Существует эффективный алгоритм вычисления набора M_f степеней совместного действия данного отклика f , причем сложность этого алгоритма оценивается сверху величиной порядка $O(n^2 4^n) = O(N^2)$, где N , как и раньше, максимальный размер входных данных, $N = 2^n \cdot n$.

Доказательство. Рассмотрим булев куб \mathbf{B}^n как решёточно-упорядоченное множество $\langle \mathbf{B}^n, \leq \rangle$ относительно покомпонентного сравнения ‘ \leq ’ бинарных векторов [10], которое можно представить ориентированным графом R . В графе R для каждого $k \in \{1, \dots, n\}$ выделены списки U_k лексикографически упорядоченных вершин веса k . На формирование графа R потребуется времени (элементарных шагов вычислительных операций) не более чем $O(4^n \cdot n)$. Далее для каждого набора $\alpha \in \mathbf{B}^n$ производим следующие шаги:

- (1) формируем список лексикографически упорядоченных вершин множества C_g , где $g = t_\alpha(f)$, $t_\alpha(x) = x \oplus \alpha$ из списка вершин множества C_f .
- (2) полученный список распределяем по спискам V_k , $k \in \{1, \dots, n\}$, вершин веса k , для которых сохраняется лексикографическое упорядочение;
- (3) при помощи списков V_k из графа R получаем помеченный ориентированный граф R_g , в котором каждая вершина γ из списка U_k помечается числом $l(\gamma) = 1$, если $\gamma \in C_g$ и $l(\gamma) = 0$ в противном случае. Таким образом, граф R_g представляет частично упорядоченное множество $\langle C_g, \leq \rangle$.

Шаги (1)-(3) в целом займут времени не более чем $O(2^n \cdot n)$.

- (4) для каждой вершины γ графа R_g из списка U_k вычисляем метку $m(\gamma)$ с помощью метки $l(\gamma)$ и меток $m(\gamma')$, $l(\gamma')$ для k вершин γ' из списка U_{k-1} , покрываемых вершиной γ в $\langle \mathbf{B}^n, \leq \rangle$ (считая, что $m(\mathbf{0})=0$);

- (5) для каждого $k \in \{1, \dots, n\}$ находим m_k – максимальное значение $m(\gamma)$ среди всех вершин γ графа R_g из списка U_k .

На этапы (4)-(5) потребуется время не более чем $O(2^n \cdot n \cdot \log n)$. Шаги (1)-(5) повторяются для каждого набора $\alpha \in \mathbf{B}^n$ и поэтому в целом выполняемые действия потребуют времени не более чем $O(4^n \cdot n \cdot \log n)$, что не превосходит $O(n^2 4^n)$.

На последнем шаге для каждого k находим максимальное значение среди всех тех m_k , которые вычисляются на этапе (5) для всех вершин $\alpha \in \mathbf{B}^k$. Можно доказать, что полученное значение равно степени $\mu_{f,k}$.

Таким образом, в целом, описанный динамический алгоритм имеет временную сложность не более чем $O(n^2 4^n) = O(N^2)$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панов В. Г., Нагребецкая Ю. В. Алгебраическая трактовка двухфакторной теории достаточных причин // Труды СПИИРАН. 2013. Т. 3(26). С. 277–296.
2. Панов В. Г., Нагребецкая Ю. В. Алгебраическая классификация совместного действия n бинарных факторов // Материалы IX междунар. конф. «Системный анализ в медицине». Благовещенск. 2015. С. 31–34.
3. Panov V.G. and Nagrebetskaya J.V. Boolean algebras and classification of interactions in sufficient-component cause model // Int. J. Pure Appl. Math. 2015. V. 98(2). P. 239–259.
4. VanderWeele T.J., Robins J.M. A theory of sufficient cause interactions // COBRA Preprint Series. 2006. Paper 13.
5. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Степень взаимодействия бинарных факторов в теории достаточных причин // Материалы XIII междунар. конф. "Системный анализ в медицине". Благовещенск, 2019. С. 31–34.
6. Нагребецкая Ю. В., Панов В. Г. Обобщение понятия взаимодействия n факторов в теории достаточных причин и его свойства // Материалы XIII междунар. конф. "Системный анализ в медицине". Благовещенск, 2019. С. 35–38.
7. Nagrebetskaya J.V., Panov V.G. Joint action of binary factors in the sufficient causes theory and its classification // Int. J. Innov. Tech.&Exploring Eng. V.9(1), 2019. P. 2146–2153.
8. Яблонский С. В. Введение в дискретную математику. М.: Наука, 1986.
9. Лидл Р., Пильц Г. Прикладная абстрактная алгебра. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 1996.
10. Гэри М., Джонсон Д. Вычислительные машины и труднорешаемые задачи. М.: Мир, 1982.
11. Ахо. А., Хопкрофт Дж., Ульман Дж. Построение и анализ вычислительных алгоритмов. М.: Мир, 1979.
12. Rothman K. Causes // Am. J. Epidemiology. 1976. V. 104(6). P. 587–592.
13. Miettinen O. S. Causal and preventive interdependence: Elementary principles // Scand. J. Work. Environ. Health. 1982. V. 8. P. 159–168.
14. VanderWeele T. J., Robins J. M. The identification of synergism in the sufficient-component-cause framework // Epidemiology. 2007. V. 18(3). P. 329–339.
15. VanderWeele T. J., Richardson T. S. General theory for interactions in sufficient cause models with dichotomous exposures // Ann. Statistics. 2012. V. 40. P. 2128–2161.

E-mail: I.V.Nagrebetskaia@urfu.ru; vpanov@ecko.uran.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b6f5121.21150983](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b6f5121.21150983)

©2020 Н.В. Ульянычев¹, канд. физ.-мат. наук; В.Ф. Ульянычева², канд. физ.-мат. наук;
А.Г. Приходько¹, д-р. мед. наук

¹ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск

²ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРТНОЙ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Цель работы – разработка методологии создания экспертных информационно-аналитических систем для научных исследований медико-биологической направленности.

Ключевые слова: экспертная система, информация, база знаний, редактор базы знаний, интерпретатор базы знаний, блок объяснения решений.

N.V. Ulyanychev¹, V.F. Ulyanycheva², A.G. Prikhodko¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk,

²Amur State University, Blagoveshchensk

DEVELOPMENT OF AN EXPERT INFORMATION-ANALYTICAL SYSTEM FOR MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH

The purpose of the work was to develop a methodology for creating expert information and analytical systems for scientific research on biomedical orientation.

Key words: expert system, information, knowledge base, knowledge base editor, knowledge base interpreter, decision explaining block.

Разработка автоматизированных систем для научных исследований предполагает, безусловно и в первую очередь, автоматизацию стандартных, рутинных, нетворческих операций. Однако развитие современных средств вычислительной техники и первый опыт эксплуатации построенных на их основе систем искусственного интеллекта позволяют ставить и решать эту задачу гораздо шире. Необходимо создать среду, в которой научный работник, при проведении исследования, не выходя за рамки своей предметной области (медицины), мог бы эффективно использовать представления и аппарат других наук, необходимых ему в работе, и прежде всего математики, физики, системного анализа.

Модель экспертной системы

Под экспертной системой (ЭС) будем понимать аппаратно-программный комплекс, который использует знания специалистов о некоторой конкретной узко специализированной предметной области и в пределах этой области способна принимать решения на уровне эксперта-профессионала. Структурная схема систем подобного уровня представлена на рисунке 1.

Стрелками обозначено направление движения информации, двунаправленными стрелками обозначено взаимодействие типа «запрос-ответ» и «действие-подтверждение», весьма распространенное в информационных системах. Входом системы является Блок ввода информации, предназначенный для ввода числовых данных, текста, речи, распознавания изображений и других многоформатных данных. Информация на вход системы может поступать (в зависимости от решаемой задачи) от пользователя, внешней среды, объекта управления. Далее входная информация поступает в Блок логического вывода, либо сразу в базу данных (БД) - совокупность таблиц, хранящих, как правило, символьную и числовую информацию об объектах предметной области.

Блок логического вывода (БЛВ) и формирования управляющей информации обеспечивает нахождение решений для нечетко формализованных задач информационной системы, осуществляет планирование действий и формирование управляющей информации для пользователя или объекта управления на основе Базы Знаний (БЗ), БД, Базы Целей (БЦ) и Блока Алгоритмических Методов Решений (БАМР).

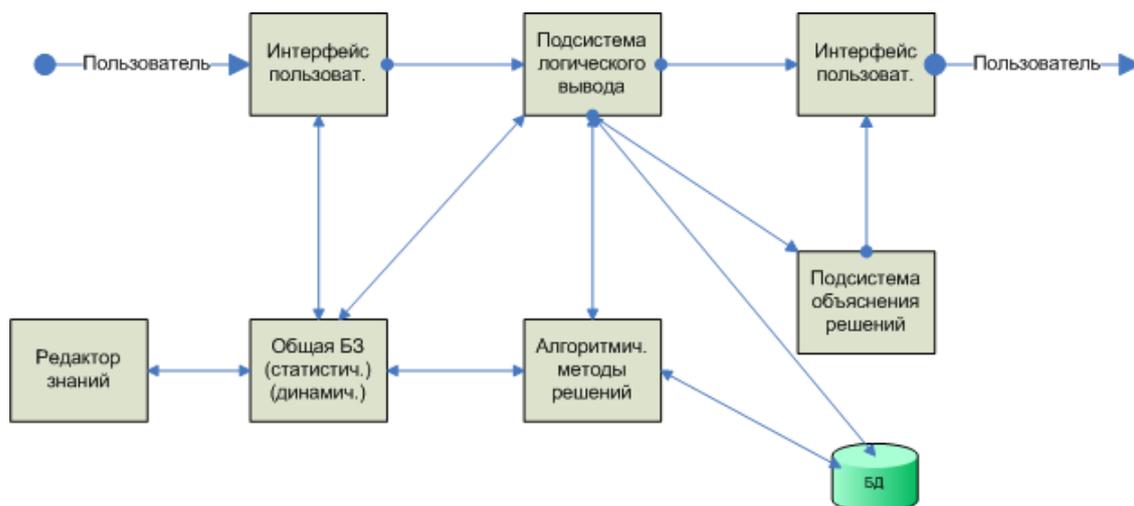


Рис. 1. Модель экспертной системы.

Экспертные системы состоят из различных модулей: базы знаний - совокупность знаний, например, система продукционных правил, о закономерностях предметной области, базы целей - это множество локальных целей системы, представляющих собой совокупность знаний, активизированных в конкретный момент и в конкретной ситуации для достижения глобальной цели, блока алгоритмических методов решений содержит программные модули решения задач предметной области по жестким алгоритмам, блок усвоения знаний осуществляет анализ динамических знаний с целью их усвоения и сохранения в БЗ, блок объяснения решений интерпретирует пользователю последовательность логического вывода, примененную для достижения текущего результата.

На выходе системы Блок вывода информации обеспечивает вывод данных, текста, речи, изображений и другие результаты логического вывода пользователю или объекту управления.

Контур обратной связи позволяет реализовать свойства адаптивности и обучения информационной системы. На этапе проектирования эксперты и инженеры по знаниям наполняют базу знаний и базу целей, а программисты разрабатывают программы алгоритмических методов решений. База данных создается и пополняется, как правило, в процессе эксплуатации информационного комплекса.

Основным отличием экспертных систем от любых других информационных систем является наличие в составе экспертных систем подсистем приобретения знаний, отображения и объяснения решений. Кроме того, экспертных систем обычно имеют прикладной характер и предназначены для узкой области применения. С функциональной точки зрения прикладная экспертных систем является системой, которая использует знания специалистов о некоторой конкретной узко специализированной предметной области, и в пределах этой области способна принимать решения на уровне эксперта-профессионала.

Взаимодействие пользователя с экспертной системой осуществляется через интерфейс с пользователем на проблемно-ориентированном языке непроцедурного типа, часто на некотором редуцированном варианте естественного языка. Интерфейс с пользователем служит средством трансляции предложений некоторого входного языка на внутренний язык представления знаний данной экспертной системы. С помощью подсистемы отображения и объяснения решений происходит отображение промежуточных и окончательных решений и объяснение пользователю действий ЭС в процессе логического вывода. Функция подсистемы приобретения знаний состоит в поддержке процесса извлечения знаний о соответствующей предметной области от определенного источника знаний (эксперта). Экспертные системы не являются просто пассивным источником полезной информации подобно книжному справочнику или базе данных. Экспертная система подсказывает необходимое направление решения задачи, развивая цепочки решений.

Логическая структура экспертной системы

В процессе разработки структурные части системы экспертного подхода объединяются в необходимые модули, способные объединить в себе несколько функциональных элементов. Основными частями разрабатываемой системы являются следующие компоненты:

- Web интерфейс, организующий интерактивное использование ресурсов и возможностей, предоставляемых системой;
- База знаний, важнейшая часть комплекса, организующая взаимное использование, сохранность, организацию информационных ресурсов;
- Модуль экспертной оценки, реализующий алгоритмы обработки запросов.

Указанные элементы являются базисными модулями, в структуру которых входят более специализированные подсистемы, реализующие специфические задачи.

Важным аспектом является обеспечение безопасности системы. Для этого реализуется разделение прав использования функций системы. Основными группами использующими систему являются администраторы (Все права), пользователи эксперты (специалисты в области медицины, допущенные для внесения знаний в систему, а также обладающие правами изменять несоответствующие логические связи), пользователи (обладают правами использования информации представленной системой). Для организации большей безопасности в зависимости от прав доступа в интерфейс системы автоматически встраиваются необходимые возможности.

Экспертный модуль позволяет системе обрабатывать запросы пользователей и выдавать материал экспертной оценки на основе логических связей имеющихся в базе знаний системы. Данный модуль реализует интеллектуальный подход к обработке информации, накопленной в базе данных информационной среды.

Web интерфейс системы предлагает возможности по поиску, созданию информационных источников, включена возможность просмотра каталогов, содержащих отсортированные ресурсы. Процесс доступа к конкретному документу производится следующим образом: посредством обращения к атрибуту метода хранения выясняется способ доступа к информационному ресурсу, который может находиться как на локальном, так и на удаленном сервере, далее доступ производится стандартными методами операционной системы.

Путем накопления базы данных система расширяет возможности поиска информационных ресурсов по заданным направлениям. Построена концептуальная модель базы данных, структурная схема представлена на рисунке 2. Важным моментом является поле экспертная часть, которое представляет собой мнение эксперта по данной проблеме. Это позволяет системе организовать поиск ресурса по произвольному запросу. Сведения об источниках хранятся в базе ресурсов. Используемые форматы данных для хранения информационных источников, выбирались из поддерживаемых популярными Web браузерами.



Рис.2. Концептуальная модель базы данных.

В процессе работы база знаний пополняется сведения о запросах для увеличения адаптации и релевантности системы поиска. Непосредственный интеллектуальный анализ информации среда проводит средствами модуля экспертной оценки. Структурная организация сведений о запросах на рисунке 3.

Каталог запросов	
PK	<u>id_запроса</u>
	Название Число обращений

Рис. 3. Структурная организация сведений о запросах.

После накопления базы запросов происходит анализ частоты обращений и выявления морфологических особенностей применяемых терминов. И впоследствии при последующих запросах происходит анализ с учетом выявленных закономерностей. Структура экспертного модуля представлена на рисунке 4.

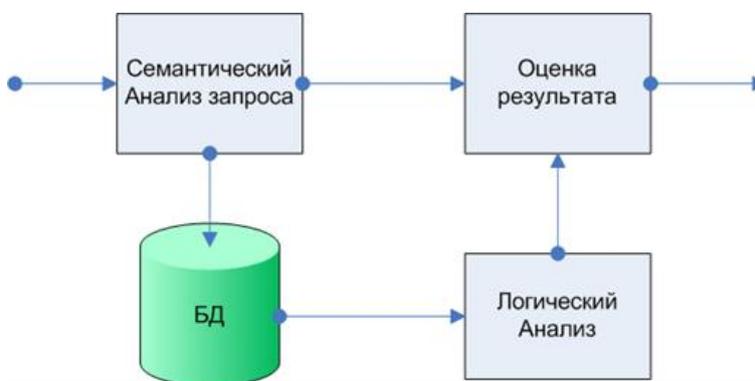


Рис. 4. Схема модуля экспертной оценки.

Семантический анализ запросов обрабатывает поступивший запрос и отправляет в базу знаний, где в зависимости от заданных критериев происходит логическая обработка и вывод результата.

Работа системы

Система ориентирована на работу в научно-исследовательском учреждении в качестве централизованного комплекса сбора и обработки информации. Функциональность системы будет расширена за счет объединения систем нескольких научных учреждений в единый информационный комплекс и привлечения средств Internet. В совокупности система представляет новый автономный источник накопления научного знания, способный к самообучению в применяемой области под контролем специалистов экспертов.

Для организации многопользовательского режима предусмотрены несколько способов предоставления интерфейса пользователю. Такие как:

- предоставление услуг локальным пользователям, находящимся в рамках локальной сети;
- работа с удаленными пользователями, средствами web сервера;
- работа средствами VPN, для удаленных пользователей организации.

Возможность различных видов доступа позволяет значительно расширить методы взаимодействия пользователя с сервисами информационной среды.

Система позволяет контролировать деятельность пользователей, путем наделения прав доступа. Для этого она наделена системой авторизации пользователя. Существует несколько групп пользователей:

- администраторы, полный доступ к системе;

- пользователи – эксперты, осуществляют контроль за информационным обменом системы имеют права создания и редактирования источников информации;
- обычный пользователь, имеет права просмотра информации.

В интерфейсе системы заложена возможность работы с каталогами, содержащими систематизированные источники информации. Пример показан на рисунке 5. В эти функции входят: создание каталога; удаление каталога; просмотр входящих информационных ресурсов.

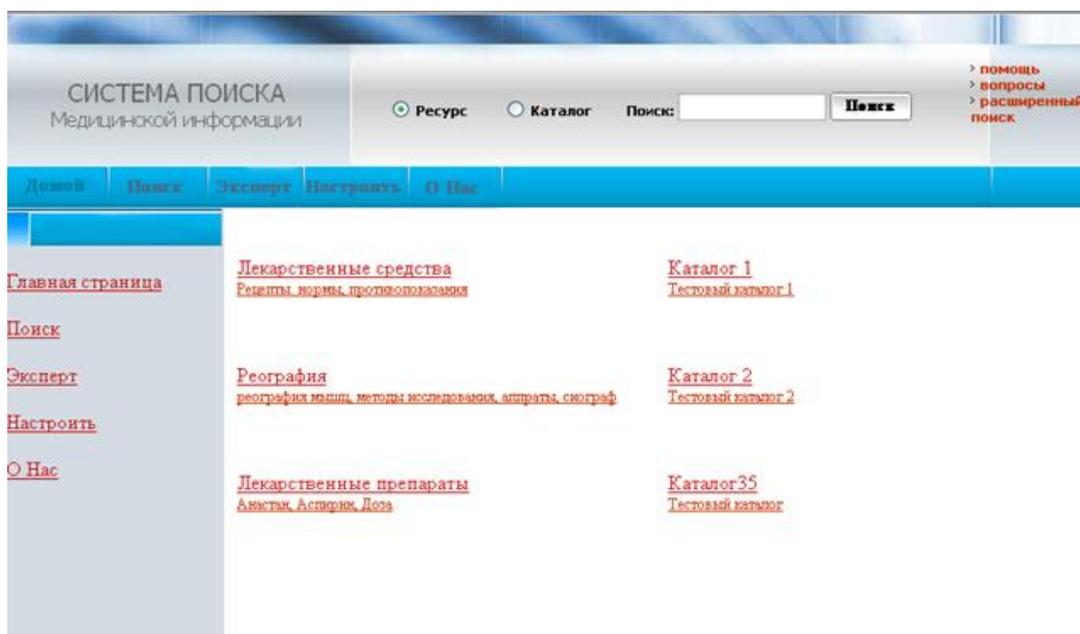


Рис. 5. Интерфейс системы.

Пример работы с информационными каталогами представлен на рисунке 6.

Также система реализует разноплановый поиск: поиск по ключевому слову; поиск каталога; поиск по автору; расширенный поиск, позволяет пользователю задавать дополнительные параметров поиска.

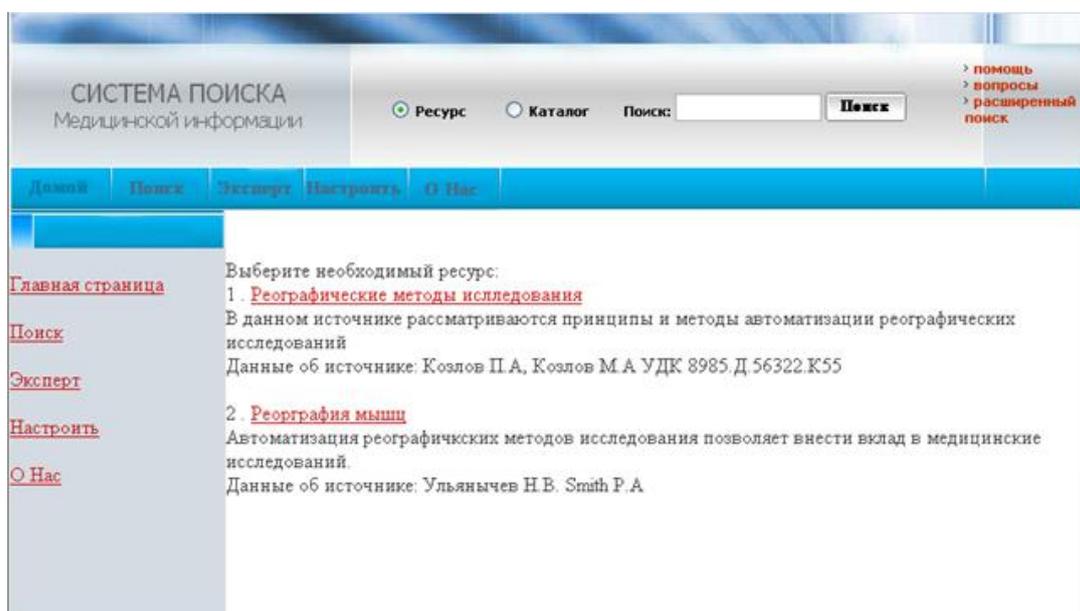


Рис. 6. Пример работы с информационным каталогом.

Пример работы расширенной системы поиска ресурсов представлен на рисунке 7.

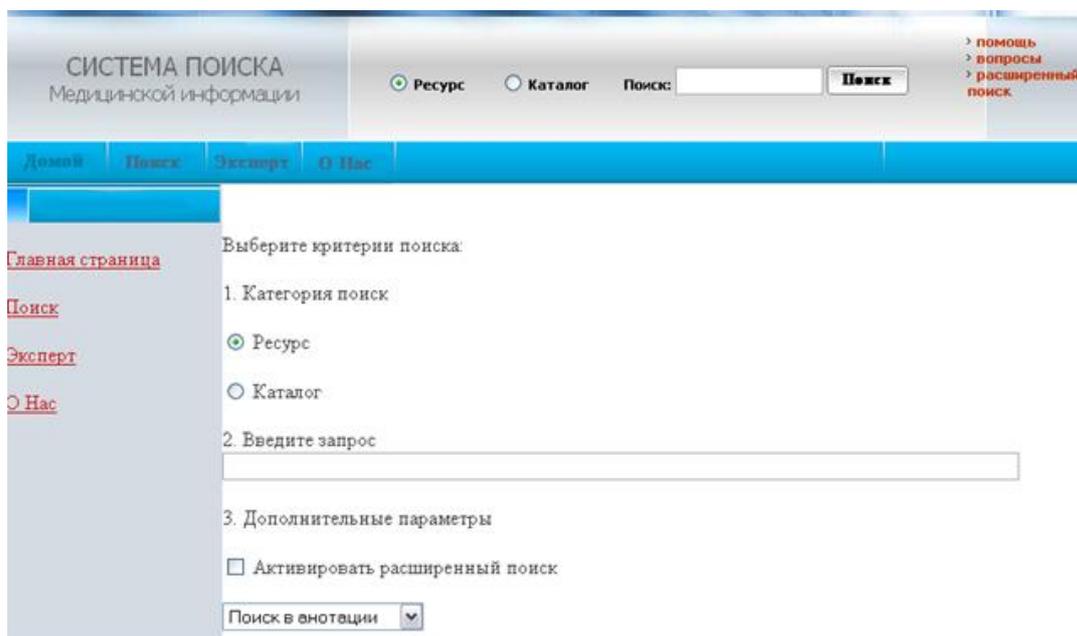


Рис. 7. Система поиска ресурсов.

Разработанная система будет применяться в рамках конкретного медицинского учреждения как источник информации с интеллектуальными возможностями. Ее возможности не ограничены только лишь функциями электронной библиотеки, а расширены экспертными возможностями и анализа релевантности запросов пользователя. После накопления базы информационных ресурсов настоящая разработка будет снабжена алгоритмами обработки медико-биологической информации с целью получения нового знания при обработке запроса. Предусмотрена возможность объединения нескольких систем в единое целое с целью расширения возможностей информационного сотрудничества.

E-mail: nik123455@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b76d872.89142839](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b76d872.89142839)

©2020 Н.В. Ульянычев¹, канд. физ.-мат. наук, В.Ф. Ульянычева², канд. физ.-мат. наук

А.Г. Приходько¹, д-р. мед. наук

¹ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск

² ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет»,

ЭЛЕКТРОННАЯ СИСТЕМА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ

Цель работы – разработка подсистемы библиографической консультации при создании экспертных информационно-аналитических систем для научных исследований медико-биологической направленности.

Ключевые слова: библиографическая консультация, экспертная система, информация, база знаний, редактор базы знаний, интерпретатор базы знаний, блок объяснения решений.

N.V. Ulyanychev¹, V.F. Ulyanycheva², A.G. Prikhodko¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk,

²Amur State University, Blagoveshchensk

ELECTRONIC SYSTEM OF BIBLIOGRAPHIC CONSULTATION AS AN INTEGRAL PART OF THE EXPERT SYSTEM

The purpose of the study was to develop a subsystem for bibliographic consultation when creating expert information and analytical systems for scientific research on biomedical orientation.

Key words: bibliographic consultation, expert system, information, knowledge base, knowledge base editor, knowledge base interpreter, decision explaining block.

Экспертная система в общем случае создается для оказания помощи в принятии медицинским работником решения по той или иной конкретной проблеме на основе заложенных в ней знаний, данных, логических заключений. Однако окончательное решение остается по-прежнему за врачом. И здесь, на наш взгляд, с целью оценки принятого решения значительную пользу может оказать быстрый доступ к информации справочного характера в "чистом виде", т.е. не включенной пока в структуру логического вывода экспертной системы.

В разрабатываемой нами экспертной системе такую информационно-справочную услугу оказывает подсистема "Библиографической консультации". Подсистема предназначена в первую очередь для оперативного получения справочной информации о заболеваниях, ходе их течения и возможных осложнениях; существующих лекарственных средствах, способах их применения и противопоказаниях к применению; о методах диагностики и диагностических алгоритмах; прецедентах интересующих ситуаций и т.д. Чтобы обеспечить эффективное заполнение системы информацией, она дополнительно решает задачи, автоматизирующие работу библиотеки. Сюда входит поиск источника по инвентарному номеру, автору либо названию; определение местонахождения источника информации; выявление лиц, задерживающих литературу; определение активности читателей; подготовка тематических подборок и т.п.

Структура и режим работы подсистемы "Библиографическая консультация" сохраняют преемственность по отношению к системе "Клиника". Вход в подсистему может осуществляться либо непосредственно, либо из системы "Клиника" по обращению к "Библиографической консультации". После входа на экране появляется исходное "меню" (рис. 1), предлагающее 4 возможности. Пункт "меню" "Система клиника" позволяет вернуться в названную систему для продолжения работы, "Конец работы" обеспечивает завершение работы со всеми системами.

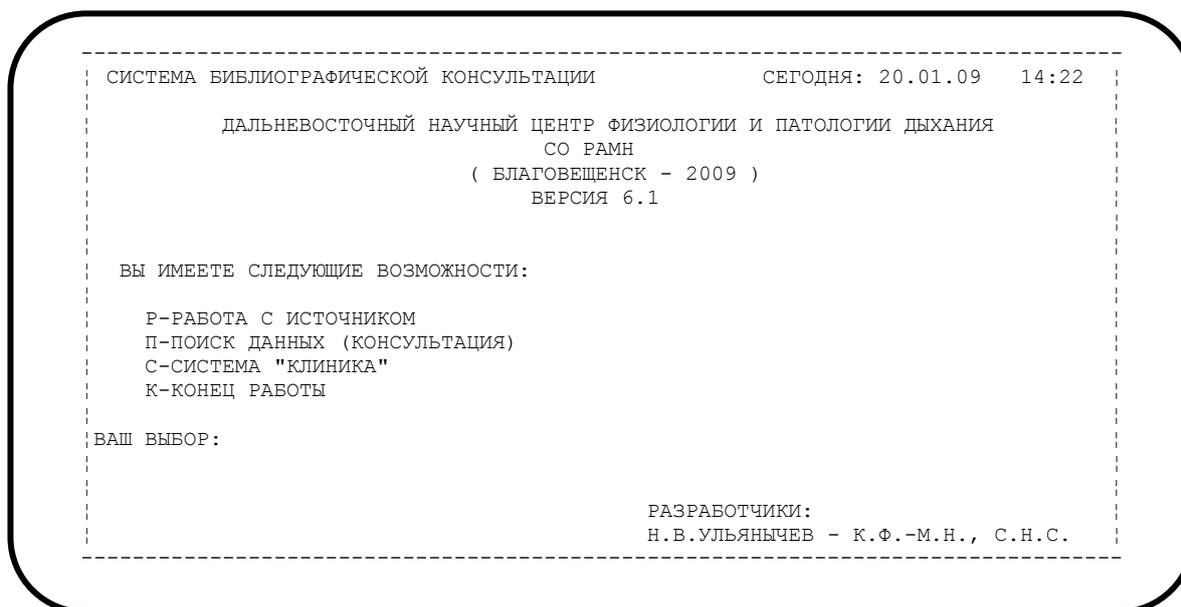


Рис. 1. Основное меню.

"Работу с источником" и "Поиск данных" рассмотрим подробнее. В режиме работы с источником два основных варианта работы: ввод данных и исправление данных. Данные об источнике оформлены в виде трех страниц: общее библиографическое описание (рис. 2), реферат (рис. 3), ключевые слова (рис. 4).

```

СИСТЕМА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ                СЕГОДНЯ: 20.01.09   14:35
СВЕДЕНИЯ ОБ ИСТОЧНИКЕ ИНФОРМАЦИИ
1. УДК :615.2/.3.065 (048)
2. НАЗВАНИЕ СТАТЬИ (КНИГИ):
NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CARDIOVASCULAR THERAPY.
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

3. ИНВ. НОМЕР.....:11
4. АВТОР 1.....:CUETTER A.C.
5. АВТОР 2.....:FERRANS V.J.
6. АВТОР 3.....:
7. АВТОР 4.....:
8. МЕСТО ИЗДАНИЯ..:
9. ИЗДАТЕЛЬСТВО...:
10. ЖУРН. (СБ-К)...:CURR.PROBL.CARDIOL.
11. ГОД ИЗДАНИЯ....:1987
12. ТОМ.....:12
13. НОМЕР.....:3
14. СТРАНИЦЫ.....:159-211
15. МЕСТОНАХОЖДЕНИЕ:БИБЛИОТЕКА ДНЦ ФПД
16. ДАТА ВЫДАЧИ....:12.06.89
17. СРОК ВОЗВРАТА...:15.11.90
-----
В-ВОЗВРАТ В НАЧАЛО, И-ИСПРАВЛЕНИЕ, У-УДАЛЕНИЕ, С-СЛЕД. СТР.:
    
```

Рис. 2. Библиографическое описание.

```

СИСТЕМА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ                СЕГОДНЯ: 20.01.09   15:00
РЕФЕРАТ
<АМИОДАРОН ВЫЗЫВАЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ПОВОЧНЫЕ РЕАКЦИИ: ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ,>
<ТРЕМОР РУК, БЕССОНИЦА, ГОЛОВНЫЕ БОЛИ, АТАКСИЯ, ПИГМЕНТНЫЕ ОТЛОЖЕНИЯ В РА->
<ДУЖНОЙ ОБОЛОЧКЕ. АМИОДАРОН ВЗАИМОДЕЙСТВУЕТ СО МНОГИМИ ЛЕКАРСТВАМИ.НЕВРО->
<ЛОГИЧЕСКИЕ ПОВОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗНИКАЮТ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЕГО С >
<ВАРФАРИНОМ, БЕТА-БЛОКАТОРАМИ, АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ, ФЕНИТОИНОМ И АНЕСТЕ->
<ТИКАМИ. АМИОДАРОН ПОТЕНЦИРУЕТ АНТИКОАГУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВАРФАРИНА. У БОЛЬ->
<НЫХ ПРИНИМАЮЩИХ ОДНОВРЕМЕННО ВАРФАРИН И АМИОДАРОН ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ >
<МОЖЕТ УДВАИВАТЬСЯ. У ТАКИХ БОЛЬНЫХ ОПИСАНЫ СЛУЧАИ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МОЗГ. >
<ПОСКОЛЬКУ АМИОДАРОН БЛОКИРУЕТ СИМПАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ, ПРЕПАРАТ ЗАМЕДЛЯ->
<ЕТ СИНУСОВЫЙ РИТМ ИЛИ УВЕЛИЧИВАЕТ ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫЙ БЛОК У БОЛЬНЫХ.>
-----
В-ВОЗВРАТ В НАЧАЛО,З-ЗАПИСЬ,И-ИСПРАВЛЕНИЕ,С-СЛЕДУЮЩАЯ СТР.,П-ПРЕДЫДУЩАЯ СТР.:
    
```

Рис. 3. Реферат.

В начале работы с источником запрашивается его инвентарный номер, при нажатии клавиши "Возврат каретки" запрашивается автор, при следующем нажатии той же клавиши запрашивается ключевое слово, еще одно нажатие обеспечивает выход в исходное "меню". Если же по какому-либо из запросов введена ненулевая информация (которая может быть введена и в недоопределенном виде путем использования знака "*" в конце) происходит поиск источника. Если источник найден, то реализуются возможности просмотра и исправления данных (рис. 2, 3, 4). Режим просмотра данных уже показывает консультативные способности системы, если поиск производился по ключевому слову. Исправление данных на первой странице осуществляется по пунктам, на второй и третьей страницах – в экранном режиме.

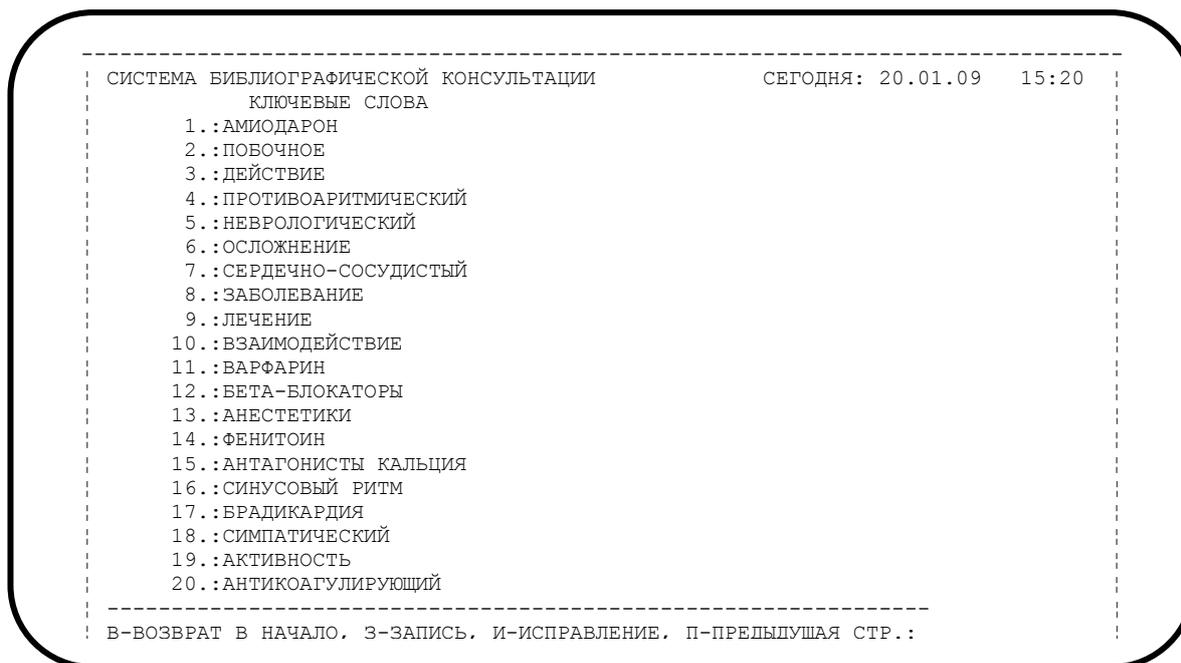


Рис. 4. Ключевые слова.

Если источник не найден, то запрашивается, новый ли это источник, и при утвердительном ответе начинается запись данных. Запись начинается с инвентарного номера, в котором содержится служебная информация, и продолжается по мере заполнения на остальных трех страницах. Основное отличие режима записи нового источника от режима исправления – это наличие помощи в виде кратких разъясняющих сообщений. При исправлении такой помощью является само содержание информации.

Следующим пунктом исходного "меню" является поиск данных. При обращении к этому пункту на экране появляются названия файлов с ранее созданными выборками и "меню" для работы с ними. "Меню" позволяет провести создание, просмотр, модификацию и удаление файла, объединение двух файлов. Просмотр файла дает возможность распечатки выборки в виде последовательности стандартных библиографических описаний источников, а также возможность просмотра выборки в виде, показанном на рис. 5.

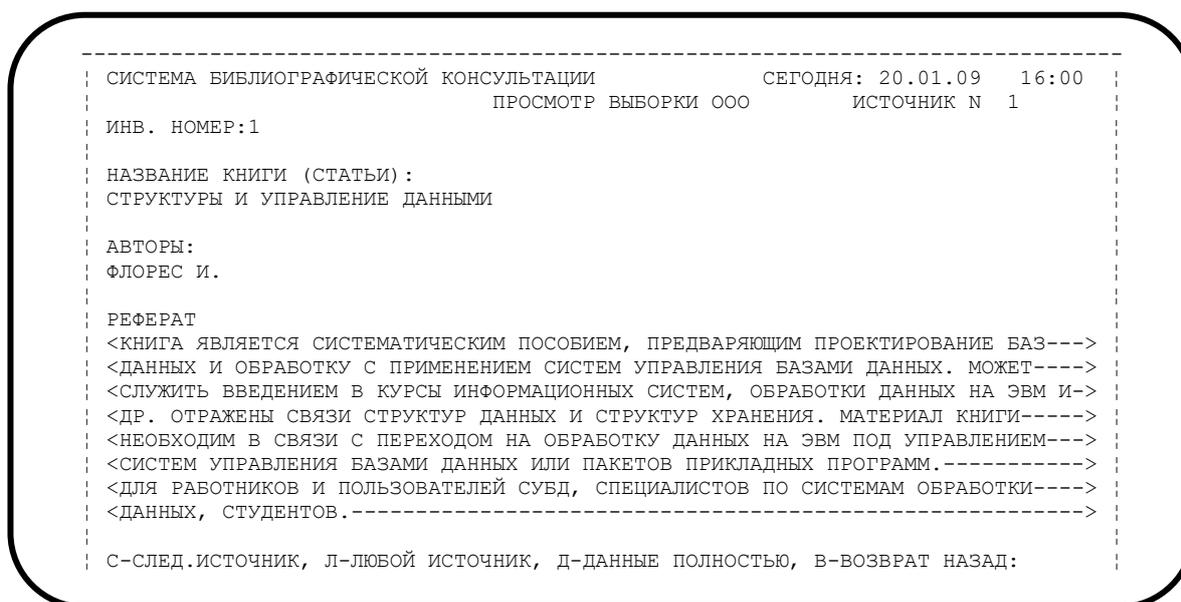


Рис. 5 (а). Просмотр выборки.

СИСТЕМА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ	СЕГОДНЯ: 20.01.09	16:22
ИНВ. НОМЕР:7	ПРОСМОТР ВЫБОРКИ ООО	ИСТОЧНИК N 8
НАЗВАНИЕ КНИГИ (СТАТЬИ): БИОМЕХАНИКА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ		
АВТОРЫ: ЛЮБИМОВ Г.А.		
РЕФЕРАТ <ДАН ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ---> <ПО ОПУБЛИКОВАННЫМ МАТЕРИАЛАМ.-----> <ОПИСЫВАЕТСЯ СОЗДАНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ И ОДНОЗНАЧНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ-----> <РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (НЕРАВНОМЕРНОСТЬ ВЕНТИЛЯЦИИ, ПОТЕРЯ ЭЛАСТИЧЕСКИХ-----> <СВОЙСТВ ТКАНЕЙ, УХУДШЕНИЕ ГАЗООБМЕНА И Т.Д.) ПО ВНЕШНИМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ-----> <ДЫХАНИЯ. РАССМАТРИВАЮТСЯ ИЗМЕРЯЕМЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ЗАВИСИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО-----> <ОБЪЕМА И СКОРОСТИ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА; КОНЦЕНТРАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ ВЫДЫХАЕМОГО--> <ГАЗА ПРИ ДЫХАНИИ РАЗЛИЧНЫМИ СМЕСЯМИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МАНЕВРАХ И В РАЗЛИЧНЫХ---> <УСЛОВИЯХ; ДАВЛЕНИЕ В РАЗЛИЧНЫХ ТОЧКАХ ДЫХАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И Т.Д. > <----->		
С-СЛЕД.ИСТОЧНИК, П-ПРЕД.ИСТОЧНИК, Д-ДАННЫЕ ПОЛНОСТЬЮ, В-ВОЗВРАТ В НАЧАЛО:		

Рис.5 (б). Просмотр выборки.

Этот режим обеспечивает движение по выборке и получение полных данных по конкретному источнику путем перехода в режим работы с источником после выбора пункта "меню" "данные полностью". Возможности режима модификации выборки позволяют добавить источник в выборку, удалить его из выборки (но не из базы данных), упорядочить выборку. При упорядочении выборки источники располагаются по фамилии первого автора, иностранные после русских.

Режим создания файла позволяет образовать выборку из накопленных в базе данных источников, записать инвентарные номера этих источников в файл, задаваемый пользователем, который сохраняется для последующей работы. Выборка может быть сделана из всей базы данных либо из существующего файла. В первом случае отбор производится по инвентарному номеру, авторам и ключевым словам. Во втором случае добавляется отбор по служебной информации: местонахождению источника, дате выдачи и сроку возврата.

Учитывая, что инвентарный номер содержит в себе в зашифрованном виде информацию о характере источника (препринт, монография, журнал, автореферат и т.д.), дополнительные сведения об авторах (например, если источник является переводом или коллективной монографией под чьей-то редакцией) и т.п., режим создания файла позволяет отобрать практически любую группу источников информации с заданными характеристиками. Данных, содержащихся на странице "Сведения об источнике", достаточно для того, чтобы сформировать стандартное библиографическое описание для распечатки выборки. Наличие реферата в 10 строк по 75 символов обеспечивает пользователя необходимой консультативной информацией. Поиск по авторам, инвентарному номеру и ключевым словам дает возможность мгновенного доступа к любой интересующей информации, в том числе по диагностике, лечению, осложнениям, противопоказаниям и т. д. Наличие служебной информации позволяет осуществлять управление работой библиотеки (информационного отдела). Это обеспечивает разработанной системе широкую область применения от управления информационной службой до оказания консультаций медицинскому персоналу.

Работа системы обеспечивается тремя задачами. Основная задача представляет исходное "меню" и запускает две остальные: задачу для работы с источником и задачу для работы с выборками. Последние две задачи являются оверлейными и занимают в памяти полностью раздел, выделяемый для пользователя (64 килобайта). Данные хранятся в трех индексных файлах: библиогра-

фическое описание, ключевые слова и реферат. Первичный ключ для всех файлов один и тот же: инвентарный номер. Вторичные ключи имеются только для файла, содержащего библиографическое описание источника. Ими являются авторы и ключевые слова. При записи данных информация обязательно записывается только в файл с библиографическим описанием. Если реферат и (или) ключевые слова не заносятся, то и запись в соответствующие файлы не производится.

Консультативные способности системы определяются, в первую очередь, качеством заносимой в нее информации. Чтобы оно было достаточно высоким, реферат и ключевые слова в описании источника должен давать (или заносить) специалист в той области, которой касается записываемый источник. Только он сможет выделить суть сообщения и определить, с помощью ключевых слов, где оно может представлять интерес. Использование средств искусственного интеллекта позволяет ставить и решать эту задачу гораздо шире. Необходимо создать среду, в которой научный работник, при проведении исследования, не выходя за рамки своей предметной области (медицины), мог бы эффективно использовать представления и аппарат других наук, необходимых ему в работе, и прежде всего математики, физики, системного анализа.

E-mail: nik123455@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b7fe4e6.75478054](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b7fe4e6.75478054)

А.В. Бушманов¹, канд. техн. наук, **Д.А. Мельниченко²**

¹*Амурский государственный университет, Благовещенск*

²*Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники*

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕСТКОСТИ СПИЦЫ АППАРАТОВ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ

Предлагается нелинейный расчет жесткости спиц аппаратов внешней фиксации в травматологии. Учитывая геометрическую нелинейность спицы, в расчетах жесткости и возникающих в креплениях спицы напряжений, используется метод конечных элементов. Под действием поперечной силы и предварительном ее натяжении, определены прогибы спицы и напряжения в местах крепления.

Ключевые слова: жесткости спицы, прогиб, напряжения, компьютерное моделирование, нелинейный анализ.

A. Bushmanov¹, D. Melnichenko²

¹*Amur State University, Blagoveshchensk*

²*Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics*

MODELING OF SPOKE STIFFNESS FOR EXTERNAL FIXATION DEVICES

A nonlinear calculation of the stiffness of the spokes of external fixation devices in traumatology is proposed. Taking into account the geometric nonlinearity of the spoke, the finite element method is used in the calculations of stiffness and stresses arising in the spoke fasteners. Under the action of the transverse force and its preliminary tension, deflections of the spoke and stresses in the attachment points are determined.

Key words: spoke stiffness, deflection, stresses, computer modeling, nonlinear analysis.

При лечении переломов и деформаций сегментов костной системы организма широко применяется метод чрескостного остеосинтеза с использованием спицевых и стержневых остеофиксаторов (Илизаров Г.А., 1983; Бейдик О.В., 2002; Стецула В.И., 2003; Шевцов В.И., 1995, Соломин Л.Н., 2005; Nutson J.J., 1996). Их проведение через фрагменты кости и закрепление свободных концов во внешних опорах аппарата остеосинтеза позволяет осуществить управляемый остеосинтез –

необходимую репозицию фрагментов, их фиксацию с определенной жесткостью в заданном положении, требуемую компрессию или дистракцию.

Наименее жесткими элементами таких аппаратов, являются спицы. Для определения величины прогиба спицы под действием на нее поперечной нагрузки и предварительного растяжения, используются различные теории, например, теория нитей или теория упругих балок.

Однако, в основном, расчет прогиба спиц, проводится в линейной постановке задачи. В то же время, экспериментальная оценка жесткости спице-стержневых конструкций аппаратов на испытательном стенде, показывает нелинейное поведение каркасов спицевых аппаратов. Нелинейность вызвана нелинейным поведением наименее жестких элементов каркаса – тонких спиц [1]. Таким образом, при расчете жесткости аппаратов внешней фиксации, необходимо учитывать геометрическую нелинейность спицы. Так же необходимо отметить отсутствие расчетов по определению напряжений в местах крепления спиц. Однако от величины этих напряжений зависит, будет ли аппарат внешней фиксации иметь требуемую прочность в процессе его эксплуатации.

Целью работы является нелинейное конечно-элементное моделирование перемещений и жесткости моделей элементов конструкций внешней фиксации в условиях остеосинтеза, а так же напряжений, возникающих в местах крепления спиц.

Используя метод конечных элементов в нелинейной постановке, были рассчитаны прогибы спиц различных размеров под действием поперечной силы и предварительного натяжения. Так же были рассчитаны максимальные напряжения в местах крепления спицы.

В аппаратах внешней фиксации обычно используются спицы диаметром 1,5 – 2 миллиметра, а длина выбирается от 100 до 210 миллиметров. Изготавливаются спицы из стали 17Х18Н9.

Расчетная модель аппарата внешней фиксации показана на рис. 1. В кольце (3) диаметр которого меняется от 100 – 210 мм., с предварительным натягом N_0 , закреплены под углом 45 градусов две спицы (2), диаметром 2 мм., на которых зафиксирована имитационная модель кости (3).

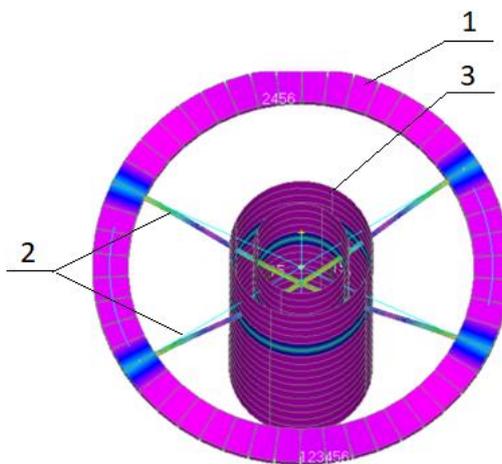


Рис. 1. Расчетная модель определения прогиба спиц и определения напряжений в заделках.

1 – кольцо аппарата внешней фиксации; 2 – спицы; 3 – имитатор кости.

Моделирование прогиба спицы, проводилось в системе ANSYS 16. К имитатору кости последовательно прикладывалась нагрузка величиной от 30 до 60 (N). Предварительное натяжение спиц составляло 1000 (N). Длина спиц (L), диаметром (d), менялась от 100мм. до 160мм.

Результат моделирования показан на рис. 2.

Результаты моделирования показывают, что графики изменения прогиба спиц различной длины и одного диаметра, под действием поперечной силы $P(N)$ с предварительным натягом 1000(N), близки к линейному.

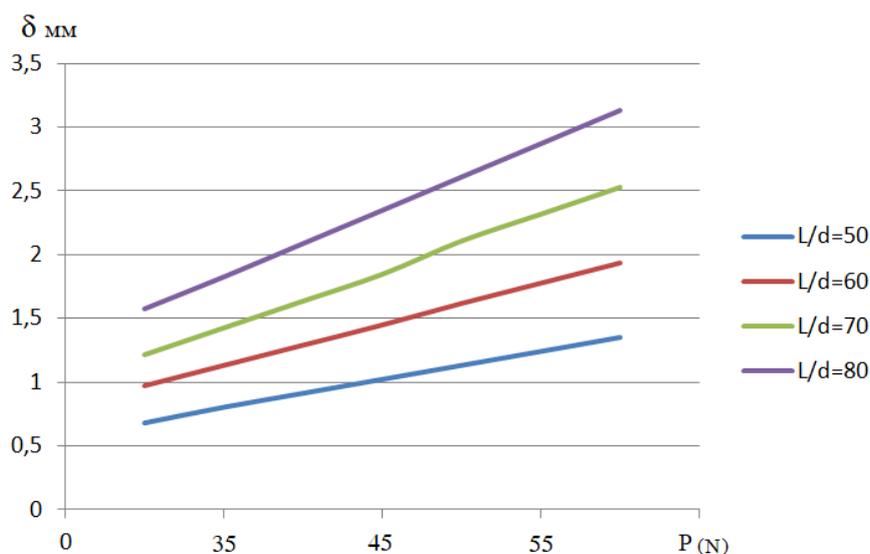


Рис. 2. Прогибы спиц под действием поперечной силы и предварительного натяжения 1000N.

Моделирование напряжений, возникающих в опасном сечении, которыми являются места крепления спиц, приведено на рис. 3. На спицу, длиной 140 мм. и диаметром 2 мм., через имитатор кости, действовала постоянная поперечная сила 110 (N). Изменялась только сила натяжения спицы от 600(N) до 1300(N), с постоянным шагом 100(N).

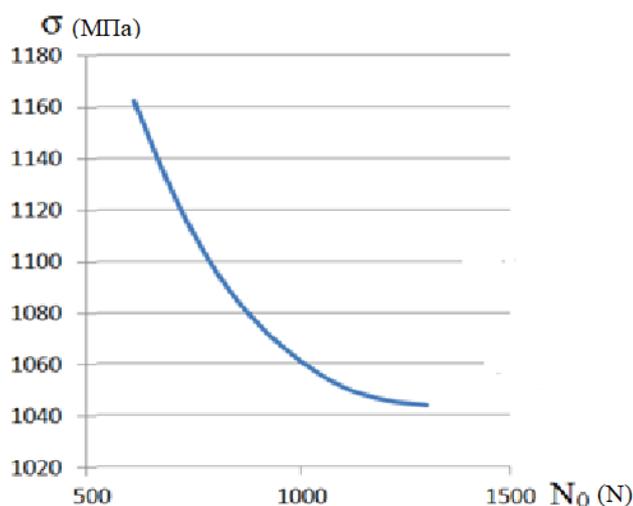


Рис. 3. Напряжение в месте крепления спицы при постоянной поперечной силе и изменении силы натяжения N_0 .

Результаты моделирования показывают, что график изменения величины напряжения спицы в местах крепления, зависит от растягивающего усилия и имеет нелинейный характер. Спица, изготовленная из стали 17X18H9, имеет предел пропорциональности 1050 МПа. Согласно полученным результатам моделирования, оптимальное предварительное натяжение спицы составляет 1000(N).

Выводы. Нелинейный анализ, учет геометрической нелинейности спицы, показывает более точный результат расчета прогибов спиц, который подтверждается данными экспериментов [1, 2]. На основе компьютерного моделирования, практикующий врач может определить допускаемые напряжения, возникающие в спице под действием известных нагрузок и определить ее запас прочности. Расчет максимальных напряжений в элементах конструкции аппаратов при сравнении с

допустимыми напряжениями показал, что деформации элементов соответствуют упругой стадии работы их материалов. Это исключает опасность появления пластических деформаций и нарушения нормального функционирования аппаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов А.В., Шахов В.П. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики. Томск: STT, 2001. 480 с.
2. Калнберз В.К., Адамович И.С., Перпер М.И., Янсон И.А. Напряженно-деформированное состояние спицы аппарата внешней фиксации с жесткими кольцами // Биомеханика: проблемы и исследования. Рига, 1988. С.198-203.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b88cf17.17389677](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b88cf17.17389677)

А.В. Бушманов, канд. техн. наук, **А.О. Толкачев**, магистрант
Амурский государственный университет, Благовещенск

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗВУКОИЗОЛЯЦИИ ПОМЕЩЕНИЯ

Предлагается модель расчета звукоизоляции помещения для конфиденциальных переговоров. Рассматриваются два источника звука, разговор двух человек. Моделируется прохождение звука через звукопоглощающие конструкции, такие как двери, окна, стены, вентиляционное отверстие. Моделирование проводится с помощью пакета COMSOL Multiphysics.

Ключевые слова: звук, метод конечных элементов, звуковая мощность, 3D-модели.

A. Bushmanov, A. Tolkachev

Amur State University, Blagoveshchensk

MODELING OF SOUND INSULATION OF A ROOM

A model for calculating the sound insulation of a room for confidential negotiations is proposed. Two sources of sound are considered, a conversation between two people. It simulates the passage of sound through sound-absorbing structures such as doors, Windows, walls, and air vents. The simulation is performed using the COMSOL Multiphysics package.

Key words: sound, finite element method, sound power, 3D-models.

Большая часть информации на переговорах представлена в виде речевой информации. Речь, вызывающая акустические сигналы, представляет собой механические колебания воздушной среды, которые распространяются одинаково во все стороны от источника звука. Попадая на твердые тела, поверхности в комнате, они преобразуются в структурные (вибрационные) сигналы, которые, оставаясь по своей природе механическими, распространяются по строительным конструкциям здания на значительные расстояния.

В акустическом канале можно выделить следующие пути распространения акустической волны: воздушная среда комнаты, несущие стены, стены между комнатой для проведения совещания и кабинетами директора, дверь, окна, вентиляционный воздуховод [1].

Целью работы является моделирование прохождения звуковой энергии через ограждающие конструкции, при заданных значениях звукопоглощения этих конструкций.

При описании движения частиц в газе рассматривается процесс диффузии. Частицы перемещаются вдоль прямых линий, со случайной периодичностью изменяя направление движения при соударении с молекулами газа. Коэффициент диффузии является функцией длины свободного пробега между двумя последовательными столкновениями. Уравнение акустической диффузии

оперирует с воображаемыми "звуковыми частицами", с плотностью, пропорциональной локальной звуковой энергии. Эти частицы сталкиваются не с молекулами воздуха, а скорее, со стенами и перекрытиями, ограничивающими комнату.

Реализацией уравнения акустической диффузии в среде COMSOL Multiphysics является

$$\frac{\partial w}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_t \nabla w) + c m_a w = q(\mathbf{x}, t) \quad (1)$$

Уравнение решается для плотности акустической энергии w , из которой можно вывести уровень звукового давления и другие важные измеримые величины. Если отбросить производную по времени, то можно получить стационарную форму уравнения. Коэффициент объёмного поглощения m_a , который отвечает за диссипацию в воздухе, часто полагается незначительным, но иногда, в случае очень больших пространств, оказывается важным [2].

$$D_t = D \quad (2)$$

есть коэффициент диффузии и q описывает произвольное распределение объёмных источников звука. В альтернативной формулировке

$$\frac{\partial w}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_t \nabla w) + c(m_a + \frac{\alpha_f}{\lambda_f})w = q(\mathbf{x}, t), \quad D_t = \frac{D_f D}{D_f + D}, \quad (3)$$

можно также учесть усредненное описание внутреннего убранства помещения. Здесь, α_f является средним коэффициентом поглощения предметами мебели. Коэффициент диффузии D_f и длина свободного пробега λ_f определяются из концентрации и среднего поперечного сечения предметов мебели.

Граничные условия метода конечных элементов включают в себя разнообразные способы задания локального коэффициента поглощения и распределения источников звука. Можно также задавать различные точечные источники звука.

Исследуемый объект – комната для совещаний, представляет собой отдельное помещение размером 10 м² с окном. Окно выходит на улицу, одинарная дверь помещения выходит в коридор (рис. 1).

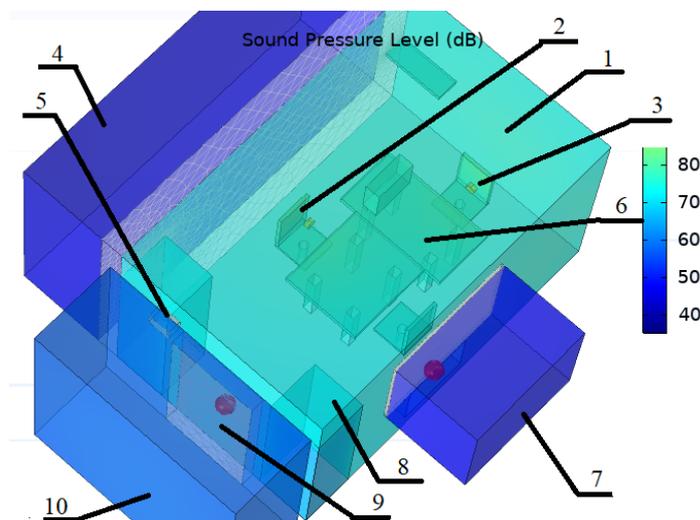


Рис.1. Распределение звукового давления при разговоре двух человек: 1 – кабинет; 2, 3 – источники звука; 4 – коридор; 5 – вентиляционное отверстие; 6 – столы; 7 – окно и заоконное пространство; 8 – шкаф – 9 – дверь; 10 – приемная.

Разработанная модель комнаты позволяет при заданных величинах звуковой энергии источника 2, 3 (рис. 1), рассчитать величину звукового давления, проходящую через дверь 9, стену 4, окно 7 и воздуховод 5. При заданной величине звуковой мощности каждого голоса $W = 0.05(mW)$, получены значения звукового давления в смежных помещениях показанное на шкале децибел (рис. 1).

На модели можно увидеть потоки энергии, проходящие в соседние помещения. На данном примере видно, что наиболее уязвимое место утечки звуковой энергии, это обыкновенные одинарные двери между кабинетом и приемной (рис. 2).

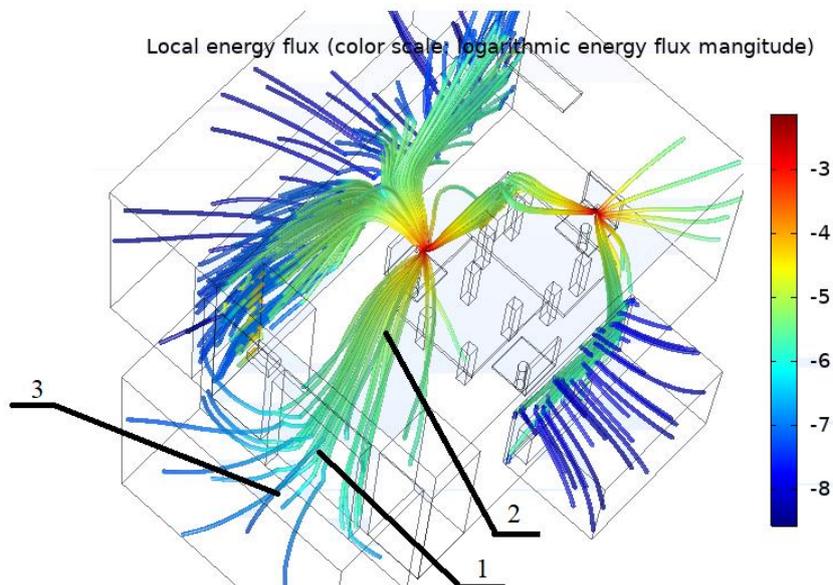


Рис. 2. Моделирование потока энергии от точечных источников: 1 – дверь между помещениями; 2 – поток звуковой энергии от источника звука; 3 – поток звуковой энергии прошедшей через дверь.

Для моделирования взято реальное помещение одного из офисов. Поэтому были проведены экспериментальные замеры шума в смежных помещениях и за окном, шумомером Venetech GM1351. Экспериментальные измерения показали расхождение с результатом, полученным при моделировании 1 – 2 дБ.

Выводы: сравнительный анализ экспериментальных и рассчитанных значений шума показал, что разработанную модель можно применять на стадии проектирования отдельных помещений сложной формы – кабинетов, больничных палат, защищенных от шума помещений, для оптимизации их акустического качества. К такого рода моделям обычно предъявляются повышенные требования, поскольку необходимо обеспечить подобие звуковых полей в натуре и в модели.

На моделях можно легко изменять отдельные параметры помещения (форму, звукопоглощение, рассеиватели и т.п.) изучая их влияние на звуковое поле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин А. П. Оценка необходимости защиты информации предприятия // Вестник ассоциации Русская оценка. 1999. 1. С. 55-58.
2. Дворянкин С.В. Очистка речевого сигнала от шумов и помех посредством цифровой обработки изображений его сонограмм. // Тезисы докладов международной конференции "Обработка информации в компьютерных системах". М.: МТУСИ. 2017. С. 179-180.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b922955.02155718](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b922955.02155718)

А.Б. Храпов, магистрант, **А.В. Бушманов**, канд. техн. наук
Амурский государственный университет, Благовещенск

РОЛЬ ANDROID-ПРИЛОЖЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Рассмотрена роль Android-приложений в современной медицине для облегчения контакта медицинских работников с пациентами, описаны методы обработки данных, применяемые для достижения этих целей.

Ключевые слова: android, android sdk, java, мобильное приложение.

A.B. Khrapov, A.V. Bushmanov

Amur State University, Blagoveshchensk

THE ROLE OF THE ANDROID APPLICATION IN MODERN MEDICINE

The contribution of Android applications in modern medicine to facilitate the contact of medical staff with patients is considered. Methods of data processing to achieve these goals are described.

Key words: android, android sdk, java, mobile application.

Мобильные телефонные аппараты играют весомую роль в современном мире. Буквально у всякого человека в данный момент есть мобильный телефон. Люди совершают звонки, смотрят видео, прослушивают музыку, снимают, играют, в конце концов. Мобильный телефонный аппарат довольно важен в нашей жизни, при поддержке мобильного телефонного аппарата возможно создавать многое: начиная от чтения кулинарных рецептов и заканчивая решением сделок в больших масштабах [1].

Целью исследования является поиск возможностей внедрения Android-приложения в современную медицину.

Разработка программного Android-приложения облегчит работу врача, окажет помощь в составлении программы лечения для конкретного пациента – назначении необходимых препаратов, которые необходимо принять в определенный день и время.

Объектом исследования в данной работе является разработка приложений под мобильную платформу Android для обеспечения взаимодействия врача и пациента.

Задачи исследования:

1) изучить архитектурные особенности платформы Android для реализации исходных требований;

2) спроектировать приложения;

3) реализовать приложения;

4) протестировать и внедрить.

Чего хотят пациенты? Среди наиболее частых пожеланий – высокий уровень качества оказания медицинской помощи, индивидуальный подход, свободный доступ к медицинской информации, а также возможность самостоятельного слежения и контроля за состоянием своего здоровья. Многие из этих пожеланий могут быть осуществлены с помощью мобильных приложений. Их популярность связана не только с удобством в использовании. Мобильные приложения вряд ли смогут заменить врачей, они лишь помогут улучшить взаимодействие системы здравоохранения с пациентами [2]. Стремительное развитие технологий зачастую превышает ожидания пользователей и повышает их вовлеченность. Внутри взаимодействия между врачами, пациентами и фармацевтическими компаниями уже укоренились определенные требования, и к такому, сравнительно новому каналу как мобильные приложения, есть свои, довольно высокие, требования.

Услуга разработки клиентского приложения сейчас предоставляется почти всеми IT компаниями. Стоит обозначить, собственно, что в отличии от большущих бюрократических организаций, обращаясь в наименьшую вы получаете вероятность прямого общения со специалистами-

разработчиками. Собственно, что это значит? Как раз в сотрудничестве формируется более подходящий программный продукт, который станет отвечать главным целям и задачам вашей фирмы [3].

Статистика использования медицинских мобильных приложений:

- 80% докторов пользуются смартфонами и медицинскими предложениями для работы;
- 158 000 медицинских приложений доступны к скачиванию на Google Play;
- количество скачиваний мобильных приложений превысило 7 миллиардов скачиваний в 2017;
- 79% респондентов охотнее доверятся доктору, который даст возможность отслеживать их состояние здоровья с помощью мобильных приложений;
- 93% медицинских представителей уверены в том, что медицинские мобильные приложения будут приносить пользу здоровью пациентов;
- 40% докторов считают, что необходимость личных визитов частично упадет благодаря популяризации использования мобильных приложений.

Преимущества использования мобильных приложений в медицинской практике:

Экономия времени. Благодаря постоянному контакту с аудиторией, медицинские приложения могут сэкономить врачам много времени и усилий. Приложения оптимизируют рабочие процессы докторов, повышают их продуктивность и поддерживают взаимодействие с пациентами. А пациенты сами могут запланировать или отменить визит к врачу [4].

Лояльность пациентов. Мобильные приложения пользуются такой популярностью благодаря возможности контролировать здоровье, онлайн доступности, возможности взаимодействовать с медицинскими специалистами, а также получать свежую информацию по нужной теме.

Сбор и хранение данных. Мобильные приложения могут обеспечивать сбор и надежное хранение данных. Это помогает отслеживать изменения состояния здоровья пациентов, анализировать статистику, а также обеспечивать базу для дальнейших исследований.

Онлайн коммуникация. Благодаря медицинским приложениям врачи могут отвечать пользователям в режиме реального времени, предоставляя им правильное лечение в любое время из любой точки мира.

Заключение. Благодаря тому, что индустрия digital health шагнула вперед, использование мобильных приложений в медицине помогает повысить узнаваемость бренда. В зависимости от типа приложения. Это означает, что любая маркетинговая кампания может быть сопровождена информацией о компании, такой как контакты или любые другие данные, которые всегда доступны и видимы в приложениях [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Архитектура Android // Тематические медиа, 2007. URL: <https://geektimes.ru/post/16770>.
2. Гамма Э., Хелм Р., Джонсон Р. Приемы объектно-ориентированного проектирования. СПб: Питер, 2001. 368 с.
3. Особенности Service и AsyncTask в Android-приложениях // DataArt, 2016. URL: <http://www.dataart.ru/blog/2011/10/osobennosti-service-i-async-task-v-android-prilozheniyah> (дата обращения: 12.05.2016).
4. Платежи в Android приложениях это просто // PVSM.RU, 2016. URL: <http://www.pvsm.ru/android/24285/print>.
5. Платежи в Android приложениях это просто. Продолжение // PVSM.RU, 2013. URL: <http://www.pvsm.ru/android/24377> (дата обращения: 17.05.2016).
6. Полезные советы новичкам в дизайне под Android // Тематические медиа, 2013. URL: <https://habrahabr.ru/post/173767> (дата обращения: 16.05.2016).
7. Фаулер М., Архитектура корпоративных программных приложений. М.: Издательский дом "Вильямс", 2006. 544 с.

E-mail: alex.hrapov@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9b9b1ba5.74185954](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9b9b1ba5.74185954)

А.Ю. Манвелян, Т.А. Галаган, канд. техн. наук

Амурский государственный университет, Благовещенск

ПРИМЕНЕНИЕ ФРЕЙМВОРКА LARAVEL ПРИ РАЗРАБОТКЕ ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ КАТАЛОГАМИ ДАННЫХ

Описаны преимущества фреймворка Laravel, а также входящие в его состав основные компоненты, необходимые в процессе разработки бесплатного и открытого веб-приложения для реализации каталогов дифференцированных данных.

Ключевые слова: веб-приложение, Laravel, API, дифференцированный каталог, хранилище данных, eloquent orm, mongodb.

A.Yu. Manvelyan, T.A. Galagan

Amur State University, Blagoveshchensk

APPLICATION OF THE LARAVEL FRAMEWORK IN DEVELOPMENT OF A WEB- APPLICATION FOR MANAGING DIFFERENTIATED DATA CATALOGS

The advantages of the Laravel framework are described, as well as the main components that are included in it, which are necessary in the process of developing a free and open-source web application for implementing differentiated data catalogs.

Key words: web app, Laravel, API, differentiated directory, datastore, eloquent orm, mongodb.

Фреймворк Laravel в настоящее время является универсальным средством разработки веб-приложений на языке PHP и состоит из множества компонентов, которые предлагают удобную и функциональную экосистему для создания приложений практически любой сложности, что дает возможность сосредоточиться на коде и не задумываться о каких-то банальных вещах, так как Laravel берет их на себя. Фреймворк имеет открытый код, сильную систему безопасности и защиты пользовательских данных, реализует архитектурную модель MVC, и располагает подробной документацией, что, несомненно, делает его отличным выбором. Основными компонентами, необходимыми для работы приложения являются база данных и API. Рассмотрим стратегию работы с ними.

Для работы приложения, управляющего дифференцированными каталогами данных необходимо хранить большие объемы различной информации и иметь к ним быстрый и гибкий доступ. Laravel делает взаимодействие с базами данных чрезвычайно простым используя модель Eloquent ORM – красивую и простую реализации паттерна ActiveRecord [1] для работы с базой данных, которая включает в себя драйвера для работы с основными СУБД и позволяет также подключать сторонние. Воспользовавшись последним, было решено выбрать в качестве основного хранилища и доступа к данным документно-ориентированную базу данных и подключить драйвер MongoDB. MongoDB является типом не реляционных баз данных (NoSQL), предназначенный для хранения и запроса данных в виде документов в формате, подобном JSON [2]. Любая реляционная БД имеет стандартную схему, которая показывает количество таблиц и связи между ними, а в MongoDB такой схемы со связи между таблицами нет и это удобно, так как структура данных при реализации каталога заранее неизвестна. Такая база данных позволяет с удобством обновлять приложение при изменении требований. Кроме того, если необходимо изменить модель данных, то требуется обновление только затронутых этим изменением документов. Так, например, при построении студенческой библиотеки у разных документов, книг или статей могут отсутствовать те или иные атрибуты или наоборот присутствовать новые. Соответственно управление сотнями атрибутов в реляционной базе данных не так эффективно. Кроме того, количество атрибутов влияет на производительность чтения. При использовании же документной базы данных атрибуты каждого каталога можно описать в одном документе, что упрощает управление и повышает скорость чтения.

Для взаимодействия клиентских компонентов с данными приложения необходимо API, которое представляет собой промежуточное звено и обеспечивает взаимодействие клиентской части с базой данных.

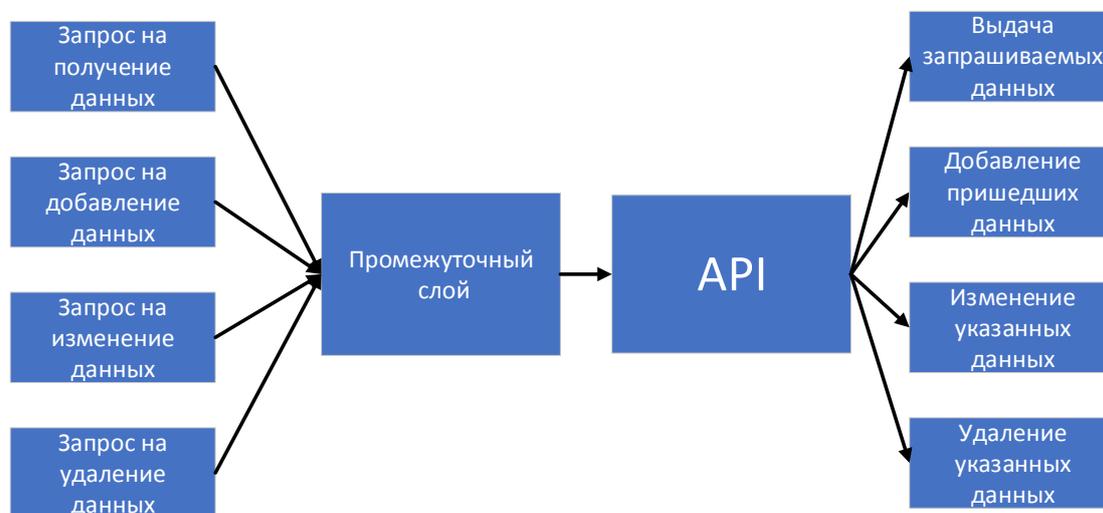


Рис. 1. Общая схема работы API веб-приложения.

При проектировании API приложения для реализации управления каталогами данных был выбран архитектурный стиль взаимодействия компонентов REST, так как он позволяет унифицировать интерфейс взаимодействия серверной и клиентской части, что упростит работу по созданию и поддержке клиентской части. Для реализации такого стиля Laravel предоставляет возможность создания RESTful API контроллеров, основанных на ранее описанной ORM Eloquent. Каждая сущность имеет соответствующий класс-модель, который используется для работы с ней. Laravel также включает в себя технологию Resource API, которая позволяет легко модифицировать возвращаемую JSON коллекцию. Основные функции API контроллера модели каталогов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные функции API контроллера модели каталогов

Запрос	URI	Действие
GET	api/catalogs	Получить всё
POST	api/catalogs	Добавить запись
GET	api/catalogs/{catalog}	Получить конкретный элемент
PUT/PATCH	api/catalogs/{catalog}	Обновить конкретный элемент
DELETE	api/catalogs/{catalog}	Удалить конкретный элемент

Используя данные URI, можно получать данные из базы данных. Вместо фигурных скобок принимается объект модели. Так, например GET запрос возвращает JSON коллекцию, составленную с помощью технологии API Resource и возвращающую все элементы модели catalog.

Таким образом, фреймворк Laravel является хорошим выбором в качестве основного инструмента для разработки веб-приложения управляющего дифференцированными каталогами данных, так как основные инструменты, входящие в его состав предоставляют удобный и гибкий интерфейс для реализации работы с базами данных и API, что позволит в дальнейшем легко поддерживать и расширять проект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальная документация фреймворка Laravel. Eloquent ORM. URL: <https://laravel.com/docs/8.x/eloquent>.
2. Определение документной базы данных. URL: <https://aws.amazon.com/ru/nosql/document>.
3. Национальная библиотека им. Н.Э.Баумана. URL: https://ru.bmstu.wiki/Elastic_Elasticsearch.

4. Elasticsearch find it. URL: <https://alexeykalina.github.io/technologies/elasticsearch-fulltextsearch.html>.
5. Stauffer M. Laravel: Up & Running. 2-е изд. М.: 1005 Gravenstein Highway North, Sebastopol, CA 95472: O'Reilly Media, 2019. 25 с.

E-mail: artemmanvelyan1@gmail.com

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9ba52d89.14341701](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9ba52d89.14341701)

М.З. Ермолицкая, канд. биол. наук

Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

С использованием программы RStudio разработана нейросетевая модель, прогнозирующая положительную динамику при лечении больных туберкулезом в стационаре туберкулезного диспансера. Точность (ассигасу) представленной модели на тестовой выборке составляет 99.4%, значение среднеквадратической ошибки - 0.013.

Ключевые слова: статистический анализ данных; искусственная нейронная сеть; больные туберкулезом.

M.Z. Ermolitskaya

Institute of Automation and Control Processes of the Far Eastern Branch of RAS, Vladivostok

APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR PREDICTION OF POSITIVE DYNAMICS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Using the RStudio program, a neural network model has been developed that predicts positive dynamics in the treatment of tuberculosis patients in a tuberculosis dispensary hospital. The accuracy of the presented model on the test sample is 99.4%, the mean square error (MSE) is 0.013.

Key words: statistical data analysis; artificial neural network; tuberculosis.

Введение. Применение современных методов статистического моделирования и машинного обучения дает возможность разрабатывать и модифицировать прогностические модели, способные существенно помочь при решении сложных задач в здравоохранении и медицине [1]. Для прогнозирования распространенности туберкулеза и моделирования лечения больных туберкулезом эффективны такие традиционные методы, как регрессионный анализ [2, 3] и современные методы интеллектуального анализа - искусственные нейронные сети (ИНС) [4-6]. Основное преимущество ИНС является их способность извлекать скрытые линейные и нелинейные связи даже в больших и сложных наборах данных, что позволяет использовать ИНС в качестве диагностического инструмента для прогнозирования заболеваний и поддержки в расширении роли компьютерных технологий для диагностики и оперативного лечения.

В данной работе представлена разработанная с помощью искусственных нейронных сетей модель, позволяющая предсказать наличие положительной динамики процесса выздоровления больных туберкулезом при стационарном лечении в диспансере.

Статистическая обработка и анализ данных. Исходная выборка данных по лечению больных туберкулезом в Приморском краевом противотуберкулезном диспансере (ГЗУБ «ПКТД») состояла из 507 наблюдений и 78 показателей, характеризующих образ жизни людей (вредные привычки), диагноз, сопутствующие заболевания, дополнительное обследование, медикаментозное лечение, приобретенные заболевания, динамику лечения. Результаты первичной обработки и ана-

лиза данных, выполненные в программе RStudio, представлены в работе [7]. Для анализа данных использовали непараметрические методы, так как, согласно критерию Шапиро-Уилка, имеющиеся данные не подчиняются нормальному закону распределения. Применение критерия Манна-Уитни показало отсутствие существенных различий в значениях показателя «положительная динамика» по категории пол. Расчёт матрицы корреляций по методу Тау Кендалла позволил выделить из 69 показателей 20 наиболее значимых, которые рассматривались в качестве предикторов при построении нейросетевой модели.

Построение нейросетевой модели

Искусственные нейронные сети – это мощный метод моделирования, позволяющий воспроизводить чрезвычайно сложные зависимости. Согласно модели математического нейрона МакКаллока-Питтса главным строительным блоком нейросети является искусственный нейрон, основная функция которого сформировать выходной сигнал y в зависимости от входных сигналов $x_1...x_n$. Значения входных сигналов могут усиливаться или ослабляться в зависимости от знака синаптических весов $w_1...w_n$ [8].

$$s = \sum_{i=1}^n w_i x_i, \tag{1}$$

где S - линейная комбинация входных сигналов (адаптивный сумматор).

Выходной сигнал сумматора поступает в нелинейный преобразователь F с функцией активизации. В нашем случае функция активизации имеет логистический вид (сигмоид), так как, зависящая переменная, отражающая эффективность лечения больных туберкулезом, является бинарной переменной:

$$F(s) = \frac{e^s}{1 + e^s}. \tag{2}$$

После преобразования результат подается на выход.

Для обучения искусственной нейронной сети в программе RStudio использовали функцию `neuralnet()` из пакета `neuralnet`, позволяющую создавать множество внутренних слоев в сети. В качестве входных сигналов (предикторов модели) рассматривали 20 показателей, выделенных на основе корреляционного анализа. Предварительно исследуемая выборка была поделена на обучающую и тестовую в стандартном соотношении: 3/4 наблюдений - для обучающей выборки и 1/4 - для тестовой.

Настройка искусственной нейронной сети осуществлялась экспериментально. Рассматривали одно и двухуровневые структуры с числом нейронов на каждом слое от 2 до 12. Коэффициенты матрицы весов на первом шаге обучения сети инициализировались случайным образом. Поиск оптимальной сети осуществлялся в цикле с изменением случайного числа (`seed.current`) в диапазоне от 1 до 50000. Обучение сводилось к оптимальному подбору коэффициентов матрицы весов для минимизации функции ошибок (функции потерь). Функция ошибок используется для расчета ошибки между реальными и полученными данными. Основная цель - минимизировать эту ошибку.

В качестве функции ошибок рассчитывали среднеквадратическую ошибку (MSE):

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \tag{3}$$

где y_i – наблюдаемые значения, \hat{y}_i – предсказанные значения.

В итоге получили наилучшую нейросетевую модель с минимальной среднеквадратической ошибкой (MSE=0.013) на тестовой выборке, состоящую из пяти нейронов в одном слое при случайном числе `seed.min=13`.

Для построения матрицы неточностей (ConfusionMatrix) на тестовой выборке использовали функцию `table(y,ŷ)`. Результат представлен в таблице.

Наблюдаемые значения	Прогноз	
	0	1
0	25	0
1	1	114

Один объект тестовой выборки неверно предсказан.

Точность модели (accuracy) рассчитывалась как доля правильно классифицированных объектов (количество правильно классифицированных объектов к общему числу объектов):

$$accuracy = \frac{\sum_{i=1}^n I[\hat{y}_i = y_i]}{n}. \quad (4)$$

На тестовой выборке значение точности модели (accuracy) составляет 99.4%. При этом, чувствительность модели (Sensitivity) равна проценту верно предсказанных позитивных исходов: $(114/(114+1))*100\%=99.1\%$. Специфичность модели (Specificity) показывает процент верно предсказанных негативных исходов: $(25/(25+0))*100\%=100\%$.

Построенная нейросетевая модель адекватно описывает процесс выздоровления больных туберкулезом. Высокое качество модели говорит о правильности выбора структуры сети и значимых предикторов.

Заключение. Применение алгоритма искусственных нейронных сетей позволило разработать прогностическую модель, состоящую из пяти нейронов в одном слое с двадцатью предикторами на входе, предсказывающую наличие положительной динамики процесса выздоровления больных туберкулезом при стационарном лечении в диспансере. Для определения качества модели рассчитывались следующие оценки: среднеквадратическая ошибка (MSE=0.013) и точность предсказания (accuracy=99.4%). Поскольку ошибки прогнозирования ничтожно малы и лишь один объект тестовой выборки неверно предсказан, можно считать полученную модель эффективной и пригодной для использования в качестве вспомогательного инструмента для оперативного лечения больных туберкулезом в условиях стационара.

Существуют разные подходы к прогнозированию инфекционных заболеваний, их применение зависит от количества и качества исходных данных. Универсального подхода не существует. Поэтому, поиск подходящей модели, как правило, сводится к построению нескольких отдельных моделей и выбору из них наиболее оптимальной, либо созданию на их основе комбинаторной модели. В нашем случае, на основе имеющихся данных было разработано две модели (регрессионная и нейросетевая). Наилучший прогноз получен с помощью нейросетевой модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sidey-Gibbons J.A.M., Sidey-Gibbons C.J. Machine learning in medicine: a practical introduction // BMC Medical Research Methodology. 2019. Vol. 19(1). P.1-18.
2. Wang J., Wang C., Zhang W. Data analysis and forecasting of tuberculosis prevalence rates for smart healthcare based on a novel combination model // Applied sciences. 2018. V. 8(9). URL: <https://doi.org/10.3390/app8091693> (дата обращения 12.08.2020).
3. Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях / С.А.Мун, А.Н.Глушов, Т.А.Штернис, С.А.Ларин, С.А.Максимов. Кемерово: КемГМА, 2012. 119 с.
4. Smith L. An Introduction to Neural Networks. Unpublished draft, University of Stirling. 2001. URL: <http://www.cs.stir.ac.uk/~lss/NNIntro/InvSlides.html> (дата обращения 12.08.2020)
5. Fojnica A., Osmanovic A., Badnjevic A. Dynamical model of tuberculosis-multiple strain prediction based on artificial neural network // 5th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO), (Piscataway, NJ: IEEE). 2016. P. 290–293.
6. Khan M.T., Kaushik A.Ch., Ji L., Malik S.I., Ali S., Wei D. Artificial neural networks for prediction of tuberculosis disease // Front. Microbiol. 2019. URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00395> (accessed 12.08.2020).
7. Ермолицкая М.З. Перспективы вылечиться от туберкулеза. Анализ данных средствами программы RStudio // Информатика и системы управления. 2020. №1(63). С. 50-58.
8. Шитиков В.К., Мاستицкий С.Э. Классификация, регрессия и другие алгоритмы DataMining с использованием R. 2017. URL: <https://github.com/ranalytics/data-mining>. (дата обращения 12.08.2020)/

E-mail: ermzm@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9bae6739.66243641](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9bae6739.66243641)

© 2020 **Б.А. Кауров**, канд. биол. наук

НИЦ передовых технологий, Москва

НОВЫЙ ПОДХОД К ПОСТРОЕНИЮ СХЕМЫ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Представлен новый подход к построению схемы старения человека, основанный на переносе акцента с визуального отображения графа на его компьютерный анализ. Показаны недостатки старого подхода и преимущества нового. На основе нового подхода создана графическая система “AgeMap” и проведен статистический анализ графа старения человека, состоящего из 2200 узлов. Показана перспектива дальнейшего применения этой системы.

Ключевые слова: системный анализ, графы, схемы старения, человек, Python, NetworkX, Gephi.

В.А. Кауров

Research Center for Advanced Technologies, Moscow

A NEW APPROACH TO THE CONSTRUCTION OF A HUMAN AGING SCHEME

A new approach to the construction of a diagram of human aging is presented, based on the shift of emphasis from the visual display of a graph to its computer analysis. The disadvantages of the old approach and the advantages of the new one are shown. On the basis of the new approach, the graphical system “AgeMap” was created and the statistical analysis of the graph of human aging, consisting of 2200 nodes, was carried out. The prospect of further application of this system is shown.

Key words: systems analysis, graphs, aging schemes, human, Python, NetworkX, Gephi.

Данное сообщение является логическим продолжением предыдущих моих сообщений на эту в данном сборнике [1, 2]. В настоящее время продолжается интенсивное накопление новой информации по разным проблемам старения животных и человека. Однако, к большому сожалению, за уже более чем столетнюю историю научного изучения процессов старения это пока не нашло какого-то заметного практического выхода в плане увеличения продолжительности жизни человека. Причин этому много и одна из них, на мой взгляд, заключается в том, что за все это время не уделялось и продолжает не уделяться должного внимания исследованию системных механизмов процессов старения, которые объединяли бы эти процессы на всех уровнях организации человека - от молекулярно-генетического до собственно организменного.

Одним из возможных путей решения этой проблемы могло быть создание схемы из причинно-следственных цепочек событий в виде ориентированного графа, отражающих разнообразные процессы старения человека на всех его уровнях. Первым такой подход применил американский ученый J.D.Furber, создавший в 2000 году свою первую схему старения человека. В течение всех последующих лет он ее постоянно совершенствовал. Последний вариант этой схемы опубликован в 2019 году [3]. В дальнейшем подобные схемы стали создавать и другие ученые (Pat Langeley, 2007; Б.А.Кауров, 2009; А.А.Москалев, 2009; Д.А.Медведев и др. 2010). Все схемы этих авторов можно посмотреть на сайте <http://ageing-not.narod.ru/page17.html#ssilka2>.

Практически во всех этих схемах использовался одинаковый подход с основным упором прежде всего на визуальное графическое отображение процессов старения, который позволял относительно просто их изучать. Однако по мере увеличения количества объектов(узлов) и связей между ними визуальное рассмотрение графа становилось все более неудобным и при увеличении числа объектов до нескольких тысяч стало практически “нечитабельным”. На экране компьютера все узлы и связи в таком графе сливались в одно темное пятно. Дополнительное неудобство составляло и отсутствие необходимого структурирования исходных данных по уровням рассмотрения организма и связей между ними, а также удобного интерфейса для работы с таким графом. Дальнейшее наполнение графа новыми объектами и связями в применяемой визуальной форме стало не практичным.

При увеличении числа узлов до нескольких тысяч появилась еще одна дополнительная сложность. Суть ее в том, что граф старения формируется из обычных отношений между двумя объектами типа "a-->b" и исходные данные берутся из разных информационных источников. Однако вместо "a" и "b" пишутся конкретные текстовые выражения. При этом они могут иметь разные грамматические формы, включая использование синонимов. Но это еще не все. При их вводе в компьютер неизбежно могут возникать разные описки не только в плане написания букв и знаков препинания, но даже в разной величине пробелов между словами (один или два). Компьютер все эти вводимые данные формально принимает как самостоятельные выражения (отношения). Тем самым создаются бракованные (фейковые) отношения и их число в больших графах может достигать 10 и более процентов от общего числа всех отношений. Все это делает необходимым создание специфического локального тезауруса терминов, применяемых при создании графа. Эта проблема решается созданием для каждого вводимого слова или выражения списка шаблонов, из которого выбирается подходящий или создается новый. Однако отдельные слова, исходя из контекста, могут иметь разное смысловое значение. Кроме того, список шаблонов может быть довольно большим и также не структурированным, что создает почву для появления одинаковых по смыслу, но разных по написанию отношений. Все это обуславливает появление дополнительного информационного шума, который может нарастать по мере увеличения размера графа.

Кроме того, в существующих графах не было критерия для отбора существенных узлов и связей от несущественных, что создавало дополнительную нагрузку при анализе графа. Исходя из вышеизложенного, возникла необходимость в создании унифицированного и структурированного тезауруса используемых слов и выражений. Но разные характеристики(свойства) узлов графа и связей между ними, структурирование исходных данных в виде их разделения на отдельные модули с возможностью послойной детализации по принципу матрёшки делали также неизбежным создание разнообразных специфических фильтров для поиска необходимой информации. В частности, эти фильтры нужны, например, для выделения следующих подграфов: по уровням организации человека; по типам физиологических и патологических процессов, протекающих на разных уровнях организации человека; по механизмам действия разных лекарственных препаратов; по механизмам развития разных биомаркеров старения, хронического воспаления и стресса; по механизмам развития разной возрастной патологии и т.д.

Наконец, все графы старения в существующей сейчас форме не позволяли проводить их необходимый статистический анализ, например, определять ядерные и критические узлы, выделять сообщества графа и его подграфы и т.д. Для нахождения разных путей между разными узлами необходимо отсутствие между ними циклов. Традиционная форма составления существующих графов старения ввиду относительной малочисленности вовлеченности в них узлов позволяла визуально находить эти циклы и устранять их. При наличии же в схеме нескольких тысяч узлов и больше сделать это визуально практически очень сложно и неудобно.

Все вышеперечисленные проблемы неизбежно заставляли существенно изменить подход к составлению схем старения человека. В новом подходе основной упор был сделан прежде всего на компьютерный анализ графа, в котором его визуализация переходила уже на второй план. С этой целью была создана графическая система "AgeMap" на основе соответствующего программного обеспечения с использованием современного объектно-ориентированного языка программирования Python (версия 3.85) и его приложений в виде графической платформы NetworkX (версия 2.4) для анализа графов, графических редакторов Graphviz (версия 2.38) и Gephi (версия 0.92) для их визуализации, а также пакета Tk (версия 8.6) для создания панели интерфейса этой графической системы (Рис. 1).

Для апробации созданной системы был использован ранее полученный мной граф старения, состоящий из 2200 узлов. Его анализ позволил найти ряд разных статистических показателей. Например, самый длинный путь между двумя узлами составлял 31 ребро, а в среднем равнялся 9.5 ребрам. Максимальное число входящих в узел ребер равнялось 23, выходящих - 32, а их общее

число - 34, но в среднем последнее равно всего 1.2, что говорило о низкой плотности графа, равной всего 0.001. Последняя величина отражала уровень информационного наполнения графа. В данном случае он оказался низким, что указывало на отсутствие соответствующей информации. Это, в свою очередь, могло свидетельствовать в пользу недостаточности наших знаний о многих интегральных процессах старения человека, хотя отдельные субграфы (модули) могли иметь гораздо более высокую плотность. Статистический анализ позволял ранжировать узлы по степени связности с другими узлами и выделять ядерные узлы, которые могли быть реперными и перспективными в плане воздействия на них с целью возможной коррекции. В свою очередь, графическая система Gerhi благодаря своим возможностям позволяла наглядно визуализировать такие ядерные узлы даже в составе графов, состоящих из десятков и даже сотен тысяч узлов.

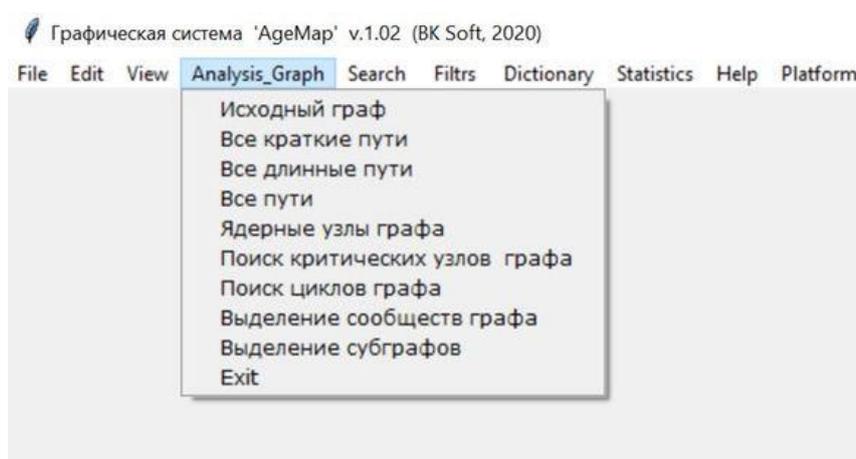


Рис. 1 Панель интерфейса графической системы "AgeMap".

На Рис. 2 ядерные узлы представлены в виде скопления связей вокруг них, в то время как существенная часть узлов, которая находится на периферии круга, имеет всего не более нескольких связей с другими узлами.

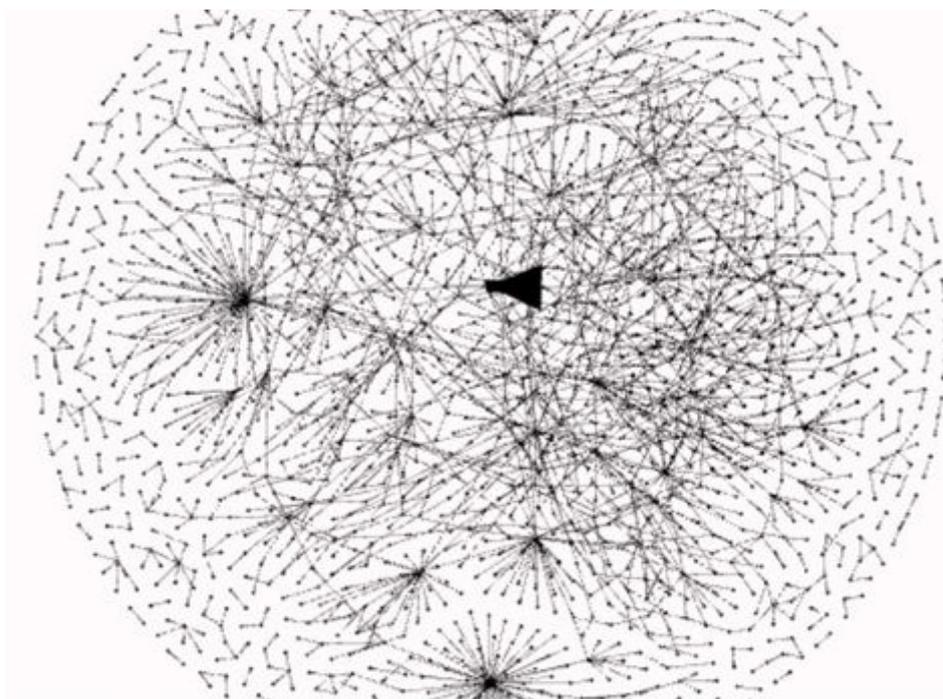


Рис. 2. Визуализация графа старения человека в графическом редакторе Gerhi.

Необходимо отметить, что предлагаемый способ на основе примененного программного обеспечения по своему функционалу и возможностям хорошо соответствует идеологии объектно-ориентированного программирования с его основными атрибутами в виде наследуемости, полиморфизма и инкапсуляции. В такой схеме все узлы и связи между ними можно рассматривать как множество объектов со своими свойствами и методами, находящихся внутри своих специфических классов и/или подклассов и действующих в рамках своих начальных и граничных условий. Более того, данная графическая система "AgeMap" позволяет использовать внешние воздействия (события, сигналы) для реконструкции исходного графа (добавлять или удалять отдельные узлы и связи) и изучать свойства уже его новой конфигурации, т.е., по сути, частично моделировать процессы старения. Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что предложенный способ создания схем старения человека с учетом его дальнейшего развития и привязки к БД MySQL, на мой взгляд, является весьма перспективным для изучения разных процессов старения и подходов для их возможной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кауров Б.А. О возможности применения системного анализа для описания процессов старения человека // Информатика и системы управления. 2008. N2(16). С. 26-28.
2. Кауров Б.А. О формализованной системной модели старения человека // Информатика и системы управления. 2009. N4(22). С. 26-28.
3. Furber J.D. Systems Biology of Human Aging. Network Model. Biochemical and Physiological Interactions, 2019. URL: <https://legendarypharma.com/chartbg.html>

E-mail: bokar@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9bb87335.90847984](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9bb87335.90847984)

© 2020 М.Д. Алёхин¹, канд. техн. наук; А.В. Богомолов², д-р техн. наук, проф.

¹АО «Электронное приборостроение», Москва

²Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, Санкт-Петербург

АНАЛИЗ ВРЕМЯ-ЧАСТОТНЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ НЕСТАЦИОНАРНЫХ КВАЗИПЕРИОДИЧЕСКИХ БИМЕДИЦИНСКИХ СИГНАЛОВ¹

Представлены результаты анализа время-частотных преобразований на основе систематизации их основных характеристик в задачах обработки и анализа паттернов нестационарных квазипериодических сигналов, конкретизированы преимущества и недостатки применения каждого из преобразований.

Ключевые слова: биомедицинские сигналы, время-частотные преобразования, нестационарные квазипериодические сигналы, распознавание паттернов.

M.D. Alekhin, A.V. Bogomolov

JSC "Electronic Instrumentation", Moscow;

St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

ANALYSIS OF TIME-FREQUENCY TRANSFORMATIONS OF NON-STATIONARY QUASIPERIODIC BIOMEDICAL SIGNALS

The results of the analysis of time-frequency transformations based on the systematization of their main characteristics in the tasks of processing and analyzing patterns of non-stationary quasi-periodic signals are presented, the advantages and disadvantages of using each of the transformations are specified.

Key words: biomedical signals, time-frequency transformations, non-stationary quasi-periodic signals, pattern recognition.

¹ Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2553.2020.8).

Для решения задач локализации по времени частотных компонентов нестационарных квазипериодических биомедицинских сигналов и получения характеристик о динамике их частотных спектров применяют время-частотные преобразования [1]. Существует множество разновидностей время-частотных преобразований, ориентированных на более полную и корректную интерпретацию явлений, порождающих биомедицинских сигналов.

Целью работы являлось проведение сравнительного анализа время-частотных преобразований на основе систематизации их основных характеристик в задачах обработки паттернов нестационарных квазипериодических сигналов и исследование особенностей их применения на примерах реальных низкочастотных биомедицинских сигналов [2-10]. Проанализированы:

- линейные время-частотные преобразования: оконное преобразование Фурье, преобразование Габора, вейвлет-преобразование;
- билинейные время-частотные преобразования: преобразование Вигнера, преобразование Чои-Вильямса, преобразование Бертрана.

Результаты систематизации основных характеристик время-частотных преобразований в задачах анализа нестационарных квазипериодических сигналов представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ время-частотных преобразований нестационарных квазипериодических сигналов показывает, что линейные время-частотные преобразования, такие, как оконное преобразование Фурье и преобразование Габора, не обладают достаточно хорошими свойствами локализации по времени и частоте одновременно. Как правило, хорошее разрешение по частоте сопровождается ухудшением временной локализации, а повышение временного разрешения снижает частотное разрешение.

Таблица 1 Систематизация характеристик время-частотных преобразований.

Характеристика	Преобразование									
	ОПФ	ПГ	ВП	ПВ	ППВ	СППВ	ПЧВ	ПБ	ППБ	СППБ
I	±	±	+	±	±	±	±	–	–	–
II	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–
III	–	–	+	+	+	+	+	–	–	–
IV	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–
V	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–
VI	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–
VII	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+
VIII	++	++	+++	++	+	+	++	++	+	+
IX	+	+	++	–	–	–	++	–	–	–
X	++	–	++	–	+	+	+	–	+	+
XI	++	–	++	–	–	+	+	–	–	+
XII	++	++	++	+	±	–	±	+	±	–
XIII	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–

Обозначения. ВРЧ-преобразования: ОПФ – оконное Фурье, ПГ – Габора, ПВ – Вигнера, ППВ – псевдо Вигнера, СППВ – сглаженное псевдо Вигнера, ПЧВ – Чои-Вильямса, ПБ – Бертрана, ППБ – псевдо Бертрана, СППБ – сглаженное псевдо Бертрана, ВП – вейвлет-преобразование. Характеристики преобразований: I – наличие базисных функций; II – ограниченность базисных функций; III – наличие нулевых моментов; IV – наличие биортogonalного вида; V – наличие двумерной формы; VI – возможность обратного преобразования; VII – возможность обработки в режиме реального времени; VIII – время-частотная локализация; IX – управление разрешением; X – подавление интерференции по времени; XI – подавление интерференции по частоте; XII – вычислительная сложность; XIII – наличие быстрого алгоритма вычислений.

В свою очередь билинейные время-частотные преобразования имеют удовлетворительные характеристики локализации на время-частотной плоскости, но при этом их существенным недостатком является наличие интерференционных членов.

В модифицированных билинейных время-частотных преобразованиях группы Вигнера и Бертрана устранение интерференции осуществляется с помощью сглаживающих временных и частотных окон, однако это одновременно приводит к ухудшению разрешения по времени и частоте соответственно. Последнее обстоятельство в некоторой степени снижает общие преимущества и перспективы использования этих время-частотных преобразований в практических приложениях исследования структуры нестационарных квазипериодических биомедицинских сигналов.

Относительно высокая сложность и отсутствие быстрых вычислительных алгоритмов, лежащих в основе билинейных время-частотных преобразований, существенно затрудняет их практическое применение при обработке нестационарных квазипериодических сигналов в режиме реального времени.

На сегодняшний день вейвлет-преобразование обладает лучшей время-частотной локализацией, что делает его применение особенно эффективным при извлечении информативных признаков в задачах распознавания паттернов нестационарных квазипериодических сигналов.

Широкий спектр существующих базисов вейвлет-преобразований, позволяет выбрать наиболее подходящий из них, исходя из свойств и характерных особенностей декомпозиции анализируемых нестационарных квазипериодических сигналов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меркушева А.В. Классы преобразований нестационарного сигнала в информационно-измерительных системах. II. Время-частотные преобразования // Научное приборостроение, 2002. Т. 12. № 2. С. 59–70.
2. Алехин М.Д. Сравнительный анализ время-частотных преобразований в обработке нестационарных квазипериодических сигналов // Электромагнитные волны и электронные системы. 2015. Т. 20. № 1. С. 35-40.
3. Auger F., Flandrin P., Goncalves P., Lemoine O. Time-Frequency Toolbox Reference Guide. Rice University Publishing. 2005.
4. Майстров А.И., Богомолов А.В., Алехин М.Д., Зарецкий А.П. Математическое моделирование ритмокардиографических сигналов для стандартизации методов их спектрального анализа // Труды Московского физико-технического института. 2015. Т. 7. № 3 (27). С. 116-130.
5. Alekhin M.D., Anishchenko L.N., Tataraidze A.B., Ivashov S.I., Korostovtseva L.S., Sviryaev Y.V., Bogomolov A.V. Selection of Wavelet Transform and Neural Network Parameters for Classification of Breathing Patterns of Bio-radiolocation Signals. Communications in Computer and Information Science (Proceedings of the First International Aizu Conference on Biomedical Informatics and Technology). Berlin: Springer. 2013. Vol. 404. P. 327-330.
6. Alekhin M.D., Anishchenko L.N., Tataraidze A.B., Ivashov S.I., Parashin V.B., Korostovtseva L.S., Sviryaev Y.V., Bogomolov A.V. A Novel Method for Recognition of Bioradiolocation Signal Breathing Patterns for Noncontact Screening of Sleep Apnea Syndrome // International Journal of Antennas and Propagation. 2013. Vol. 2013. Article ID 969603 (Online). 8 p.
7. Alekhin M.D., Anishchenko L.N., Zhuravlev A.V., Ivashov S.I., Korostovtseva L.S., Sviryaev Y.V., Konradi A.O., Parashin V.B., Bogomolov A.V. Estimation of Information Value of Diagnostic Data Obtained by Bioradiolocation Pneumography in Non-contact Screening of Sleep Apnea Syndrome. Biomedical Engineering. Berlin: Springer. 2013. Vol. 47. P. 96-99.
8. Anishchenko L.N., Alekhin M.D., Ivashov S.I., Ryzhii M.V. Bioradiolocation: Methods and Applications. Communications in Computer and Information Science (Proceedings of the First International Aizu Conference on Biomedical Informatics and Technology). Berlin: Springer. 2013. Vol. 404. P. 50-68.
9. Алехин М.Д., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Методики анализа паттернов дыхания при бесконтактном мониторинге психофизиологических состояний операторов эргатических систем // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 99-101.
10. Maystrov A.I., Alekhin M.D., Bogomolov A.V., Zaretskiy A.P. Mathematical modeling of rhythmocardiographic signals spectrum // В сборнике: Proceedings - The Second International Conference on Engineering and Telecommunication En&T-2015. М., 2015. С. 85-86.

E-mail: max.d.alekhin@gmail.com

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9bc43a05.55251061](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9bc43a05.55251061)

© 2020 А.А. Ложкова

Амурский государственный университет, Благовещенск

ЗАЩИТА БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ В МЕДИЦИНСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМАХ

В статье рассмотрены особенности развития защиты персональных данных. Проанализированы изменения нормативно-правовой базы в отношении защиты персональных данных в учреждениях здравоохранения. Выявлена и обоснована необходимость применения комплексного подхода к вопросу защиты персональных данных, а также предложен программный комплекс, который позволит предотвратить утечку персональных данных.

Ключевые слова: Информационная безопасность, контроль полномочий доступа, информационные ресурсы, аудит информационной безопасности, биометрические персональные данные, медицинская информационная система, защита персональных данных.

© 2020 А.А. Lozhkova

Amur state University, Blagoveshchensk

PROTECTION OF BIOMETRIC PERSONAL DATA IN MEDICAL INFORMATION SYSTEMS

The article discusses the development of personal data protection. Changes in the legal framework for the protection of personal data in healthcare institutions are analyzed. The necessity of applying a comprehensive approach to the issue of personal data protection is identified and justified, and a software package is proposed that will prevent the leakage of personal data.

Key word: Information security, access authority control, information resources, information security audit, biometric personal data, medical information system, personal data protection.

Для того, чтобы оценить все особенности защиты персональных данных с точки зрения формирования из отдельных медицинских информационных систем единого государственного информационного портала, необходимо рассмотреть основную законодательную практику, предусмотренную в Российской Федерации с учетом последних изменений.

В качестве основного нормативно-правового документа, регламентирующего защиту персональных данных, можно назвать Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных» от 27.07.2006 с учетом всех принятых позднее изменений и дополнений. В этом законе не только дается понятие о персональных данных, но и регулируются возможные, в том числе в медицинском учреждении, отношения по сбору, обработке и хранению информации, связанной с субъектами персональных данных [1].

Согласно данному закону, к персональным данным относится любая информация о физическом лице: фамилия, имя, отчество, год, месяц, дата и место рождения, адрес, идентификационные данные документов (паспорт, СНИЛС и т. п.), семейное, социальное, имущественное положение, образование, профессия, доходы и другая информация. При этом под обработкой персональных данных понимаются такие действия с ними, как систематизация, накопление, хранение, уточнение, использование, распространение, обезличивание, блокирование, а также уничтожение данных. Персональные данные – любая информация, относящаяся к прямо или косвенно определенному или определяемому физическому лицу (субъекту персональных данных) [1]. В соответствии с ч. 1 ст. 11 Федерального закона от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» к биометрическим персональным данным относятся сведения, которые характеризуют физиологические и биологические особенности человека, на основании которых можно установить его личность и которые используются оператором для установления личности субъекта персональных данных.

К биометрическим персональным данным можно отнести:

- отпечатки пальцев,
- отпечатки ладони,
- образ лица,
- радужная оболочка глаз,
- особенности строения тела, отдельных органов и тканей,
- состояние психического здоровья,
- рост,
- вес,
- фотография и видеозапись.

Биометрические данные должны быть защищены, потому что эта информация не может быть заменена. С помощью современных технологий и технологий будущего право на частную жизнь будет нарушено, если биометрические данные не будут защищены.

Вопросы организации и защиты биометрических персональных данных регламентируются следующими нормативными и правовыми документами:

- Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ;
- Федеральный закон "О связи" от 07.07.2003 N 126-ФЗ;
- Федеральный закон 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и защите информации»;
- Федеральный закон "О безопасности критической информационной инфраструктуры Российской Федерации" от 26.07.2017 N 187-ФЗ;
- Статья 23 Конституции РФ гарантирует каждому право на неприкосновенность.

В Постановлении Правительства Российской Федерации от 1 ноября 2012 года «Об утверждении требований к защите персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных» № 1119 уже строго прописываются требования, направленные на обеспечение информационной безопасности. Согласно этому Постановлению, защищенная система представляет собой информационную среду, обрабатывающую специальные категории персональных данных, в том числе, касающиеся расовой, национальной принадлежности, политических взглядов, религиозных или философских убеждений, состояния здоровья, интимной жизни субъектов персональных данных [2].

В тексте положения устанавливаются требования к обеспечению безопасности персональных данных при их обработке в защищенной сети с помощью систем защиты персональных данных, среди которых можно выделить следующие группы мероприятий:

- организационные меры;
- средства защиты информации (в том числе и шифровальные средства);
- средства предотвращения несанкционированного доступа;
- средства предотвращения утечки информации по техническим каналам;
- программно-технические воздействия на технические средства обработки персональных данных.

Экспертно-аналитический центр ГК InfoWatch 4 августа 2020 года опубликовал исследование, посвященное изучению случаев утечек конфиденциальной информации, в том числе утечке персональных данных. За первое полугодие 2020 года зафиксировано 72 случая преднамеренной или случайной утечки в мире и 25 - в России. В результате всех выявленных утечек скомпрометированы персональные данные 3,43 млн человек в мире и 35,5 тыс. в России.

Исследование показало, пиковым месяцем по компрометации конфиденциальной информации стал апрель 2020 года, как в глобальном, так и в российском масштабе и в большой степени они касались компрометации данных пациентов с коронавирусом. Практически половина всех случаев, связанных с COVID-19 в мире произошла из медицинских учреждений, на их долю пришлось более 43% всех утечек по теме COVID-19.

Анализ инцидентов за первое полугодие 2020 года показал, что сфера здравоохранения не смогла обеспечить защиту основополагающего артефакта цифровой эпохи – персональных данных граждан, включая защищаемую законом информацию о состоянии здоровья. При этом утечки информации о пациентах и о контактных лицах, наносили весьма серьезный удар по людям. В «лучшем» случае жертв утечки ожидало назойливое внимание соседей и земляков, в худшем – заболевшие граждане и лица с подозрением на коронавирус становились объектами травли и преследований.

На основе представленной статистики, можно сделать вывод о том, что медицинские информационные системы нуждаются в качественном аудите информационной безопасности и реализации полного комплекса мер, направленных прежде всего на защиту биометрических персональных данных граждан.

Для оптимальной защиты персональных данных в медицинских информационных системах был разработан программный комплекс, который позволит в режиме реального времени определять слабые места в системе защиты информации, осуществлять удаленный контроль полномочий доступа к информационным ресурсам, сравнивать структуры ресурсов автоматизированных рабочих мест, описанной в правилах разграничения доступа, с реальной структурой ресурсов, создавать отчет по результатам сравнения и проверять реальные права доступа пользователей к объектам доступа (рис. 1).

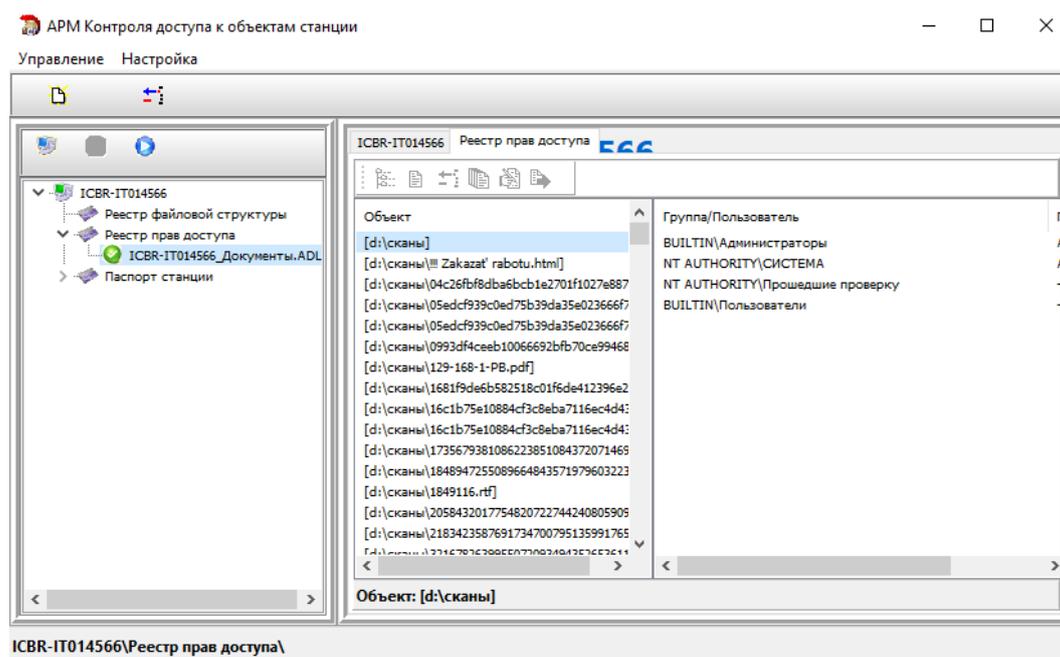


Рисунок 1 Рабочее окно программного комплекса контроля доступа к объектам станций.

Проведенный анализ показывает, что биометрические персональные данные, которые используются для цифровой идентификации граждан и создания цифровой личности граждан, не обеспечивают полной защиты информации о субъекте. Как показано, в настоящее время существуют способы, которые позволяют обходить методы биометрической защиты, поэтому возникает актуальная задача разработки новых способов и методов идентификации гражданина и создания новых методов защиты персональных данных. В данной статье представлен программный комплекс, который в режиме реального времени способен определить несанкционированную попытку проникновения в медицинскую информационную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 27.07.2006 N 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных».
2. Постановление Правительства РФ от 15.09.2008 № 687 «Об утверждении Положения об особенностях обработки персональных данных, осуществляемой без использования средств автоматизации».
3. Шаньгин В.Ф. Информационная безопасность компьютерных систем и сетей. М.: ИД «ФОРУМ»: ИНФРА-М. 2008.
4. Лукацкий А.В. Обнаружение атак. СПб: БХВ-Петербург. 2003.
5. Исаев Г.Н. Проектирование информационных систем. Учебное пособие. М.: Омега-Л, 2015. 216 с.
6. Максимова, Н.В. Современные информационные технологии: Учебное пособие / Н.В. Максимова, Т.Л. Партыка, И.И. Попова. М.: ФОРУМ, 2008. 512с

E-mail: lozhkova@blagraion.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9bce39f8.78028503](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9bce39f8.78028503)

© 2020 Д.Б. Окунь, канд. мед. наук

Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

ФОРМАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ЗНАНИЙ О МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (фрагмент)²

В работе представлен фрагмент базы знаний медикаментозной терапии ишемической болезни сердца, размещенной на платформе IACPaas. При формировании знаний используется общепринятая медицинская терминология.

Ключевые слова: онтология, лечение, медикаментозная терапия, база знаний, ИБС.

Dmitry Okun, Ph.D

Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of RAS

FORMAL REPRESENTATION OF KNOWLEDGE ABOUT MEDICAMENTAL THERAPY FOR ISCHEMIC HEART DISEASES (detail)

The paper describes a fragment of the knowledge base of drug therapy for ischemic heart disease, hosted on the IACPaas platform. Generally accepted medical terminology is used in the formation of knowledge.

Key words: ontology, treatment, drug therapy, knowledge base, ischemic heart disease.

Любой вид патологии можно рассматривать как с точки зрения необходимости в медицинской помощи, так и с позиции социальной значимости. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место по своей медико-социальной значимости и влиянию на общую заболеваемость, нарушение трудоспособности, инвалидизацию во всех странах мира. В связи с этим, заболевания системы кровообращения можно причислить к болезням, являющимся главными причинами смерти и приводящим к разнообразным жизненным ограничениям [1]. Особая социально-экономическая значимость ИБС выражается в ее распространенности среди пациентов старшего возраста, число которых прогрессивно увеличивается, причем почти 75% случаев смерти от ИБС приходится на лиц старше 65 лет [2]. В связи с этим ИБС стала одной из важнейших медицинских проблем XXI века. Судьба больных ИБС, составляющих существенную часть контингента, наблюдаемого врачами, во многом зависит от правильно проводимого амбулаторного лечения. Интенсивная научно-исследовательская работа приводит к постоянному увеличению знаний в области

² Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131

лечения заболеваний сердца, в связи с этим ежегодно выпускаются рекомендации для практических врачей международных и российских экспертных групп, изучение и внедрение которых, в практическое здравоохранение, нередко встречает определенные трудности. В связи, с чем применение интеллектуальных сервисов используемых базы знаний, на рабочем месте врача, является глобальной задачей современного здравоохранения. **Целью работы** является формирование нового информационного ресурса отражающего современные представления о лечении ишемической болезни сердца с последующим размещением на платформе IACPaaS, для интеллектуальных систем поддержки принятия решений и создания пациент ориентированных решений.

Формальное представление знаний о проведении консервативно-медикаментозной терапии ишемической болезни сердца, выполнено в соответствии с технологией представления знаний согласно описанной ранее онтологией знаний о лечении заболеваний [3, 4], которая представляет систему понятий, связей и ограничений для формального описания медикаментозного лечения заболеваний в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Описание знаний реализовано на облачной платформе IACPaaS (Intelligent Applications, Control and Platform as a Service).

Формальное представление знаний о лечении ишемической болезни сердца

Для описания медикаментозной терапии была взята модель [5]. Целью представленной терапии является уменьшение выраженности симптоматики, контроль над нагрузками на миокард и факторами риска, а так же в увеличении продолжительности жизни. Тактика ведения пациента представлена на рис. 1. Для лечения ИБС традиционно используют антиангинальные лекарственные средства и уменьшающие влияние факторов риска, которые представлены на скриншоте базы знания (рис. 2.).



Рис. 1. Тактика лечения.

База знания включает раздел: «коды МКБ-10» - позволяющий системе идентифицировать элементы описания истории болезни или иного медицинского документа согласно формам ишемической болезни сердца: нестабильная стенокардия, стенокардия с документированным вазоспазмом (вариантная), другие формы стенокардии (стабильная, напряжения, микроваскулярная), стенокардия неуточненная, ишемическая кардиомиопатия и бессимптомная ишемия миокарда. Для описания знаний, требующих использование альтернативных групп, в онтологии заложена возможность формирования множества разделов – «Блок альтернативных МНН», которая в базе знания реализуется как перечень различных групп лекарственных средств, сгруппированных согласно их фармакологических свойств.

Для реализации пациент ориентированных решений и оптимизации рекомендуемой терапии онтологией предусмотрено создание множества вариантов назначения лекарственного средства (рис. 3).

При описании знаний медикаментозной терапии используется общепринятая медицинская терминология, данные о проведении консервативно-медикаментозной терапии ишемической болезни сердца, результаты исследований, жалобы и другие медицинские термины, которые формально представлены в соответствующих базах платформы IASPaas.

Заключение. В работе представлена база знаний консервативно-медикаментозной терапии ишемической болезни сердца, которая будет использована при разработке систем интеллектуальной поддержки принятия врачебных решений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нагибина Ю.В., Захарова Л.А. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца и качество жизни // РКЖ. 2017. №3 (143). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-ibs-zanimaet-mediko-sotsialnye-osobennosti-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-i-kachestvo-zhizni> (дата обращения: 17.09.2020).
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Демографические аспекты старения населения Москвы, России и стран СНГ: пленарный доклад // Клин. геронтология. 2008. Т. 14. № 12. С. 3–6.
3. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Краснов Д.А. Онтология база знаний о лечении заболеваний // Материалы XI международной научной конференции "Системный анализ в медицине" (САМ 2017) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С. 60-63.
4. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтологии для формирования баз знаний и реализации лечебных мероприятий в медицинских интеллектуальных системах // Информатика и системы управления. 2018. №3(57). С. 71-80. DOI: 10.22250/isu.2018.57.71-80.
5. Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф.И. Белялова. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГ - МАПО, 2014. 134 с.

E-mail: okdm@dvo.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9bd6c696.88986403](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9bd6c696.88986403)

© 2020 **В.В. Грибова**, д-р техн. наук; **Д.Б. Окунь**., канд. мед. наук; **Р.И. Ковалев**
Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

ПРИНЦИПЫ И АРХИТЕКТУРА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ОБОЛОЧКИ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ СИСТЕМ НАЗНАЧЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ³

В работе описаны основные принципы разработки и архитектура интеллектуальной медицинской системы поддержки принятия решений, представляющей собой специализированную оболочку для создания систем по назначению медикаментозного лечения с учетом персональных данных здоровья человека. В основе лежит онтологический подход и для формирования знаний используется общепринятая медицинская терминология.

Ключевые слова: онтология, база знаний, искусственный интеллект, система поддержки принятия решений, обработка сложных событий, медицинская информатика.

V. Gribova, D. Okun, R. Kovalev

Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of RAS

PRINCIPLES AND ARCHITECTURE OF THE SPECIALIZED SHELL FOR BUILDING INTELLIGENT SYSTEMS FOR TREATMENT PRESCRIBE

The paper describes the basic principles of development and architecture of an intelligent medical decision support system based on a specialized shell. The system allows you to prescribe a personalized

³ Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 18-29-03131.

treatment in various fields of medicine. The system is based on the ontological approach and uses generally accepted medical terminology to form knowledge.

Key words: ontology, knowledge base, medical intelligent systems, decision support system, medical informatics.

Проблема выбора оптимальной медикаментозной терапии очевидна, но в то же самое время, она связана с усложнением процесса принятия верных решений: когнитивные способности человека, обычно ограниченные пятью-семью переменными для принятия решений, что в контексте стремительно развивающейся, как научной, так и практической медицины, является ограничивающим фактором для достижения точности назначаемой терапии. Единственным эффективным решением, которое может существенным образом улучшить данную ситуацию, является внедрение в систему здравоохранения и клиническую медицину систем [1], используемых в своей работе технологии искусственного интеллекта. Данные системы объединяют все доступные данные - клинические, биологические, генетические и создают оптимальные пациент ориентированные решения [2]. Построение таких систем представляет собой наукоемкий процесс, требующий больших затрат как временных, интеллектуальных, так и финансовых ресурсов.

Целью данной работы является описание архитектуры специализированной оболочки для построения интеллектуальных медицинских систем назначения медикаментозного лечения и требований к ней.

Основные требования и принципы создания

Основными недостатками существующих систем являются их узкая направленность на конкретное заболевание или узкую группу заболеваний, а также невозможность экспертам предметной области самостоятельно формировать и сопровождать базы знаний. Для устранения данных недостатков предложен новый подход и архитектура специализированной оболочки:

1. Система должна быть расширяемой, не зависеть от раздела медицины, конкретного заболевания (либо их группы). Данное требование является ключевым, поскольку совершенно очевидно, что невозможно разработать и сопровождать множество разрозненных систем. Более того, врач, помощь в принятии решений которому должны обеспечить такие системы, не может и не должен использовать множество различных систем.

2. Знания в системе должны формироваться и модифицироваться в процессе эксплуатации экспертом предметной области (либо группами экспертов) на основе собственного опыта лечения заболеваний (авторских методик, если это допустимо в медицинском учреждении), либо в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями. Это накладывает, во-первых, требование к форме представления знаний о лечении (они должны быть понятны экспертам, т.е. в терминах предметной области) [3], во-вторых, к инструментам (редакторам) их создания и сопровождения (они должны "экранировать" пользователя от особенностей языков представления знаний, иметь интуитивно понятный интерфейс).

3. Средства создания баз знаний, а также готовые системы поддержки принятия решений должны быть доступны широкому профессиональному сообществу без необходимости дополнительной установки на компьютеры пользователей.

4. Система должна назначать лечение с учетом персональных особенностей пациента, с детализированным обоснованием принятых решений.

Одним из решений выполнения указанных требований является использование онтологического подхода. При наличии соответствующих редакторов (управляемых онтологией) он обеспечит понятность формирования знаний, возможность реализации единственного (унифицированного) онтолого-ориентированного решателя, а также формирование детализированного объяснения [4].

Для выполнения требования 3 необходимо реализовать редактор формирования баз знаний и готовые системы поддержки принятия решений как облачные сервисы.

Архитектура специализированной интеллектуальной оболочки для назначения медикаментозного лечения

В состав интеллектуальной оболочки для назначения медикаментозного лечения входят информационные и программные компоненты (рис. 1).

К информационным компонентам относятся онтологии и порожденные на их основе базы данных и знаний [5-7]. Было разработано множество информационных компонентов:

- онтология знаний о лечении заболеваний, позволяющая описать различные модели и схемы медикаментозной терапии с учетом персональных данных пациента, особенности клинической картины заболевания, сочетаемости лекарственных средств;
- онтология объяснения назначенного лечения описывает структуру объяснения результата работы системы;
- онтология фармакологического справочника, которая позволяет описать непосредственно лекарственное средство в виде международного непатентованного наименования (МНН) или фиксированной комбинации МНН, а также раздел специфических фармакологических терминов;
- онтология базы медицинской терминологии и наблюдений, описывающая структуру используемых на практике медицинских терминов и наблюдений, а также структуру вспомогательной терминологии необходимую для целостности описания медицинских знаний;
- онтология персональной медицинской электронной карты пациента, задающая структуру описания здоровья человека на всем его жизненном пути.

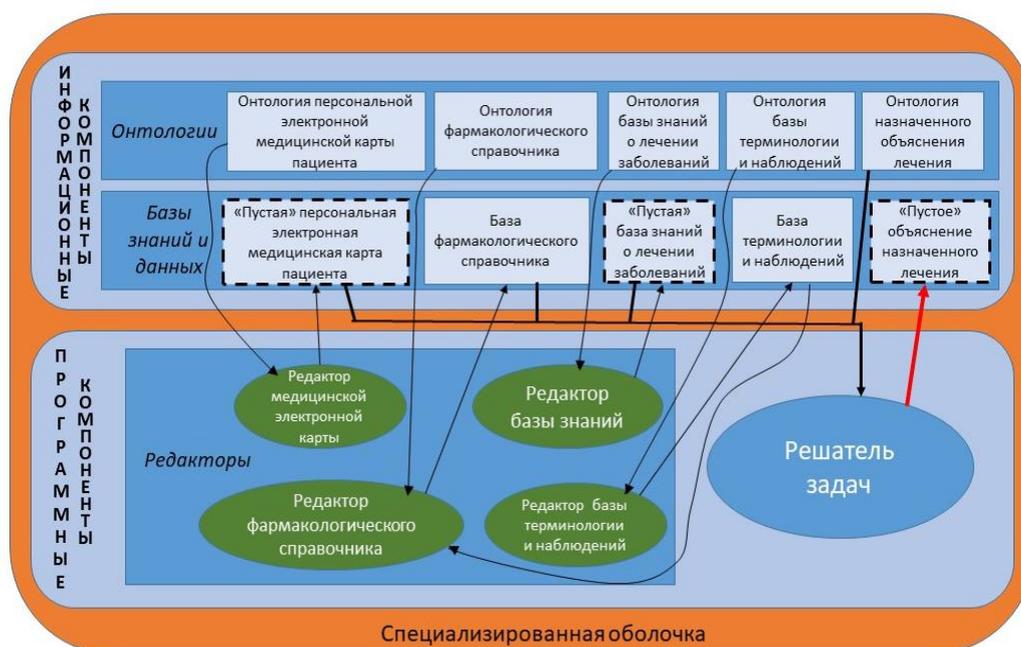


Рис. 1 Концептуальная архитектура СППР.

На основе данных онтологий созданы информационные ресурсы, позволяющие формировать современные знания о лечении заболевания независимо от клинического раздела медицины и открывающие возможность в реализации программ лечения с учетом персональных данных пациента: инфекционные болезни – «лечение лямблиоза», неврология – «симптоматическая терапия когнитивных нарушений», гастроэнтерологии – «медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки» [5], кроме того, по запросу китайских врачей была разработана система лечения осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 методами традиционной китайской медицины [8].

К программным компонентам относятся средства редактирования знаний и данных, а также

решатель задач. Решатель задач представляет собой онтолого-ориентированный алгоритм, реализованный с использованием мультиагентного подхода.

Заключение. Специализированная оболочка для назначения персонифицированного медикаментозного лечения заболеваний реализована и доступна для использования на облачной платформе IASaaS (<https://iasraas.dvo.ru>). Предлагаемая архитектура СППР позволяет формировать современные знания о лечении заболевания независимо от клинического раздела медицины и открывает возможность в реализации программ лечения с учетом персональных данных пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lysaght, T., Lim, H.Y., Xafis, V. et al. ABR (2019) 11: 299. <https://doi.org/10.1007/s41649-019-00096-0>;
2. Кобринский Б.А. Особенности медицинских интеллектуальных систем // Информационно-измерительные и управляющие системы. 2013. Т. 11, №5. С. 58–64;
3. Горбач Т.А., Грибова В.В., Окунь Д.Б., Петряева М.В., Шалфеева Е.А., Шахгельдян К.И. База терминов нейрохирургии для интеллектуальной обработки биомедицинских данных // Материалы XIII междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2019) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2019. С. 82-85. ISBN 978-5-905864-19-3. DOI: 10.12737/collection_5d8335e34b6a76.02467823
4. Sanfilippo E. M., Schwarz U., Schneider L. The Health Data Ontology Trunk (HDOT). Towards an ontological representation of cancer-related knowledge // Proceedings of the 2012 5th International Advanced Research Workshop on In Silico Oncology and Cancer Investigation. IEEE, 2012. С. 1-4.
5. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтологии для формирования баз знаний и реализации лечебных мероприятий в медицинских интеллектуальных системах // Информатика и системы управления. 2018. №3. С. 71-80.
6. Окунь Д.Б. Формальное представление знаний о проведении комбинированной терапии лямблиоза (фрагмент) // Материалы XIII междунар. науч. конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2019) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2019. С. 75-78. ISBN 978-5-905864-19-3. DOI: 10.12737/collection_5d8335e34b6a76.02467823
7. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Формальное представление знаний о медикаментозной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (фрагмент)// Материалы XI междунар. науч. конф. "Системный анализ в медицине" (САМ 2017) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С. 95-98.
8. 俄媒：俄向华提供新冠诊断系统可为医生提出治疗建议， 2020 [Электронный ресурс] URL: <http://www.cankaoxiaoxi.com/science/20200206/2401404.shtml> (дата обращения: 07.09.2020).

E-mail: okdm@ dvo.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9be1fc59.34271723](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9be1fc59.34271723)

© 2020 М.В. Петряева, канд. мед. наук,

Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

СЕМАНТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ БАЗЫ ЗНАНИЙ О ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЛЯ СЕРВИСА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В КАРДИОЛОГИИ⁴

Сформирован информационный ресурс диагностического интернет-сервиса в области кардиологии – декларативная база знаний заболеваний сердечно-сосудистой системы. База знаний включает формальное описание заболеваний сердца, с возможными причинами, необходимыми условиями, факторами риска, симптомами и синдромами, описанием динамики клинических проявлений. Представление знаний в виде семантической сети обеспечивает их развитие в процессе эксплуатации сервиса.

Ключевые слова: база знаний о заболеваниях, семантическая сеть, сервис поддержки принятия решений.

⁴ Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект 19-29-01077.

M.V. Petryaeva

Institute of Automation and Control Processes, Far East Branch, RASs, Vladivostok

SEMANTIC REPRESENTATION OF THE DISEASE KNOWLEDGE FOR A DECISION SUPPORT SERVICE IN CARDIOLOGY

An information resource for a diagnostic Internet service in the field of cardiology has been formed - a declarative knowledge base of diseases of the cardiovascular system. The knowledge base includes formal descriptions of heart diseases, with possible causes, necessary conditions, risk factors, symptoms and syndromes, and a description of the dynamics of clinical manifestations. Representation of knowledge in the form of a semantic network ensures their development in the process of service operation.

Key words: knowledge base about diseases, semantic network, decision support service.

Для создания интеллектуальных сервисов поддержки принятия решений по диагностике заболеваний на облачной платформе IASaaS [1] предложена инфраструктура, основанная на онтологическом подходе и технология их создания [2]. Каждый облачный сервис для поддержки принятия решений конструируется из информационных и программных компонентов. Информационные компоненты включают онтологии, базы данных (БД) и базы знаний (БЗ). Основными развиваемыми информационными компонентами являются терминологическая база - классификатор терминов, используемый при формировании медицинских документов [3], и БЗ заболеваний. Эти ресурсы формируются на основе соответствующих онтологий и имеют семантическое представление, понятное экспертам предметной области. Онтологии также определяют правила обработки поступающих данных о пациенте в соответствии с текущей БЗ.

БЗ интеллектуальной системы, представленная в виде корректно построенной семантической сети, полностью исключает дублирование информации в рамках такой базы знаний. Представление знаний в виде унифицированных семантических сетей позволяет существенно упростить процедуру ассоциативного доступа к различным видам фрагментов хранимой базы знаний, а также существенно расширить типологию запросов к базе знаний [4].

Цель работы: сформировать БЗ заболеваний сердечно-сосудистой системы для возможности диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний сердца, используя облачный сервис поддержки принятия для кардиологии.

БЗ о заболеваниях сердечно-сосудистой системы сформирована в соответствии с «Онтологией знаний о диагностике заболеваний» [5], определяющей используемые в медицинской диагностике причинно-следственные связи заболеваний с динамикой внешних проявлений. Используемая онтология даёт возможность медицинским экспертам формализовать знания со всеми возможными вариантами значений симптомов для каждого периода течения заболевания. БЗ включает формализованные описания таких заболеваний как: острый инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, гипертоническая болезнь и др. Описание каждого заболевания включает: код заболевания по МКБ-10, причины заболевания, факторы риска, необходимое условие или событие, которое привело к возникновению этого заболевания, клиническую картину заболевания, детализацию диагноза.

Клиническая картина заболевания - это симптомокомплекс, который включает описание комплекса жалоб и объективного исследования и комплекса лабораторных и инструментальных исследований, которые, в свою очередь, включают описание патогномоничных, специфических и неспецифических признаков заболевания с определением модальности. Модальность симптомов определена понятиями: «необходимость», «возможность», «характерность». Для каждого заболевания сформировано от 3 до 10 симптомокомплексов.

Необходимость описать и сгруппировать симптомы в различные симптомокомплексы продиктована во-первых, клиническими особенностями течения заболевания у разных категорий пациентов: лиц пожилого и старческого возраста, беременных женщин, спортсменов. Так, при остром инфаркте миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста в 41% случаев болевой

синдром не выражен, у 28% больных уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы остается в норме, а показатель тропонина I превышает предельно допустимые значения лишь в половине случаев [6]. У беременных женщин после 20 недель гестации может возникнуть гестационная гипертензия, протеинурия, преэклампсия, что не характерно для истинной гипертонической болезни [7]. Во-вторых, у обычной категории больных часто наблюдаются атипичные варианты течения заболевания. Например, при инфаркте миокарда существует 9 вариантов сердечного приступа, которые своим механизмом развития и клиническими проявлениями заметно отличаются от типичной формы. Исходя из этого, и были сформированы различные симптомокомплексы различных заболеваний для возможности глубокой качественной диагностики. Фрагмент БЗ заболевания инфаркт миокарда приведен на рисунке 1.

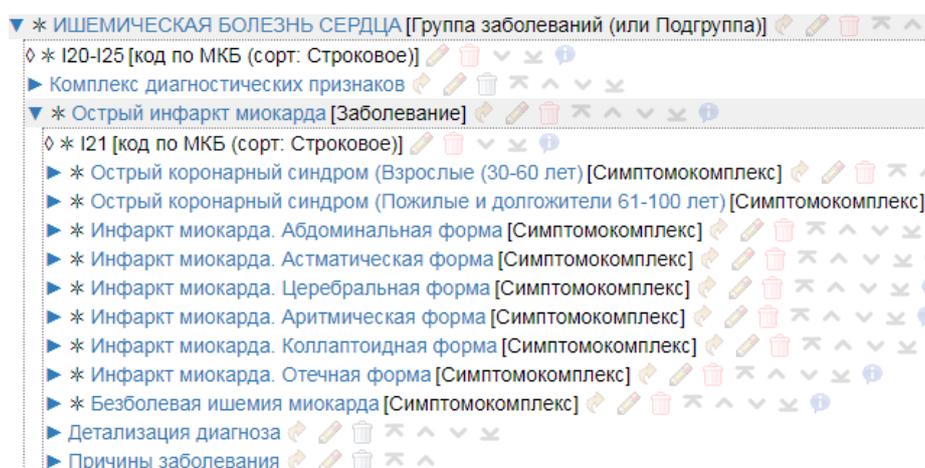


Рис. 1. Фрагмент базы знаний заболевания инфаркт миокарда.

Редактор БЗ, автоматически генерируемый по онтологии, обеспечивает порождение БЗ в соответствии с заданными правилами и контролирует выполнение онтологических соглашений. Более того, автоматически проверяется формальная полнота сформированной БЗ. Дополнительными средствами, обеспечивающими качество знаний, является их формирование на основе единой терминологической базы, которая обеспечивает однозначную интерпретацию сформированных знаний медицинским сообществом (при этом база терминологии и наблюдений допускает синонимию). Средства платформы также имеют инструменты верификации БЗ на базе эталонных примеров, в данном случае ими выступают истории болезни.

БЗ сформирована медицинскими экспертами на основе литературных данных и врачебного опыта. По мере расширения методов диагностики она будет совершенствоваться и дополняться. БЗ использует облачный сервис поддержки принятия решений для кардиологии с возможностью диагностики болезней сердечно-сосудистой системы с атипичным течением, а также с особенностями у разных категорий пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun D.B., Tarasov A.V. Software Toolkit for Creating Intelligent Systems in Practical and Educational Medicine // IEEE Xplore. 2018. DOI: 10.1109/RPC.2018.8482130.
2. Valeria Gribova, Alexander Kleshev, Philip Moskalenko, Vadim Timchenko, Leonid Fedorischev, Elena Shalfeeva. The IACPaaS Cloud Platform: Features and Perspectives // 2017 Second Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC). IEEE. 2017. P. 80-84. DOI: 10.1109/RPC.2017.8168076.
3. Москаленко Ф.М., Окунь Д.Б., Петряева М.В. База терминов для интеллектуальных медицинских сервисов // Материалы X международной научной конференции "Системный анализ в медицине" (САМ 2016) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2016. С. 155-158.

4. Давыденко И.Т. Семантическая модель базы знаний интеллектуальной справочной системы // Кибернетика и программирование. 2013. №2. С. 1-11. DOI: 10.7256/2306-4196.2013.2.8307.
5. Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений // Онтология проектирования. 2018. Т.8, №1 (27). С. 58-73.
6. Тукиш О.В., Гарганеева А.А. Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания // Российский кардиологический журнал. 2019. №3 (24). С.17-23.
7. Перфильева М.В., Филатова Ю.И., Чернов А.В. Особенности клинического течения и диагностики артериальной гипертонии при беременности // Молодой ученый. 2015. №15 (95). С. 305-308. URL: <https://moluch.ru/archive/95/21347/> (дата обращения: 15.09.2020).

E-mail: margaret@iacp.dvo.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9beae077.28887214](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9beae077.28887214)

А.В. Понизов, Т.А. Галаган, канд. техн. наук

Амурский государственный университет, Благовещенск

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АРХИТЕКТУРНОГО CQRS-ПОДХОДА В ВЫСОКОНАГРУЖЕННЫХ ПРИЛОЖЕНИЯХ

Рассмотрены преимущества применения архитектурного подхода Command-query responsibility segregation (разделение ответственности за команду-запрос) в высоконагруженных приложениях. Выявлены преимущества и недостатки использования данной технологии.

Ключевые слова: высоко нагруженные приложения, обработка, низкие задержки, архитектура.

A.V. Ponizov, T.A. Galagan

Amur State University, Blagoveshchensk

BENEFITS OF USING AN ARCHITECTURAL CQRS APPROACH IN HIGH-LOAD APPLICATIONS

The advantages of using the architectural approach Command-query responsibility segregation in high-load applications are considered. The advantages and disadvantages of using this technology are revealed.

Key words: high loaded applications, processing, low latency, architecture.

Актуальность использования специализированных архитектурных подходов при проектировании высоконагруженных приложений

Приложения решают разные задачи повсеместно. Но есть спектр задач в различных предметных областях, где отказоустойчивость, надежность и время отклика на запрос клиента имеют большую значимость. Классические архитектурные подходы (model-view-controller, model-view-viewmodel и другие многослойные подходы) являются экономически выгодными в начале жизненного цикла программного обеспечения, однако дальнейшее их развитие и поддержание работоспособности, особенно при высоких нагрузках, является большой статьей расходов. Этому можно найти подтверждение если рассмотреть методы решения проблем, связанных с чрезмерной нагрузкой: внедрение конкурентной обработки запросов, создание нескольких копий приложения, реплик хранилища данных.

В свою очередь, существуют архитектурные подходы изначально ориентированные на необходимость масштабирования и проведения оптимизаций в рамках жизненного цикла продукта.

Одним из таких подходов является Command Query Responsibility Segregation (разделение ответственности за запросы и команды).

Описание отличительных особенностей CQRS-подхода

CQRS – это архитектурный подход в котором операции чтения отделены от операций записи. Он был сформулирован Грегом Янгом на основе принципа Command-query separation (разделение команды и запроса). Основная причина развития и актуализации данного подхода это неравномерная нагрузка на подсистемы записи и чтения в приложениях, что создает проблемы с производительностью в классических архитектурных подходах. Классическая многослойная архитектура показана на рисунке 1.

Многослойная архитектура – самый популярный способ организации приложений. Согласно её простой вариации, приложение делится на три части: слой пользовательского интерфейса, слой бизнес-логики, слой данных.

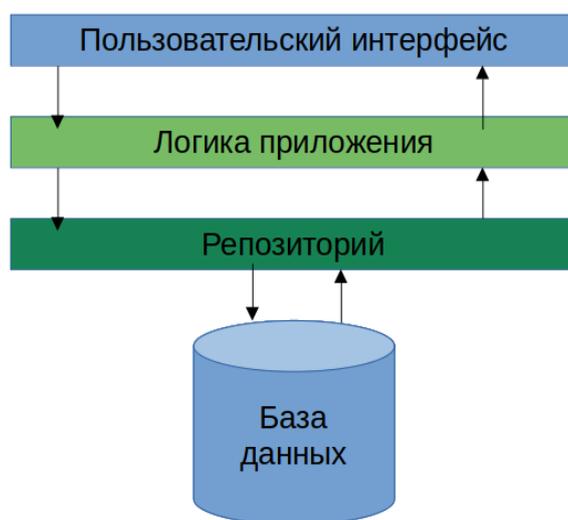


Рис. 1 Многослойная архитектура приложений.

Слой данных как правило представляется в виде некоего абстрактного репозитория (Repository) абстрагирующего разработчика от конкретного хранилища данных.

Слой бизнес логики содержит объекты инкапсулирующие «бизнес-правила» приложения.

Слой пользовательского интерфейса обрабатывает запросы, приходящие от пользователя, передает их в слой бизнес логики, и затем через репозиторий происходит взаимодействие с хранилищем данных.

Отсюда становится очевидным, что все запросы на чтение и изменение данных фокусируются в бизнес-логике. Схема обработки запроса показана на рисунке 2.

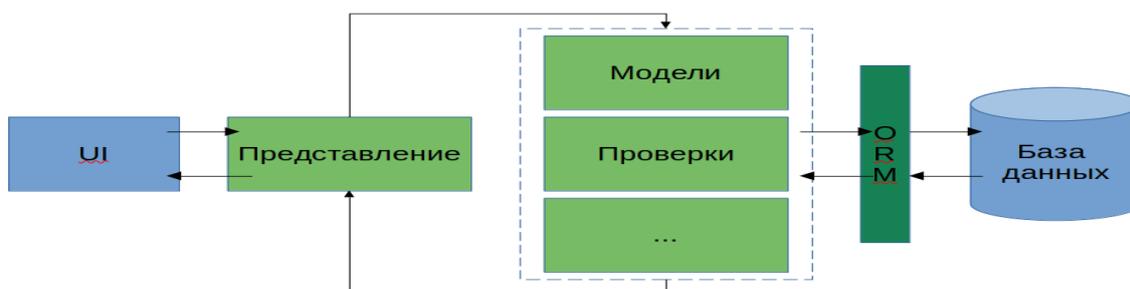


Рис. 2 Схема обработки запроса приложением с многослойной архитектурой.

Как следствие при росте количества пользовательских запросов слой бизнес-логики становится «бутылочным-горлышком», и приложение теряет возможность отзывчиво реагировать на пользовательскую активность, что проявляется различными time-out ошибками, вплоть до невозможности дальнейшего функционирования. В большинстве случаев для решения данных проблем разработчики могут внедрить в приложение конкурентную обработку запросов или использовать несколько его копий и репликацию базы данных.

Однако, данных проблем можно избежать, если изначально придерживаться CQRS подхода. Система построенная на его основе, не будет смешивать запросы на чтение (Query) и команды на запись (Command) (рисунок 3). Разделение предлагаемое CQRS подходом, может быть достигнуто группировкой логики обработки запросов в одном слое, а команд в другом. Так же необходимо отметить, что вышеописанные слои могут использовать разные хранилища данных и оптимизироваться по отдельности. К часто применяемой на практике особенностью данного подхода относится «конвейер обработки» запроса (pipeline). Для внедрения конвейера, программисту необходимо реализовать его звенья и зарегистрировать для каждого входящего запроса.

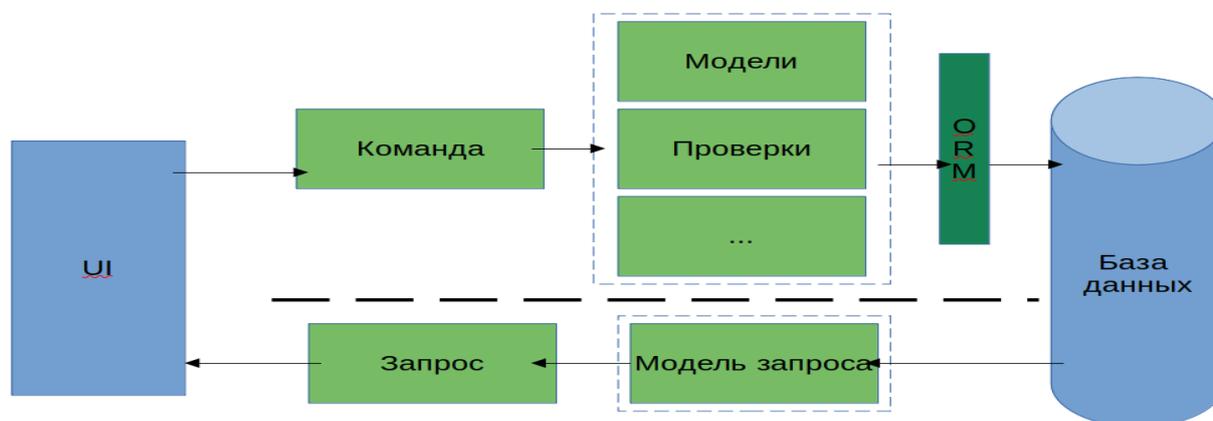


Рис. 3 Схема обработки запроса в приложении с CQRS-подходом.

Пример абстрактного «конвейера обработки» показан на рисунке 4.

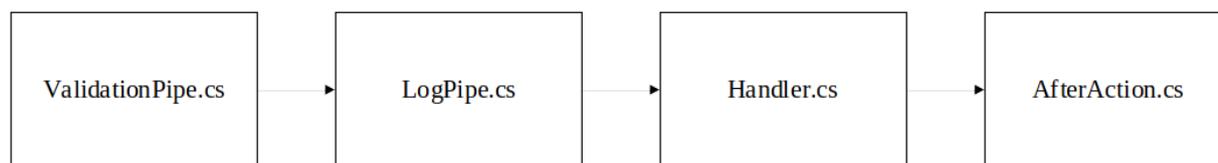


Рис. 4 Обобщенный «конвейер обработки» CQRS-вызова.

Конвейер на рисунке 4 состоит из четырех элементов:

1. ValidationPipe.cs содержит логику проверки входящих вызовов (например: существование записи в базе данных, возможность выполнить операцию), и в случае отрицательного результата генерирует исключение.

2. LogPipe.cs выполняет логирование входящих данных, благодаря чему упрощается процесс отладки работающего сервиса.

3. Handler.cs основной обработчик вызова, в зависимости от вызова выполняет определенную логику

4. AfterAction.cs выполняется после успешного выполнения вызова, что позволяет, например, обеспечить логирование результата, отправку уведомлений о завершении на почту и т. п.

Достоинства и недостатки CQRS-подхода

Достоинства:

1. Легче расширять функциональность
2. Меньше зависимостей в каждом классе
3. Выше отзывчивость приложения, за счет разделения операций чтения и потенциально долгих операций записи
4. Возможность использовать различные хранилища данных для потоков чтения и и записи

Недостатки:

1. Больше программного кода
2. Много мелких классов
3. Невозможность целиком придерживаться принципов CQRS
4. Не имеет смысла для приложений с маленькой пиковой нагрузкой
5. Плохо сочетается с CRUD

Заключение. Обеспечение высокой масштабируемости приложений – это экономически значимая задача, и CQRS подход в построении архитектуры приложения может значительно упростить и удешевить процессы модификации и расширения программного обеспечения. Данный подход позволяет проводить оптимизацию конвейеров запросов и команд любым способом. При этом изменения в одном конвейере не нарушат работу другого. Однако, несомненно, жесткое соблюдение данного подхода может привести к чрезмерному переусложнению архитектуры приложения и значительно повысить стоимость его сопровождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ричардсон Крис. Микросервисы. Паттерны разработки и рефакторинга. СПб.: Питер, 2019. 544 с.
2. Басс Л., Клементс П., Кацман Р. Архитектура программного обеспечения на практике. СПб.: Питер, 2006. 575 с.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9bf2efb6.15621173](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9bf2efb6.15621173)

©2020 **Н.П. Семичевская**, канд. техн. наук

ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

В работе выявлены, рассмотрены и структурированы информационные процессы в модели информационно-аналитической системы эпидемиологического мониторинга, предложена обобщенная структурная модель системы и информационно-аналитические технологии, реализующие функционирование системы эпидемиологического мониторинга.

Ключевые слова: эпидемиологический надзор за инфекциями, информационно-аналитическая система, организационно-исполнительная подсистема.

N.P. Semichevskaya

Amur State University, Blagoveshchensk

MODELING OF INFORMATION PROCESSES OF INFORMATION-ANALYTICAL SYSTEMS OF EPIDEMIOLOGICAL MONITORING

The work identified, reviewed and structured information processes in the model of the information and analytical system of epidemiological monitoring. A generalized structural model of the system and information and analytical technologies that implement the functioning of the epidemiological monitoring system are proposed.

Key words: epidemiological surveillance of infections, information and analytical system, organizational and executive subsystem.

В современных реалиях нашего времени необходимость математического моделирования и создания систем имитационного моделирования для медицинской отрасли является очень актуальной и своевременной задачей, которую решают специалисты в области ИТ-технологий совместно со специалистами-медиками управленческого звена. Это касается не только информационных систем медицинской диагностики и экспертных медицинских систем, но и информационно-управляющих систем, систем контроля и мониторинга за состоянием здоровья населения и систем поддержки принятия решений в медицине. Разработка систем, подсистем и модулей для медицинских информационных систем является приоритетным научно-исследовательским направлением в области медицинского системного анализа и системного моделирования [1, 2, 3].

Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи – есть система непрерывного слежения за эпидемическим процессом и его детерминантами для осуществления эпидемиологической диагностики с целью принятия обоснованных управленческих решений по предупреждению возникновения и распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. По своей структуре системы медицинского мониторинга представляют собой комплекс информационно-аналитических средств, способных обеспечивать на базе персональных медицинских данных и нормативно-справочных данных информационную поддержку процессов:

- определения состояния здоровья;
- динамического наблюдения за состоянием здоровья;
- выявления общих заболеваний, являющихся медицинскими противопоказаниями для продолжения работы, связанной с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов;
- своевременного выявления начальных форм профессиональных заболеваний;
- своевременного выявления ранних признаков воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов на состояние здоровья;
- формирования групп риска;
- своевременного проведения профилактических и реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение здоровья и восстановление трудоспособности;
- формирования персональных медицинских документов;
- формирования справочной информации о состоянии здоровья наблюдаемого контингента, и лечебно-профилактической деятельности учреждения по запросам;
- формирования показателей, характеризующих состояние здоровья наблюдаемого контингента, и лечебно-профилактическую деятельность учреждения;
- передачу показателей, характеризующих состояние здоровья наблюдаемого контингента, и лечебно-профилактическую деятельность учреждения в банк данных.

Комплекс информационно-аналитических средств представляет собой совокупность двух подсистем: информационно-аналитической и организационно-исполнительной. Управляющая функция или функция регулятора возложена на подсистему эпидемиологического контроля (надзора).

Обеспечение информационно-аналитической подсистемы позволяет проводить ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ, для аналитических процессов можно использовать OLAP (On-Line Analytical Processing) – технологию и технологию комплексного системного анализа, основанного на исследованиях закономерностей, зависимостей и прогнозов предметной области.

Организационно-исполнительная подсистема эпидемиологического мониторинга представляет собой рабочий механизм информационно-аналитической системы эпидемиологического мониторинга, в которой выполняются оперативные действия и исполнительные функции по разработке программ профилактики, медико-профилактического консультирования, организационное

обеспечение материально-техническими, программными, документационными средствами, контролю качества исполнения и функционирования информационно-аналитической системы эпидемиологического мониторинга. Современные ИТ комплексы программно-технических средств позволяют проводить на высоком и качественном уровне многие мероприятия по организации мониторинга, выводить на новый качественный уровень исполнительные и контрольные функции системы эпидемиологического мониторинга.

Структурно информационно-аналитическую систему эпидемиологического мониторинга можно представить из двух составляющих подсистем информационно-аналитической, организационно-исполнительной и подсистемы эпидемиологического контроля (надзора). Структурная модель информационно-аналитической системы эпидемиологического мониторинга представлена на рис. 1.



Рис.1 Структурная модель системы эпидемиологического надзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семичевская Н.П., Питулина П.И. Моделирование процессов обслуживания пациентов на примере клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания // Материалы XII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2018) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2018. С. 53-58.
2. Семичевская Н.П., Питулина П.И. Программное обеспечение информационной безопасности в медицинских информационных системах // Материалы XI международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2017) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2017. С. 88-92.
3. Старков Е.Ф. Система поддержки принятия решений в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Том XIII, №2. С.23.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c086109.30801383](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c086109.30801383)

©2020 И.А. Андриевская, д-р биол. наук, Н.А. Ишутина, д-р биол. наук,

И.В. Довжикова, д-р биол. наук, Н.Г. Приходько, аспирант

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

**СПОСОБ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА ПРИ
БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В ГОМОГЕНАТЕ
ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА**

Предложен способ оценки нарушения имплантации эмбриона при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией, основанный на выявлении в гомогенате ворсинчатого хориона циклооксигеназы 2.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, циклооксигеназа 2, ворсинчатый хорион.

I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina, I.V. Dovzhikova, N.G. Prihodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

**METHOD FOR ASSESSMENT THE IMPAIRMENT OF EMBRYO IMPLANTATION DURING
PREGNANCY COMPLICATED BY CYTOMEGALOVIRAL INFECTION BY DETERMINING
CYCLOOXYGENASE-2 IN HOMOGENATE OF VILLOUS CHORION**

A method for assessing the impairment of embryo implantation during pregnancy complicated by cytomegalovirus infection, based on the detection of cyclooxygenase 2 in the villous chorionic homogenate, is proposed.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, cyclooxygenase 2, chorionic villi.

Нарушение процесса имплантации является одним из основных факторов развития ранних репродуктивных потерь. Вопросам этиологии, патогенеза, терапии и профилактики невынашивания беременности посвящено большое количество работ, тем не менее, продолжается изучение патогенетических механизмов этой патологии с целью разработки наиболее эффективных мер профилактики ранних репродуктивных потерь [1, 7, 8]. По данным многих авторов, частота невынашивания беременности, не имеет тенденцию к снижению и составляет 10-25% от всех беременностей [9].

Показано, что в современных условиях одним из ведущих факторов нарушения имплантации эмбриона во время беременности является урогенитальная инфекция, в развитии которой особая роль отводится хламидиям, микоплазмам, уреаплазмам, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу простого герпеса [2]. Инфекция может оказывать прямое цитотоксическое действие на эмбрион за счет активации цитокинов и свободных радикалов на фоне повышенной продукции токсических веществ, вырабатываемых при разрушении микроорганизмов, и приводить к гибели эмбриона на любых стадиях гестации [10]. Нарушение развития эмбриона может вести к прерыванию беременности не только за счет прямого специфического воздействия инфекционных агентов, но и быть обусловленным персистенцией микроорганизмов и вирусов в эндометрии и плаценте.

Неблагоприятное влияние цитомегаловирусной инфекции на плаценту реализуется за счет активации медиаторов воспаления, что ведет к гибели клеток трофобласта, развитию плацентарной недостаточности и, как следствие, угрозы невынашивания беременности [4, 13].

При наличии ЦМВ инфекции возможно развитие бессимптомной инфекции без последствий для беременности. Однако в некоторых случаях наличие ЦМВ инфекции повышает риск нарушения эмбриогенеза, внутриутробного поражения плода, спонтанного аборта и плацентарной недостаточности [3, 5, 12].

Вышеизложенные данные о частоте невынашивания беременности и значении инфекционного фактора определяют необходимость разработки способов оценки нарушения имплантации эмбриона с целью определения факторов риска угрожающего течения беременности и ее прерывания на ранних сроках. Как показывают исследования, персистенция ЦМВ инфекции в период беременности обуславливает мощную и длительную активацию процессов перекисного окисления липидов с угнетением антирадикальной защиты. Персистирующие антигены ЦМВ, медиаторы воспаления (TNF α , IL-1, INF γ), метаболиты перекисного окисления липидов (ПОЛ) усиливают активность фермента фосфолипазы A₂ и, тем самым, интенсифицируют каскад преобразований арахидоновой кислоты, с образованием метаболически активных простагландинов E и F, которые играют важную роль в развитии беременности, являясь активаторами родов. Равномерное соотношение концентраций этих двух простагландинов сдерживают сокращение матки, предотвращая выкидыши на ранних сроках гестации [6, 11, 16].

Биологические эффекты простагландинов регулируются циклооксигеназой 2 (COX-2) – ферментом, обеспечивающим синтез простаноидов, а также соответствующими рецепторами, с которыми простаноиды взаимодействуют. Фермент COX-2 синтезируется в различных тканях, в том числе и в плаценте. Результаты исследований показали, что увеличение экспрессии COX-2 в плаценте играет важную роль в развитии плацентарных нарушений, при патологическом течении беременности [15, 18, 19], путем уменьшения плацентарного кровотока [12].

В литературе имеются данные, указывающие на потенциальные связи окислительного стресса и индукции COX-2 в плаценте, что приводит к избыточному синтезу простагландинов [13, 17]. Индукция COX-2 связана с окислительным стрессом за счет активации p38MAPK и NF-kB семейства транскрипционных факторов [14]. Простагландин, синтезируемый в плаценте в ответ на окислительный стресс, высвобождается в кровоток матери и индуцирует процесс родов, путем увеличения сократительной способности матки [10]. Следовательно, COX-2, через синтез простагландинов, влияет на регуляцию важнейших физиологических процессов во время беременности. Вместе с тем, анализ современной литературы показал, что данных о влиянии ЦМВ инфекции на индукцию липолитического фермента COX-2, приводящей к повышению продукции простагландинов и нарушению имплантации эмбриона нет.

Задачей исследования явилась разработка способа оценки нарушения имплантации эмбриона при беременности, осложненной ЦМВ инфекцией путем определения циклооксигеназы-2 в гомогенате ворсинчатого хориона

Способ осуществляют следующим образом:

У беременных женщин с выявленной ЦМВ инфекцией и состоявшимся выкидышем на первом триместре беременности исследуют ворсинчатый хорион, полученный после выскабливания стенок полости матки. Определение уровня COX-2 проводят методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Assay Desings, COX-2» (США). Учет реакции проводят на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2100 (США) согласно протоколам для постановки иммуноферментного анализа фирмы-производителя в гомогенате ворсинчатого хориона.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistic 20 (Statistical Package for Social Sciences, США). Полученные данные оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Анализировали выборку с помощью гипотезы нормальности распределения (Колмогорова-Смирнова). В качестве средневыворочной характеристики использовали средние величины (M) и стандартную ошибку (m). Для оценки статистической достоверности исследуемых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

При значении COX-2 в гомогенате ворсинчатого хориона 16,85 нг/мл и более делают заключение о нарушении имплантации эмбриона при беременности, осложненной ЦМВ инфекцией на первом триместре.

Правильность выводов была подтверждена результатами исследования. В гомогенате ворсинчатого хориона беременных с ЦМВ инфекцией средние показатели СОХ-2 составили $16,85 \pm 0,53$ нг/мл ($p < 0,05$). У ЦМВ-серонегативных женщин средние показатели СОХ-2 в гомогенате ворсинчатого хориона составили $10,85 \pm 0,42$ нг/мл.

Таким образом, представленные результаты показывают, что при значении СОХ-2 в гомогенате ворсинчатого хориона $16,85$ нг/мл и более с вероятностью 95% делают заключение о нарушении имплантации эмбриона при беременности, осложненной ЦМВ инфекцией, что подтверждает диагностическую значимость определения данного показателя для прогнозирования осложнений гестационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Способ оценки нарушения имплантации эмбриона при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией, путем определения циклооксигеназы-2 в гомогенате ворсинчатого хориона: патент РФ №2685554 от 07.05.2019.
2. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза // Консилиум. 2016. № 3(146). С. 19-24.
3. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: Триада-Х, 2009. 35 с.
4. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей α в периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып. 55. С. 78-81.
5. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (предгравидарная подготовка и терапия) // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 22. С. 28-32.
6. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Способ оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов периферической крови у беременных при обострении герпес-вирусной инфекции: патент РФ №2389021 С от 10.05.2010.
7. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности // Русский медицинский журнал. 2003, Т.11, №6, С. 88-93.
8. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. М., 1999. 138 с.
9. Тетруашвили Н.К. Привычное невынашивание // Клинические рекомендации. М., 2008.
10. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии // Фармакинетика. 2004. № 1. С. 28-39.
11. Функция простагландинов в организме человека / URL: <https://gormonys.ru/other/prostaglandiny.html> /дата обращения: 19.06.2020.
12. Bennett P.R., Henderson D.J., Moore G.E. Changes in expression of the cyclooxygenase gene in human fetal membranes and placenta with labor // Am. J. obstet.Gynecol. 1992; 167(1): 212-6.
13. Burdon C., Mann C., Cindrova-Davies T., Ferguson-Smith A.C., Burton G.J. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta // Placenta. 2007. V. 28(7). P. 724-733.
14. Chou D., Ma Y., Zhang J. Cytomegalovirus infection of trophoblast cell elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. V. 194(2). P. 534-541.
15. Goksu Erol A.Y., Nazli M., Yildiz S.E. Expression levels of cyclooxygenase-2, tumor necrosis factor- α and inducible NO synthase in placental tissue of normal and preeclamptic pregnancies // J. Matern Fetal Neonatal Med. 2012. V. 25(6). P. 826-830.
16. Malek A., Sager R., Schneider H. Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants // Placenta. 2001. V. 22 (Suppl. A). S45-S50.
17. Newton R., Kuitert L.M., Bergmann M., Adcock I.M., Barnes P.J. Evidence for involvement of NF-kappaB in the transcriptional control of COX-2 gene expression by IL-1beta // Biochem Biophys Res Commun. 1997. V. 237. P. 28-32.
18. Okawara M., Seki H., Matsuoka K., Hashimoto F., Hayashi H., Takeda S. Examination of the expression of cyclooxygenase-2 in placenta villi from sufferers of pregnancy induced hypertension // Biol. Pharm. Bull. 2009. V. 32(12). P. 2053-2056.
19. Xu Y., Khipp G.T., Cook T.J. Expression of cyclooxygenase isoforms in developing rat placenta, human term placenta, and BeWo human trophoblast model // Mol. Pharm. 2005. V. 2(6). P. 481-490.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c14faa1.78766579](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c14faa1.78766579)

© 2020 **Н.А. Ишутина**, д-р биол. наук, **И.А. Андриевская**, д-р биол. наук,

И.В. Довжикова, д-р биол. наук, **Н.Н. Дорофиев**, канд. мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Предложен способ прогнозирования анемии у беременных при цитомегаловирусной инфекции, основанный на определении в эритроцитах периферической крови арахидоновой кислоты, ТБК-активных продуктов, общего гемоглобина.

Ключевые слова: беременность, анемия, цитомегаловирусная инфекция, арахидоновая кислота, ТБК-активные продукты, общий гемоглобин.

N.A. Ishutina, I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova, N.N. Dorofienko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

METHOD FOR PREDICTION OF ANEMIA IN PREGNANT WOMEN WITH CYTOMEGALOVIRAL INFECTION

A method is proposed for predicting anemia in pregnant women with cytomegalovirus infection, based on the determination of arachidonic acid, TBA-active products, and total hemoglobin in peripheral blood erythrocytes.

Key words: pregnancy, anemia, cytomegalovirus infection, arachidonic acid, TBA-active products, total hemoglobin.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция продолжает оставаться одной из наиболее распространенных причин патологии в акушерской практике, часто приводя к нарушениям беременности, а также к перинатальной патологии [3].

Обострение ЦМВ инфекции в период гестации ассоциировано с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), с избыточным накоплением вторичных продуктов, в том числе, малонового диальдегида (МДА) [7, 8], который оказывает негативное воздействие на ферменты, тем самым подавляя процессы тканевого дыхания. Активные формы кислорода, обладая токсическим действием на клетки, обеспечивают повышение содержания фактора некроза опухолей в организме женщины, в результате чего увеличивается выраженность деструктивных и воспалительных процессов в тканях, выделяется много веществ, способствующих развитию эндогенной интоксикации. В дополнение к вышеизложенному, ПОЛ приводит к нарушению стабильного состояния мембран эритроцитов за счет изменения их липидного состава [5, 9, 11].

Ранее мы установили, что в условиях ЦМВ инфекции угнетается антиоксидантный потенциал организма беременной женщины, как за счет ферментативного звена (уменьшение активности эритроцитарной супероксиддисмутазы), так и неферментных антиоксидантов (уменьшение уровня α -токоферола) [2, 6].

Следовательно, развивающийся окислительный стресс у беременных с обострением ЦМВ инфекции может быть причиной развития анемии, что объясняется наличием вторичных продуктов ПОЛ и свободных жирных кислот, которые способствуют повреждению эритроцитов [1, 18], вызывая кластеризацию мембраны и окислительную модификацию гемоглобина [15].

По результатам зарубежных исследователей установлено, что высокая концентрация продуктов перекисидации липидов, арахидоновой кислоты вызывает реакции окислительного стресса, повреждая эритроциты и гемоглобин [14]. Также отмечено, что развитие анемии тесно связано с формированием окислительного стресса и снижением антиоксидантной защиты [16, 17].

Первичные продукты ПОЛ, будучи веществами, весьма нестойкими, довольно быстро разрушаются с образованием вторичных продуктов: альдегидов, кетонов, спиртов и эпоксинов. Среди

них наиболее известен МДА, определяемый по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) и поэтому составляющий основной компонент группы, так называемых ТБК-активных веществ. МДА оказывает повреждающее действие, прежде всего, на мембраны клеток, изменяя физические и биологические свойства мембран (микровязкость, текучесть, гидрофильность), способствуя развитию эндотелиальной интоксикации [10]. Повышение содержания продуктов ПОЛ приводит к нарушению проницаемости и биофизических свойств мембран клеток [13], разрушению веществ, обладающих антиоксидантной способностью – витамины, стероидные гормоны, убихинон и др. Помимо этого, ТБК-активные продукты реагируя с SH- и CH₃-группами белков, изменяют активность ферментов: цитохромоксидазы (подавляя тем самым тканевое дыхание), гидролазы, осуществляющей превращение холестерина в желчные кислоты [12].

Вышеизложенные данные о патогенетической роли продуктов перекисидации липидов, свободных жирных кислот в развитии анемических состояний, определяют необходимость разработки способов прогнозирования анемии с целью определения факторов риска угрожающего течения беременности.

Новизна заявляемого способа заключается в определении с учетом значений арахидоновой кислоты, ТБК-активных продуктов и концентрации общего гемоглобина в эритроцитах периферической крови у беременных женщин с выявленной ЦМВ инфекцией, прогностического индекса ПИ, по отношению которого к граничному значению дискриминантной функции прогнозируют анемию при ЦМВ инфекции в период беременности. Ранее совокупность указанных признаков в прогнозировании анемии при ЦМВ инфекции у беременных не использовалась.

Задачей исследования явилась разработка способа прогнозирования анемии у беременных при ЦМВ инфекции, путем определения в мембране эритроцитов периферической крови арахидоновой кислоты, ТБК-активных продуктов и общего гемоглобина.

Способ осуществляется следующим образом. Для получения диагностических критериев были исследованы эритроциты периферической крови 35 женщин с обострением ЦМВ инфекции и 35 ЦМВ-серонегативных женщин. У обследуемых женщин производили забор крови в стандартные пробирки с коагулянтом. После центрифугирования крови осадок эритроцитарной массы использовали для выявления миристиновой кислоты методом газожидкостной хроматографии с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 (Россия) по времени удерживания с использованием стандартов жирных кислот фирмы «Supelco» (США). Концентрацию ТБК-активных продуктов (ммоль/л) исследовали спектрофотометрическим методом по В.Б. Гаврилову [4], содержание общего гемоглобина (г/л) методом фотометрии на гематологическом анализаторе «Medonic M» (Швейцария). С помощью дискриминантного уравнения определяли прогностический индекс

$$ПИ = -153,998 - 17,62 \times АК + 11,418 \times ТБК-АП + 0,555 \times Нб,$$

где ПИ – прогностический индекс дискриминантной функции, граничное значение которого 51,341.

Определяют прогноз развития анемии при ЦМВ инфекции в период беременности: при ПИ равной или больше граничного значения, прогнозируют анемию, при ПИ меньше граничного значения – прогнозируют отсутствие риска анемии.

Вероятность правильного прогноза составляет 90%.

Правильность выводов была подтверждена следующими примерами.

Пример 1. Беременная В., 22г., находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении Городской клинической больницы (г. Благовещенск). Проведен общий анализ крови и анализ на TORCH-инфекции. По ИФА выявлены антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG составил 1600, индекс avidности – 84%. Количество эритроцитов в крови $4,1 \times 10^{12}$ /л.

Диагноз: Беременность 10-11 недель. Хроническая ЦМВ инфекция, стадия обострения.

По заявленному способу содержание в эритроцитах крови арахидоновой кислоты составило

3,50%, ТБК-активных продуктов – 18,18 ммоль/л и общего гемоглобина – 108 г/л. Дискриминантная функция составила 51,85. Прогнозировалась анемия.

Проведено дополнительное исследование крови на содержание оксигемоглобина. Его значения составили 90%, что ниже нормы (100%).

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Пример 2. Беременная М., 20 л., находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении Городской клинической больницы (г. Благовещенск). Гинекологический анамнез осложнен: 1 медицинский аборт без осложнений. Проведен общий анализ крови и анализ на TORCH-инфекции. По ИФА титр антител IgG – 800, индекс avidности – 95%. Количество эритроцитов в крови $4,3 \times 10^{12}$ /л.

Диагноз: Беременность 14-15 недель. Хроническая МЦВ инфекция, латентная стадия.

По заявленному способу содержание в эритроцитах крови арахидоновой кислоты составило 2,85%, ТБК-активных продуктов 7,80 ммоль/л и общего гемоглобина – 115 г/л. Дискриминантная функция составила -55,215. Отсутствие риска анемии в период беременности.

Дополнительное исследование крови на содержание оксигемоглобина показало, что его значения (99%) не отличаются от нормативных показателей (100%).

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Таким образом, представленные результаты позволяют установить важную роль нарушений содержания арахидоновой кислоты, ТБК-активных продуктов, общего гемоглобина в прогнозировании анемии у беременных женщин с ЦМВ инфекцией, что может быть основой для расширения диагностической и лечебной базы при данной патологии беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Способ прогнозирования анемии у беременных при цитомегаловирусной инфекции: патент РФ №2710588 от 30.12.2019.
2. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // *Acta bio-medica scientifica*. 2018. Т. 3, №4. С. 9-14.
3. Беляева Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65, №4. С. 24-33.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии*. 1987. №1. С.118-122.
5. Ишутина Н.А. Взаимосвязь изменений ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // *Фундаментальные исследования*. 2010. №32(24). С. 98-100.
6. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кутепова О.Л., Мироненко А.Г. Влияние процессов перекисного окисления липидов на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014. №2(96). С.
7. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н. Пероксидация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014. Вып. 54. С.66-69.
8. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей α в периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015. Вып. 55. С. 78-81.
9. Каткова Н.Ю. Исследование антиоксидантного статуса у беременных с фетоплацентарной недостаточностью из групп риска по внутриутробному инфицированию // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2008. №4. С. 60-63.
10. Кокоева Ф.Б., Торчинов А.М., Цахилова С.Г., Балиос Л.В., Кузнецов В.П., Сахарова Д.Х. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2014. №4. С. 7-10.
11. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Способ оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов периферической крови у беременных при обострении герпес-вирусной ин-

- фекции: патент РФ №2389021 от 10.05.2010.
12. Маржохова М.Ю., Афашагова М.М., Маржохова А.Р. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухоли α как показатели синдрома интоксикации при рожистом воспалении // Клин. лаб. диагностика. 2011. №5. С. 20-22.
 13. Тугушева Ф.А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом // Нефрология. 2001. №5(1). 19-22.
 14. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions / T. Yuan et al. // Surg Res. 2017. V. 211. P.14-20.
 15. Revin V.V., Filatova S.M., Syusin I.V. Study of correlation between state and composition of lipid phase and change in erythrocytes structure under induction of oxidative processes // Int J Hematol. 2015. V. 101(5). P. 487-496.
 16. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in pregnant anemic women / A.K. Tiwari et al. // Indian J. Clin. Biochem. 2010. V. 25(4). P. 411-418.
 17. Tiwari A.K., Mahdi A.A., Zahra F., Sharma S., Negi M.P. Evaluation of Low Blood Lead Levels and Its Association with Oxidative Stress in Pregnant Anemic Women: A Comparative Prospective // Indian J. Clin. Biochem. 2012. V. 27(3). P. 246-252.
 18. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 1011-1023.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c216c81.02726336](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c216c81.02726336)

Л.В. Бельская, канд. хим. наук

Омский государственный педагогический университет, Омск

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЛЮНЫ И ХАРАКТЕРИСТИК ИНФРАКРАСНЫХ СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ

Проведено сопоставление характеристик инфракрасных спектров (высота, площадь полос поглощения) с биохимическим составом на примере слюны человека. Установлены корреляции как отдельных полос поглощения, так и их комбинаций с рядом биохимических показателей слюны. Предложено обоснование выявленных закономерностей исходя из метаболических особенностей данной биологической жидкости.

Ключевые слова: слюна, биохимия, инфракрасная спектроскопия, корреляционный анализ.

L.V. Bel'skaya, PhD in Chemistry

Omsk State Pedagogical University, Omsk

CORRELATION INTERCONNECTIONS OF BIOCHEMICAL COMPOSITION OF SALIVA AND CHARACTERISTICS OF INFRARED ABSORPTION SPECTRA

The comparison of the characteristics of the infrared spectra (height, area of absorption bands) with the biochemical composition was carried out using the example of human saliva. Correlations of both individual absorption bands and their combinations with a number of biochemical parameters of saliva have been established. The substantiation of the revealed regularities based on the metabolic characteristics of this biological fluid is proposed.

Key words: saliva, biochemistry, infrared spectroscopy, correlation analysis.

Метод инфракрасной (ИК) спектроскопии достаточно широко распространен для анализа как биологических тканей, так и биологических жидкостей [1]. Биологические жидкости включают мочу, слюну, кровь, желчь, сок поджелудочной железы, грудное молоко и слезы. В настоящее время большое количество исследователей применяют ИК спектроскопию для выявления различных

патологических состояний организма человека [2]. Однако, зачастую авторы ограничиваются сравнением спектров, полученных для разных групп пациентов, делая акцент на различиях, но не вдаваясь в механизм происходящих изменений. Тем не менее, необходимо выявить корреляции между отдельными полосами в ИК спектрах и биохимическим составом образца, чтобы понимать, какие метаболические изменения в организме могут повлиять на изменение вида спектра, что в свою очередь поможет правильнее интерпретировать результаты. В данной работе в качестве модельной биологической жидкости выбрана слюна [3]. Целью работы являлось выявление корреляционных взаимосвязей биохимического состава слюны и характеристик ИК спектров.

Материал и методы

В исследование включены 298 здоровых добровольцев. У всех участников проводили забор слюны в количестве 5 мл. Образцы слюны собирали утром натощак путем сплевывания в стерильные пробирки, центрифугировали при 7000 об/мин. Образцы объемом 50 мкл высушивали на подложке из селенида цинка в термостате при 37°C. ИК-спектры поглощения регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «ФТ-801» (СИМЕКС) в диапазоне 500-4000 см⁻¹.

Для каждой группы вычислялись следующие данные: наличие полосы поглощения (ПП) "да/нет", положение ПП (отклонение относительно среднего значения или относительно табличного значения положения пика), высота пика и площадь. Кроме того, для каждой группы были накоплены данные биохимического анализа (34 показателя) [4]. Теснота корреляционной связи определяется по коэффициенту корреляции (r): сильная (*) — $r = \pm 0,7$ до ± 1 , средняя (#) — $r = \pm 0,3$ до $\pm 0,699$, слабая — $r = 0$ до $\pm 0,299$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были получены ИК спектры слюны и выбраны 38 полос поглощения, которые встречаются на большинстве спектров. Пример ИК спектра слюны приведен на рис. 1.

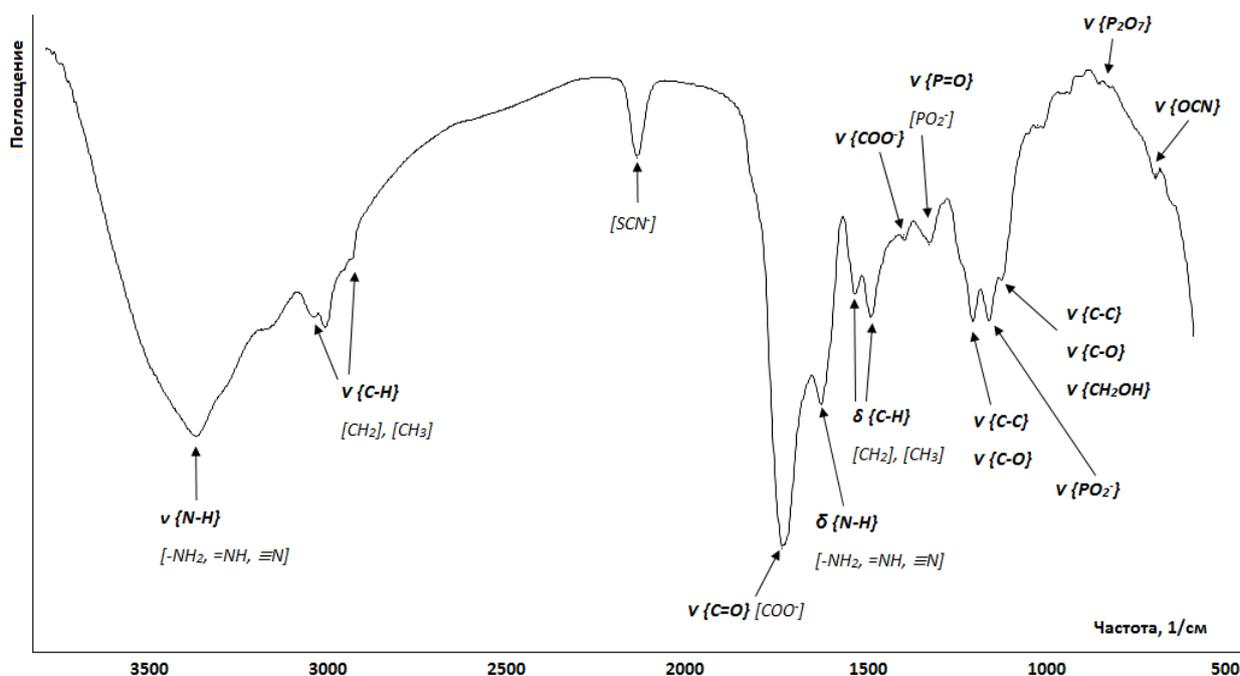


Рис. 1 Пример ИК спектра слюны.

Для каждой полосы поглощения были рассчитаны коэффициенты корреляции с биохимическим составом слюны, который включал показатели минерального, белкового, липидного обмена, активность ферментов, показатели липопероксидации и эндогенной интоксикации (табл. 1).

Таблица 1 Корреляционные взаимосвязи ПП в ИК спектрах слюны.

ПП, см ⁻¹	Биохимический показатель	Интерпретация спектра	Высота	Площадь
743	Роданиды	Белки (амид V, NH)	0,53	0,50
986	Молекулы средней массы (МСМ 280/254 нм)	Нуклеиновые кислоты, белки (νPO ₄)	0,53	0,55
	Каталаза		0,51	0,50
1437	Супероксиддисмутаза (СОД)	δ(CH ₂), липиды, жирные кислоты; δ(CH) полисахариды	0,51	0,52
1473	Триеновые конъюгаты	Белки, липиды (δCH ₂)	0,60	0,57
1490	Триеновые конъюгаты	Белки (νСС, δСН)	0,56	0,55
	Мочевина		0,56	0,55
1509	Триеновые конъюгаты	Белки (СН)	0,58	0,53
	Альбумин		0,55	0,56
1637	α-аминокислоты	Амид I (β-складчатая структура)	0,86	0,85
	Хлориды		0,73	0,71
	Гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ)		0,67	0,65
	Сиаловые кислоты		0,51	0,49
1653	Молекулы средней массы (МСМ, фракция 254 нм)	Амид I (νСО, δСН, δNH) белки в конформации α-спирали	0,51	0,54
	Молекулы средней массы (МСМ, фракция 280 нм)		0,51	0,54
1749	Триеновые конъюгаты	νСО липиды, триглицериды, полисахариды	0,65	0,63
	Супероксиддисмутаза (СОД)		0,52	0,50
2060	Роданиды	SCN ⁻ тиоцианаты	0,57	0,58
	Лактат		0,87	0,85
	Калий		0,69	0,57

Показано, что не все выбранные полосы коррелируют с тем или иным показателем биохимического состава слюны, что может быть обусловлено отсутствием в перечне определяемых веществ ряда показателей, а также сложным характером спектра. Для ряда ПП наблюдается корреляция с несколькими биохимическими показателями, что также свидетельствует о сложной и неоднозначной структуре спектра. Сильные корреляции выявлены для ПП амида I с содержанием α-аминокислот, что вполне закономерно, а также с уровнем хлоридов, которые могут влиять на конформационную структуру белка и смещать его изоэлектрическую точку. Сильная корреляция ПП тиоцианат-ионов с уровнем лактата, по-видимому, обусловлена ролью тиоцианатов в антибактериальной защите с участием пероксидаз слюны, в том числе лактопероксидазы и миелопероксидазы. Остальные корреляции являются корреляциями средней силы и вполне обоснованы исходя из метаболических особенностей слюны человека.

На следующем этапе исследования были рассчитаны все возможные отношения высот и площадей ПП в ИК спектрах слюны для поиска сильных корреляций с биохимическими показателями. Этот этап также необходим, чтобы исключить дополнительную необходимость нормировки спектров и коррекции базовой линии, что зачастую делает невозможным сопоставление данных по спектрам, полученных разными авторами. По результатам расчетов выявлено больше сильных корреляций, чем только для высот и площадей ПП (табл. 2).

Таблица 2 Коэффициенты корреляции биохимических показателей слюны и комбинаций высот и площадей ПП в ИК спектрах.

Отношение высот ПП, см ⁻¹	Биохимический показатель	r	Отношение площадей ПП, см ⁻¹	Биохимический показатель	r
h1542/h2060	Общий белок	0,89	s1473/s1455	Натрий	0,98
h1542/h2060	Калий	0,87	s1749/s1647	Сиаловые кислоты	0,91
h1542/h2060	Мочевина	0,76	s1653/s2932	Пировиноградная кислоты	0,79
h1542/h2060	ЛДГ	0,72	s2932/s929	Мочевая кислота	0,75
h2932/h2060	Лактат	0,95	s1637/s616	Альбумин	0,75
h1637/h3097	α -аминокислоты	0,81	s1647/s1437	Имидазольные соединения	0,7
h1637/h3097	ГГТ	0,76			
h855/h771	Натрий	0,73			
h855/h771	СОД	0,71			
h1637/h616	Хлориды	0,71			
h2060/h1244	Сиаловые кислоты	0,70			
h1490/h1772	Триеновые конъюгаты	-0,72			
h1772/h1542	Роданиды	-0,73			

Показано, что при расчете соотношений высот и площадей ПП выявляются корреляции с биохимическими показателями, которые не были выявлены на предыдущем этапе (табл.2). Так, дополнительно выявлены корреляции с уровнем мочевой и пировиноградной кислот, натрием, общим белком и имидазольными соединениями. Это расширяет возможности интерпретации спектров в их биомедицинском приложении.

Заключение. Проведено сопоставление характеристик ИК спектров (высота, площадь полос поглощения) с биохимическим составом на примере слюны человека. Установлены корреляции как отдельных полос поглощения, так и их комбинаций с рядом биохимических показателей слюны. Предложено обоснование выявленных закономерностей исходя из метаболических особенностей данной биологической жидкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Z. Movasaghi, S. Rehman, I. ur Rehman. Applied Spectroscopy Reviews, 43, N 2 (2008) 134-179; <https://doi.org/10.1080/05704920701829043>
2. A.A. Bunaciu, H.Y. Aboul-Enein, Ş. Fleschin. "Vibrational Spectroscopy in Clinical Analysis". Applied Spectroscopy Reviews. 2015. 50(2): 176-191.
3. L.M. Rodrigues, T.D.M. Alva, H. da Silva Martinho, J.D. Almeida. "Analysis of saliva composition in patients with burning mouth syndrome (BMS) by FTIR spectroscopy". Vibrational Spectroscopy. 2019. 100: 195–201.
4. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Solomatina D.V. Age and gender characteristics of IR spectra of normal human saliva. Applied Spectroscopy. 2020 <https://doi.org/10.1177%2F0003702819885958>

E-mail: Ludab2005@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c2a59e1.13232371](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c2a59e1.13232371)

Л.В. Бельская, канд. хим. наук

Омский государственный педагогический университет, Омск

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СЛЮНЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

Выявлен комплекс биохимических параметров слюны, имеющих прогностическое значение при раке легкого. Так, для группы больных без ХОБЛ к таким показателям относятся имидазольные соединения и ЛДГ, при ХОБЛ легкой степени – только имидазольные соединения, при ХОБЛ средней степени тяжести – рН и ЛДГ. Подобные прогностические результаты с использованием слюны получены впервые.

Ключевые слова: рак легкого, ХОБЛ, анализ выживаемости, прогноз, слюна, биохимия.

L.V. Bel'skaya, PhD in Chemistry

Omsk State Pedagogical University, Omsk

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF SALIVA IN PATIENTS WITH LUNG CANCER COMBINED WITH COPD

A complex of salivary biochemical parameters, which have prognostic value in lung cancer, was revealed. Therefore, for the group of patients without COPD, these indicators include imidazole compounds and LDH, with mild COPD - only imidazole compounds, with moderate COPD - pH and LDH. This is the first time that such prognostic results were obtained using saliva.

Key words: lung cancer, COPD, survival analysis, prognosis, saliva, biochemistry.

Рак легких является одним из преимущественно диагностируемых видов рака (11,6% от общего числа случаев), в 2018 году он являлся основной причиной смертности от рака (18,4% от общего числа случаев смерти от рака) [1]. Другим распространенным заболеванием легких является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. В последнее время ХОБЛ оказалась в центре внимания благодаря росту заболеваемости, смертности и увеличению риска развития рака легких [3]. В предыдущих исследованиях, в том числе нами показано, что состав слюны отражает метаболические изменения, происходящие на фоне рака легких [4]. В данной работе оценена прогностическая значимость метаболических изменений в слюне при раке легкого в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы. В исследование включены 425 пациентов, госпитализированные в торакальное отделение Клинического онкологического диспансера г. Омска в период 2014-2017 гг. Критерии включения: возраст 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого. После гистологической верификации у всех пациентов был подтвержден рак легкого различных гистологических типов, в том числе: 189 – аденокарцинома (АК), 135 – плоскоклеточный рак (ПРЛ), 8 – смешанный (АК+ПРЛ), 68 – нейроэндокринный и 25 – недифференцированный рак легкого. Группы пациентов со смешанным и недифференцированным раком в дальнейшем были исключены из исследования. У 169 пациентов в качестве сопутствующего заболевания выявлена ХОБЛ различной степени тяжести. В данной работе рассматривали группы пациентов без ХОБЛ (n=223), с ХОБЛ легкой (n=114) и средней степени тяжести (n=51), обозначенные соответственно NO COPD, COPD I and COPD II. Сбор образцов слюны был проведен строго до начала лечения. Образцы слюны центрифугировали при 7000 об/мин., анализировали по 23 биохимическим показателям на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Общее время наблюдения составило 5 лет. Общая выживаемость (ОВ) пациента оценивалась от даты госпитализации до даты последнего

наблюдения (censored) или даты смерти пациента (complete). Оценка ОВ проведена с помощью метода Каплана-Майера с представлением кривых выживаемости и расчётом значимости различий по Log-rank (Statistica 10.0, StatSoft). Коррекция на неравномерность распределения по основным исходным критериям (пол, возраст, гистологический вариант, локализация, стадия опухоли, метод лечения) проведена с помощью регрессии Cox.

Результаты. На первом этапе исследования было проведено сравнение показателей ОВ больных только раком легкого, а также пациентов с сочетанной патологией: COPD I и COPD II (рис. 1а, б).

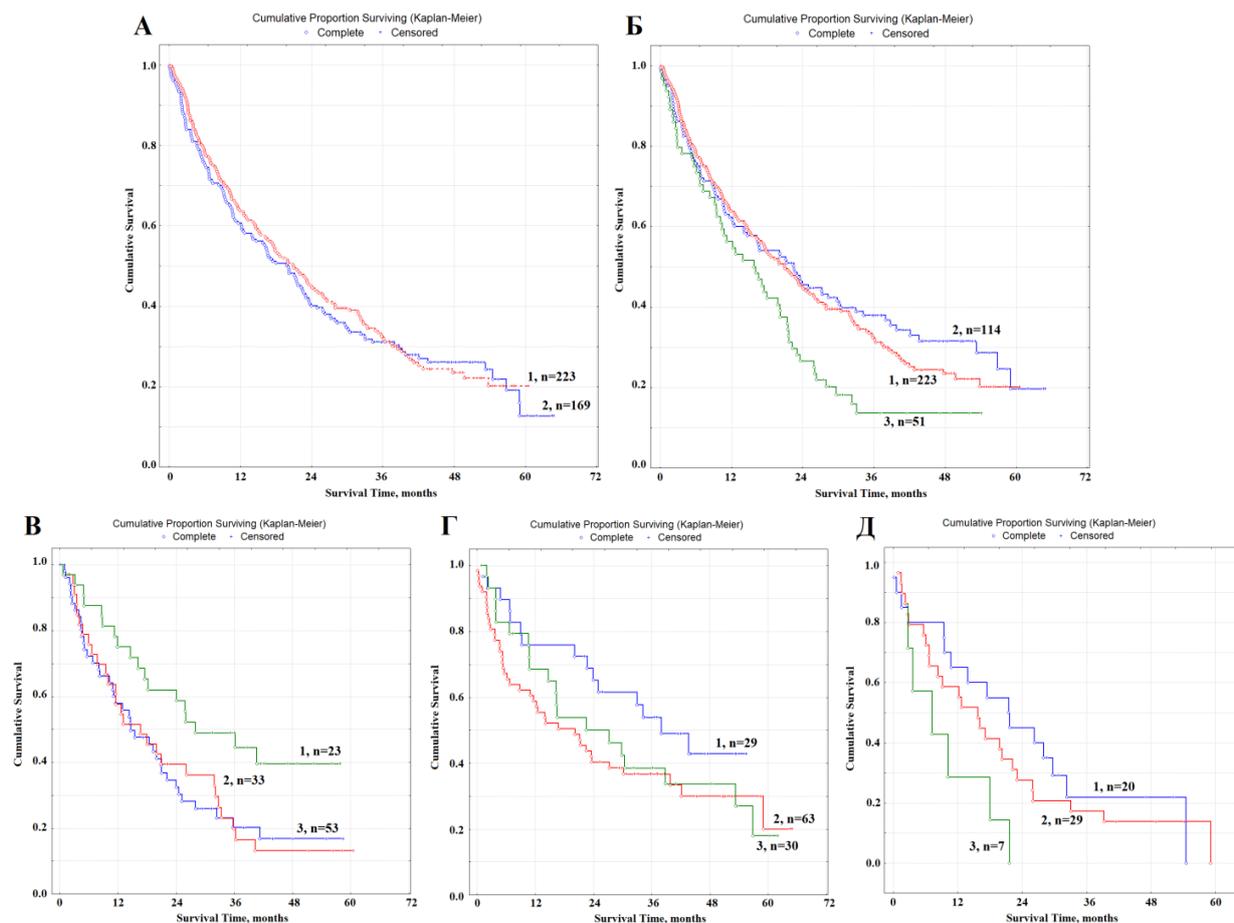


Рис. 1 Общая выживаемость пациентов с раком легкого:

а – без ХОБЛ (кривая 1) и при наличии ХОБЛ (кривая 2); б – NO COPD (кривая 1), COPD I (кривая 2) и COPD II (кривая 3). Многофакторный регрессионный анализ общей выживаемости: с - ИС<0,478 и ЛДГ>1248 (благоприятный прогноз, кривая 1), ИС>0,478 и ЛДГ<1248 (неблагоприятный прогноз, кривая 2), остальные комбинации (кривая 3); д - pH<6,74 и ЛДГ<1006 (благоприятный прогноз, кривая 1), pH>6,74 и ЛДГ>1006 (неблагоприятный прогноз, кривая 3), остальные комбинации (кривая 2). n – количество пациентов в каждой группе.

Показано, что без учета степени тяжести ХОБЛ различия между показателями ОВ незначительны OR=1,17 (95% ДИ 0,79-1,74, $p=0,34185$) (рис. 1а), в случае сочетанной патологии незначительно снижаются показатели 1-летней (63,9 vs. 60,8%), 3-летней (32,3 vs. 31,1%) и 5-летней выживаемости (20,2 vs. 12,6%). Медиана ОВ составила 18,1 и 17,4 месяца соответственно. При учете степени тяжести ХОБЛ установлено, что различия между группами NO COPD и COPD I выражены незначительно $OR_{1-2}=0,86$ (95% ДИ 0,56-1,32), тогда как различия между группами NO COPD и COPD II статистически значимы $OR_{1-3}=2,52$ (95% ДИ 1,22-5,13, $p=0,05250$) (рис. 1б). Значимы также

различия между группами ХОБЛ разной степени тяжести $OR_{2,3}=2,94$ (95% ДИ 1,37-6,20, $p=0,03878$) (рис.1б). Установлено, что 1-летняя выживаемость для групп NO COPD, COPD I и COPD II составила 63,9, 62,3 и 56,3%, тогда как 3-летняя 32,3, 38 и 13,7% и 5-летняя 20,2, 19,7 и 13,7% соответственно (рис.1б). Медиана ОВ для группы COPD I составила 20,5 месяцев, тогда как на фоне COPD II уменьшилась до 16,2 месяцев.

Для групп пациентов NO COPD, COPD I и COPD II методом многофакторной регрессии были определены показатели, имеющие прогностическую значимость. Для группы NO COPD такими показателями оказались уровень имидазольных соединений (ИС) и активность ЛДГ слюны (рис.1в). Показано, что уровень ИС менее 0,478 ммоль/л и активность ЛДГ более 1248 Е/л являются прогностически благоприятными признаками. Выбранные значения соответствуют медиане для ЛДГ (1248,5 [604,3; 1907,0] Е/л) и верхней величине интерквартильного размаха для ИС (0,296 [0,197; 0,478] ммоль/л). При комбинировании показателей ИС<0,478 и ЛДГ>1248 можно выделить группу пациентов с благоприятным прогнозом ($OR=1,56$, 95% ДИ 0,40-6,07, $p=0,03891$), для которой медиана ОВ на 11,8 месяцев больше, чем для группы с неблагоприятным прогнозом (рис. 1 в). Различия между остальными группами статистически не значимы.

Для группы пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести показатели разделились: для COPD I значим только уровень ИС, тогда как для COPD II значимы активность ЛДГ и рН (рис.4 г, д). Для COPD I прогностически благоприятными являются уровень ИС менее 0,182 ммоль/л ($OR=1,74$, 95% ДИ 0,71-4,21 и $OR=1,87$, 95% ДИ 0,65-5,28, $p=0,07270$), при этом медиана ОВ при благоприятном прогнозе достигает 34,5 месяцев (рис.1г). Для COPD II прогностически благоприятными являются значения рН менее 6,74 и активность ЛДГ менее 1006 Е/л. В данном случае выделена группа пациентов с неблагоприятным прогнозом $OR=2,17$, 95% ДИ 0,43-10,79, $p=0,08977$ ($pH>6,74$ и ЛДГ>1006), для которой медиана ОВ составила 7,3 месяца, что в 2,2 раза ниже, чем в среднем по группе COPD II (рис. 1 д).

Обсуждение результатов. Прогностические результаты с использованием слюны для рака легкого получены впервые. Нами получены данные, согласно которым показатели выживаемости пациентов COPD I были не только не хуже, но даже лучше, чем показатели группы NO COPD. Одной из вероятных причин можно считать неравномерное распределение различных гистологических типов рака легкого по группам. Так, группа NO COPD включает 50,7% аденокарцином, 30,9% плоскоклеточного и 18,4% нейроэндокринного рака, тогда как соответствующие значения для группы COPD I составляют 50,0, 35,1 и 14,9%, для группы COPD II – 35,3, 45,1 и 19,6%. Рассчитанные для исследуемой группы медианы ОВ для аденокарциномы составляют 23,2 месяца, для плоскоклеточного рака 15,2 месяца, для нейроэндокринного рака – 11,1 месяца. Таким образом, $OR=1,81$ (95% ДИ 1,10-2,95) для ПРЛ и $OR=2,69$ (95% ДИ 1,23-5,77) для нейроэндокринного рака ($p<0,00001$). Поэтому можно предположить, что преобладание в группе COPD I пациентов с аденокарциномой улучшает показатели выживаемости для данной группы, тогда как в группе COPD II существенно возрастает доля больных плоскоклеточным и нейроэндокринным раками с менее благоприятным прогнозом. Известно, что ассоциации между ХОБЛ и худшими результатами выживания были сильнее при плоскоклеточном раке [5].

На группу COPD II приходится максимальная доля рака с центральной формой роста (42,6%), тогда как для групп COPD I и NO COPD соответствующие значения составили 33,8 и 27,3%. Доля периферического рака при этом составила 51,5, 62,5 и 69,2% для групп COPD II, COPD I и NO COPD. Это также является одним из факторов менее благоприятного прогноза при раке легкого в сочетании с COPD II. По характеру проводимого лечения исследуемые группы сопоставимы. Радикальное полное лечение проведено у 22,1, 28,1 и 26,9%, комбинированное – у 19,1, 28,8 и 28,0%, паллиативное – у 39,7, 32,3 и 34,8% пациентов COPD II, COPD I и NO COPD. Для группы COPD II выше доля пациентов, которым не показаны специальные методы лечения (19,1%), для групп COPD I и NO COPD соответствующие значения составили 10,8 и 10,2%. Приведенные данные показывают, что группа с раком легкого в сочетании с COPD I включает большее

число пациентов, которым выполнено радикальное и комбинированное лечение, в связи с чем более высокие показатели выживаемости вполне обоснованы. Тем не менее нами показано, что при сравнении метаболических показателей слюны для группы COPD I значения ближе к контролю, чем к показателям для группы NO COPD. Это может быть связано с формированием на ранних стадиях ХОБЛ компенсаторных механизмов, что требует более детального исследования в ходе дальнейших работ.

Заключение. Выявлен комплекс биохимических параметров слюны, имеющих прогностическое значение при раке легкого. При наличии ХОБЛ перечень параметров отличается от такового без ХОБЛ, что необходимо учитывать при планировании лечебной тактики и оценке прогноза рака легкого. В целом для пациентов с раком легкого в сочетании с ХОБЛ легкой степени прогноз более благоприятный, чем без ХОБЛ, что обусловлено компенсаторными механизмами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *Ca - Cancer J. Clin.* 2019. Т. 69, № 1. С. 7-34.
2. Durham A.L., Adcock I.M. The relationship between COPD and lung cancer // *Lung Cancer.* 2015. №90. С. 121-127.
3. López-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD // *Respirology.* 2011. №21. С. 14-23.
4. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K., Gundyrev I.A. Biochemical Markers of Saliva in Lung Cancer: Diagnostic and Prognostic Perspectives // *Diagnostics.* 2020. Т.10, №4. С. 186.
5. Zhai R., Yu X., Shafer A., Wain J.C., Christiani D.C. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection // *Chest.* 2014. Т.145, №2. С. 346-353.

E-mail: Ludab2005@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c3830b9.60748217](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c3830b9.60748217)

А.Б. Пирогов, канд. мед. наук; **И.А. Андриевская**, д-р биол. наук; **А.Г. Приходько**, д-р мед. наук;
В.П. Колосов, д-р мед. наук; **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

АКТИВНОСТЬ ФОСФАТАЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛИЗОСОМНОЙ СЕКРЕЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ХОЛОД-ИНДУЦИРОВАННОМ СТРЕССЕ

Представлен подход к изучению клеточного воспаления с привлечением методов цитохимического анализа мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на бронхопровокацию холодным воздухом. Эндотипирование больных способствует лучшему пониманию патофизиологических механизмов и выбору тактики лечения болезни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холод, мокрота, воспаление, активность ферментов дыхательных путей, статистические методы исследования.

A.B. Pirogov, I.A. Andrievskaya, A.G. Prikhodko, V.P. Kolosov, J.M. Perelman *Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk* **PHOSPHATASE ACTIVITY AND POSSIBILITIES OF LYSOSOMAL SECRETION OF AIRWAY NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COLD-INDUCED STRESS**

An approach to the study of cellular inflammation using methods of cytochemical analysis of sputum in patients with bronchial asthma with different types of airway reactions to bronchoprovocation with cold air is presented. Endotyping of patients contributes to a better understanding of the pathophysiological mechanisms and the choice of treatment tactics for the disease.

Key words: bronchial asthma, cold, sputum, inflammation, airway enzyme activity, statistical research methods.

С проблемой окислительного повреждения клеток связан вопрос лабильности мембран лизосом и высвобождения во внешнюю среду лизосомных ферментов фагоцитов [1]. Поскольку типовым патологическим процессом для заболеваний респираторного тракта является окислительный стресс [2], актуален вопрос влияния оксидантов, продуцируемых при холод-индуцированном стрессе, на секрецию лизосомных ферментов фагоцитами дыхательных путей. Ферментативная и секреторная активность лизосом фагоцитов бронхов больных бронхиальной астмой (БА) под влиянием холодового стимула не изучена.

Цель работы. Оценить активность ферментов лизосом и возможности лизосомной секреции фагоцитов дыхательных путей больных БА при воздействии холодового стимула на примере фосфатаз бронхиальных нейтрофилов.

Материал и методы. У 13 больных персистирующей БА лёгкого течения [3], (средний возраст 47,4±4,3 лет) проводили базовое исследование вентиляционной функции лёгких с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха при рутинной спирометрии (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с последующей оценкой реакции дыхательных путей на холодовой стимул при проведении стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [4]; осуществляли сбор образцов индуцированной мокроты в день, предшествующий дню проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ, и спонтанно продуцируемой мокроты непосредственно после окончания пробы.

По стандартным методикам осуществляли цитологическое и цитохимическое исследование мокроты. Подсчитанное в цитологических мазках число клеток выражали в процентах; показатель цитоза определяли по количеству клеток в 1 мкл мокроты. Оценку реакции на активность кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ), аденозинтрифосфатазы (АТФазы) в нейтрофилах мокроты проводили полуколичественным методом Karlow (1955) с распределением клеток по группам в зависимости от интенсивности маркирующей активности фермента окраски продукта, образующегося в цитоплазме при взаимодействии фермента с субстратом. В 0 группу включали клетки без гранул, в I группу – клетки низкой степени активности фермента, содержащие единичные гранулы (площадь специфической окраски и заполнение цитоплазмы гранулами до 25 % цитоплазмы), во II группу – клетки средней степени активности фермента (площадь окраски и заполнение цитоплазмы гранулами до 30-70 %), в III группу – клетки высокой степени активности фермента (площадь окраски и заполнение цитоплазмы гранулами до 70-100 %) с экзоцитозом гранул и гранулярного содержимого. Путём световой микроскопии в мазке подсчитывали 100 нейтрофилов, дифференцируя клетки по уровню окраски. Средний цитохимический индекс (СЦИ, в условных единицах) рассчитывали по формуле: $СЦИ = (0 \times N_0 + 1 \times N_I + 2 \times N_{II} + 3 \times N_{III}) / 100$, где N_0 , N_I , N_{II} , N_{III} – число нейтрофилов соответствующей группы.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [5]. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью средней арифметической, стандартной ошибки средней арифметической ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me (Q1; Q3)$). Для всех величин принимались во внимание уровень статистической достоверности различий (p) менее 0,05.

Результаты. Исходное значение $ОФВ_1$ в среднем по группе составило 97,9±5,3%, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ 73,3±2,6%, постбронходилатационный прирост $ОФВ_1$ (%) в ответ на введение короткодействующего β_2 -агониста 6,5(3,09; 16,0), изменение $ОФВ_1$ (%) после пробы ИГХВ -2,0 (-8,0; 2,0). В мокроте больных после воздействия холодового стимула наблюдали увеличение цитоза с 1,48±0,17 до 2,2±0,22 (p<0,05), а также изменение в клеточном составе и уровне активности лизосомных ферментов нейтрофилов. При наличии тенденции к снижению количества нейтрофилов (47,6±2,92 vs. 42,3±3,83%) отмечен достоверный прирост числа эозинофилов с 1,88±0,33 до

7,8±2,70% ($p<0,05$), макрофагов с 36,8±2,78 до 43,8±2,71%, при уменьшении процентного содержания лимфоцитов с 2,8±0,24 до 1,2±0,21% ($p<0,001$) и клеток бронхиального эпителия с 11,64±1,67 до 4,6±2,1% ($p<0,05$).

В ответ на пробу ИГХВ в мокроте пациентов повышалось содержание нейтрофилов со средней и высокой степенью активности КФ, высокой степенью активности ЩФ и АТФазы (рис. 1). Процентное содержание нейтрофилов II группы для КФ после пробы ИГХВ увеличивалось с 23,4±1,94 до 40,1±4,30 % ($p<0,01$) и III группы для КФ с 4,1±1,38 до 9,0±2,95 %. Для ЩФ количество нейтрофилов III группы до и после пробы составляло 13,7±4,22 и 15,7±3,46 %, для АТФазы – 3,50±2,70 и 7,22±2,64 %, соответственно. Количество нейтрофилов, не содержавших гранул КФ (0 группа), после пробы уменьшалось с 15,1±3,58 до 5,2±2,78 % ($p<0,05$), с чем могло быть связано снижение содержания нейтрофилов и сопутствующее повышение содержания эозинофилов и макрофагов в клеточном составе мокроты в ответ на пробу. Уменьшение содержания нейтрофилов с наибольшей вероятностью было обусловлено клеточной деструкцией, следующей за функциональным напряжением и разрушением мембран клеток при экзоцитозе КФ. Напротив, число нейтрофилов 0 группы, лишённых активности ЩФ и АТФазы, под воздействием холодогового стимула увеличивалось, составляя для ЩФ 46,3±3,85 % при исходном значении 39,4±4,8 %; для АТФазы – 19,0±5,11 % при исходном значении 15,0±3,57 %.

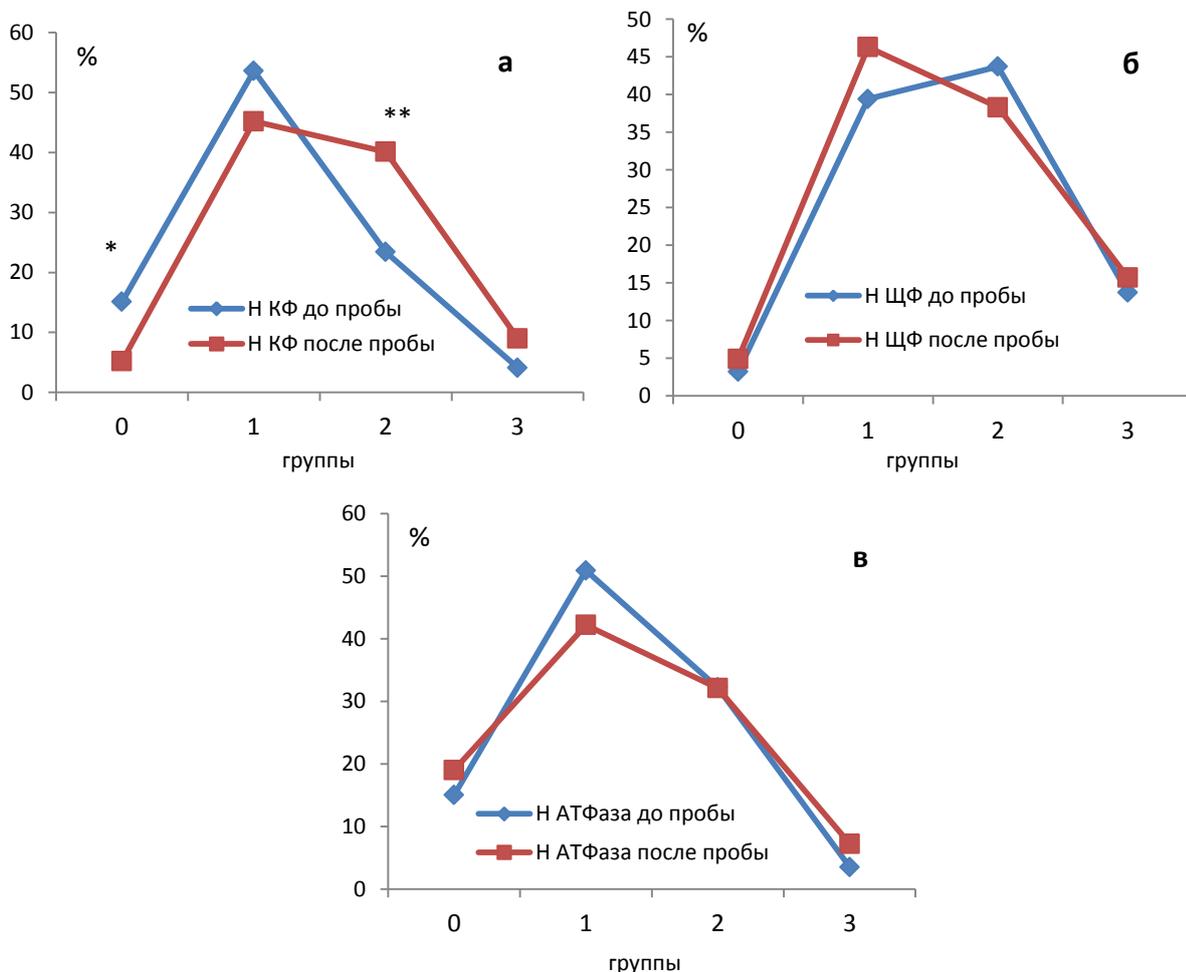


Рис. 1 Распределение клеток нейтрофилов мокроты по группам (0-3) в зависимости от интенсивности маркирующей активность фермента окраски продукта, образующегося в цитоплазме при взаимодействии фермента с субстратом исходно и после пробы ИГХВ (а - активность кислой фосфатазы; б - активность щелочной фосфатазы; в - активность аденозинтрифосфатазы).

Значимость различий: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$

Предположительно, отрицательная активность в нейтрофилах ЩФ и АТФазы могла быть вызвана временным опустошением запаса гидролаз в клетках на фоне усиленной дегрануляции, приводящей к эпителиальной дисфункции, о чем свидетельствовало снижение количества бронхиального эпителия после пробы, и сопровождающейся просветлением цитоплазмы нейтрофилов, освобождённой от гранул. На то, что в условиях холод-индуцированного стресса в дыхательных путях пациентов наряду с секрецией нейтрофилами лизосомных ферментов активировался и синтез нейтрофильных фосфатаз, указывали установленные показатели СЦИ, составившие исходно и после пробы ИГХВ для КФ – $1,11 \pm 0,06$ и $1,42 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), для ЩФ – $1,68 \pm 0,09$ и $1,69 \pm 0,06$, для АТФазы – $1,22 \pm 0,06$ и $1,28 \pm 0,09$, соответственно.

Заключение. Отсутствие очевидной реакции бронхов больных БА на холодовой стимул не исключает стимулированного холод-индуцированным оксидативным стрессом повышения активности синтезируемых и секретируемых бронхиальными нейтрофилами фосфатаз, потенцирующих процессы трансфосфорилирования и деэнергизации клеток-мишеней бронхов при персистирующем воспалении в дыхательных путях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пупышев А.Б. Лизосомы человека: библиометрическая оценка актуальных направлений исследований // Бюллетень СО РАМН. 2006. Т. 119, №1. С. 106–116.
2. Федосеева Н.М., Перельман Ю.М. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып. 29. С.38-44.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: <http://www.ginasthma.com>.
4. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2002. Вып. 12. С.22-28.
5. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c45b256.10926397](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c45b256.10926397)

А.Б. Пирогов, канд. мед. наук; **А.Г. Приходько**, д-р мед. наук;

Е.Ю. Афанасьева; Ю.М. Перельман, д-р мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ОТВЕТ НА ГИПООСМОЛЯРНЫЙ И ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛЫ

Представлен подход в изучении клеточного воспаления с привлечением цитологического анализа мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на бронхопровокацию холодным воздухом и дистиллированной водой. При гиперреактивности дыхательных путей на гипоосмолярный и холодовой стимулы установлена с акцентом на активации нейтрофильного компонента бронхиальных гранулоцитов. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей связана с увеличением содержания нейтрофилов и сопутствующим уменьшением числа макрофагов в воспалительном паттерне бронхов. Повышение цитоза мокроты присуще положительной реакции дыхательных путей на гипоосмолярную пробу с невыраженной динамикой уровня эозинофилов бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовой стимул, гипоосмолярный стимул, мокрота, воспаление, статистические методы исследования.

A.B. Pirogov, A.G. Prikhodko, E.Yu. Afanaseva, J.M. Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

COMPARATIVE ASSESSMENT OF AIRWAY CELLULAR INFLAMMATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN RESPONSE TO HYPOSMOLAR AND COLD STIMULES

An approach is presented to the study of cellular inflammation using cytological analysis of sputum in patients with bronchial asthma with different types of airway reaction to bronchoprovocation with cold air and distilled water. When the airways are hyperresponsive to hypoosmolar and cold stimuli, it has been established the activation of the neutrophilic component of bronchial granulocytes. Cold airway hyperresponsiveness is associated with an increase in neutrophil content and a concomitant decrease in the number of macrophages in the inflammatory pattern of the bronchi. An increase in sputum cytosis is inherent in a positive airway response to a hypoosmolar test with an unexpressed dynamics of the level of bronchial eosinophils.

Key words: bronchial asthma, cold stimulus, hypoosmolar stimulus, sputum, inflammation, statistical research methods.

Общим молекулярно-генетическим механизмом осмотической и холодовой гиперреактивности дыхательных путей служит активация экспрессированных на эпителиальных и соединительнотканых клетках осмо- и термочувствительных TRP-рецепторов, стимулирующих секрецию провоспалительных цитокинов и активацию клеточных эффекторов воспаления [3,7,9]. Гетерогенность воспаления дыхательных путей обуславливает особенности клинического течения лёгкой бронхиальной астмы (БА) и контроля заболевания [1, 2, 8]. В данной связи актуален вопрос о структурных и функциональных отличиях клеточного воспаления бронхов при указанных видах гиперреактивности.

Цель работы – провести сравнительную оценку паттернов клеточного воспаления дыхательных путей у больных БА в ответ на гипоосмолярный и холодовой стимулы.

Материал и методы. В исследовании приняли участие больные персистирующей БА лёгкого и среднетяжёлого течения [6], обоего пола, в возрасте 40,0 (31,0; 46,0) лет. Уровень контроля над астмой, по данным вопросника Asthma Control Test (АСТ), составил в среднем 17 (12; 22) баллов. В первый день исследования всем больным проводили сбор образцов индуцированной мокроты, в два последующих дня выполняли стандартные бронхопровокационные пробы [4]: с гипоосмолярным стимулом - ультразвуковая ингаляция дистиллированной воды (ИДВ) - 1 группа (n=69); с холодовым стимулом - изокапническая гипервентиляция холодным (-20°C, 3 мин.) воздухом (ИГХВ) - 2 группа (n=178). После каждой пробы осуществляли сбор спонтанно продуцируемой мокроты.

Функцию дыхания до и после проведения проб изучали методом спирометрии на аппарате Easy on PC (nnd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ, %), объёма форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁, %), индекса ОФВ₁/ЖЕЛ (%). Цитологическое исследование мокроты осуществляли общепринятым методом световой микроскопии с подсчётом в мазках числа нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов и выражали в процентах; клеточный цитоз определяли по количеству клеток в 1мкл мокроты.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [5]. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличных от нормального, применяли парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me (Q1; Q3)$). Для всех величин принимали во внимание уровень статистической достоверности различий (p) менее 0,05.

Результаты. По результатам проб ИДВ и ИГХВ 1 группа исследуемых больных была разделена на подгруппы 1 и 2, II группа – на подгруппы 3 и 4. В 1 подгруппу (n=17) вошли пациенты с положительной, во 2 подгруппу (n=52) – с отрицательной реакцией дыхательных путей на гипосмолярный стимул ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -15,2 \pm 1,9$ и $-0,45 \pm 0,88\%$, соответственно, $p=0,0001$); в 3 подгруппу (n=69) вошли пациенты с положительной, в 4 подгруппу (n=109) – с отрицательной реакцией дыхательных путей на холодовой стимул ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -18,6 \pm 0,8$ и $1,0 \pm 1,1\%$, соответственно, $p=0,0001$). Исходные параметры функции внешнего дыхания и симптомы астмы при ответе на вопросы теста АСТ представлены в таблице.

Таблица – Основная клиничко-функциональная характеристика больных ($M \pm m$)

Параметр	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа	4 подгруппа
АСТ, баллы	16,2±1,52	16,2±1,15	16,8±0,64	18,9±0,51 $p=0,017$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	73,5±1,7	75,2±1,2	74,9±0,5	76,4±1,4 $p=0,002$
ОФВ ₁ , % долж.	95,7±3,6	96,1±2,4	91,4±1,5	95,0±1,0 $p=0,041$

Примечание: p - значимость различий между 3 и 4 подгруппами.

Цитологический анализ мокроты показал, что в ответ на обе бронхопровокации происходит увеличение цитоза (рис. 1).

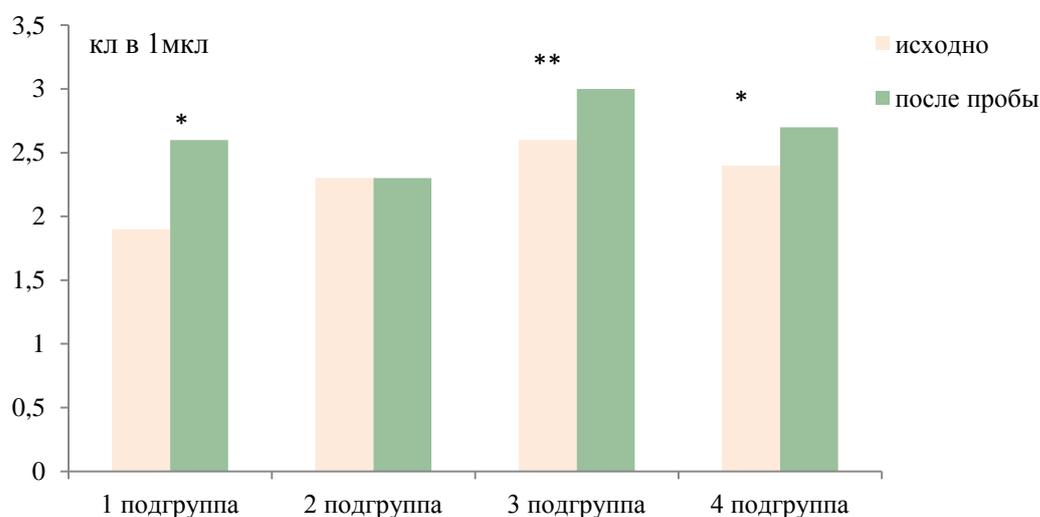


Рис. 1 Значения цитоза в мокроте исходно и после пробы ИДВ – 1, 2 подгруппы; ИГХВ – 3, 4 подгруппы (* - статистически значимое различие показателя после пробы по сравнению с исходным значением).

Количество нейтрофилов в мокроте у пациентов 1 и 2 подгрупп до и после пробы ингаляции дистиллированной воды достоверно не различалось и составили $47,7 \pm 4,1$ и $42,7 \pm 3,7\%$ ($p > 0,05$); $46,2 \pm 2,2$ и $43,5 \pm 2,2\%$ ($p > 0,05$), соответственно. Количество нейтрофилов в ответ на пробу ИГХВ увеличивалось в обеих группах, но более значительно – у пациентов с положительной реакцией дыхательных путей на ИГХВ: $39,0 \pm 2,1$ и $48,0 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$); $40,7 \pm 1,9$ и $45,1 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), в 3 и 4 подгруппах соответственно. В связи с этим в воспалительном паттерне бронхов больных 3 и 4 подгрупп наблюдалось снижение числа макрофагов: с $37,2 \pm 2,4$ до $30,1 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$) и с $38,5 \pm 1,8$ до

32,2±1,6% ($p<0,001$), соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что процентное содержание эозинофилов мокроты у больных с положительной реакцией дыхательных путей на пробу ИГХВ до и после пробы оставалось достаточно высоким (16,1±1,6 и 15,3±1,7%, $p>0,05$), тогда как у больных с отсутствием реакции дыхательных путей на холодовой стимул уровень эозинофилов после пробы ИГХВ достоверно возрастал с 12,3±1,1 до 15,2±1,3% ($p<0,05$). Похожую динамику мы наблюдали в ответ на пробу ИДВ: у больных с отрицательной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул число эозинофилов после пробы возросло с 7,6±1,7 до 10,4±2,0% ($p<0,01$), а у больных положительной реакцией дыхательных путей на пробу ИДВ оставалось неизменным (7,4±1,2 и 7,1±2,6%, $p>0,05$).

Заключение. Фактом интеграции воспалительной структуры бронхов больных бронхиальной астмой при гиперреактивности дыхательных путей на гипоосмолярный и холодовой стимулы является лабильность количественного состава клеточных эффекторов воспаления. Отмечая полиморфизм изменений клеточного воспаления под влиянием различных стимулов, следует сделать акцент на активации нейтрофильного компонента бронхиальных гранулоцитов. Так, холоддовая гиперреактивность дыхательных путей связана с увеличением содержания нейтрофилов и сопутствующим уменьшением числа макрофагов в воспалительном паттерне бронхов на фоне более низких, чем в группе сравнения, исходных параметров функции внешнего дыхания пациентов. Повышение цитоза мокроты присуще положительной реакции дыхательных путей на пробу ИДВ, динамика же уровня эозинофилов бронхов больных БА в ответ на непосредственное действие стимулов не выражена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
2. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В., Чжоу Сян Дун, Ли Ци. Изменения бокаловидного эпителия в ответ на холодовую бронхопровокацию у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.68. С.8-16. DOI: 10.12737/article_5b188b4bad3200.10559927
3. Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Ушакова Е.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Клеточное воспаление и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С. 21-31. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31
4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
5. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: <http://www.ginasthma.com>.
7. Li M.C., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128. № 3. P. 626–634.
8. Perelman J.M., Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Ushakova E.V., Kolosov V.P. Dynamics of blood and sputum eosinophils in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness during cold air provocation // European Respiratory Journal. 2019. Vol. 54 (suppl. 63): PA355. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA355
9. Yang J., Yu H.M., Zhou X.D., Kolosov V.P., Perelman J.M. Study on TRPV1-mediated mechanism for the hypersecretion of mucus in respiratory inflammation // Mol. Immunol. 2013. Vol. 53, №1-2. P.161-171.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c510d54.83584889](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c510d54.83584889)

©2020 **И.Н. Гориков**, канд. мед. наук; **И.А. Андриевская**, д-р биол. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНО-ГИСТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Изучена взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) в гомогенате плаценты и её гистометрических показателей у женщин при физиологической беременности и при беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации, приводящим к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: фактор некроза опухолей TNF- α , плацента, межворсинчатое пространство, синцитиотрофобласт, кровеносные сосуды хориона, цитомегаловирус.

I.N. Gorikov, I.A. Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

RELATIONSHIP OF IMMUNO-HISTOMETRIC INDICATORS OF THE PLACENTA IN EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

The relationship between the concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the placenta homogenate and its histometric parameters in women during physiological pregnancy and during pregnancy complicated by an exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation, leading to the development of chronic compensated placental insufficiency, was studied.

Key words: tumor necrosis factor TNF- α , placenta, intervillous space, syncytiotrophoblast, chorionic blood vessels, cytomegalovirus.

Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин во втором триместре беременности сопровождается антенатальным инфицированием плаценты, увеличением пула промежуточных незрелых ворсин, содержащих клетки Кашенко-Гофбауэра (плацентарные макрофаги) и очагов воспаления [2], а также содержания провоспалительных цитокинов [1]. Однако до настоящего времени не показана степень выраженности внутриорганного накопления в гомогенате органа TNF- α и его влияние на соотношение различных компонентов ворсинчатого хориона при обострении цитомегаловирусной инфекции.

Цель работы – установить взаимосвязь иммуно-гистометрических показателей плаценты при обострении цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Определялось содержание TNF- α в гомогенате 90 плацент и их гистометрические показатели от женщин с различным течением беременности. Ретроспективно выделялись 3 группы. Первую группу составили 30 плацент от серонегативных женщин с физиологической беременностью, вторую - 30 плацент от пациенток с обострением цитомегаловирусной инфекции, инициирующим развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ПН), а третью - 30 плацент от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции, приводящим к хронической субкомпенсированной ПН.

Обострение ЦМВИ диагностировалось по наличию в крови антител IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%) (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия, содержимого цервикального канала и ткани плодной части плаценты (НПО «ДНК-технология», Москва).

При постановке диагноза хронической компенсированной и субкомпенсированной ПН использовались общепринятые функциональные и морфологические методы [3, 4].

Для иммуноферментного исследования концентрации TNF- α в гомогенате плаценты, базальная поверхность последней отмывалась значительным количеством физиологического раствора. Из центральной и периферической зон плодовой части органа вырезались скальпелем участки ткани площадью 2-3 см² и толщиной около 1-2 мм. После помещения кусочков плаценты в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, проводилось их отмывание от форменных элементов крови, посредством их перемешивания в течение 15 минут на магнитной мешалке. С целью получения экстрактов, отмывые кусочки органа слегка подсушивались на фильтровальной бумаге и взвешивались. Затем они растирались пестиком в фарфоровой ступке и подвергались гомогенизации до получения однородной массы. К гомогенату добавляли физиологический раствор в объёме, равном массе ткани (на 1г - 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Полученная взвесь помещалась в пластиковые пробирки Falcon и замораживались при температуре -20⁰С в течение одних суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000 g (температура - +4⁰С). Полученная надосадочная часть жидкости разливалась мелкими аликвотами и хранилась при температуре -20⁰С до постановки иммуноферментного анализа.

Гистометрически в плаценте исследовалось соотношение её различных структур: 1) межворсинчатого пространства; 2) стромы ворсин; 3) синцитиотрофобласта; 4) кровеносных сосудов. Для стереометрии использовалась квадратная многоцелевая стереометрическая решетка (100-точечная), которая помещалась в окуляр микроскопа (увеличение 15x20). Частота выявления вышеуказанных показателей (в %) рассчитывалась на общее количество точек (500 в каждой плаценте).

У всех обследованных проведение серологического, молекулярно-генетического, иммуноферментного и морфометрического анализа осуществлялось в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. и правилами клинической практики в РФ, утвержденными приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0. При оценке достоверности различия значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Зависимость между показателями регистрировалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r).

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе в гомогенате плацент, полученных при родах в срок, концентрация TNF- α составляла $16,8 \pm 1,86$ пг/мл, удельный объём межворсинчатого пространства – $27,0 \pm 1,59\%$, стромы – $33,9 \pm 1,42\%$, синцитиотрофобласта – $25,3 \pm 1,25\%$ и кровеносных сосудов ворсин – $9,7 \pm 0,54\%$ (табл. 1).

При оценке иммуно-гистометрических связей обнаруживалась умеренная позитивная корреляция провоспалительного цитокина в гомогенате органа и кровеносного русла ворсин ($r = +0,54$; $p < 0,01$). Во второй группе, включавшую плаценты от женщин с обострением ЦМВИ, инициирующим развитие хронической компенсированной ПН в отличие от первой регистрировалось увеличение TNF- α в гомогенате органа до $60,2 \pm 3,47$ пг/мл ($p < 0,001$). Гистометрически в плаценте не отмечалось изменения доли интервиллезного пространства ($p > 0,05$), стромы ($p > 0,05$) и кровеносного русла ($p > 0,05$). Однако снижалось количество синцитиотрофобласта до $19,6 \pm 1,48\%$, ($p < 0,05$). Между провоспалительным цитокином в гомогенате органа, интервиллезным пространством и синцитиотрофобластом выявлялась слабая корреляционная связь ($r = -0,46$; $p < 0,01$ и $r = -0,47$; $p < 0,01$, соответственно). Это указывало на ингибирующее влияние биологического маркера локального воспаления на размеры межворсинчатого пространства и структурно-функциональное состояние синцития. В то же время регистрировалась слабая прямая связь уровня TNF- α в гомогенате органа и кровеносных сосудов, объясняющая стимулирующую роль цитокина в процессе роста и дифференцировки кровеносного русла ворсин ($r = +0,46$; $p < 0,05$).

Таблица 1 Изменение удельного объема межворсинчатого пространства (МВП), стромы (СТ), синцитиотрофобласта (СТБ) и кровеносных сосудов ворсин хориона у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, в исследуемых группах ($M \pm m$).

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
МВП, %	27,0±1,59	26,9±1,57 $p_1 > 0,05$	30,1±1,52 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
СТ, %	33,9±1,42	31,4±1,84 $p_1 > 0,05$	33,8±1,50 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
СТБ, %	25,3±1,25	19,6±1,48 $p_1 < 0,05$	15,0±1,36 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Кровеносные сосуды, %	9,7±0,54	10,9±0,85 $p_1 > 0,05$	8,17±0,72 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различия по сравнению с первой группой; p_2 – уровень статистической значимости различия по сравнению со второй группой.

В плацентах третьей группы по сравнению со второй определялась более высокая концентрация TNF- α в гомогенате плаценты (79,2±7,48 пг/мл), падение удельного объема синцитиотрофобласта до 15,0±1,36% ($p < 0,05$) и кровеносных сосудов ворсин до 8,17±0,72% ($p < 0,05$). В то же время не выявлялись значимые различия показателей межворсинчатого пространства ($p > 0,05$) и стромы ворсин хориона ($p > 0,05$). При этом документировались отрицательные связи между содержанием TNF- α в гомогенате органа, синцитием ($r = -0,62$; $p < 0,001$) и кровеносным руслом ($r = -0,41$; $p < 0,05$), указывающие на первостепенную роль цитокина в подавление процессов роста и дифференцировки вышеуказанных морфологических структур. Обнаруживалось стимулирующее влияние провоспалительного цитокина на развитие стромы в ворсинах хориона ($r = +0,40$; $p < 0,05$) при формировании хронической субкомпенсированной ПН.

Таким образом, при обострении у женщин ЦМВИ во втором триместре гестации накопление в гомогенате провизорного органа TNF- α и изменение его корреляционных связей с ворсинчатым хорионом, играют важную роль в патогенезе хронической ПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко О.П. Иммуно-гормональные закономерности формирования плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции: Автореф. дисс. канд мед. наук., Иркутск, 2015. 25 с.
2. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43-47.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с.
4. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т.9 (2). С.5-11.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c5b6059.88807373](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c5b6059.88807373)

© 2020 **И.Н. Гориков**, канд. мед. наук; **И.А. Андриевская**, д-р биол. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНО-ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

С целью оценки участия иммуноглобулина G (IgG) в изменении регуляции кровотока в маточных артериях проведен анализ зависимости между содержанием сывороточного IgG и систоло-диастолическим отношением в правой и левой маточных артериях у женщин с физиологическим течением беременности и с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации, приводящем к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: иммуноглобулин G, систоло-диастолическое отношение, маточная артерия, цитомегаловирус, беременность.

I.N. Gorikov, I.A. Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

RELATIONSHIP OF IMMUNO-DOPPLEROMETRIC INDICATORS IN WOMEN WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

In order to assess the participation of immunoglobulin G (IgG) in changes in the regulation of blood flow in the uterine arteries, an analysis of the relationship between the serum IgG content and the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries was carried out in women with the physiological course of pregnancy and with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation, leading to the development of chronic compensated placental insufficiency.

Key words: immunoglobulin G, systolic-diastolic ratio, uterine artery, cytomegalovirus, pregnancy.

Инфекционные заболевания у беременных часто сопровождаются нарушением В-клеточного иммунитета, приводящим к увеличению в сыворотке крови неспецифического иммуноглобулина G (IgG) [2], который снижает риск развития претромботического состояния [11]. При вирусных инфекциях IgG участвует в активации комплемента и формировании иммунных комплексов, которые адсорбируются на поверхности эндотелия [5] и могут изменять сосудистое сопротивление кровеносных сосудов. Несмотря на известную роль иммуноглобулинов в регуляции кровотока до настоящего времени не показана зависимость изменения концентрации IgG и СДО в маточных артериях при обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), приводящем к развитию хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести.

Цель работы – изучить взаимосвязь иммуно-доплерометрических показателей при формировании плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Изучалась концентрация в сыворотке крови IgG и СДО в правой (ПМА) и левой (ЛМА) маточных артериях у 90 женщин на 21-24 неделях гестации с различным течением беременности. Ретроспективно было выделено три группы. В первую группу вошли 30 серонегативных женщин с физиологической беременностью, во вторую группу - 30 пациенток с обострением ЦМВИ, приводящим к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности и в третью группу – 30 женщин с обострением ЦМВИ, инициирующим формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Критерии включения

1. Возраст женщин 18-30 лет.
2. Беременные, не имеющие в анамнезе генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин угрозы невынашивания.
3. Обострение ЦМВИ у женщин на 21-24 неделях беременности, приводящее к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности.
4. Обострение ЦМВИ у женщин на 21-24 неделях беременности, приводящее к развитию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.
5. Беременные, не имеющие маркеров острой респираторной вирусной инфекции, инфекций, передающихся половым путем, врожденных пороков развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем.
6. Получение у пациенток письменного согласия на проведение исследований.

Критерии исключения

1. Первичная цитомегаловирусная инфекция и вирус простого герпеса 1,2 типов.
2. Возраст пациенток менее 18 и более 30 лет, с одноплодной, многоплодной или индуцированной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.
3. Женщины с генетическими, эндокринными, аутоиммунными и анатомическими маркерами угрозы невынашивания.
4. Пациентки с обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, инициирующим формирование хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности.
5. Обнаружение у женщин во втором триместре гестации острой респираторной вирусной инфекции, инфекционного гепатита, сифилиса и ВИЧ-инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндокринных и иммуноассоциированных заболеваний с нарушением функции органов и систем.
6. Наличие у женщин рубца на матке, врожденной патологии матки, плаценты, пуповины и плода.
7. Беременные, у которых не было получено согласие на проведение исследований.

Диагностика хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности осуществлялась с помощью доплерометрического и эхографического исследования фетоплацентарного комплекса, а также морфологического анализа рожденной в срок плаценты [3, 6].

При изучении концентрации в сыворотке крови иммуноглобулина класса G (IgG) (г/л) использовали стандартные наборы реагентов “IgG общий-ИФА-БЕСТ” (ЗАО “Вектор-Бест”, г.Новосибирск).

Обнаружение цитомегаловирусной инфекции у беременных проводилось с помощью выявления у них типоспецифических антител класса M (IgM) к цитомегаловирусу, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, ДНК возбудителя в крови, моче, буккальном эпителии и эпителиоцитах цервикального канала.

У всех обследованных женщин было получено согласие на проведение иммунологического и доплерометрического анализа. Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” (2013), а также правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г. №266. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

Статистическая значимость различий в сравниваемых группах выявлялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. В исследуемых группах определялась зависимость между показателями с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в первой группе концентрация IgG в сыворотке крови составляла $13,6 \pm 0,22$ мг/л, СДО в ПМА - $2,04 \pm 0,05$ отн. ед. и СДО в ЛМА - $1,97 \pm 0,05$ отн. ед. (табл. 1). Между уровнем IgG и сосудистым сопротивлением в ПМА регистрировалась умеренная обратная корреляционная связь ($r = -0,58$; $p < 0,01$), которая отражала иммунопротективную функцию иммуноглобулина, блокирующего проникновение в клетки токсинов и вирусов, а также обеспечивающего поддержание оптимального состояния эндотелиальной выстилки кровеносного сосуда [4]. В то же время, не обнаруживалась корреляция маркера неспецифического гуморального иммунитета и СДО в ЛМА (табл. 2).

Таблица 1 Содержание IgG в сыворотке крови и СДО в правой (ПМА) и левой (ЛМА) маточных артериях во втором триместре беременности у женщин в исследуемых группах ($M \pm m$).

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
IgG, мг/л	$13,6 \pm 0,22$	$16,3 \pm 0,59$ $p_1 < 0,001$	$18,6 \pm 0,62$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
СДО ПМА, отн. ед.	$2,04 \pm 0,05$	$2,81 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$	$3,29 \pm 0,15$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
СДО ЛМА, отн. ед.	$1,97 \pm 0,05$	$2,74 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$3,13 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различия по сравнению с первой группой; p_2 – уровень статистической значимости различия по сравнению со второй группой.

У женщин второй группы по сравнению с первой возрастало содержание IgG до $16,3 \pm 0,59$ мг/л ($p_1 < 0,001$), величины СДО в ПМА – до $2,81 \pm 0,11$ отн. ед. ($p_1 < 0,001$) и СДО в ЛМА – до $2,74 \pm 0,10$ отн. ед. ($p_1 < 0,001$). При подъёме IgG, ассоциированном с ростом сосудистого сопротивления в ПМА и ЛМА, напротив, обнаруживалась положительная связь ($r = +0,54$; $p < 0,01$ и $r = +0,41$; $p < 0,05$), обозначающая участие иммунного фактора в повышении тонуса кровеносных сосудов.

Таблица 2 Взаимосвязь содержания IgG в сыворотке крови и СДО в правой (ПМА) и левой (ЛМА) маточных артериях во втором триместре беременности у женщин в исследуемых группах (r).

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
СДО ПМА, отн. ед.	$-0,58$; $p < 0,01$	$+0,54$; $p < 0,01$	$+0,45$; $p < 0,05$
СДО ЛМА, отн. ед.	$-0,20$; $p > 0,05$	$+0,41$; $p < 0,05$	$-0,13$; $p > 0,05$

В третьей группе в сопоставлении со второй регистрировалось повышение концентрации IgG в 1,14 раза ($p_2 < 0,05$), СДО в ПМА – в 1,17 раза ($p_2 < 0,05$) и СДО в ЛМА – в 1,14 раза ($p_2 < 0,05$). При этом выявлялась слабая корреляция уровня иммуноглобулина и СДО в ПМА ($r = +0,45$; $p < 0,05$), подтверждающая важное значение увеличения IgG в сыворотке крови у пациенток с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации в развитии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Известно, что в регуляции содержания IgG и других иммуноглобулинов в плазме крови, а также в их трансмембранном транспорте участвуют эндотелиоциты, экспрессирующие рецептор FcRn [9]. Захват иммуноглобулинов эндотелиоцитами осуществляется с помощью пиноцитоза, а в гранулах лизосом отмечается деградация иммуноглобулинов, находящихся в несвязанной форме [4]. Повышение уровня иммуноглобулинов сопровождается насыщением рецептора FcRn и более выраженным катаболизмом антител и аутоантител [10].

После адсорбции IgG на поверхности эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов, обусловленной наличием ковалентных связей, отмечается их проникновение в эндотелиоциты и модификация фенотипа эндотелиальных клеток, а также угнетение прокоагулянтной активности [7]. Повышение концентрации IgG приводит к стимуляции компенсаторно-приспособительных процессов в ворсинчатом хорионе плаценты посредством его участия в нейтрализации цитодеструктивных свойств вирусов, в стимуляции процесса агглютинации и преципитации возбудителей инфекции, в инактивации токсинов, участвует в активации макрофагальных клеточных элементов и фагоцитоза [1].

Таким образом, у женщин с физиологическим течением беременности IgG оказывает ангиопротективное влияние на стенку правой маточной артерии. При развитии хронической плацентарной недостаточности у пациенток с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации увеличение содержания IgG инициирует повышение сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях, в то же время при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности - только в правой маточной артерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. Москва: Триада-Х, 2004. 144 с.
2. Макаров О.В., Озолия Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре // Росс. вестник акушера-гинеколога. 2008. Т.8, №6. С.28-32.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с.
4. Сельков С.А., Соколов Д.И., Черепанов С.В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения // Медицинская иммунология. 2013. Т.15, №1. С.5-12.
5. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный мед. журнал. 2008. №1. С.54-56.
6. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т.9, №2. С.5-11.
7. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии / С.В. Чепанов и др. // Акуш. и гин. 2016. №5. С.82-88.
8. Devaraj S., Davis B., Simon S.I. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fc- receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. Vol. 291 (3). P.1170-1176.
9. Goebel N.A., Babbey C.M. Neonatal Fc Receptor mediates internalization of Fc in Transfectad Human endothelial cells // Mol. Biol Cell. 2008. Vol.19 (12). P.5490-5505.
10. Radulescu L., Antohe F. Neonatal Fc receptors discriminates and monitors the pathway of native and modified immunoglobulin G in placental endothelial cells // Hum. Immunol. 2004. Vol. 65 (6). P.578-585.
11. Xu C., Poirier B. Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins: possible mechanism of action in vascular diseases // Am. J. Pathol. 1998. Vol. 153 (4). P.1257-1266.

DOI: 10.12737/conferencearticle_5fe01d9c664388.47461710

©2020 И.А. Андриевская¹, д-р биол. наук; А.П. Милованов², д-р мед. наук;

И.Н. Гориков¹, канд. мед. наук; И.В. Довжикова¹, д-р биол. наук; Н.А. Ишутина¹, д-р биол. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

²Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И КРОВОТОКА В АРТЕРИИ ПУПОВИНЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ МОНО- И МИКСТ-ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

С целью определения роли цитокина в регуляции кровоснабжения плаценты изучена взаимосвязь содержания интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови с показателями кровотока в пуповинной артерии у здоровых беременных женщин и при беременности, осложненной обострением моно- и микст-цитомегаловирусной инфекции во втором триместре.

Ключевые слова: интерлейкин-6, артерия пуповины, систоло-диастолическое отношение, обострение цитомегаловирусной инфекции, беременность.

I.A. Andrievskaya¹, A.P. Milovanov², I.N. Gorikov¹, I.V. Dovzhikova¹, N.A. Ishutina¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

²Scientific Research Institute of Human Morphology, Moscow

RELATIONSHIP OF INTERLEUKIN-6 AND BLOOD FLOW IN THE UMBILICAL ARTERY DURING EXACERBATION OF MONO- AND MIXT-CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

In order to determine the role of a cytokine in the regulation of blood supply to the placenta, the relationship between interleukin-6 (IL-6) in serum and blood flow in the umbilical artery in healthy pregnant women and during pregnancy complicated by exacerbation of mono- and mixed cytomegalovirus infection in the second trimester was studied.

Key words: interleukin-6, umbilical artery, systolic-diastolic ratio, exacerbation of cytomegalovirus infection, pregnancy.

В механизме регуляции пуповинного кровотока важная роль отводится иммунным факторам [3]. Интерлейкин-6 (IL-6) синтезируется активированными моноцитами, макрофагами, фибробластами и эпителиоцитами, а также эндотелиальными клетками кровеносных сосудов [2, 4, 9]. Длительная персистенция возбудителей сопровождается подъёмом в сыворотке крови уровня IL-6 [8], рост концентрации которого у беременных с инфекционными заболеваниями часто ассоциируется с риском развития хориоамнионита [10].

Цель работы – оценить взаимосвязь IL-6 и кровотока в артерии пуповины у женщин с обострением моно- и микст-цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Изучалось содержание в сыворотке крови IL-6 и кровотока в артерии пуповины и их корреляционная связь во втором триместре гестации у 145 женщин с беременностью, неосложненной и осложненной моно- и микст-цитомегаловирусной инфекцией. Первую группу составили 30 серонегативных по цитомегалии женщин с физиологической беременностью. Вторая группа была представлена 30 женщинами с латентной ЦМВИ. Третья группа состояла из 30 женщин с латентной герпесвирусной инфекцией (ГВИ). В четвертую группу вошли 30 пациенток с обострением моно-цитомегаловирусной инфекции. Пятая группа была представлена 25 женщинами с обострением микст-цитомегаловирусной инфекции (сочетание ЦМВИ и ГВИ).

Критерии включения

1. Женщины 18-30 летнего возраста с серонегативной по цитомегаловирусной инфекции беременностью и стойкой ремиссией хронической ГВИ на 21-24 неделях гестации.

2. Пациентки с латентным течением ЦМВИ и латентной ЦМВИ и ГВИ на 21-24 неделях гестации.
3. Отсутствие в анамнезе у пациенток генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин невынашивания беременности.
4. Обострение моно-ЦМВИ на 21-24 неделях гестации.
5. Обострение микст- ЦМВИ, ассоциированной с обострением ГВИ у женщин на 21-24 неделях беременности.
6. Отсутствие у беременных острой респираторной вирусной инфекции, инфекций, передающихся половым путем, врожденных пороков развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем.
7. Письменное согласие пациентки на проведение серологического и функционального исследования.

Критерии исключения

1. Больные с первичной ЦМВИ и ГВИ (ВПГ-1 и 2 типа).
2. Возраст пациенток менее 18 и более 30 лет, с одноплодной или многоплодной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ и сочетанием ЦМВИ и ГВИ во втором триместре гестации.
3. Генетические, эндокринные, аутоиммунные и анатомические причины угрозы невынашивания беременности.
4. Обострение ЦМВИ и ГВИ, которое сопровождалось клинико-ультразвуковыми признаками угрозы невынашивания.
5. Наличие у беременных симптомов острой респираторной вирусной инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндокринных и иммуноассоциированных заболеваний.
6. Рубец на матке и аномалии её развития, а также врожденная патология пуповины, плаценты и плода.
7. Отсутствие согласия беременных на проведение исследований.

У женщин во втором триместре гестации в сыворотке крови определялось содержание интерлейкина-6 (IL-6) (“Цитокин”, Санкт-Петербург, Россия). Проводилось исследование сосудистого сопротивления (систолю-диастолического отношения, СДО) в пуповинной артерии с помощью датчика 5 МГц на аппарате “АЛОКА SSD -1700” (Япония).

Верификация обострения ЦМВИ и ГВИ осуществлялась посредством выявления антител IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ), антител IgM к ВПГ-1,2 типа или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG к ЦМВ и антител IgG к ВПГ-1,2 типа в парных сыворотках крови в динамике через 10-12 дней, индекса авидности более 65%, а также выделения ДНК ЦМВ и ДНК ВПГ-1,2 методом полимеразной цепной реакции в крови, моче, соскобе буккального эпителия и слизистой шейки матки.

При определении антител IgM и IgG к ЦМВ, антител IgM и IgG к ВПГ-1,2 типов использовались наборы реагентов ЗАО “Вектор-Бест”, (п. Кольцово, Новосибирская обл), а индекса авидности антител IgG к ЦМВ и антител IgG к ВПГ-1,2 типов - реагенты “ВектоЦМВ - IgG - авидность” и “ВектоВПГ-1,2- IgG - авидность”, (п. Кольцово, Новосибирская обл.).

Во всех случаях исключалось влияние заболеваний, передающихся половым путем и вирусов респираторной группы посредством определения антител IgM и IgG к Chlamidia trachomatis и микоплазмам (иммуноферментный анализ), а также антител к вирусу гриппа А (H3N2), А(H1N1) pdm, гриппа В, парагриппа 1-3 типов, к аденовирусу и респираторно-синцитиальному вирусу (реакция торможения гемагглютинации и связывания комплемента).

Оценка достоверности различия между показателями осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0. с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Различия были достоверными при $p < 0,05$. Во всех случаях выявлялась сила и направленность связей между параметрами с использованием корреляционного анализа по Спирмену (r).

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе в сыворотке крови ИЛ-6 составлял $2,42 \pm 0,21$ пг/мл, а СДО в артерии пуповины - $3,39 \pm 0,07$ отн. ед. Между этими иммуно-доплерометрическими показателями выявлялась слабая прямая связь ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$) (табл. 1). У пациенток второй и третьей групп по сравнению с первой не отмечалось статистически значимого изменения ИЛ-6 ($2,70 \pm 0,18$ пг/мл, $p_1 > 0,05$ и $2,74 \pm 0,19$ пг/мл, $p_1 > 0,05$), а также величины СДО в пуповинной артерии ($3,42 \pm 0,09$ отн. ед., $p_1 > 0,05$ и $3,45 \pm 0,10$ отн. ед., $p_1 > 0,05$). При этом возрастала сила положительной корреляционной связи между цитокином и сосудистым сопротивлением в артерии пупочного канатика до $r_s = +0,52$; $p < 0,01$ и $r_s = +0,57$; $p < 0,01$, соответственно). Это отражало стимулирующее влияние латентной моно-микст-ЦМВИ инфекции на эндотелиальную выстилку и тонус гладкомышечных клеточных элементов пуповинной артерии.

Таблица 1 Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови и СДО в артерии пуповины (АП) во втором триместре беременности у женщин в исследуемых группах ($M \pm m$).

Показатели	Исследуемые группы				
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая	Пятая
ИЛ-6, пг/мл	$2,42 \pm 0,21$	$2,70 \pm 0,18$ $p_1 > 0,05$	$2,74 \pm 0,19$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$5,58 \pm 0,39$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$7,61 \pm 0,57$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
СДО АП, отн. ед.	$3,39 \pm 0,07$	$3,42 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$	$3,45 \pm 0,10$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$3,81 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$4,42 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$

Примечание: уровни статистической значимости различия: p_1 – по сравнению с 1-й группой; p_2 – уровень по сравнению со 2-й группой; p_3 – по сравнению с 3-й группой; p_4 – по сравнению с 4-й группой.

В четвертной и пятой группах в сопоставлении с третьей наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-6 до $5,58 \pm 0,39$ пг/мл ($p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$) и $7,61 \pm 0,57$ пг/мл ($p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$), а также СДО в пуповинной артерии до $3,81 \pm 0,12$ отн. ед. ($p_3 < 0,001$ и $p_4 < 0,001$) и $4,42 \pm 0,12$ ($p_3 < 0,001$ и $p_4 < 0,01$). У женщин четвертой и пятой групп при обострении моно-ЦМВИ и сочетании ЦМВИ и ГВИ в отличие от пациенток третьей группы диагностировалось увеличение силы позитивной связи между концентрацией ИЛ-6 и систоло-диастолическим отношением до $r = +0,71$ ($p < 0,001$) и до $r = +0,78$ ($p < 0,001$). Можно заключить, что обострение моно- и микст-ЦМВИ сопровождается выраженным вазопрессорным эффектом, который создаёт структурно-функциональную базу для повышения сосудистого сопротивления в артерии пуповины и формирования хронической плацентарной недостаточности.

Показано, что ИЛ-6 повышает функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, инициирует процессы гемопоэза, выработки белков острой фазы, факторов свёртывающей системы крови [7]. Цитомегаловирусная инфекция сопровождается стимуляцией в клетках эндотелия кровеносных сосудов синтеза ИЛ-6, выработка которого возрастает в эндотелиоцитах, активированных при развитии гипоксии, нарушениях гемодинамики, воздействии бактериальных эндотоксинов, ИЛ-1, ИЛ-4 и TNF- α . Ишемия и деструктивные изменения эндотелиальных клеток инициируют продукцию эндотелина-1 и эндотелина-2, относящихся к стимуляторам выработки ИЛ-6 [6]. Повышение содержания ИЛ-6 сопровождается активацией Т- и В-лимфоцитов, участвующих в стимуляции аутоиммунных реакций [10] и воспаления стенки кровеносных сосудов [11].

Таким образом, в патогенезе нарушения кровотока в артерии пуповины важная роль отводится IL-6, усиливающего прямое цитодеструктивное влияние возбудителя при внутриутробном инфицировании, посредством запуска иммуноассоциированных механизмов повреждения с проникновением циркулирующих иммунных комплексов в эндотелий и стенку артериального сосуда [5], а также развития воспаления (фуникулита и хориоамнионита) [1], инициирующих вазоконстрикцию и повышение сосудистого сопротивления.

Вывод. Обострение моно- и микст-ЦМВИ сопровождается установлением сильной положительной корреляционной связи между IL-6 и СДО в артерии пуповины, что объясняет его важную роль как биологического маркера системной воспалительной реакции у беременных в патогенезе хронической плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43-47.
2. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (Обзор литературы) // Акуш. и гин. 2012. №1. С.23-27.
3. Милованов А.П. Функциональная морфология и механизмы регуляции плацентарно-плодного кровообращения // Вестник Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. 1999. №2. С.50-55.
4. Цитокины и противовирусный иммунитет / Н.В. Рязанцев и др. // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.34-44.
5. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный мед. журнал. 2008. №1. С.54-56.
6. Фрейдлин И.С. Иммунофизиология эндотелиальных клеток // Физиология человека. 2006. Т.32, №3. С.124-135.
7. Pro inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening / A. Dubick, E. Fransson, E. Centini et al. // J. Reprod. Immunol. 2010. V.84. P.176-185.
8. Fortunato S.J., Menon R., Swan K.F., Lombardi S.J. Interleukin-10 inhibition interleukin-6 in human amniochorionic membrane: transcriptional regulation // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1996. V.175, №4., Pt. 1. P.1057-1065.
9. Hatzidaki E., Gourgiotis D., Manoura A. Interleukin -6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2005. V.84, №7. P.632-638.
10. Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // Cytokine Growth Factor Rev. 2002. V.13. P.357-368.
11. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6 / W. Vanden Berghe, L. Vermeulen, G. De Wilde et al. // Biochemical Pharmacol. 2000. V.60. P.1185-1189.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c751eb4.43119205](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c751eb4.43119205)

О.А. Абулдинова; В.В. Войцеховский, д-р мед. наук; **О.Б. Приходько**, д-р мед. наук;

Н.Д. Гоборов, канд. мед. наук

ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия МЗ РФ, Благовещенск

ОЦЕНКА КОНТУРНОГО АНАЛИЗА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

В научной статье изложены результаты оценки контурного анализа фотоплетизмограммы у лиц, находящихся на лечении в пульмонологическом отделении ГАУЗ АО Амурской областной клинической больницы с диагнозом: Внебольничная пневмония средней степени тяжести, фаза разгара.

Ключевые слова: фотоплетизмограмма, индекс жёсткости сосудистой стенки, эластичность артериальной стенки, индекс стресса.

O.A. Abuldinova, V.V. Voytsekhovskiy, O.B. Prikhodko, N.D. Goborov

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

EVALUATION OF CONTOUR ANALYSIS OF PHOTOPLETHYSMOGRAM IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

The scientific article presents the results of evaluation of contour analysis of photoplethysmogram in patients treated in the pulmonology Department of the Amur regional clinical hospital with a diagnosis of: Community-acquired pneumonia of moderate severity, the peak phase.

Key words: photoplethysmogram, vascular wall rigidity index, arterial wall elasticity, stress index.

Введение. В основе патогенеза многих заболеваний внутренних органов лежит нарушение процессов микроциркуляции [1]. Поэтому оценка состояния сосудистого русла, включая особенности капиллярного кровотока, позволяет выявить на ранних стадиях различные патологические изменения, а также контролировать динамику изменений на фоне проводимого лечения пациента. Оптимальной методикой скрининговой сосудистой диагностики является фотоплетизмография. Это простой, неинвазивный, безболезненный и надежный экспресс-метод, основанный на определении объема крови в микрососудистом русле [2].

Метод фотоплетизмографии представляет собой регистрацию оптической плотности ткани. Исследуемый участок просвечивается инфракрасным светом, который затем попадает на фотопреобразователь. Длина волны излучаемого света подобрана таким образом, чтобы он поглощался эритроцитами в артериальном русле. Поэтому его интенсивность зависит от количества крови в исследуемой ткани. Регистрируемый сигнал называется фотоплетизмограммой, которая оценивается по определенным параметрам.

При оценке фотоплетизмограммы можно определить сужение артерий, в том числе ишемию сосудов конечностей. Свойства волн при измерении на правой и левой конечности должны быть одинаковы, а при поражении одной из них возникает несимметричность. Для оценки сосудистых рефлексов с помощью этого метода применяются различные функциональные пробы (например, компрессионный и декомпрессионный тест с определением давления в плечевой артерии позволяет изучить состояние венозного кровотока, медикаментозная проба с нитроглицерином — оценить толерантность к нитратам и т. д.) [3].

При проведении контроля на фоне проводимой терапии фотоплетизмография помогает подбирать оптимальную дозу фактора воздействия и предупредить негативные реакции, связанные с его передозировкой.

В целом, фотоплетизмография является надежным скрининговым инструментом для диагностики заболеваний различных органов и систем на ранних этапах их развития [4].

Цель исследования: оценить показатели контурного анализа фотоплетизмограммы у пациентов с внебольничной пневмонией средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 34 пациента, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГАУЗ АО АОКБ в период с ноября 2019 года по февраль 2020 года с диагнозом Внебольничная пневмония средней степени тяжести, фаза разгара. Возраст пациентов - от 20 до 50 лет.

Для анализа состояния сосудистой системы производилась запись фотоплетизмограммы с использованием диагностического комплекса «АнгиоСкан-01 М». Обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения «АнгиоСкан Профессиональный 3.30.07».

При проведении фотоплетизмографии программа определяла средние значения частоты пульса (уд/мин), индекса жёсткости артериальной стенки (%), возраста сосудистой стенки (лет), индекса стресса, насыщения кислородом артериальной крови (%), тип пульсовой волны.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди обследованных было 8 (24%) женщин и 26 (76%) мужчин. Возраст обследованных составил от 20 до 50 лет, средний возраст – $36,9 \pm 8,7$.

Из исследования были исключены лица с хроническими заболеваниями внутренних органов и имеющие привычные интоксикации (курильщики). На момент исследования систолическое артериальное давление у обследуемых было в пределах 110-130 мм рт. ст., диастолическое – 60-80 мм рт. ст. Лица с артериальной гипертензией также были исключены из исследования.

В ходе проведения контурного анализа фотоплетизмограммы выявлены следующие показатели. Частота пульса у 79% обследованных (27 человек) находилась в пределах нормы, у 12 % (4 человек) выявлена брадикардия и у 9% (3 человека) – тахикардия.

Индекс жёсткости артериальной стенки у 2 (6%) обследуемых был меньше средних нормальных величин, соответствующих возрасту, что свидетельствует о хорошем состоянии артериальной стенки. У 22 (65 %) индекс жёсткости соответствовал нормальному для возраста значению, что говорит о сохранённой эластичности артериальной стенки. 10 (29%) обследуемых имели индекс жёсткости, превышающий нормальное для возраста значение, что может свидетельствовать о начале структурных изменений артериальной стенки. Данным лицам необходимо провести более детальное обследование состояния сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

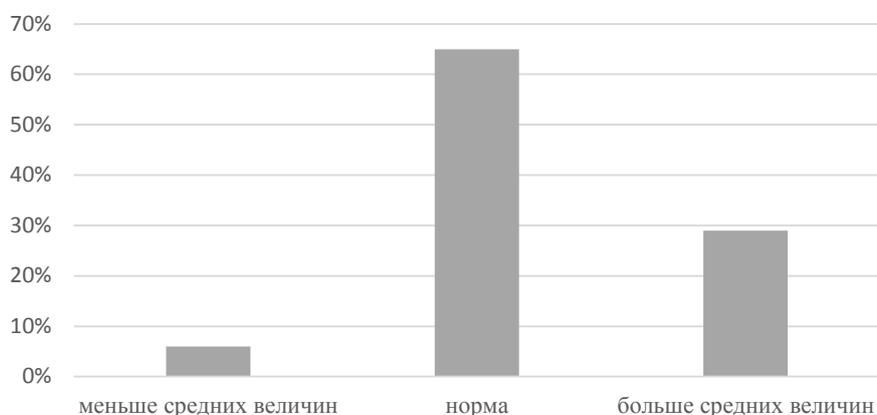


Рис. 1 Изменение индекса жёсткости артериальной стенки.

У подавляющего большинства обследованных (20 человек – 59%) тип пульсовой кривой - А, который характерен для лиц старше 60 лет и выявление данного типа у пациентов более молодого возраста свидетельствует о повышении жёсткости крупных сосудов и может служить одним из симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы (рис. 2) и являться предиктором неблагоприятного исхода заболеваний бронхолёгочной системы. У 9 (26%) обследованных выявлен тип пульсовой кривой С, что свидетельствует о сохранённой эластичности артериальной стенки и является характерным для людей в возрасте от 18 до 35 лет. У 5 (15%) пациентов тип пульсовой кривой В, что говорит о начале структурных изменений в артериальной стенке.

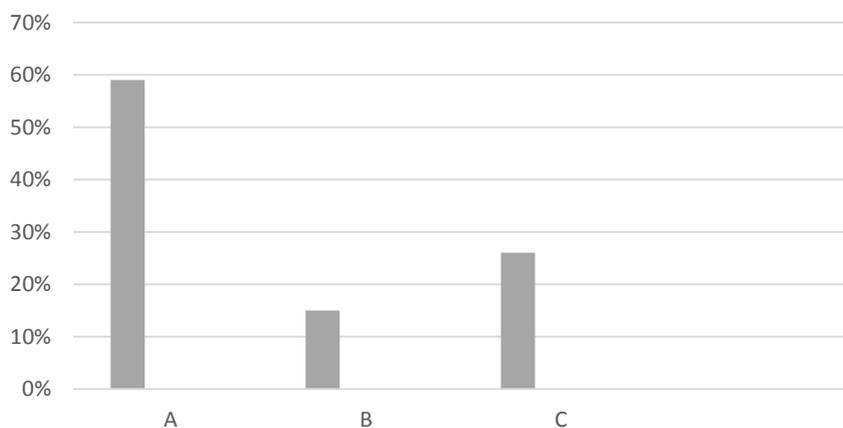


Рис. 2 Распределение типов кривых пульсовой волны.

При оценке индекса стресса выявлены следующие данные: 10 (30%) обследованных имеет уровень стресса ниже типичных нормальных значений, что свидетельствует о хорошей физической подготовке. У 13 (38%) лиц уровень стресса соответствует нормальным значениям и у 11 (32%) уровень стресса повышен, что говорит о наличии эмоционального стресса на момент исследования или физической усталости (рис. 3).

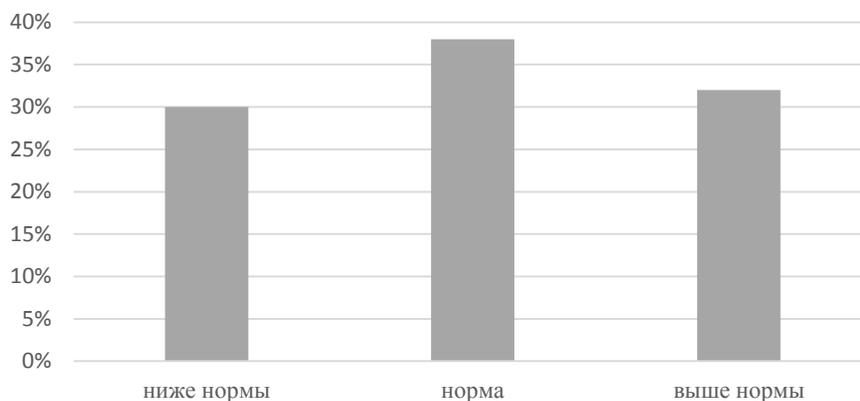


Рис. 3 Изменение индекса стресса.

Согласно проведённому исследованию, у половины пациентов (17 человек – 50 %) выявлено снижение степени насыщения кислородом артериальной крови, что свидетельствует о наличии дыхательной недостаточности при отсутствии клинически выраженных проявлений.

Таким образом, проведение контурного анализа фотоплетизмограммы у лиц с установленным диагнозом «Внебольничная пневмония» является оптимальным методом прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания. При этом особое внимание необходимо уделять индексу жёсткости артериальной стенки и типу пульсовой кривой как главным предикторам неблагоприятного исхода патологии бронхолёгочной и сердечно-сосудистой систем.

Выводы:

1. Прибор «АнгиоСкан-01 М» является портативным и позволяет проводить обследование у широкой аудитории лиц, находящихся на лечении как в условиях терапевтических отделений, так и отделений интенсивной терапии.
2. Использование прибора «АнгиоСкан-01 М» позволяет выявлять патологию сердечно-сосудистой и бронхолёгочной систем на ранних стадиях, а также прогнозировать неблагоприятный исход уже имеющейся патологии бронхолёгочной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т.14, №1. С.41-45. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-1-41-45
2. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т.16, №4. С.11-26. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26
3. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ООО "КД "ЛИБРОКОМ", 2013. С.496.
4. Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Фомин А. В., Усанов Д. А. Методика восстановления фотоплетизмограммы в диапазоне эндотелиальных и нейрогенных колебаний по результатам измерений температуры пальцев рук // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т.12, №3. С.22-28. doi:10.24884/1682-6655-2013-12-3-22-28

abuldinova@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c824a41.95950573](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c824a41.95950573)

© 2020 М.С. Алексеенко, канд. псих. наук;

Д.В. Гандер, д-р псих. наук, проф.; В.Н. Филатов, канд. мед. наук, доц.
Центральный научно-исследовательский институт Военно-воздушных сил
Министерства обороны Российской Федерации, Москва

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ УТОМЛЯЕМОСТИ ЛЕТНОГО СОСТАВА В ПРОЦЕССЕ ТРЕНАЖЕРНОЙ ПОДГОТОВКИ⁵

Изложена методика исследования утомляемости летного состава гражданской авиации при выполнении трудовых операций на комплексных тренажерах Airbus-320 с помощью графической пробы, проводимой до и после тренажерной подготовки. Показано снижение показателей устойчивости и переключения внимания пилотов после тренажерной подготовки, свидетельствующее о развитии выраженного утомления.

Ключевые слова: пилот гражданской авиации, специальная оценка условий летного труда, нейропсихологическая проба, полетное время, функциональное состояние, нервно-эмоциональная напряженность утомление, устойчивость внимания, графическая проба.

M.S. Alekseenko, D.V. Gander, V.N. Filatov

Central research institute of the air force of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

METHODOLOGY FOR STUDYING FLIGHT STAFF FATIGUE IN THE PROCESS OF SIMULATOR TRAINING

The article describes a methodology for studying fatigue of civil aviation flight personnel when performing labor operations on integrated Airbus-320 simulators using a graphical test carried out before and after simulator training. a decrease in stability indicators and switching attention of pilots after simulator training, which indicates the development of pronounced fatigue, is shown.

Key words: civil aviation pilot, special assessment of flight conditions, neuropsychological test, flight time, functional state, neuro-emotional tension, fatigue, attention stability, graphic test.

В процессе выполнения полетов у членов летных экипажей воздушных судов (ВС) формируется состояние напряжения в процессе выполнения деятельности с развитием выраженного переутомления к концу полета. В ряде исследований отмечается повышение напряженности физиологических систем организма, особенно при работе в условиях стресса: при дефиците времени, в ночное время, в нестандартных ситуациях и др. [1-3].

На сегодняшний день на рабочем месте летчика не представляется возможным провести объективную оценку сенсорных нагрузок. Методика, изложенная в названных нормативно-правовых актах, не реализуема для этой категории специалистов. Исследование было проведено на летном тренажере FFS A-320, моделирующем условия полета, максимально приближенные к реальной деятельности летчика гражданской авиации.

Проведение нейропсихологического обследования в рамках специальной оценки условий труда направлено на определение морфофункционального состояния мозга, выявления характеристик состояния высших психических функций [4-8]. Представляется возможным использование нейропсихологических методов для эффективной диагностики состояния утомления в процессе выполнения трудовых операций летного состава, что позволит в дальнейшем определить специфику утомления летного состава в процессе выполняемой деятельности и разработать рекомендации по оптимизации деятельности в экипаже и управлению ресурсами кабины ВС (CRM) [1, 9-15].

⁵ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках исследовательского проекта № 20-013-00306

Поэтому было проведено исследование по разработке методики исследования утомляемости летного состава в процессе тренажерной подготовки на комплексных тренажерах FFS (Full Flight Simulator) Airbus-320 с помощью нейропсихологической методики «Графическая проба» [16].

Процедура проведения пробы заключается в рисовании узора, составленного из двух чередующихся элементов, высота которых равна 0,8-0,9 см, а ширина — 0,6-0,7 см. Испытуемому предъявляется образец узора (рис. 1), и он продолжает его до конца строки по узкой стороне листа формата А4.



Рисунок 1. Образец узора графической пробы.

Начинать рисовать узор необходимо, отступив 1 см от левого края и приблизительно одну треть высоты листа, чтобы уменьшить вероятность использования горизонтального края для ориентации строки. Фиксируется время выполнения пробы.

Выполнение пробы сопровождается инструкцией: «Сейчас я начну рисовать узор, а Вы продолжите его до конца строки, после этого переходите к следующей строке ниже. Только ручку отрывать от листа нельзя». Если испытуемый отрывает руку от листа, то ему напоминают это условие, но лишь однократно.

По результатам пробы анализируется показатель – характер ошибок серийной организации:

0 – безошибочное и плавное выполнение не менее трех раз подряд;

0,5 – медленное вхождение в задание или одна ошибка (с самокоррекцией) при усвоении программы или повышение тонуса при выполнении (вдавливание руки).

1 – медленное, но плавное выполнение или один или два наклонных элемента или горизонтальное начало («площадка») вертикальной или наклонной линии в графической пробе или легкая тенденция к истощению, микро/макрографии или компенсаторная разная величина элементов или остановки при выполнении.

1,5 – не менее трех ошибок: стойкое уподобление элементов («полуперсеверации») или выраженная тенденция к микро/макрографии.

2 – ошибки более, чем в половине заданий с частичной коррекцией с помощью исследователя, при этом правильное выполнение не закрепляется.

3 – невозможность выполнения программы даже при вербальном подкреплении.

Критерии балльных оценок:

Оценка «0» означает соответствие норм. Уменьшение менее чем на 25% оценивается баллом 1, на 25-50% - баллом 2, более чем на 50% - баллом 3. Нижняя граница нормы – не менее 11 элементов (моложе 50 лет), не менее 9 (старше 50) за 1 минуту.

Выявляемые симптомы: уподобление элементов в динамическом праксисе, наклонное «П» или прямой угол во втором элементе «Л»; истощаемость (микрография); нарушение зрительно-моторной координации (макрография, расподобление – разная величина элементов).

В исследовании приняли участие 29 командиров ВС (КВС) ГА, совершавших полет на тренажере Airbus A-320. Участники исследования выполняли тестирование до и после полета на FFS.

По показателям характера ошибок до полета: 10 КВС выполнили задание идеально, у 14 КВС отмечено медленное вхождение в задание или одна ошибка (с самокоррекцией), у 5 КВС – легкая тенденция к истощению, микро/макрографии или компенсаторная разная величина элементов или остановки при выполнении методики.

После полета результаты в группе ухудшаются: у 12 КВС отмечена оценка «1,5» - не менее трех ошибок: стойкое уподобление элементов («полуперсеверации») или выраженная тенденция к микро/макрографии. И оценка «2» у одного КВС - ошибки более, чем в половине заданий с частичной коррекцией с помощью исследователя, при этом правильное выполнение не закрепляется (табл. 1).

Таблица 1 Результаты выполнения графической пробы до и после полета на тренажере

Результаты	Количество летчиков, получивших оценку выполнения пробы				
	0	0,5	1	1,5	2
До полета	10	14	5	0	0
После полета	5	7	4	12	1

Уподобление элементов в динамическом праксисе, наклонное П или прямой Сравнительный анализ ошибочных действий пилотов до и после полета выявил тенденцию к усилению характера ошибок. Например, если до полета в графических пробах у пилотов наблюдалось незначительное нарушение зрительно-моторной координации (0,5), то после полета показатели увеличились до значений 1,5 баллов. Угол во втором элементе Л встречается у 12 КВС, истощаемость (микрография) – у 4 КВС, нарушение зрительно-моторной координации (макрография, расподобление – разная величина элементов) - у 12 КВС.

Время выполнения пробы после полета значительно увеличивается с 96,8 с до 102,6 с в среднем является признаком развития утомления в ходе выполнения упражнения тренажере.

Полученные данные в процессе полета на тренажере А-320 свидетельствуют о возможности применения методики «Графическая проба» для оценки утомления, характера ошибочных действий и изменения темпа деятельности пилотов до и после тренажерной сессии:

- время выполнения пробы после полета значительно увеличивается с 96,8 с. до 102,6 с в среднем, что может является признаком развития утомления в ходе полета на тренажере;
- сравнительный анализ ошибочных действий пилотов до и после полета выявил тенденцию к усилению характера первичных ошибок;
- изменилась структура интегральных оценок до и после полета – после полета результаты по группе ухудшаются: диапазон оценок увеличивается от «0-1» до «0-2»; максимальный балл за ошибочные действия до полета составляет «0,5» баллов, после полета «2» балла; количество пилотов получивших оценку «0», «0,5» уменьшается в 2 раза; после полета 13 человек получают критически низкие оценки за выполнение пробы («1,5» и «2»).

Таким образом, проведенная проба выявила снижение показателей устойчивости и переключения внимания пилотов до и после полета с тенденцией ухудшения показателей, что свидетельствует о выраженном утомлении летного состава после завершения полета на тренажере.

В рамках дальнейших исследований необходимо оценить возможность применения нейропсихологических методов изучения двигательной координации и навыков в интересах определения критериев диагностики утомления летного состава в процессе выполнения полета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гандер Д.В., Алексеенко М.С. Психология летного труда. М.: СГУ, 2013. 267 с.
2. Майорова Ю.А., Гузий А.Г. Утомляемость пилотов как психофизиологический фактор риска безопасности авиационных полетов // Психология и психотехника. 2015. № 7 (82). С. 707-716.
3. Родионов О.Н. Взаимосвязь утомления и особенностей полетной смены летных экипажей гражданской авиации // Гигиена и санитария. 2010. № 1. С. 59-62.
4. Плотников Н.И. Исследование предмета утомления в операционной надежности пилота // Проблемы безопасности полетов. 2012. № 6. С. 4-8.
5. Солдатов С.К., Засядько К.И., Богомолов А.В., Вонаршенко А.П., Язлюк М.Н. Психофизиологические профессионально важные качества летчиков-инструкторов и возможности их развития // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 1. С. 86-91.
6. Якимович Н.В. Неблагоприятные психические состояния у пилотов в полете как причина авиационных катастроф // Институт психологии Российской Академии Наук. Организационная психология и психология труда. 2019. Т. 4. № 1. С. 131-153.
7. Алешин С.В., Алпатов И.М., Анисимов А.Н., Артемов В.Н. и др. Человек и безопасность полетов: сборник статей. М.: Когито-Центр, 2013. 288 с.

8. Пономаренко В.А., Алексеенко М.С., Долгов А.А. Психофизиологические компоненты профессиональной надежности пилота // Проблемы безопасности полетов. 2018. № 6. С. 3-18.
9. Засядько К.И., Вонаршенко А.П., Солдатов С.К., Богомолов А.В., Язлюк М.Н. Анализ профессионально важных качеств летчиков-инструкторов и возможностей их развития // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 1. С. 52-56.
10. Ворона А.А., Герасименко В.Д., Козловский Э.А., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Медико-психологическое прогнозирование профессиональной готовности выпускника военно-учебного заведения // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333. № 1. С. 40-44.
11. Козлов В.В. Концепция человеческого фактора как методологическая основа анализа причин ошибочных действий летчиков // Человеческий фактор: проблемы психологии и эргономики. 2006. № 4. С. 31-35.
12. Гузий А.Г., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Теоретические основы функционально-адаптивного управления системами «человек-машина» повышенной аварийности // Мехатроника, автоматизация, управление. 2005. № 1.
13. Коронков С.О. Технология исследования резервов внимания лётчика вертолета в процессе тренажёрной подготовки // Системный анализ в медицине: материалы XIII международной научной конференции. Благовещенск, 2019. С. 92-95.
14. Богомолов А.В. Концепция математического обеспечения диагностики состояния человека // Информатика и системы управления. 2008. № 2 (16). С. 11-13.
15. Алексеенко М.С. Человеческий фактор и оптимизация ресурсов экипажа (ЧФ и CRM): учебно-методическое пособие / под ред. Д.В.Гандера. М.: С 7 Тренинг, 2014. 224 с.
16. Бодров В.А. Психологические основы профессиональной деятельности: хрестоматия. М.: ПерСЭ, 2007. 511 с.

E-mail: ulitsapesen@gmail.com

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c90f923.58931128](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c90f923.58931128)

© 2020 **А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук; **А.В. Новиков**, д-р мед. наук;
А.Г. Галка, канд. физ-мат. наук; **С.В. Петров**, канд. мед. наук; **С.Ю. Краснова**
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

ИЗУЧЕНИЕ ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ГОМОГЕННОСТИ ФИБРОЗИРОВАННОЙ «ПЛАВАТЕЛЬНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ» КИСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ДЮПУИТРЕНА

Методом ближнепольного СВЧ-зондирования изучены диэлектрические свойства фиброзно-измененных тканей у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. Выявлено, что фиброзно-измененный ладонный апоневроз имеет достаточно равномерную СВЧ-структуру, что позволяет рассчитывать на возможность точной визуализации его границ.

Ключевые слова: СВЧ-зондирование, ладонный апоневроз, фиброз, контрактура Дюпюитрена.

A.K. Martusevich, A.V. Novikov, A.G. Galka, S.V. Petrov, S.Yu. Krasnova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

THE STUDY OF DIELECTRIC HOMOGENEITY OF FIBROTIC-ALTERED “SWIMMING SEPTUM” OF THE HAND AT DUPUITREN DISEASE

The dielectric properties of fibrotic-altered tissues in patients with Dupuytren's contracture were studied using near-field microwave sensing. It was found that fibrotic-altered Palmar aponeurosis has a fairly uniform microwave structure, which allows us to count on the possibility of accurate visualization of its boundaries.

Key words: microwave probing, palmar aponeurosis, fibrosis, Dupuytren disease.

Болезнь Дюпюитрена – заболевание соединительной ткани, ведущее к сморщиванию ладонного апоневроза и прогрессирующей деформации пальцев, является достаточно распространенной патологией. Так, в Германии около 1,9 миллионов людей страдают контрактурой Дюпюитрена, а в США – 3% населения имеют эту патологию [1, 2]. В последние годы наблюдается тенденция к росту частоты этой патологии. По данным отделения хирургии кисти Московского НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, число больных, оперированных по поводу контрактуры Дюпюитрена, составляет около 20% от общего числа плановых операций [3].

На наш взгляд, одной из причин плохих результатов оперативного лечения контрактуры Дюпюитрена является сложность определения границ поражения ладонного апоневроза, что определяет выбор рациональной хирургической тактики. Как правило, эти границы определяются визуально хирургом непосредственно в ходе выполнения операции. И.Ж. Осмоналиев с соавт. (2013) предлагают в этих целях использовать магнитно-резонансную томографию без использования режима с подавлением сигнала от жировой ткани [7]. По мнению авторов, применение МРТ позволяет более точно визуализировать границы пораженного апоневроза у больных при I-III степенях контрактуры Дюпюитрена, и, соответственно, выбрать малоинвазивный доступ и малотравматичный способ иссечения пораженных тканей.

Мы полагаем, что в современных экономических условиях применение МРТ для оценки границ поражения при контрактуре Дюпюитрена на совсем оправдано из-за дороговизны обследования, на считаем, что поиск других объективных методов диагностики площади и границ патологически измененного апоневроза весьма актуален и перспективен.

Цель данного исследования – изучение диэлектрических свойств фиброзно-измененных тканей у пациентов с контрактурой Дюпюитрена.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 12 пациентов (все – мужчины, средний возраст – 53,9 лет) с контрактурой Дюпюитрена II-III степени по R. Tubiana (1968), проходивших стационарное лечение на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Все пациенты были обследованы до проведения оперативного вмешательства.

Диэлектрические свойства кожи и подкожных структур изучали в различных участках кисти, в том числе – в области фиброзно-измененных и здоровых тканей. Диэлектрические характеристики биологических тканей оценивали методом ближнепольного резонансного СВЧ-зондирования. Ближнепольное СВЧ-зондирование тканей производили с использованием специальной установки, созданной в Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород), а также специализированного программного обеспечения, сопрягающего установку с ПК и позволяющего производить расчет действительной части диэлектрической проницаемости [8, 9]. Указанный показатель регистрировали и оценивали на глубинах от 2 до 5 мм с помощью серии зондов.

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование позволило установить, что в области здоровых тканей СВЧ-профиль кожи соответствует физиологическому паттерну, сформированному нами на основании обследования здоровых добровольцев [10, 15]. Выявлено, что действительная часть диэлектрической проницаемости в интактной части ладонного апоневроза монотонно возрастает с увеличением глубины зондирования (рис. 1).

Далее были сопоставлены СВЧ-профили подкожных тканей в точках 1 и 3, соответствовавших интактной и фиброзно-измененной областям. Установлено, что фиброзированные ткани существенно отличаются по диэлектрическим свойствам от здоровых, что обуславливает значительную трансформацию СВЧ-профиля в зоне измененного ладонного апоневроза относительно физиологического паттерна. Полученные нами данные позволяют утверждать, что фиброзированные ткани поглощают СВЧ-излучение, обладая крайне низкими значениями действительной части диэлектрической проницаемости. Подобные сдвиги регистрируются на глубине 2-3,5 мм, что при-

мерно соответствует глубине залегания патологически измененных тканей при контрактуре Дюпюитрена [20, 21]. При этом следует подчеркнуть, что зондирование более глубоких слоев (4-5 мм.) не обнаруживает значимых отклонений от нормы. Это указывает на наличие в них интактных морфологических структур.

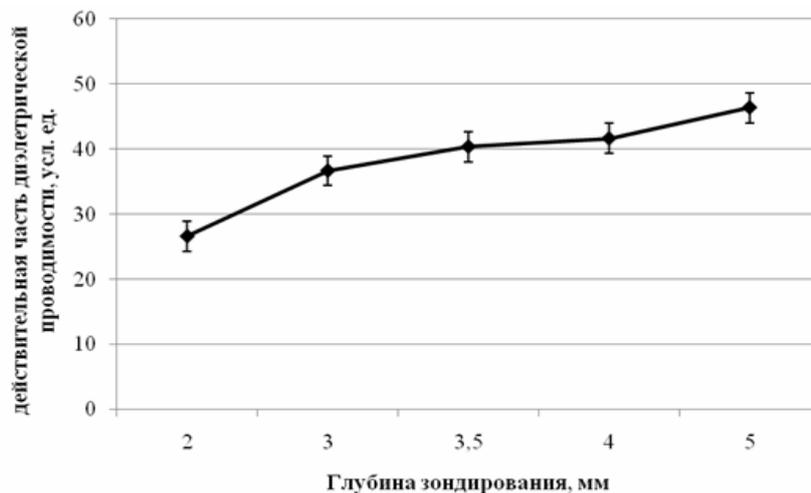


Рис. 1. Диэлектрический профиль кожи интактного участка кисти пациентов с контрактурой Дюпюитрена

Для реализации данного аспекта работы была выбрана одна глубина зондирования (3 мм.), которая соответствовала центру СВЧ-профиля фиброзно-измененной ткани. Установлено, что как в краевой зоне последней, так и в обеих точках центра области фиброза (точки 2-4) обнаруживается резкое снижение уровня действительной части диэлектрической проницаемости.

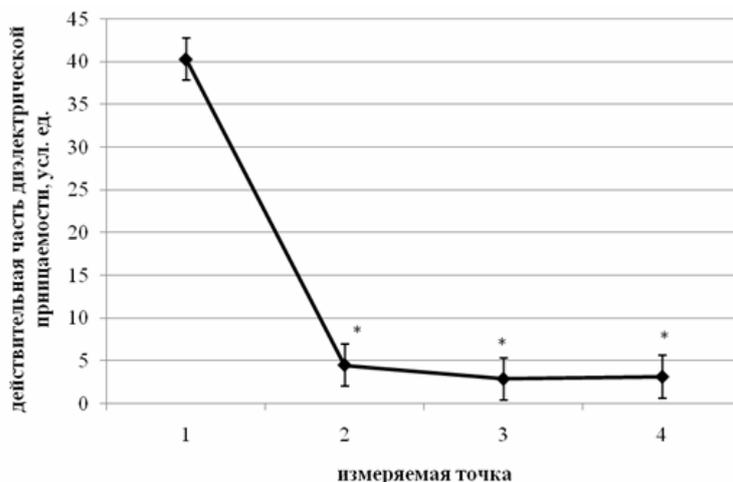


Рис. 2. Пространственное распределение действительной части диэлектрической проницаемости подкожных тканей в изучаемых точках при глубине зондирования 3 мм.

Следует отметить, что в данных точках снижение значения параметра относительно интактного участка (точка 1) регистрируется примерно в равной степени, что свидетельствует об однородности патологического процесса в различных участках трансформированной части ладонного апоневроза (рис. 2). На это указывает наличие статистически значимых различий показателя между точкой 1 и точками 2-4 ($p < 0,05$ для всех случаев), а также отсутствие таковых между точка-

ми 2, 3 и 4 ($p < 0,05$). Данный факт способен позволить с достаточной точностью определять границу патологических измененных тканей.

Заключение

Проведенные исследования позволили сформировать СВЧ-паттерн действительной части диэлектрической проницаемости у пациентов с контрактурой Дюпюитрена в области здоровых и фиброзно-измененных тканей, причем обнаружено резкое снижение данного параметра в зоне патологического процесса на глубинах до 3,5 мм.

Также показано, что фиброзно-измененный ладонный апоневроз имеет достаточно равномерную СВЧ-структуру, что позволяет рассчитывать на возможность точной визуализации его границ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonzalez S.M., Gonzalez R.I. Dupuytren's disease // West. J. Med. 1990. Vol. 152, №4. P. 430-433.
2. Brenner P., Krause-Bergmann A., Van V.H. Dupuytren contracture in North Germany. Epidemiological study of 500 cases // Unfallchirurg. 2001. Vol. 104, №4. P. 303-311.
3. Яшина Т.Н., Афанасьев А.В. Оперативное лечение контрактур пальцев и кисти при болезни Дюпюитрена и её рецидивах // Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации при повреждениях и заболеваниях верхней конечности. М., 2007. С. 266-267.
4. Осмоналиев И.Ж., Микусев Г.И., Байкеев Р.Ф. с соавт. Визуализация границ распространения контрактуры Дюпюитрена по данным МРТ // Современные проблемы науки и образования. 2013. №2.
5. Резонансная ближнеполюсная СВЧ диагностика неоднородных сред / А.В.Костров, А.И.Смирнов, Д.В. Янин и др. // Известия РАН. Серия физическая. 2005. Т. 69, №12. С. 1716-1720.
6. Исследование электродинамических параметров биологических тканей / А.В.Костров, А.В.Стриковский, Д.В. Янин и др. // Альманах клинической медицины. 2008. Т. 17, №2. С. 96-99.
7. Мартусевич А.К., Янин Д.В., Богомолова Е.Б., Галка А.Г., Клеменова И.А., Костров А.В. Возможности и перспективы применения СВЧ-томографии в оценке состояния кожи // Биомедицинская радиоэлектроника. 2017. №12. С. 3-12.
8. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов / Е.Б.Богомолова, А.К.Мартусевич И.А., Клеменова и др. // Медицина. 2017. №3. С. 58-75.
9. Berger A., Delbruck A., Brenner P., Hinzmann R. Dupuytren's disease: pathobiochemistry and clinical management. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1994. 220 p.
10. Warwick D., Tomas A., Bayat A. Dupuytren's disease: overview of a common connective tissue disease with a focus on emerging treatment options // Int. Clin. Rheumatol. 2012. Vol. 7, №3. P. 309-323.

E-mail: cryst-mart@yandex.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9c9d03c8.92975024](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9c9d03c8.92975024)

© 2020 **И.В. Бочарин; А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук; **Л.Р. Диленян**, канд. мед. наук
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород;
Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия, Нижний Новгород

КОМПЛЕКСНЫЙ СКРИНИНГ ОСОБЕННОСТЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

Целью исследования служило изучение состояния системной гемодинамики у студентов основных высших учебных заведений г. Нижнего Новгорода в межсессионный период. Выявлено, что у данного контингента лиц отмечается наличие хороших адаптивных резервов, однако у части обследованных студентов присутствуют признаки симпатикотонии и умеренного риска аритмогенных событий.

Ключевые слова: студенты, адаптивные резервы, гемодинамика, вариабельность сердечного ритма, микроциркуляция.

I.V. Bocharin, A.K. Martusevich, L.R. Dilenyan

*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;
Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Nizhny Novgorod*

**COMPLEX SCRINING OF SPECIALTIES OF HEART RATE VARIABILITY
IN STUDENTS AT MEGAPOLIS**

The aim of the study was to study the state of systemic hemodynamics in students of the main higher educational institutions of Nizhny Novgorod during the inter-sessional period. It was found that this group of individuals has good adaptive reserves, but some of the surveyed students have signs of sympatheticotonia and a moderate risk of arrhythmogenic events.

Key words: students, adaptive reserves, hemodynamics, heart rate variability, microcirculation.

В свете современных тенденций по формированию приверженности населения физическим тренировкам и здоровому образу жизни на первый план выходит готовность конкретных людей к их выполнению, то есть уровень функциональных резервов их организма [1, 2]. На этом основании необходим комплексный мониторинг состояния здоровья населения, что частично реализуется с помощью процедуры диспансеризации [3, 4]. В то же время в нее в меньшей степени вовлечена часть населения, наиболее активно включающаяся в тренировочный процесс и высокую физическую активность (в рамках спортивной деятельности, общей физической подготовки и здорового образа жизни в целом) – студенческая молодежь [5-9]. В связи с этим сохраняется актуальность оценки их адаптационного потенциала, которую предпочтительно производить на основании анализа состояния сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, обеспечивающей сопряжение органов и тканей, а также выполняющей множество различных функций, и, с другой стороны, наиболее оперативно реагирующей на сдвиги гомеостаза и изменения параметров внешней для макроорганизма среды [5, 6, 10-14]. С учетом вышеперечисленного целью настоящего исследования служило изучение состояния системной гемодинамики у студентов основных высших учебных заведений г. Нижнего Новгорода в межсессионный период.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 208 студентов всех основных высших учебных заведений крупного мегаполиса – Нижнего Новгорода. Исследование проводили в середине учебного дня, в спокойном состоянии (в межсессионный период, вне дней сдачи зачетов или коллоквиумов) в полном соответствии со стандартными правилами процедуры снятия электрокардиограммы (ЭКГ).

Для регистрации ЭКГ и анализа гемодинамических показателей, в том числе характеризующих вариабельность сердечного ритма, применяли систему спортивного тестирования “Medical Soft” (вариант MS FIT Pro, Россия). Для мониторинга использовали стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции. Анализ данных производили в соответствии с возрастными нормативами, сформированными разработчиками оборудования на основании возрастных нормативов [15].

Статистическую обработку результатов производили с применением алгоритмов вариационной статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1 for Windows.

Результаты и обсуждение

Анализ основных параметров системной гемодинамики позволил сформировать комплексное представление о состоянии сердечно-сосудистой системы у студенческой молодежи Нижнего Новгорода (табл. 1).

Установлено, что по уровню артериального давления (как систолического, так и диастолического) рассматриваемый контингент студентов не отличается от возрастной нормы, в то же время среднее значение частоты сердечных сокращений находится на верхней границе физиологиче-

ского диапазона, что свидетельствует о тенденции к умеренной тахикардии. При этом иные показатели, характеризующие насосную функцию сердца (ударный объем, сердечный выброс) сохраняются в пределах нормы. Это указывает на физиологичность наблюдаемого уровня частоты сердечных сокращений.

Таблица 1 Уровень гемодинамических показателей у студентов нижегородских ВУЗов

Параметр	Уровень	Возрастной норматив
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	121,33±2,94	110-140
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	71,50±2,91	75-90
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	87,58±2,72	70-90
Ударный объем, мл	65,19±1,97	60-90
Сердечный выброс, л/мин	5,60±0,19	более 4,5
Общее периферическое сопротивление, усл.ед.	1290,94±35,42	менее 1300
pNN50, %	30,66±1,07	10-49
Спектральный индекс вегетативного равновесия (LF/HF), усл.ед.	1,29±0,08	менее 2,0
Стресс-индекс, баллы	7,38±0,09	8-10
Артериальная жесткость, баллы	9,89±0,12	8-10
Микроциркуляция, баллы	9,50±0,18	8-10

Оценку вклада периферического сосудистого сопротивления в формирование системного кровотока производили путем расчета соответствующего параметра, который также был зафиксирован на верхней границе возрастного норматива. С другой стороны, показатель артериальной жесткости, свидетельствующий о состоянии сосудистой стенки, также определяется в физиологическом диапазоне, что позволяет трактовать выявленную тенденцию как адаптивную, что может быть обусловлено особенностями гормонального фона студентов и повышенным количеством стрессогенных ситуаций, индуцирующий активацию симпато-адреналовой системы. На подобный механизм дополнительно указывает уровень стресс-индекса, смещающийся в сторону дизадаптации и выходящий за пределы оптимального возрастного норматива.

Оценка параметров variability сердечного ритма позволила установить наличие относительной нестабильности гемодинамического обеспечения, о чем свидетельствует достаточно высокое значение показателя pNN50 (30,66%). Несмотря на попадание в физиологический диапазон, это косвенно характеризует кардиоритм у рассматриваемого контингента лиц как высоковариабельный, что является предиктором повышенного риска аритмогенности. В то же время положительным фактом в оценке variability сердечного ритма у обследованных лиц является нахождение индекса вегетативного равновесия (LF/HF), рассчитываемого на основании спектрального анализа кардиоритма, в возрастном диапазоне, соответствующем нормотонии. Лишь менее 20% включенных в исследование студентов имели признаки симпатикотонии по данному показателю. Это обеспечивает адекватные условия для обеспечения кровотока и по микрососудистому руслу, что отражается в физиологическом уровне соответствующего параметра – микроциркуляции.

Заключение

На основании проведенного комплексного аппаратного тестирования состояния сердечно-сосудистой системы студенческой молодежи г. Нижнего Новгорода выявлено, что у данного контингента лиц отмечается наличие хороших адаптивных резервов, однако у части обследованных студентов присутствуют признаки симпатикотонии и умеренного риска аритмогенных событий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безматерных Л.Э., Куликов В.П. Диагностическая эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья // Физиология человека. 1998. Т.24. №3. С. 79-85.
2. Дичев Т.Г. Теория адаптации и здоровья человека. М.: Новый центр, 2004. 87с.
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П., Вакулин В.К. Оценка эффективности профилактических мероприятий на основе измерения адаптационного потенциала // Здравоохранение РФ. 1987. №9. - С. 5–23.
4. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. Л.: Медицина, 1980. 225 с.
5. Артеменков А.А. Изменение вегетативных функций у студентов при адаптации к умственным нагрузкам // Специалист. 2007. №1. С.33-35.
6. Жиженина Л.М., Кузнецова Т.А. Регуляция сердечно-сосудистой системы у студентов естественно-географического разного возраста // Молодой ученый. 2015. №23. С. 297-300.
7. Зерщикова Т.А. Особенности адаптации первокурсников педагогического факультета // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. №10. С. 254–257.
8. Соколов А.Я., Бартош О.П., Гречкина Л.И. Особенности морфофункционального развития молодых людей в условиях Северо-Востока России // Валеология. 2005. №1. С. 22-30.
9. Щербатых Ю.В. Экзамен и здоровье // Высшее образование в России. 2000. №3. С. 53-56.
10. Горькавая А.Ю., Триголь С.Н., Кириллов О.У. Показатели физиологического развития и адаптации сердечно-сосудистой системы студентов медуниверситета во Владивостоке // Гигиена и санитария. 2009. №1. С. 58-60.
11. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Жукова Н.Э. Адаптационные возможности сердца при интоксикации различной степени выраженности // Функциональная диагностика. 2011. №2. С. 20-23.
12. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Жукова Н.Э. Оценка уровня кардиореспираторной синхронизации при интоксикации организма // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 43. С. 89-92.
13. Рослякова Е.М., Алипбекова А.С., Игибаева А.С. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов в условиях адаптации к обучению в вузе в зависимости от вегетативного статуса // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 5-2. С. 252-256.
14. Шаханова А.В., Челышкова Т.В., Хасанова Н.Н., Силантьев М.Н. Функциональные и адаптивные изменения сердечно-сосудистой системы студентов в динамике обучения // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2008. №3. С. 25-36.
15. Мартусевич А.К., Перетягин П.В. Апробация комплекса для функциональной диагностики состояния кардиореспираторной системы пациентов с термической травмой // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011. Специальный выпуск №1. С. 493.

E-mail: cryst-mart@yandex.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9ca93d24.11070778](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9ca93d24.11070778)

© 2020 **А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук; **А.А. Епишкина**; **Е.С. Голыгина**;
А.Н. Тужилкин; **А.С. Федотова**

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

**МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ КОЖНОГО МИКРОКРОВОТОКА В ДИНАМИКЕ
РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ**

Целью данного исследования служило изучение состояния микроциркуляции кожи у здоровых и обожженных крыс. Установлено, что термическая травма оказывает негативное влияние на систему микроциркуляции, которое проявляется в снижении интенсивности кровотока по сосудам малого диаметра.

Ключевые слова: термическая травма, ожоговая болезнь, патогенез, микроциркуляция, кожный кровоток.

A.K. Martusevich, A.A. Epishkina, E.S. Golygina, A.N. Tuzhilkin, A.S. Fedotova
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

MONITORING OF THE STATE OF THE SKIN BLOOD FLOW IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE DEVELOPMENT

The purpose of this study was to study the state of skin microcirculation in healthy and burned rats. It was found that thermal trauma has a negative impact on the microcirculation system, which is manifested in a decrease in the intensity of blood flow through small-diameter vessels.

Key words: thermal trauma, burn disease, pathogenesis, microcirculation, skin blood flow.

Известно, что глубокие ожоги – не только локальный патологический процесс, но и состояние, вызывающее существенную системную ответную реакцию организма – ожоговую болезнь [1, 2]. Показано, что ожоговая болезнь затрагивает функционирование практически всех основных функциональных систем [2, 3], оказывая на них негативное влияние за счет развития эндотоксикоза и сосудистых нарушений [4-6]. При этом наибольшее внимание уделяется сдвигам, формирующимся в системной гемодинамике, в первую очередь – в коронарном и легочном кровотоке, которые способны вызвать развитие и прогрессирование жизнеугрожающих состояний [2, 7].

С другой стороны, изменения претерпевает и микроциркуляторное русло, в котором также имеет место дисфункция, однако эти сдвиги изучены существенно менее подробно. Это обусловлено тем обстоятельством, что в настоящее время спектр методов, позволяющих полноценно изучать состояние кровотока в различных зонах, крайне узок, и представлен дерматоскопией [8] и гистологическим исследованием, приемлемым преимущественно для экспериментальных исследований, но не для широкого клинического использования [9-11]. В связи с этим, на практике для определения глубины ожога, локализации и состояния пограничной зоны ожога применяется визуальный метод [8], несмотря на не всегда высокую сопоставимость результатов его применения с гистологическими данными [12]. Исследования характеристик микроциркуляторного русла в экспериментальной и клинической комбустиологии немногочисленны. Поэтому целью данного исследования служило изучение состояния микроциркуляции кожи у здоровых и обожженных крыс.

Материал и методы исследования

Эксперимент был выполнен на 20 половозрелых крысах-самцах линии Вистар (масса тела – 250-300 г.), разделенных на две равные по численности группы. Первая группа животных (n=10) была контрольной (интактной), с ее представителями не производили никаких манипуляций, кроме однократного изучения состояния микроциркуляции. Крысам второй (основной) группы (n=10) моделировали контактный термический ожог по собственной запатентованной методике [5]. Оценку параметров микроциркуляции у животных основной группы производили на 1-е сутки (через 2-3 часа после нанесения травмы), на третьи и десятые сутки послеожогового периода.

Мониторинг состояния микроциркуляции производили с использованием анализатора «ЛАКК-М» (ООО «Лазма», Москва), позволяющего изучать как интегральную интенсивность кровотока по микрососудам (по показателю микроциркуляции), участие вне- и внутрисосудистых факторов его регуляции, а также роли артерио-венозных анастомозов в его обеспечении (по показателю шунтирования) [13]. С целью минимизации погрешности измерения, связанной с двигательной активностью животных, исследования выполняли в условиях наркотизации («золетил» + «ксила вет»). Проведение исследований регламентировано разрешением локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведения исследования было подтверждено наличие микроциркуляторных нарушений в пограничной зоне ожога, о чем свидетельствовало снижение показателя микроцирку-

ляции в ближайшем посттермическом периоде в 1,57 раза относительно интактных животных ($p < 0,05$; рис. 1).

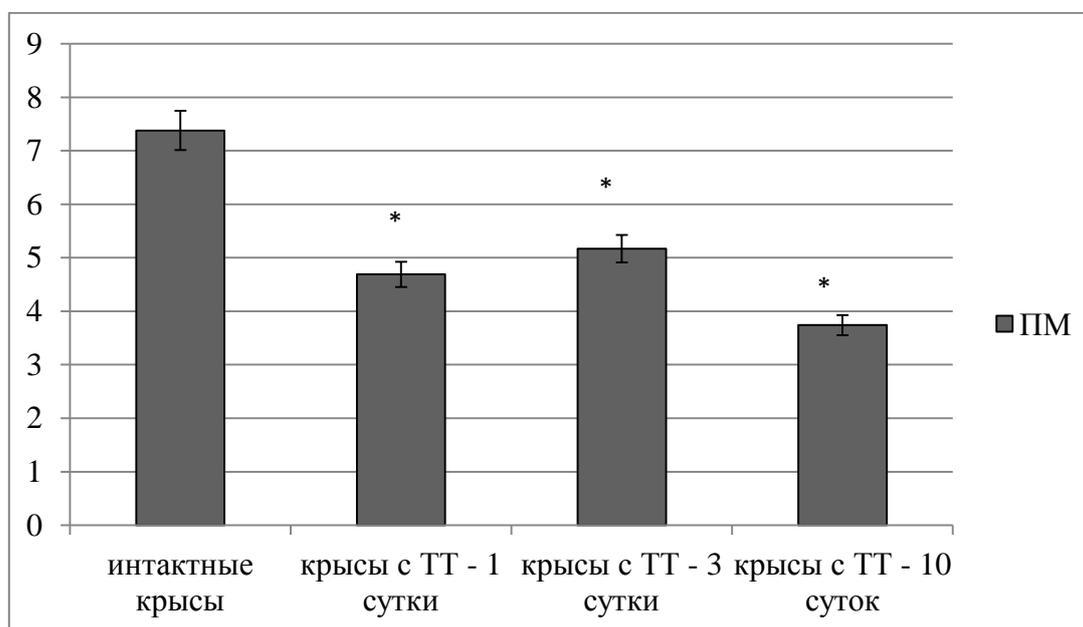


Рис. 1. Показатель микроциркуляции у интактных и обожженных крыс в динамике ожоговой болезни («*» - статистическая по отношению к здоровыми животным $p < 0,05$)

В дальнейшем (на 3-и сутки с момента нанесения ожога) наблюдали незначительную активацию кровотока по микрососудам, однако изучаемый показатель оставался в 1,43 раза ниже контрольного уровня, характерного для крыс первой группы ($p < 0,05$). Наконец, по завершении эксперимента (на десятые сутки послеожогового периода) отмечали прогрессирование микроциркуляторных нарушений, причем в этой точке показатель микроциркуляции оказался практически в 2 раза ниже, чем у здоровых животных ($p < 0,05$). В целом, выявлены проявления гипоциркуляции в пограничной зоне ожога, что не создает без коррекции оптимальные условия для протекания регенеративных процессов в данном участке раны.

Далее нами произведен анализ динамики участия факторов регуляции в обеспечении микрокровотока в условиях экспериментальной термической травмы. Выявлено, что по мере развития ожоговой болезни в тканях пограничной зоны ожога прогрессивной снижается регуляторная роль эндотелиального компонента, связанного с высвобождением монооксида азота эндотелиоцитами. Это отчасти и обуславливает угнетение микроциркуляции в послеожоговом периоде, так как NO является одним из основных вазотропных релаксирующих молекулярных агентов [13].

Напротив, значимость других внутрисосудистых факторов (нейрогенного и миогенного) возрастает, причем наибольшего уровня они достигают в ближайшем посттермическом периоде (через 2-3 часа после моделирования травмы), превышая значения, характерные для крыс контрольной группы, в 1,36 и 1,33 раза соответственно ($p < 0,05$ для обоих показателей). В последующем регистрировали снижение вплоть до физиологических значений (на 3-и сутки после воспроизведения ожога) и ниже их (на десятые сутки наблюдения). По нашему мнению, данный факт отражает реализацию стресс-ответа, компонентом которого является вазоконстрикторный эффект симпатической стимуляции микроциркуляторного русла.

Аналогичная динамика обнаружена и в отношении внесосудистых регуляторных факторов – дыхательного и сердечного. Оба указанных компонента, как и предшествующие, демонстрировали существенное повышение в раннем послеожоговом периоде, увеличиваясь в 1,50 и 1,83 раза соответственно ($p < 0,05$ для обоих показателей). Это связано с компенсаторными гипервентиляцией

и тахикардией, являющимися в данном случае также составляющими общего адаптационного синдрома – острой (немедленной) адаптации. В дальнейшем дыхательный компонент возвращается к исходному уровню, не отличаясь от интактной группы ни на третьи, ни на десятые сутки. Напротив, сердечный фактор обнаруживает негативную динамику, на 3-и сутки послеожогового периода возвращаясь к физиологическим значениям, а на 10-е регистрируясь на цифрах в 2,38 раза ниже их ($p < 0,05$). Это указывает на истощение резервов сердца по обеспечению стабильности системной гемодинамики и микроциркуляции.

Последним учитываемым параметром служил показатель шунтирования. Выявлено, что в первые сутки после травмы формируется «феномен обкрадывания», заключающийся в уменьшении кровотока по микроциркуляторному руслу за счет нарастания роли артерио-венозных анастомозов и непосредственного сброса крови по ним в обход капилляров.

Заключение. Проведенные эксперименты позволили установить, что термическая травма оказывает негативное влияние на систему микроциркуляции, которое проявляется в снижении интенсивности кровотока по сосудам малого диаметра. Это обеспечивается за счет рефлекторного вазоспазма, уменьшения высвобождения эндотелиоцитами оксида азота и активации прекапиллярных сфинктеров и одновременной активацией шунтирующих путей сброса крови из артериального непосредственно в венозное русло, минуя капилляры. Таким образом, в посттермическом периоде в пограничной зоне ожога реализуется компенсаторный «феномен обкрадывания», который требует патогенетической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brassolatti P., de Andrade A.L.M., Bossini P.S. et al. Evaluation of the low-level laser therapy application parameters for skin burn treatment in experimental model: a systematic // *Lasers Med. Sci.* 2018. Vol. 33, N 5. P. 1159-1169. doi: 10.1007/s10103-018-2526-5.
2. Wiggins-Dohlvik K., Tharakan B. A rat burn injury model for studying changes in microvascular permeability // *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1717. P. 93-100. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_8.
3. Effects of Coriaria Sinica Maxim's extract on microcirculation and oxidative stress of wounds in rats with deep second-degree burn / Hu Z.H., Yu Z.F., Huang J. et al. // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2018. Vol. 34, N 1. P. 50-56. doi: 10.12047/j.cjap.5511.2018.014.
4. Multispectral and photoplethysmography optical imaging techniques identify important tissue characteristics in an animal model of tangential burn excision / Thatcher J.E., Li W., Rodriguez-Vaqueiro Y. et al. // *J. Burn Care Res.* 2016. Vol. 37, N 1. P. 38-52. doi: 10.1097/BCR.0000000000000317.
5. Physical and biochemical characteristics of biological fluids in rats with modeled thermal injury / Vorobyov A.V., Martusevich A.K., Solovyova A.G. et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009. Vol. 147, №4. P. 424-426.
6. Zhang Q. Advances in the research of rheological behavior of platelets and its regulation after burn // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2014. Vol. 30, N 1. P. 56-60.
7. Soussi S., Legrand M. Hemodynamic coherence in patients with burns // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2016. Vol. 30, N 4. P. 437-443. doi: 10.1016/j.bpa.2016.10.004.
8. Dermoscopic insight into skin microcirculation - Burn depth assessment / Mihara K., Nomiyama T., Masuda K. et al. // *Burns.* 2015. Vol 41, N 8. P. 1708-1716. doi: 10.1016/j.burns.2015.08.032.
9. Remote effects of extracorporeal shock wave therapy on cutaneous microcirculation / Kisch T., Sorg H., Forstmeier V. et al. // *J. Tissue Viability.* 2015. Vol. 24, N 4. P. 140-145. doi: 10.1016/j.jtv.2015.07.004.
10. Neutrophil extracellular traps coincide with a pro-coagulant status of microcirculatory endothelium in burn wounds / H.I. Korkmaz et al. // *Wound Repair Regen.* 2017. Vol. 25, N 4. P. 609-617. doi: 10.1111/wrr.12560.
11. Improvement of local microcirculation through intermittent Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) / A.Sogorski et al. // *J. Tissue Viability.* 2018. Vol. 27, N 4. P. 267-273. doi: 10.1016/j.jtv.2018.08.004.
12. Discordance between histologic and visual assessment of tissue viability in excised burn wound tissue / A.S. Karim et al. // *Wound Repair Regen.* 2019. Vol. 27, N 2. P. 150-161. doi: 10.1111/wrr.12692.
13. Microcirculatory effects of physostigmine on experimental burn edema / Hernekamp F., Klein H., Schmidt K. et al. // *J. Burn Care Res.* 2015. Vol. 36, N 2. P. 279-286. doi: 10.1097/BCR.0000000000000068.

E-mail: cryst-mart@yandex.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9cb71499.17311740](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9cb71499.17311740)

© 2020 Г.А. Шабанов, канд. биол. наук; А.А. Рыбченко, д-р техн. наук
НИЦ «Арктика» ДВО РАН, Владивосток, Магадан

РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС ДИАГНОСТИКИ ХОЛОДОВОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ И СКЛОННОСТИ К БРОНХОЛЕГОЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ НА ОСНОВЕ РЕГИСТРАЦИИ МИКРОВИБРАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В работе была изучена возможность применения комплекса для регистрации и спектрального анализа микровибраций головного мозга для массовых осмотров, профотборов контингентов работающих людей в сложных климатических условиях Севера и Дальнего Востока. В ритмах активности головного мозга с помощью проведения ментоловой функциональной пробы были исследованы спектральные характеристики факторов, приводящих к повышенной экспрессии холодовых рецепторов TRPM8. Результаты работы могут быть использованы для выделения людей с риском развития бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: микровибрации головы, ментоловая функциональная проба, холодовой рецептор TRPM8, бронхолегочная патология.

© 2020 Gennady A. Shabanov, Alexander A. Rybchenko

Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan

DEVELOPMENT OF EXPRESS DIAGNOSTICS OF COLD ENDURANCE AND PROPENSION TO BRONCHOPULMONARY DISEASES ON THE BASIS OF REGISTRATION OF BRAIN MICROVIBRATIONS

The paper explored the possibility of using the complex for registration and spectral analysis of microvibrations of the brain for mass examinations, professional selection of contingents working in difficult climatic conditions of the North and the Far East. Spectral characteristics of factors leading to increased expression of TRPM8 cold receptors were studied in the rhythms of brain activity using a menthol functional test. The results of the work can be used to identify people at risk of developing bronchopulmonary pathology.

Key words: head microvibrations, menthol functional test, TRPM8 cold receptor, bronchopulmonary pathology.

Введение. Формирование нового состояния динамического стереотипа в процессе адаптации человека на территориях Дальнего Востока и Севера зависит в основном от интенсивности и длительности воздействия экстремальных, преимущественно холодовых факторов. От организма требуется постоянное напряжение регуляторных систем с повышением энергозатрат и использования функциональных резервов организма. Актуальным является предварительный отбор контингентов на холодовую выносливость и склонность к бронхолегочным заболеваниям [1].

Наибольший интерес, в случае изучения холодовой устойчивости, представляют эпигенетические изменения экспрессии белков температурной рецепции, эритропоэза, антиоксидантной защиты и выносливости организма (TRPM8, SOD1, NRF2 и т.д.) [2].

Холодовые рецепторы TRPM8 широко экспрессированы в респираторном тракте человека и способны опосредовать холодовую гиперрекативность дыхательных путей, секреторный и воспалительный ответ при охлаждении. Проницаемый для кальция катионный канал рецептора TRPM8 чрезвычайно экспрессирован в нескольких аденоматозных раках, в частности, раке молочной железы +ER статуса, раке предстательной железы. Выявить повышенную экспрессию рецептора TRPM8 можно при проведении ментоловой функциональной пробы [3, 4].

В наших работах была обоснована и исследована возможность изучения функций органов, экспрессии/депрессии ряда белков на основе тонкого спектрального анализа и оценки изменений частотного рельефа ритмической активности головного мозга [5, 6, 7].

Основная часть. Целью настоящей работы было выявление изменений в спектре микро-вибраций головного мозга при проведении ментоловой функциональной пробы у практически здоровых людей, склонных к бронхолегочным заболеваниям, больных аденоматозным раком предстательной железы, - как факторов способствующих экспрессии катионных каналов холодowych рецепторов TRPM8.

Дизайн настоящего исследования носил «учебный» характер. Предусматривалось получение предварительных результатов и проверки выдвинутых гипотез с целью планирования и проведения последующих широкомасштабных исследований. Исследовались в основном практически здоровые добровольцы – мужчины и женщины в количестве 10 человек в возрасте от 28 до 60 лет. Три человека из них имели склонность к бронхолегочным заболеваниям. Критерием включения было наличие профилактического осмотра без признаков обострения хронических заболеваний.

Из архивных данных был изучен один пациент (ЧВ), данные с которого были получены при многолетнем мониторинге стадий развития рака предстательной железы, представленный 164 информационными кадрами регистрации ритмической активности головного мозга. Критерием исключения добровольцев были – наличие в анамнезе неврологических заболеваний, не понимание сути проводимых исследований.

Для изучения микровибраций головного мозга был использован опытный образец аппарата для регистрации и спектрального анализа акустического поля головного мозга «РС АЭГ-01». Его основные отличия от известных регистраторов ЭЭГ – нацеленность на изучение и построение медленно изменяющегося спектрального рельефа активирующей системы мозга. Микровибрации головы регистрировали два пьезокерамических датчика диаметром 60 мм расположенных в височно-теменной области симметрично слева и справа. Время исследования и интегрирования сигнала при проведении спектрального анализа было выбрано 160 сек. Частотная матрица строилась из 8400 спектральных полос в диапазоне частот от 0,1 до 27 Гц [5, 7, 8]. Аппарат обеспечивал высокую повторяемость результатов исследований, имел встроенную экспертную систему для оценки множества функций отдельных органов. Исследование проводилось следующим образом:

- испытуемый находился полулежа в кресле в спокойном физиологическом состоянии 10-15 мин;
- последовательно записывались три фоновых кадра акустоэнцефалограммы (АЭГ) по 160 сек каждый, при этом датчики микровибраций находились симметрично в височно-теменных отведениях;
- испытуемому предлагалось вдыхать через нос ментол (ментоловый карандаш) в течении 7 минут со снятыми датчиками;
- по окончании ментоловой экспозиции испытуемый отдыхал в спокойном состоянии в течении еще 10 минут со снятыми датчиками;
- после отдыха, последовательно записывались пять контрольных кадров АЭГ по 160 сек каждый;

В результате проведения функциональной пробы с ментолом на 7 здоровых добровольцах на графиках разницы между усредненным фоном и усредненным контролем (реакция огибающей спектра) для каждого добровольца были получены реакции в спектральной области 6-7 Гц. Средняя амплитуда реакции правого полушария (R) для семи практически здоровых испытуемых была не более 0,5 ед. в доверительном интервале от 0,4 до 0,7 ед. на частотах от 6,1 до 6,8 Гц ($p=0,05$). Три испытуемых были подобраны со склонностью к бронхоспазмам на холод, частыми простудными заболеваниями. Функциональная проба с ментолом дала реакцию возбуждения асимметрии спектра правого полушария со средней амплитудой 1,7 на частоте 6,17 Гц (Рис. 1). На оси частот черной полосой выделена расчетная область реакции спектра гена TRPM8 с частотой 6-7 Гц. Пунктиром показан график огибающей спектра левого полушария. Цельная линия графика – правое полушарие. Справа ось номера сегмента или спектрального тома Th11. На вертикальной оси маркера амплитуда реакции правого и левого полушарий (+0,79; - 0,96) и текущая частота реакции

6,1655 Гц. Предварительно можно предположить, что амплитуда реакции правого полушария в области частот 6,1 – 6,8 Гц на ментоловую пробу значительно выше у пациента с бронхо-легочной дисфункцией (1,7), чем у практически здоровых (0,5). Регистрируемая реакция в полосе частот 6,1-6,8 Гц совпадала с расчетной полосой частот для белка TRPM8.

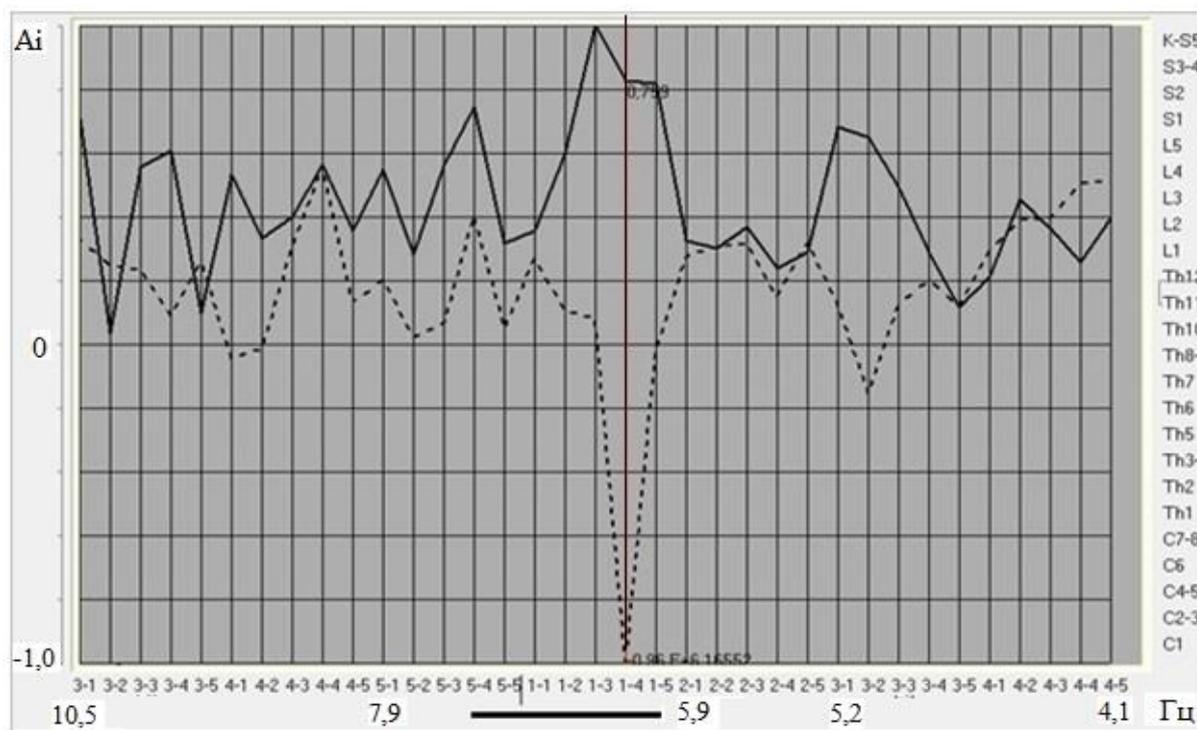


Рис.1. Пример графика реакции огибающей спектра на функциональную пробу с ментолом испытуемого П, склонного к бронхоспазмам при холоде и заболеваниям верхних дыхательных путей.

У пациента (ЧВ) с раком простаты для надежного результата была проведена суммация всех 164 записей с получением усредненной спектральной матрицы. Ментоловая проба не проводилась. В спектральной области 6-7 Гц был обнаружен спектральный максимум синхронно в левом и правом полушарии на частоте 6,55 Гц со средней амплитудой 0,229 ед. Амплитуда спектральной гармоники 6,55 Гц значительно преобладала над окрестностью других частот.

Выводы. Результаты работы показали, что проведение ментоловой функциональной пробы с регистрацией спектра микровибраций головного мозга эффективно для выделения людей с повышенной экспрессией температурного рецептора TRPM8, склонных к холодовой гиперреактивности дыхательных путей и других бронхолегочных заболеваний. Было выявлено, что такой фактор дополнительной экспрессии рецептора TRPM8 как ментоловая функциональная проба, дает при обследовании добровольцев из группы риска повышенную реакцию АЭГ в области частот 6,1-6,8Гц при средней амплитуде спектральной оценки до 1,7 ед., значениях в норме не более 0,5 ед. Возникающая при этом асимметрия с преобладанием активности правого полушария была характерна только для выраженных дисфункций и патологических состояний. Полученные данные могут быть использованы для разработки системы профилактических осмотров населения и отбора спецконтингентов для работы в сложных климатических условиях Севера и Дальнего Востока, проведения более масштабных исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Е.А., Елфимов А.И., Сагитова А.С. и др. Общие и частные вопросы адаптации человека к условиям Севера. Магадан: СВНЦ ДВО РАН. 2007. 208с.

2. Шуберт Е.Э. Особенности адаптивных реакций и репродуктивное здоровье человека в экологических условиях Северо-Востока России. Монография. Магадан: Изд. СМУ, 2004. 184с.
3. Наумов Д.Е. Термочувствительные ионные каналы TRPM8 (Обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. Вып.42. 2011. С.89-95.
4. Взаимосвязь экспрессии гена катионных каналов TRPM8 с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А. и др. // Бюллетень физиол. и патологии дыхания. Вып.72. 2019. С.33-38. DOI: 10.127337/article_5d09d6a0d7552.76525437
5. Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Рыбченко А.А. Функционально-топическая диагностика организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. Владивосток: Дальнаука, 2011. 206 с.
6. Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Рыбченко А.А. Спектрально-волновая модель висцерального мозга и возможности ее транскрипции на молекулярный уровень// Материалы IX международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». 20-22 февраля 2017. Москва: ООО «РЭД ГРУПП». 2017, Т.1, С.400-401.
7. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А. Регистрация микровибраций головного мозга человека как основа новых медицинских технологий // Материалы XIII междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2019) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2019. С. 42-45. DOI: 10.12737/collection_5d8335e34b6a76.02467823.
8. Регистратор спектра ритмической активности головного мозга: Патент на полезную модель №180056 РФ, МПК⁵¹ А61В 7/00 / Шабанов Г.А., Лебедев Ю.А., Рыбченко А.А., Фейгин С.А., Зубков И.А. / НИЦ «Арктика» ДВО РАН (RU), Заявка № 2017119102; Приоритет 31.05.2017; опубл. 31.05.2018. Бюл.№16.

E-mail: shab_gen_777_biol@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9cc3f410.83769623](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9cc3f410.83769623)

© 2020 **И.П. Логинов**¹, д-р мед. наук; **С.З. Савин**², канд. техн. наук;
Е.В. Солодкая¹, канд. мед.наук

¹*Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск,*

²*Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск*

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ РОССИИ И КИТАЯ⁶

Работа посвящена системному исследованию непсихотических депрессивных расстройств у подростков России и Китая. Разработаны подходы к определению психолого-клинических, медико-социальных, этнокультуральных и социально-психологических закономерностей формирования факторов риска депрессивных нарушений среди подрастающего поколения.

Ключевые слова: системный анализ, эпидемиология, диагностика, депрессивные расстройства, Россия, Китай.

I.P. Loginov¹, **S.Z. Savin**², **E.V. Solodkaya**¹

¹*Far Eastern State Medical University, Khabarovsk,* ²*Pacific State University, Khabarovsk*

THE COMPLEX STUDY OF NON-PSYCHOTIC DEPRESSIVE DISORDERS IN TEENAGERS OF RUSSIA AND CHINA

The work is devoted to a systematic study of nonpsychotic depressive disorders in adolescents in Russia and China. The approaches to determining the psychological, clinical, medical, social, ethnocultural and socio-psychological patterns of the formation of risk factors for depressive disorders among the younger generation have been developed.

Key words: system analysis, epidemiology, diagnosis, depressive disorders (DR), Russia, China.

⁶ *Исследования выполнены при поддержке РФФИ, грант №19-013-00018.*

Введение. Актуальность системного исследования заключается в высокой значимости изучения негативной психопатологической симптоматики для клинико-психиатрической практики и недостаточной изученностью современного состояния проблем психического здоровья населения удаленных регионов. Множество эпидемиологических, социологических и транскультуральных исследований ДР указывают на существование особенностей клинической картины и форм течения этих заболеваний в различных популяциях больных [1-4]. Острая актуальность проблемы ДР вызвана широкой распространенностью этих расстройств, трудностью распознавания данных патологий на ранних стадиях заболевания и относительно высоким риском инвалидизации и суицида. ДР очень часто рецидивируют, причем эпизоды повторных депрессий могут наблюдаться у трети больных [1, 3, 5]. Расстройства депрессивного спектра относятся к числу наиболее распространенных и в первичной медицинской сети [6,7]. У больных сомато-неврологическими заболеваниями распространенность ДР достигает в среднем 20-30%, а в ряде случаев может достигать 45% [1, 7]. Эпидемиологическая ситуация с распространением депрессивных состояний (ДР) на Дальнем Востоке России и Китая в последние десятилетия отражает общие тенденции психической напряженности в мире [4, 8], но значительно превосходит их по темпу нарастания уровня ДР, особенно среди коренного населения [2, 5, 7, 9]. Культуральные, этнические, демографические, медико-генетические особенности, характеристики уровня и образа жизни населения влияют на клиническое оформление, структуру и течение психических расстройств [2, 4, 10]. Неуклонный рост и распространение психических заболеваний в зонах прежде умеренного и низкого риска ДР, большие экономические потери, связанные с фармакотерапией и социальной защитой пациентов, неизбежные прямые и косвенные потери производительных сил, отсутствие доступных методов определения контингентов риска хронических психических расстройств со стойкими дезадаптирующими синдромами актуализируют проведение настоящего исследования.

Цель работы – исследование клинико-патодинамических, социально-психологических, транскультуральных и медико-экологических аспектов непсихотических депрессивных расстройств у российских и китайских подростков для профилактики суицидального поведения.

Материалы и методы исследования. Для комплексного анализа распространения, ранней диагностики и профилактики ДР среди подростков РФ и КНР применялись клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, клинико-социальный методы, методология обратного перевода и средства математической статистики. Программа исследования включала сбор клинического материала, обработку полученных данных и этап системного анализа результатов испытаний. В основу методологического подхода положена концепция социокультуральной детерминированности возникновения и развития психических расстройств разных возрастных когорт с учетом особенностей различных национальных культур.

Методы исследования – психопатологический, клинико-анамнестический с использованием анкеты-интервью и экспериментально-психологический. Для обработки полученных данных использована статистическая программа «Statistica 6.0». Методы сбора эмпирических данных дополнили расширенное анкетирование по проблемам алкоголизма и наркомании, тест по методике [10, с.38-41], а также анализ медико-генетического материала.

Результаты междисциплинарного исследования получены при выборочном клинико-психопатологическом обследовании подростков с непсихотическими ДР, проживающих в районах Хабаровского края и провинции Хэйлуунцзян КНР. Материалом для решения поставленных задач послужили данные рандомизированного исследования 123 больных с симптомами ДР, из которых 61 – этнические китайцы, проживающие в северно-китайской провинции Хэйлуунцзян и поступившие на стационарное лечение в 1-й специальный госпиталь г. Харбина, и 62 жителя РФ, поступившие в Хабаровскую краевую психиатрическую больницу. В основу диагностики были положены критерии, базирующиеся на классификации МКБ-10, которые прошли процедуру обратного перевода [5]. Критериями включения являлись: депрессии непсихотического уровня, соответствующие клинической картине одной из следующей диагностической рубрики (МКБ-10): расстройство адап-

тации (F43.20-22); депрессивный эпизод лёгкой, средней степени (F32.0, F32.1); смешанное тревожное ДР (F41.2); дистимия (F34.1); отсутствие психических расстройств другой этиологии и обострений хронических сомато-неврологических заболеваний.

В качестве инструмента исследования ДР использовались «Базисная карта этнокультуральных исследований» и формализованная «Карта обследования», предназначенная для проведения комплексного изучения ДР. Карты заполнялась на каждого обследуемого при личном клиническом собеседовании, дополненном сведениями медицинской документации (амбулаторные карты, анамнез) и информацией от ближайших родственников пациентов. Клинический метод базировался на данных объективного наблюдения за больными в процессе их обследования и лечения, а также на анамнестических сведениях, полученных от больного или его близких. Для корректного анализа, интерпретации и сбора клинических и социально-психологических данных была создана специальная анкета с использованием идеологии тестов Лири и ММРІ для занесения бинарных показателей испытуемых [7].

Результаты и обсуждение. До вступления в пубертатный период обычно у девочек не выявляется большая склонность к депрессии, чем у мальчиков. А с наступлением пубертатного периода, у них обнаруживаются симптомы депрессивного регистра, достигающей клинико-диагностического уровня после 13 лет и старше. В этом возрастном периоде при установленном диагнозе депрессии нет никаких межполовых различий по длительности, тяжести, частоте рецидивов и показателей выздоровления. Полученные результаты при многих исследованиях половозрастных групп, подтверждают данные как отечественных, так и зарубежных исследователей о значимом преобладании у подростков с ДР лиц женского пола не только в целом, но и по отдельным клиническим группам [1, 3, 6, 8]. В нашем исследовании статистически достоверных различий между группами по поло-возрастному и этническому составу также выявлено не было. Из вышеизложенного следует, что исследуемые группы были сопоставимы, а имеющиеся незначительные отличия связаны с этнонациональными традициями региона. На этапе начального проявления симптоматики были установлены статистически значимые бинарные факторы риска ДР у подростков, которые далее были использованы в диагностическом опроснике.

Разработан комплекс распознающих, классификационных и прогностических моделей, позволяющих на уровне индивида провести оценку риска развития ДР и спрогнозировать тяжесть возможного заболевания. На основе результатов многоуровневого информационного и классификационно-прогностического моделирования с учетом индивидуальных клинико-патодинамических, социально-психологических, транскультуральных и медико-экологических факторов риска сформулированы практические рекомендации, направленные на повышение эффективности профилактики ДР у подростков. Под особым контролем должны находиться российские подростки в возрасте 15-18 лет.

Преобладание более выраженных клинических проявлений у китайских подростков связано с обращением к традиционной медицине в случае легких ДР. На популяционном уровне следует формировать группы риска развития депрессивных расстройств у подростков, перенесших депрессивные эпизоды в детстве. На групповом уровне необходимо формировать психологические программы и тренинги для школьников с конфликтными отношениями с родителями и сверстниками. На индивидуальном уровне важно обращать внимание на скрытую ангедонию, проявление астенических черт, отсутствие планов на будущее, где основная роль отводится предупреждению развития тяжелых форм и рецидивов депрессии. Рекомендуется создание при школах службы психологического сопровождения для оказания учащимся помощи при нахождении в кризисных ситуациях. Работа такой службы должна быть вынесена за рамки учебного процесса и может реализовываться в групповых и индивидуальных консультациях и тренингах.

Заключение. На основе собственных оригинальных методик и статистических материалов, данных отечественных и зарубежных авторов изучены закономерности поведения, модели и способы коррекции деструктивного поведения. С позиций метода информационного моделирования

сложных конфликтных систем анализируется поведение лиц, склонных к суициду. Созданы модели индивидуального прогнозирования, разработан программный комплекс для оценки вероятности развития ДР по медико-социальным и клиничко-патодинамическим факторам риска. Разработки методики и математический инструментарий для моделирования поведения, вызванного непсихотическими депрессивными расстройствами, а также модели работы психолога и психотерапевта с пациентами, имеющими высокий риск суицида. Разработаны оригинальные методологические подходы к системному анализу процессов распространения непсихотических депрессивных расстройств у подростков, проживающих на трансграничных территориях Приамурья России и Китая. Результаты исследования могут использоваться специалистами по медицинской психологии и социальной психиатрии, социологии, психологии и медицине, конфликтологии, информационному моделированию и системному анализу в нейроинформатике, нейролингвистическому программированию, а также врачами-наркологами, психиатрами и психотерапевтами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов В.Н. Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины // Российский психиатрический журнал. 2011. № 6. С. 8-10.
2. Логинов И.П., Савин С.З., Солодкая Е.В., Чжоу Юю Цю. Системное исследование психической заболеваемости, связанной с поздней диагностикой и лечением // Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2019). Благовещенск, 2019. С.99-103.
3. Brent D.A., Weersing V.R. Depressive disorders in childhood and adolescence // Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. – Oxford, England: Blackwell Publishing Ltd. 2008. P.587-613.
4. Woodberry K.A., Shapiro D.I., Bryant C., Seidman L.J. Progress and Future Direction in Research on the Psychosis Prodrome // Harvard Review of Psychiatry. 2016. №24 (2). P.118-23.
5. Логинов И.П., Савин С.З., Солодкая Е.В. Сравнительный анализ распространения депрессивных расстройств у подростков России и КНР // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2019. №3. С. 4-12.
6. Логинов И.П., Солодкая Е.В. Клинические характеристики депрессивных расстройств у подростков Дальнего Востока России и Северного Китая // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. №2 (103). С. 108–112.
7. Положий Б.С. Суицидальная ситуация среди детей и подростков в России // Российский психиатрический журнал. 2012. №4. С.52-56.
8. Hopelessness and suicidal ideation among adolescents in two cultures / S.M. Stewart, B.D. Kennard, P.W.H.Lee et al. // Journal of Child Psychology, Psychiatry and Allied Disciplines. 2010. №46. P. 364-372.
9. Логинов И.П., Солодкая Е.В. Мониторинг суицидальной ситуации в Приамурье // Уровень жизни населения регионов России. 2017, №2. С. 101-106.
10. Платонов Ю.П. Этнопсихология. М.: Издательский центр Академия, 2012. 240 с.

E-mail: log-i-p1954@mail.ru

DOI: [10.12737/collection_5fd728a1e7f714.20076177](https://doi.org/10.12737/collection_5fd728a1e7f714.20076177)

© 2020 **Е.Н. Винарская**, д-р мед. наук, **Г.И. Фирсов**

Институт машиноведения им. А.А.Благонравова РАН, Москва

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ РОЛИ МОЗЖЕЧКА В ПРОЦЕССЕ СТАНОВЛЕНИЯ СТАТИЧЕСКОЙ ПОЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

На базе системно-функциональных идей П.К. Анохина, в т.ч. об эфферентном синтезе, и теории Н.А. Бернштейна об иерархическом механизме управления движениями роль мозжечка рассматривается в контексте целостной функциональной системы организма с учетом специфики рецепторов для каждого уровня управления.

Ключевые слова: поза, позные автоматизмы, онтогенез, постуральные рефлексы. мозжечок.

E.N. Vinarskaya, G.I. Firsov

Blagonravov Mechanical Research Institute

SYSTEMIC ANALYSIS OF THE ROLE OF THE CEREBELLUM IN THE FORMATION OF STATIC COGNITIVE ACTIVITY IN ONTOGENESIS.

On the basis of P.K. Anokhin's system-functional ideas, including those about efferent synthesis, and N.A. Bernstein's theory about the hierarchical mechanism of motion control, the role of the cerebellum is considered in the context of an integral functional system of the body, taking into account the specific character of receptors for each level of control.

Key words: posture, cognitive automatism, ontogenesis, postural reflexes. cerebellum.

К осуществлению таких принципиальных преобразований мышечного тонуса и вертикализации позы тела [1, 2] имеет значение биологическое созревание многих нервных структур. Особое место среди них занимает мозжечок [3], что подтверждается, в частности, следующими фактами. Во-первых, размеры клеток мозжечка зависят от величины (массы) тела человека. Во-вторых, быстрый темп роста мозжечка совпадает с периодом становления позной активности, который заканчивается к 2-ум годам ребенка; за это время относительный вес мозжечка уже достигает величин, характерных для взрослых (10,6% от веса большого мозга) и при этом прибавка веса оказывается относительно больше, чем у большого мозга. В-третьих, ширина коры мозжечка резко увеличивается уже в течение 1-го года. Принято считать, что мозжечок анализирует количественную сторону рецепций веса, пространства и времени, причем с отвлечением от модальности конкретных рецепций. Ариенс Капперс предложил даже рассматривать мозжечок как орган, обслуживающий специальную бессознательную чувствительность - чувство массы, что, по-видимому, следует признать одной из форм кинестетической чувствительности. Как же мозжечок обрабатывает кинестетическую чувствительность?

Если разрезать мозжечок по сагиттальной плоскости, то можно видеть, что основная его масса состоит из коры, образующей пластинку, собранную в параллельные складки - извилины с глубокими бороздами между ними; в глубине извилин расположено белое вещество волокон; весь рисунок напоминает крону густо разветвленного дерева. Извилины идут поперек оси мозгового ствола, т.е. фронтально. На сагиттальном разрезе коры, проходящем поперек извилин, видны два слоя серого вещества: поверхностный молекулярный и лежащий под ним зернистый. На границе между слоями расположены в один ряд, не очень близко друг к другу, крупные клетки Пуркинье, в которых интегрируются все импульсы, приходящие в мозжечок, и от которых посылаются по аксонам, прободающим зернистый слой, ответные импульсы к центральным ядрам мозжечка.

Молекулярный слой беден клетками и состоит в значительной части из дендритов клеток Пуркинье, ветвящихся строго в сагиттальной плоскости. Зернистый слой, напротив, богат клетками, их 100 миллиардов, - больше, чем во всей коре полушарий. Клетки-зерна получают импульсы от приходящих в мозжечок волокон. Их аксоны поднимаются в молекулярный слой, где они на различных уровнях Т-образно делятся и тянутся вдоль извилин, перпендикулярно разветвлениям клеток Пуркинье. Длина одного такого волокна 1-3 мм и оно может передать полученный им импульс до 460 клеток Пуркинье, а так как через разветвления дендритов одной клетки Пуркинье проходит от 208000 до 278000 волокон зернистых клеток, то одновременно на каждую из них действуют сотни тысяч афферентных воздействий!

Схематизируя, мы видим перед собой систему бесчисленного множества весов. Их коромысла - Т-образные ветвления клеток-зерен балансируют на дендритах клеток Пуркинье. Ряды таких весов следуют друг за другом в каждой извилине. Принимая во внимание форму мозжечка, в целом, - она приближается к сфере, - и округлые кроны ветвлений дендритов клеток Пуркинье, можно смело утверждать, что мозжечку доступны количественный учет и интеграция сил в любом мыслимом направлении.

Информация поступает в мозжечковую кору через клетки-зерна и распространяется по их Т-образным волокнам по принципу градиента во фронтальной плоскости. Так же градуально рас-

пространяется нервное возбуждение по дендритам клеток Пуркинье в сагиттальной плоскости. То и другое обеспечивает возможность учета действия сил в системе прямоугольных координат. Если мысленно расправить все извилины мозжечковой коры, то, согласно Е.К. Сеппу, нулевая точка градуальных изменений нервного возбуждения окажется в центре плоскости. От нее функциональный потенциал нарастает вперед и назад, вправо и влево. Клинически это выражается в том, что при поражении задней части мозжечковой коры человек падает назад, так как он не может сложить силы, отклоняющие тело назад, и затем противопоставить им равновеликую силу, перемещающую центр тяжести вперед. При поражении передней части мозжечковой коры человек падает вперед. При поражении боковых частей - падает в сторону поражения. Есть основания предположить, что обсуждаемая нулевая точка градуальных изменений нервного возбуждения находится в месте прохождения оси общего центра тяжести, продолженной от 2-го крестцового позвонка не вниз, а вверх. Именно здесь "сидит" воображаемый паучок, который чутко реагирует на малейшие колебания раскинутой им сети и, если и не бежит в нужном направлении лакомиться мухой, то не менее проворно дает равные по силе нервного возбуждения импульсы в прямо противоположном направлении.

Понятно, что для учета действия сил в любом направлении по системе прямоугольных координат в мозжечок непрерывно проецируются элементы движений, ориентированные не по мышечным группам. Можно думать, что в роли такого ориентира оказывается информация об относительном отклонении реально оказываемого давления на точки опорного контура, - отклонении от давления, рассчитанного на основе величины силы земного тяготения и массы тела. Эту информацию, сориентированную на базисную горизонтальную плоскость тела, мозжечок пересчитывает применительно к работе сгибательных и разгибательных мышечных групп в сагиттальной плоскости того же тела. Необходимую для работы мозжечка информацию подготавливают своеобразные нигде больше не встречающиеся нервные клетки так называемых предмозжечковых ядер. Строение этих нервных образований отвечает задаче готовить "материал для учета перемещений масс с количественной и пространственной стороны" ([3], с. 244), это, так сказать, датчики адекватной для работы мозжечка кинестетической информации. Аксоны клеток предмозжечковых ядер передают импульсы клеткам-зернам. Клетки мозжечковой коры перерабатывают поступившую к ним информацию по законам сложения и разложения сил и в итоге дают поправки на актуализируемое движение. Эти поправочные импульсы, по-видимому, уже в форме установочных познотонических рефлексов направляются клетками Пуркинье и ядер червя мозжечка в четверохолмный центр равновесия. Оттуда они в составе целостной поведенческой реакции следуют на исполнительную периферию к мышцам. Непрерывный поток мозжечковых импульсов к мышцам причастен к эффекту мышечного тонуса.

В целях создания устойчивых поз тела (или его отдельных частей) множество степеней свободы биомеханической системы связывается посредством дозированных сгибательно-разгибательных тонических напряжений. В каждой суставной плоскости устанавливается такое операционное соотношение сгибательного и соответственно разгибательного напряжения мышц, которое отвечает задаче управления позной активностью в конкретных условиях обстановочной афферентации, поступающей через предмозжечковые ядра. Наблюдения, сделанные над больными с патологическим высвобождением у них верхнестволовых нервных образований из-под субординирующих воздействий, позволяют убедиться в значительной величине напряжений, фиксирующих суставы (восковое застывание позы).

Участие мозжечка в регуляции позной активности проявляется в характерных мышечных синергиях. При каждом движении какой-либо части тела перемещается центр его тяжести и вместе с тем проекция центра тяжести на плоскость опоры. Мозжечок автоматически регулирует перемещения центра тяжести, создавая локальные напряжения сгибательных и разгибательных мышц в прямо противоположном направлении. Так, если человек, стоя или сидя, охватит свою поясницу левой рукой так, чтобы хорошо ощущать поясничные мышцы, и вытянет правую руку вперед, он почувствует сокращение поясничных мышц, которое переместит центр тяжести тела назад, оче-

видно, на такую же величину, на какую этот центр перемещается вперед вследствие смещения тяжести руки вперед. Если производить круговые движения вытянутой рукой слева направо и обратно, то левой рукой можно ощущать, что сокращение туловищных мышц передвигается в обратном направлении. Все это становится еще более отчетливым, если в вытянутую руку взять груз. Такого рода мозжечковые синергии сопровождают все наши движения, которые имеют как кинетический, так и статический или тонический характер. Мозжечок использует всю мускулатуру, но в соответствии с ее значением в перемещениях массы как тяжести.

Преодоление влияния тяжести хорошо наблюдается, в частности, когда человеку, лежащему на спине, предлагают сесть, не опираясь руками, ребенок научается это делать в дошкольном возрасте, несмотря на то что туловище тяжелее ног. Если же деятельность мозжечка выключена, то больной, как и ребенок, еще не выработавший мозжечковых синергий, поднимает одновременно с туловищем ноги, а сесть не может, так как не может преодолеть тяжести туловища. В отличие от других нервных структур, коры мозга в особенности, клетки мозжечка, как указывает ряд исследователей, не обладают памятью, они безынерционны, что, по-видимому, и дает им возможность обслуживать "чувство массы" или измерять, иначе говоря, инерцию массы и корректировать ее изменения. В четверохолмном центре равновесия мозжечковые импульсы интегрируются с целостным ответом организма на то или иное раздражение, ответом, учитывающим его видовой и индивидуальный опыт. В частности, несомненна роль зрения в формировании таких ответов. Зрительная информация может в значительной степени компенсировать вестибулярную: человек может судить о положении своей головы и тела, о направлении и скорости своего движения в пространстве, ориентируясь на зрительные ощущения и образы. Зрение может стать источником как повышенной устойчивости тела в тех или иных адаптивных ситуациях, так и иллюзорного восприятия положения своего тела или его перемещений в пространстве.

Интегративный мышечный тонус, ответственный за позную активность и определяемый сторонним наблюдателем, создается управляющими механизмами центральной нервной системы. Согласно [4], при сохранении позы неизбежны колебания тела в зоне равновесия: абсолютных поз, в которых не происходило бы некоторых изменений суставных углов, и соответствующих длин и напряжений мышц, не существует. Устойчивость позы как раз и определяется в основном способностью нервно-мышечного аппарата минимизировать колебания в зоне равновесия за счет динамического взаимодействия сложных сгибательных и разгибательных синергий. Поэтому неизменным признаком активной позы, будь то тело в целом или отдельные его части, должен быть физиологический тремор, фиксируемый в частности методом стабилорафии [5, 6]. Полиморфный характер зубцов стабилорафии, т.е. колебания разной частоты и амплитуды, можно объяснить, как это и было сделано в [4], суммарным действием смещений во всей многозвенной системе человеческого тела, обладающей разными характеристиками собственной частоты колебаний отдельных звеньев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винарская Е.Н., Фирсов Г.И. Системные аспекты вертикализации позы и рецепторов в процессе становления статической позной активности в онтогенезе // Системный анализ в медицине. Благовещенск, 2019. С. 106-110.
2. Винарская Е.Н., Фирсов Г.И. Системный анализ развития вестибулярного аппарата в процессе становления статической позной активности в онтогенезе // Системный анализ в медицине. Благовещенск, 2019. С. 110-113.
3. Сепп Е.К. История развития нервной системы позвоночных. М.: Медгиз, 1949. 419 с.
4. Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л. Регуляция позы человека. М.: Наука, 1965. 256 с.
5. Винарская Е.Н., Кууз Р.А., Ронкин М.А., Фирсов Г.И. Взаимосвязь афферентного и эфферентного системного синтеза в изучении поструральной активности человека // Информатика и системы управления. 2008. № 2(16). С.115-116.
6. Винарская Е.Н., Кууз Р.А., Ронкин М.А., Фирсов Г.И. Топологические аспекты афферентного и эфферентного системного синтеза в задачах изучения поструральной активности человека // Информатика и системы управления. 2009. №4(22). С.44-46.

E-mail: firsovgi@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9cd79cb5.80208407](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9cd79cb5.80208407)

©2020 Л.В. Веремчук, д-р биол. наук; Т.И. Виткина, д-р биол. наук;

Е.Е. Минеева, канд. мед. наук

Владивостокский филиал ФГБНУ «ДНЦ ФПД» - НИИМКВЛ, Владивосток

**ФОРМИРОВАНИЕ МЕТЕОРЕАКЦИИ У ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ И БОЛЬНЫХ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПРОЖИВАЮЩИХ
В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ**

Метеореакция здорового населения дальневосточного региона имеет стабильную адаптационно-компенсаторную реакцию, которая более чем в два раза превышает данную реакцию у больных с заболеваниями органов дыхания (ХОБЛ и бронхиальная астма). Причем наиболее уязвимыми являются сердечно-сосудистая и иммунная системы.

Ключевые слова: метеозависимость, метеопатия, сердечно-сосудистая и иммунная системы.

©2020 L.V. Veremchuk, T.I. Vitkina, E.E. Mineeva

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration –
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment

**FORMATION OF A METEOROLOGICAL REACTION IN A HEALTHY POPULATION AND
PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES LIVING IN THE FAR EAST REGION**

The meteorological response of the healthy population of the Far Eastern region has a stable adaptive-compensatory response, which is more than twice as high as this response in patients with respiratory diseases (COPD and BA). Moreover, the most vulnerable are the cardiovascular and immune systems.

Key words: meteorological dependence, meteopathy, cardiovascular and immune systems.

Проблема формирования биотропного действия климата на проявление метеопатии у населения с заболеванием органов дыхания приобретает новое содержание и становится все более актуальной в современных условиях изменения глобального и регионального климата. Метеопатические реакции, как правило, возникают у больных при снижении метеорологической толерантности или устойчивости организма к воздействию неблагоприятных климато-погодных факторов, возникающих в результате выработанной в процессе эволюции способности противостоять этим явлениям, не вызывая патологические реакции [1, 8-10]. Изучение закономерностей нарушения толерантности кардиореспираторной и иммунорегуляторных систем организма у населения отдельных регионов показало формирование кратковременной метеопатии (метеолабильности) в зависимости от контрастности и продолжительности (день обследования \pm 1-2 суток) метеокомпонентов и всего комплекса в целом [1-3, 5, 7, 9].

Целью исследования явилось определение интенсивности метеореакции сердечно-сосудистой и иммунной систем здорового организма и больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) на воздействие градиентных значений основных метеопараметров в пятидневном временном лаге.

Главными задачами исследования явились определение интенсивности комплексных межсистемных связей, характеризующих уровень метеотолерантности у здоровых пациентов и метеолабильности у больных ХОБЛ и БА; - выявление триггерных функциональных систем организма, активно реагирующих на флуктуации погодного комплекса.

Материалы и методы. Для оценки метеореакции обследовались 532 человека (здоровые - 163ч., больные ХОБЛ – 148ч. и БА контролируемого течения - 221ч.) в ретроспекции (2012-2018гг), проживающие в условиях муссонного климата дальневосточного региона России. Оценивалась системная реакция показателей функции внешнего дыхания ФВД (73 показателя спирографии и бодиплетизмографии), сердечно-сосудистой (95 значений центральной гемодинамики и рео-

графии легочной артерии) и иммунной (62 показателя клеточного, гуморального и фагоцитарного звена) систем, у которых фиксировалась реакция на воздействие флуктуационных (градиентных) значений метеоданных, как комплекса климато-погодных условий по пяти временным позициям (метеопараметры в день обследования пациента, за 2 дня до обследования, за 1 день до обследования, на следующий день после обследования и 2 дня после обследования).

Связь систем организма с колебанием погодных условий оценивалась с позиции межсистемных взаимоотношений «человек – среда». Интенсивность связей определялась с помощью статистического модуля - «Множественная корреляция» (STATISTICA 8). Проводился отбор парных корреляций r (при $p < 0,05$) в 9 прямоугольных матрицах (функция внешнего дыхания, сердечно-сосудистая и иммунная системы – погодный комплекс) в 3 группах (здоровые, больные ХОБЛ и БА). Величина r (при $p < 0,05$) в каждой межсистемной матрице суммировались и соотносились в процентном соотношении к возможной максимальной сумме корреляционных связей при $R_{max}=1,0$. В результате рассчитывали межсистемный показатель ($D_m\%$), характеризующий уровень метеореакции в дыхательной, сердечно-сосудистой и иммунной системах среди здоровых лиц и больных ХОБЛ и БА [4, 6]. Возрастание значений показателя $D_m\%$ указывает на повышенный уровень адаптивности организма к окружающей среде, формируя положительный стабилизирующий эффект; снижение величины $D_m\%$ характеризуют ослабление компенсаторных резервов организма. Сравнительный анализ показателей $D_m\%$ позволяет оценивать региональную метеотолерантность здорового населения и метеолабильность у больных с заболеваниями органов дыхания.

Межсистемные связи ($D_m\%$) рассчитывались по пяти временным позициям (погодный комплекс за 2 дня до обследования пациента, за 1 день, в день обследования пациента, на следующий день после обследования и 2 дня после обследования). $D_m\%$ за 1 и 2 дня до обследования характеризовала эффект аккумуляции и запаздывания реакции. Межсистемная связь с метеопараметрами после 1-2 дней можно интерпретировать как проявление повышенной сигнальной чувствительности организма на приближение погодных флуктуаций. Метеоданные в день обследования пациента использовались для определения градиентных значений метеопараметров, а также для характеристики синхронных метеореакций.

Результаты и обсуждение. Расчёт межсистемных связей $D_m\%$ показал достаточно активную ответную реакцию исследуемых систем у населения дальневосточного региона в зависимости от состояния здоровья, нозологической формы и специфичности воздействия на организм человека климатических параметров, согласно временному лагу обследования пациентов (табл. 1).

Дальневосточный муссонный климат имеет ряд специфических черт, которые предъявляют повышенные требования к жителям региона. Территория юга Дальнего Востока, расположенная на границе Тихого океана и Евразийского материка, имеет на относительно небольшой территории крайнюю пестроту специфических особенностей климата, связанных с сочетанием горного и равнинного рельефа.

Для организма, особенно больного человека, любая перестройка, связанная с приспособлением к резко меняющимся погодным условиям, является дополнительной нагрузкой. Муссонный климат характеризуется сочетанием высокой влажности, резкими температурными колебаниями, контрастной смены погоды за счет циклональной, антициклональной активности и прохождения атмосферных фронтов, вызывающих различного рода атмосферные явления (осадки, грозы, шквалистые ветра, тайфуны и др.) [7, 10-12]. Согласно литературе, контрастные погодные условия особенно активно влияют на хроническую обструктивную болезнь легких и бронхиальную астму, причем в зависимости от состояния больного снижается их компенсаторная адаптация к климату [1, 8, 9-12].

Проведенные исследования, представленные в таблице 1, показали, что у здоровых лиц на воздействие климата максимально активно работает адаптационно-компенсаторный механизм реакции всех трех функциональных систем (дыхательной, сердечно-сосудистой и иммунной). Если

принять за 100% суммарный средний показатель $\sum \overline{Дм} = 18,47$, указывая на региональный уровень метеотолерантности, то у больных с ХОБЛ и БА компенсаторные возможности снижены почти вдвое $\sum \overline{Дм} = 10,58$ и $9,56$ соответственно, что указывает на появление метеопатических реакций.

Таблица 1 Метеореакция ($Д_m\%$ при $p < 0,05$) на воздействие климатических факторов у здоровых лиц и больных ХОБЛ, БА, проживающих в условиях дальневосточного муссонного климата.

Системные клинические показатели	Метеозависимость		Синхронная метеореакция	Метеочувствительность		Средние значения $\sum \overline{Дм}\%$ по клиническим системам
	За 2 дня до обследования	За 1 день до обследования		Следующий день после обследования	Через 2 дня после обследования	
Здоровые лица						
Показатели функции внешнего дыхания	3,69	2,14	3,33	2,45	2,4	2,80
Показатели сердечно-сосудистой системы	8,6	5,48	2,19	1,93	2,92	4,22
Иммунологические показатели	3,37	3,83	2,65	4,15	6,28	4,06
Средние значения $\overline{Дм}\%$ по временным лагам климатических систем. $\sum \overline{Дм} = 18,47$	5,22	3,82	2,72	2,84	3,87	
Больные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)						
Показатели функции внешнего дыхания	2,23	2,04	3,04	3,73	2,86	2,78
Показатели сердечно-сосудистой системы	1,27	1,69	2,21	0,88	1,89	1,59
Иммунологические показатели	2,74	1,97	1,72	1,8	1,67	1,98
Средние значения $\overline{Дм}\%$ по временным лагам климатических систем. $\sum \overline{Дм} = 10,58$	2,08	1,90	2,32	2,14	2,14	
Больные с бронхиальной астмой (БА)						
Показатели функции внешнего дыхания	2,67	3,73	0,44	1,54	1,78	2,03
Показатели сердечно-сосудистой системы	0,47	2,71	2,79	1,1	1,89	1,79
Иммунологические показатели	2,21	0,74	2,59	1,41	2,62	1,91
Средние значения $\overline{Дм}\%$ по временным лагам климатических систем. $\sum \overline{Дм} = 9,56$	1,78	2,39	1,94	1,35	2,10	

Определение триггерных систем организма, наиболее реагирующих на воздействие климата, проводили аналогичным путем. Установленная метеотолерантность ФВД в группе здоровых лиц показала минимальные средние значения $Д_m\% = 2,80$, что возможно объясняется открытостью данной системы и большим участием органов дыхания человека в механизмах приспособления к действию погодного режима. В то время как $Д_m\%$ в сердечно-сосудистой и иммунной системах составило 4,22% и 4,06%, указывая на менее значимый отклик метаболических систем при адекватной адаптивной реакции у здорового человека (табл. 1).

У больных с ХОБЛ и БА показатели $D_m\%$ дыхательной системы составили 2,03 и 2,78% соответственно, что указывает на превышение защитной реакции органов дыхания в сравнении с сердечно-сосудистой и иммунной системами ($D_m\% = 1,59-1,98$) (табл.1). Полученная зависимость, возможно, связана с медикаментозной контролируемостью ФВД у больных данной категории. Показатель $\overline{\sum D_m\%}$ указывает на высокую уязвимость сердечно-сосудистой системы к погодным колебаниям у пациентов с бронхолегочной патологией, особенно при хронической обструктивной болезни легких (1,59%) (табл. 1).

При рассмотрении компенсаторной функции по временным лагам установлено, что здоровое население активно сохраняет адаптационный резерв метеореакции (за 1,2 дня) ($D_m = 5,22-3,82$), который помогает успешно справляться с метеочувствительностью ($D_m = 2,84-3,87$) (табл. 1). Однако у больных с бронхообструктивными заболеваниями четкой тенденции и подобной положительной динамики не прослеживается. Возможно, это связано с использованием пациентами базисных медикаментозных препаратов с профилактической целью.

Заключение. При сравнении со здоровым населением дальневосточного региона влияние муссонного климата почти в два раза снижает адаптивно-компенсаторную реакцию сердечно-сосудистой и иммунной систем у больных с заболеваниями органов дыхания (ХОБЛ и БА), что указывает на их высокую уязвимость и требует разработки мер профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биотропные погодные условия и изменения время исчисления как внешние факторы риска погодообусловленных обострений хронических заболеваний / И.П. Бобровницкий и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2014. №4. С. 26-32.
2. Веремчук Л.В., Гвозденко Т.А. Экогенный риск распространения болезней органов дыхания // Бюлл. физиол. и патологии дыхания. Вып. 47. 2013. С 8-14.
3. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е. Определение диапазонов ответной реакции функции внешнего дыхания на воздействие факторов климато-техногенной среды города Владивостока у больных с бронхиальной астмой // Материалы XII междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2018) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2018. С. 102-106.
4. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е. Технология оценки ответной реакции организма у больных респираторной патологии на воздействие воздушной среды города // Материалы X междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2016). Благовещенск, С 152-155.
5. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.И. Выбор функциональных методов исследования органов дыхания в оценке риска воздействия городской среды на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 23-28.
6. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.И. Методология прогнозирования тяжести заболевания хронической обструктивной болезнью легких под воздействием факторов окружающей среды // Материалы XI междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2017). Благовещенск, 2017. С.30-32.
7. Влияние климата на функцию внешнего дыхания здорового населения г. Владивостока и больных с бронхолегочной патологией / Л.В. Веремчук, Е.Е. Минеева, Т.И. Виткина, Т.А. Гвозденко // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. №5. С. 418-423.
8. Перельман Н.Л., Безруков Н.С. Системный анализ взаимосвязи контроля бронхиальной астмы и параметров связанного со здоровьем качества жизни // Материалы XII междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2018) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2018. С. 25-30.
9. Уянаева А.И. Механизмы формирования повышенной метеочувствительности // Санаторно-курортные организации: менеджмент, маркетинг, экономика, финансы. 2011. №1. С. 43-50.
10. Хижняк Ю.Ю., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Особенности течения бронхиальной астмы в условиях муссонного климата Сахалина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. №29. С.12-18.
11. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory L.V. Veremchuk, K. Tsarouhas, T.I. Vitkina, E.E. Mineeva, T.A. Gvozdenko, M.V. Antonyuk, V.N. Rakitskii, K.A. Sidletskaia, A.M. Tsatsakis, K.S. Golokhvast // Environmental Pollution. 2018. Т. 235. С. 489.
12. Weather dependence of patients with respiratory pathology at the south of Primorsky krai / T.I. Vitkina, L.V. Veremchuk, E.A. Grigorieva, T.A. Gvozdenko // Regional Problems. 2018. Т. 21, № 3-1. С. 22-25.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9ce21a77.46615363](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9ce21a77.46615363)

©2020 Н.П. Семичевская, канд. техн. наук,
ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ СИСТЕМНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ ЭФФЕКТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЕМ НАСЕЛЕНИЯ

В работе рассматриваются систематизация и развитие методов имитационного моделирования, используемых для решения задач управления здоровьем населения, методологии системного анализа и моделирования сложных динамических систем, применяемые при решении задач управления здоровьем населения в области здравоохранения.

Ключевые слова: методологии системного моделирования, схема выработки управленческих решений, система поддержки принятия управленческих решений в здравоохранении.

N.P. Semichevskaya

Amur State University, Blagoveshchensk

RESEARCH SYSTEM MODELING METHODOLOGY TO ADDRESS THE CHALLENGES OF EFFECTIVE POPULATION HEALTH MANAGEMENT

The paper examines the systematization and development of simulation techniques used to address public health management, system analysis methodology and simulation of complex dynamic systems used in health management.

Key words: system modeling methodology, management decision-making scheme, health management decision support system.

На современном этапе развития человеческого общества особенно актуальной является проблема формирования информационных и экспертных систем управления здоровьем населения, построенным на методах и средствах анализа, прогноза и экономической оценки динамики состояния здоровья населения при изменениях параметров окружающей среды. Применение информационных технологий и средств информатики может привести к эффективному использованию их в медицинских информационных и аналитических системах, и появлению нового вида программного обеспечения для комплексных ИТ-решений - систем электронного здравоохранения [3, 4].

При этом широкое применение получили методы математической статистики и статистического анализа. Статистические методы хороши для локальных и кратковременных прогнозов, для объектов с пренебрежимо малыми эффектами действия обратных связей. Динамические процессы изменений здоровья характеризуются существенной гетерогенностью, не стационарностью, неоднородностью, долговременностью и отдаленностью эффектов, что не позволяет использовать локальные статистики или многофакторный статистический анализ. Как в любых системах управления весьма существенными являются здесь эффекты обратных связей. Система управления "среда - здоровье - экономика" является комплексной био-эко-социо-экономической системой, требующей соответствующего набора методов информатики для решения различных классов задач управления [1].

Методом для анализа поведения подобного рода систем является имитационное моделирование процессов управления, которые возникают на базе информационной модели отрасли здравоохранения. На сегодняшний день созданы заслуживающие внимания математические модели ряда инфекционных заболеваний, можно упомянуть цикл работ конца 70-х начала 80-х годов международного института прикладного системного анализа (*The International Institute for Applied Systems Analysis сокр. IIASA, ИПСА*): S.Kaihara et. al., 1977; P.Kitsul, 1980; A.A.Klementiev E.N.Shigan, 1983.

На базе имитационной модели, описанной в работе Машинцова Е.А. сформулирована методика оценки здоровья населения по критерию продолжительности жизни [2]. Входными данными

ми является набор показателей качества среды обитания, характеризующих экологическое загрязнение атмосферного воздуха и питьевой воды. Численная величина общей продолжительности жизни (ОПЖ) рассчитывается с помощью математической модели, которая позволяет оценивать негативное влияние этих факторов на организм в потерянных годах жизни. И, наконец, используя значение цены одного потерянного года жизни, натуральные показатели ущерба здоровью переводятся в денежные. Данная методика позволяет формировать управленческие решения и оценивать их эффективность с использованием современных геоинформационных систем и технологий. Схема выработки управленческих решений включает в себя методику как независимый от прикладной задачи подблок [2].



Рис. 1 Технология выработки управленческих решений с использованием методики количественной оценки здоровья населения по критерию ОПЖ.

Проблемной исследовательской задачей, которая на сегодняшний день находится в бурной стадии своего развития, и демонстрирует весьма слабое использование имитационных или аналитических моделей в реальной практике планирования, прогнозирования и управления здоровьем населения. Для решения данной проблем необходимо особое внимание обратить на доведение создаваемого информационного инструментария до вида и формы, понятных и удобных, для лиц, принимающих управленческие решения в области здравоохранения, т.е. до систем поддержки принятия решений в здравоохранении или экспертных систем в области здравоохранения, позволяющих получать как социальные, так и экономические оценки и прогнозы изменения здоровья

населения [3, 4]. Структура системы поддержки принятия решений в здравоохранении представлена на рисунке 2.

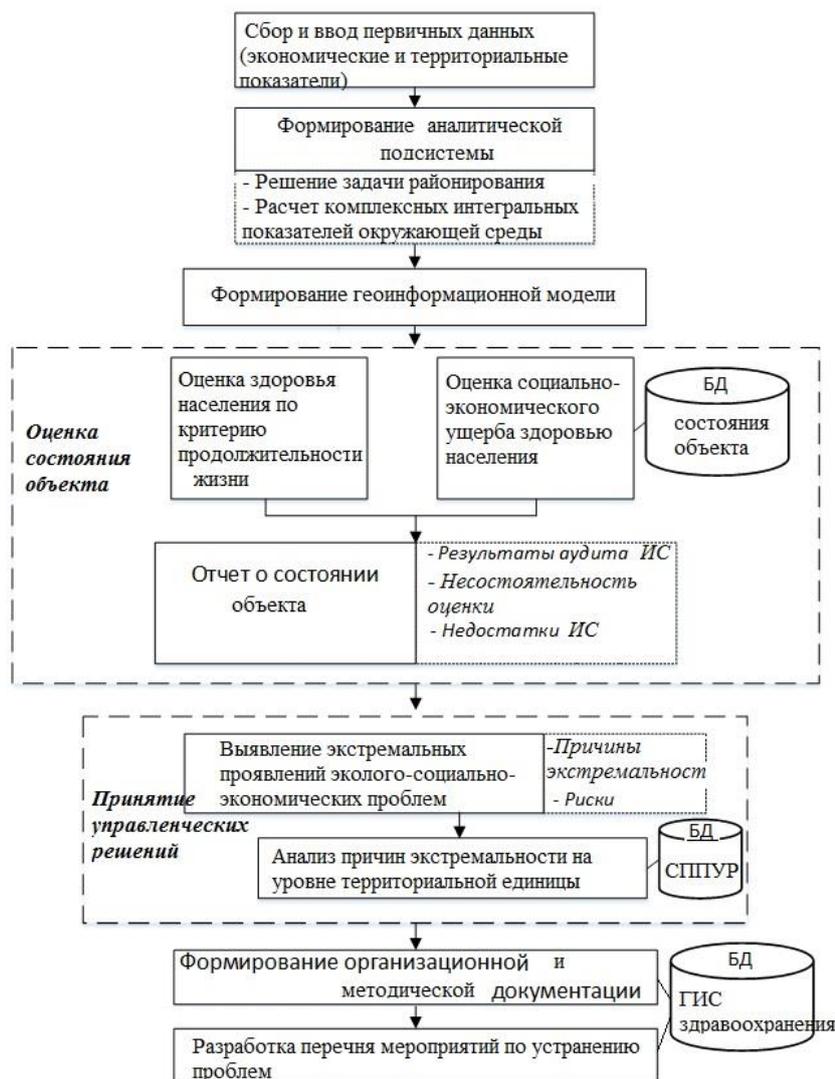


Рис. 2 Структура системы поддержки принятия управленческих решений в здравоохранении.

На практике при проведении имитационного моделирования и получении расчетных показателей по представленной модели необходимо задействовать данные, полученные из источников статистической информации, можно использовать *Витрину статистических данных* Федеральной службы государственной статистики (сайт Росстата – gks.ru). И сформировать на ее основе подсистему сбора, обработки и анализа статистической информации в области здравоохранения, используя весь предоставляемый инструментарий по обработке и статистическому анализу данных [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Крутько В.Н. Системный анализ, прогнозирование и управление здоровьем населения: автореферат диссертации доктора технических наук: 05.13.10, 14.00.07 / Институт системного анализа. Москва, 1993. 53 с.: ил. РГБ ОД, 9 93-2/1425-9
2. Машинцов Е.А. Управление здоровьем населения отдельного региона // Государственное управление. Электронный вестник. Выпуск № 12. 2007. С. 1-9
3. Старков Е.Ф. Система поддержки принятия решений в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Том XIII, №2. С.23.

4. Семичевская Н.П., Питулина П.И. Моделирование процессов обслуживания пациентов на примере клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания // Материалы XII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2018) / под общ. ред. В.П. Колова. Благовещенск, 2018. С. 53-58.
5. Официальная статистика. Витрина статистических данных. Сайт Росстата <https://showdata.gks.ru/olap2>

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9cedba84.69330335](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9cedba84.69330335)

В.Н. Крутько^{1,2}, д-р техн. наук; **В.И. Донцов**¹, д-р мед. наук; **П.П. Кузнецов**³, д-р мед. наук

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва;

²Сеченовский Университет, Москва; ³НИИ медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва

СТАРЕНИЕ И ЗДОРОВЬЕ – ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЛИЧНОСТНОГО ТРУДОВОГО ПОТЕНЦИАЛА⁷

Рассмотрено влияние процессов естественного старения и сопровождающих его возраст-зависимых заболеваний на личностный трудовой потенциал в современных условиях социально-экономического развития. Старение снижает общую жизнеспособность, что снижает трудовой потенциал и повышает риски возраст-зависимых заболеваний, поэтому следует оценивать персональные уровни таких рисков, а также старения (по показателям биовозраста) и проводить своевременно профилактику.

Ключевые слова: личностный потенциал, здоровье, старение, системный анализ.

V.N. Krut'ko^{1,2}, **V.I. Dontsov**¹, **P.P. Kuznetsov**³

¹Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences; Moscow;

²Sechenov University, Moscow, Russian Federation; ³Federal State Budgetary Scientific Institution Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russian Federation

AGING AND HEALTH-PHYSIOLOGICAL COMPONENTS OF PERSONAL LABOR POTENTIAL

The influence of natural aging processes and accompanying age-dependent diseases (ADD) on personal labor potential (PLP) in modern conditions of socio-economic development is considered. Aging reduces the overall viability, which reduces PLP and increases the risks of ADD, so it is necessary to assess the personal risk levels of ADD, and aging (according to biological age indicators) and conduct timely prevention.

Key words: personal labor potential, health, aging, system analysis.

Введение. Трудовой потенциал (ТП), в основе которого лежат личные возможности человека – личностный ТП (ЛТП), является основой благополучия и развития страны. В него входят физиологические, предметно-материальные и социальные ресурсы. В данной статье ЛТП рассматривается в рамках физиологического понимания потенциала как способности индивидуума к совершению работы.

Целью обзора было выяснение влияний процессов естественного старения и возраст-зависимых заболеваний (ВЗЗ) на ЛТП человека.

Составляющие личностного трудового потенциала

Понятие «трудовой потенциал» возникло в 70–80-е годы XX века в связи с необходимостью эффективного использования возможностей, связанных с личным фактором; ТП – это сово-

⁷ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ: грант 1919-2021 гг. № 19-29-01046.

купная общественная способность к труду, потенциальная дееспособность общества, его ресурсы труда [1]. В понятие ТП включают различные составляющие [1, 2]: его отождествляет с трудовыми ресурсами (численность трудоспособного населения и его качественные характеристики – пол, возраст, образование, профессиональная подготовка, квалификация и т. д.); рассматривают в терминах политэкономии как элементы производительных сил и производственных отношений; в социальном плане ТП связан со свободой выбора рода занятий и расширением возможностей для раскрытия индивидуальных качеств. ТП имеет три основные составляющие: психофизиологическую, интеллектуальную и социальную. Анализ литературы показывает, что ЛТП включает внутренние факторы (возможности личности) и внешние (условия их реализации).

Физическая (физиологическая) составляющая ЛТП в наиболее общем виде может быть представлена в общем виде как общая жизнеспособность. Однако, жизнеспособность резко снижается с возрастом, что составляет сущность процесса естественного старения [3, 4]. Старение является важнейшим фактором, влияющим на все компоненты ЛТП. Особая значимость этого фактора для всех развитых стран Мира обусловлена неуклонно возрастающей в популяции доли лиц старше трудоспособного возраста, что определило необходимость повышения пенсионного возраста, поэтому, сохранение трудоспособности старшего поколения является одним из приоритетов государственной политики.

Концептуальная модель влияния старения на ЛТП

Старение является универсальным феноменом, сущность которого сводится к снижению общей жизнеспособности [3-5]. Это определяет как снижение с возрастом физиологических показателей организма, лежащих в основе его трудоспособности, так и снижение устойчивости к различным заболеваниям, как внешней природы, так и связанных с самим процессом старения возраст-зависимых заболеваний.

Наиболее интересным является то, что множество частных проявлений старения по единству механизма группируются в конкретные синдромы старения [5]. Это синдромы: возрастного склероза, оксидативного стресса, гипоксии и дистрофии тканей, снижения мышечной силы (саркопении), интоксикации, возрастного иммунодефицита, дезадаптации, авитаминоза и мальадсорбции, нарушений эндокринной (прежде всего половой – климакс) системы и нервной регуляции, синдромы изменения высшей нервной деятельности. Синдромы старения аналогичны синдромам обычных заболеваний, так как организм всегда на любые внешние и внутренние воздействия реагирует единым образом – типичные патологические процессы, или синдромы. В таком случае, улучшение возможностей медицины в лечении основных хронических заболеваний, синдромы которых сходны с синдромами собственно старения, должно отражаться также на скорости самого старения, что и наблюдается при анализе старения популяций методом исследования таблиц дожития [6].

Возрастные патологические изменения, прямо связанные со старением

Ряд возрастных патологий прямо связан с процессами старения. Так, результатом возрастного снижения эстрогенных влияний на организм является развитие ряда патологических изменений, известных как синдром климакса, что встречается у 40-60% женщин старше 40 лет, причем у половины отмечается тяжелое течение заболевания и продолжается до 5 лет, что резко снижает общую трудоспособность женщин среднего возраста. Непосредственно с климаксом связан также возрастной остеопороз, повышающий уровень смертности пожилых.

Возрастной иммунодефицит представляет собой как механизм, так и проявление старения и ведет к снижению иммунной резистентности, а также к старению самообновляющихся тканей как результат регуляторного снижения скорости самообновления соматических тканей в организме со стороны специальных иммунных клеток [7] при возрастном иммунодефиците.

Повышение с возрастом риска развития ВЗЗ

Развитие климакса прямо ассоциируется с нейро-вегетативными расстройствами и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и риска смертности от них. Другими маркерами ССЗ являются [8]:

- повышение диастолического артериального давления и ЧСС;
- выход уровня калия крови за пределы нормы в 3,5-4,5 ммоль/л;
- повышение риска внезапной смерти от ССЗ почти в два раза при повышении интерлейкина-6 крови выше 1,06 пг/мл;
- повышение уровня мочевой кислоты более 415 мкмоль/л.

С-реактивный белок (СРБ) считают маркером воспаления; его уровень у лиц старше 65 лет прямо коррелирует с вероятностью внезапной сердечной смерти.

Холестерин и его фракции давно известны как маркеры смертности от ССЗ. Слишком низкий уровень ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) повышает риск заболеваний крови и инфекций. Возрастной иммунодефицит является важнейшим фактором повышения частоты опухолей с возрастом. До 20% всех случаев опухолей обусловлено хроническими инфекциями с вяло текущим воспалением и повышением воспалительных цитокинов (прежде всего интерлейкина-6).

Повышенный уровень инсулина в сочетании с инсулинорезистентностью связан со смертностью от рака независимо от наличия сахарного диабета, имеющегося ожирения и метаболического синдрома.

Ряд изменяющихся с возрастом показателей коррелируют с повышением смертности от всех причин: понижение уровня АЛТ крови ниже 14-17 Ед/Л; понижение альбумина крови ниже 35 г/л; снижение клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м².

Биомаркеры здоровья и старения для оценки трудоспособности и ЛТП

Хорошее здоровье оказывает положительное, значительное и статистически значимое влияние на совокупный выпуск продукции, более важное, чем опыт работы и уровень образования [9]. Процесс старения и уровень здоровья связаны между собой. Более быстрое увеличение продолжительности жизни может привести к более медленному старению населения [10]. До середины XX века это было связано со снижением детской смертности, однако, к настоящему времени наблюдается процесс снижения скорости собственно старения, прежде всего в средних возрастах [6]. Сравнение стран по показателям вероятности смерти (q_x) для 50-60-летних [11] и по вероятности дожития до старших возрастов ($p_x = 1 - q_x$) показывает значительное улучшение (в разы) доживаемости для средних возрастов для показателя интенсивности смертности (m_x).

Так как показатели старения средне-старших возрастов выражено различаются для разных стран, то определение индивидуального старения (биологического возраста – БВ) является важным для оценки ЛТП.

БВ – количественная мера старения, отражающая возрастное снижение жизнеспособности организма, которая складывается из жизнеспособностей (функциональных ресурсов) его частей: органов и систем организма. Эти ресурсы являются одними из наиболее важных биомаркеров (БМ) старения [4].

Таким образом, показатели БВ следует учитывать для оценки ЛТП. Наиболее распространенные и доступные биомаркеры, отражающие уровень старения и здоровья важные для оценки ЛТП [8, 12]: Тест баланса, сек; Проба Штанге, сек; Число наклонов, за 1 мин; Тест Шульте, сек; Число Приседаний (макс.); Число подниманий из положения лежа (макс.); Тест Векслера; Аккомодация, см; Тест постукивания; Острота слуха, Гц; Мышечная сила, кисть, кг; Жизненная емкость легких, мл; Скорость пульсовой волны, м/с; Фибриноген крови, г/Л; Фосфолипиды крови, мМ/Л; Почечный клиренс, %; Сахарная нагрузка, мг%; Альбумин, %; Вода общая, %; Щелочная фосфатаза, уд/Л и др.

Заключение. ЛТП подвержен процессам естественного биологического старения. Процесс старения снижает общую жизнеспособность, что сопровождается повышением рисков ВЗЗ. Для них следует оценивать персональные уровни рисков и своевременно проводить профилактику. Оценка индивидуального старения производится по показателям биовозраста, которые также следует учитывать для оценки ЛТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолова Ю.И. Трудовой потенциал как ключевая категория экономики труда: содержание, факторы, функции // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2018. №12. С. 219-224.
2. Турдубаев С.К., Кенешбаева З.М., Кадыров Ш.Г. Сущность и содержание понятий трудовой потенциал и трудовые ресурсы // Современные фундаментальные и прикладные исследования. 2019. Т. 1, №32. С. 87-90.
3. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both // PLoS genet. 2007. Vol. 3. P. 220-224.
4. Донцов В.И., Крутько В.Н. Общая системная теория старения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. №4. С. 657-663.
5. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V., Markova A.N. Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome // Frontiers in Bioscience, Landmark. 2018. Vol. 23. P. 909-920.
6. Донцов В.И. Изменения смертности и скорости старения во второй половине XX столетия в России // Здравоохранение Российской Федерации. 2019. Т. 63, № 1. С. 42-47.
7. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2011.
8. Батин М., Веремеенко Д. Диагностика старения: связь биологических параметров с продолжительностью жизни. Электронное издание. М.: 2018.
9. Bloom D.E., Canning D., Sevilla J. The Effect of Health on Economic Growth: Theory and Evidence // NBER Working Paper. No. 8587.
10. Sanderson W.C., Scherbov S. Faster Increases in Human Life Expectancy Could Lead to Slower Population Aging // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, №4. e0121922. eCollection 2015.
11. The Human Mortality Database. URL: <http://www.mortality.org>. Last modified: Jun-2013 Year. Available 25.01.2019.
12. Прохоров Н.И., Донцов В.И., Крутько В.Н., Ходыкина Т.М. Биологический возраст как метод оценки уровня здоровья при наличии экологических рисков // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, №7. С. 761-765.

E-mail: dontsovvi@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d05ceb5.17207872](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d05ceb5.17207872)

А.А. Ковшик, магистрант

Амурский государственный университет, Благовещенск

**ВКЛАД БОЛЬШИХ ДАННЫХ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ
И ЕГО АНАЛИЗЕ**

Рассмотрен вклад больших данных, для анализа и прогноза вспышек эпидемий, описаны методы обработки больших данных для выполнения этих целей. Проанализирована значимость обработки больших данных поисковых запросов, для медицинской сферы. Выявлены преимущества и недостатки использования данной технологии.

Ключевые слова: большие данные, обработка, прогноз, анализ, эпидемия.

A.A. Kovshik

Amur state University, Blagoveshchensk

CONTRIBUTION OF BIG DATA IN EPIDEMIOLOGICAL FORECASTING AND ANALYSIS

The contribution of big data to the analysis and prediction of epidemic outbreaks is considered, and the methods of processing big data to achieve these goals are described. The significance of big data processing of search queries for the medical sphere is analyzed. The advantages and disadvantages of using this technology are revealed.

Key words: big data, processing, forecast, analysis, epidemic.

Актуальность обработки больших данных в медицине и здравоохранении

Технология больших данных нашла применение во многих сферах деятельности, в том числе и в медицине, это обусловлено огромным объемом накопленной информации с момента появления ЭВМ и глобальной сети интернет. Наглядным примером использования больших данных является переход медкарт с бумажного вида в цифровой, который начался с 2014 года и планирует быть завершенным к 2024 году. По данным 2016 года, затраты в России на ЭМК составляли 0,25% от мирового рынка. Так в соответствии с документом "Перечень поручений по итогам заседания президиума Государственного совета" (утв. Президентом РФ 12.12.2019 N Пр-2549ГС), необходимо обеспечить поэтапный переход на ведение медицинской документации в форме электронных документов.

Одним из важнейших проектов в области медицины является "Цифровизация здравоохранения: современный контур" в котором перспективным, в экономическом плане, направлением является возможность предотвращения заболеваний, а не финансовые выплаты по уже осуществленным медицинским вмешательствам [2].

Исследование в здравоохранении Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology) показали большое количество направлений в развитии цифрового здравоохранения и многочисленные взаимосвязи между данными направления и направлениями в управлении большими данными, а также направлениями персонализированной медицины (рис. 1)[7].

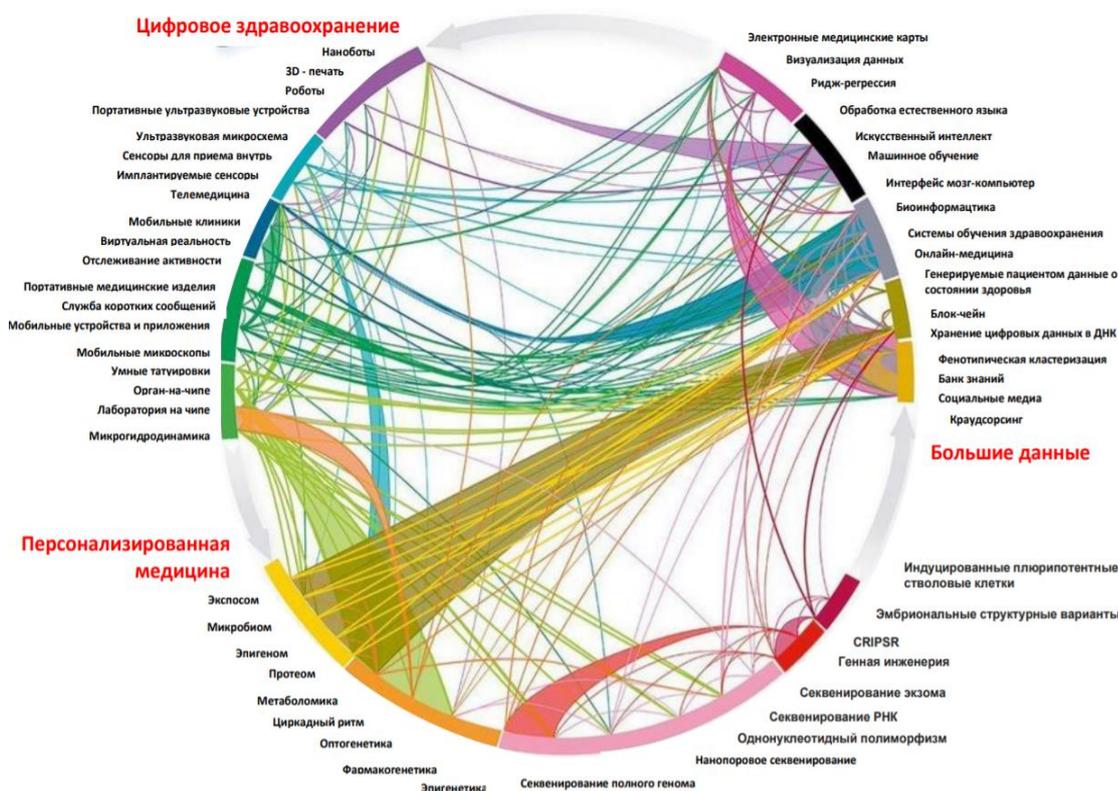


Рис. 1 Актуальные направления в области здравоохранения.

Методы обработки больших данных используемые при прогнозировании

Особо важно при осуществлении прогноза использовать достоверные и актуальные данные. На текущий момент медицина использует чаще всего пассивный метод прогнозирования – сбор данных на местах. Поскольку данные обрабатываются на местах, то это увеличивает задержку пространства полученных результатов на длительный срок.

Для выполнения прогноза необходимо учитывать множество факторов: перечень заболеваний, симптомы заболеваний, локализация эпидемий или пандемий, число заразившихся людей, смертность, период последних пандемий, климат в местах распространения и многое другое. Для сохранения такого объема данных невозможно использовать централизованную систему, именно поэтому следует выполнять обработку больших данных с использованием распределенной системы. Зачастую для прогнозирования может быть использована реакция пользователей глобальной сети на первые случаи заболеваемости в их регионах, поскольку очень часто люди ищут ответы на интересующие их вопросы в сети с помощью поисковых систем.

Фактически вся информация используемая в медицине представляет собой большой объем текстовых данных. Для выполнения поставленной задачи необходимо сначала выполнить преобразование информации к виду пригодному для обработки, этот процесс включается в себя 4 этапа: токенизацию, стемминг, удаление стоп-слов, и создание словаря-коллекции. В случае, когда информация представлена в ином виде необходимо выполнить её преобразование в текст, либо использовать методы для обработки исходного типа данных, эти данные помогут в дальнейшем сложить более четкую картину эпидемиологической ситуации.

После первичной обработки текста происходит определение важности каждого слова, и задача ранжирования документов. Очень важно после выполнения этих действий сгруппировать объекты по определенным критериям, для этого может использоваться один или несколько методов кластеризации. Существует большое количество методов, но в медицине следует использовать метод нечеткой кластеризации «FCM», поскольку множество симптомов и характеристик могут быть присуще различным болезням [1].

Преимущества и недостатки использования технологии больших данных в сфере медицины и здравоохранения

Рассматривая преимущества можно выделить следующее:

1. Введение больших данных в медицину позволит сократить финансовые затраты на устранение эпидемиологической ситуации, поскольку, зная прогноз, медицинские учреждения находящиеся удаленно от места распространения смогут подготовиться. Затраты на устранение последствий всегда больше, чем затраты на подготовку к “борьбе” с эпидемией.

2. Работа с данными которые систематизированы, поможет увеличить производительность персонала медицинских учреждений

3. Данные, хранящиеся в электронном виде, не подлежат износу со временем, это помогает осуществить большой временной охват, что поможет для работы системы.

Недостатки:

1. Требуется учитывать множество характеристик для выполнения прогноза, поэтому необходимо, чтобы данные были взяты из достоверных источников, что ограничено законодательным уровнем. Так если рассматривать данные из поисковых систем, то нельзя полностью полагаться на их достоверность, поскольку люди зачастую склонны к панике и часто делают неправильные выводы. Этот недостаток можно компенсировать, объединив данные и осуществив их комплексный анализ.

2. Сложность фильтрации данных.

3. Сложность перевода данных из любого вида (видео, звук и т.д) в текстовую информацию, поскольку объем такой информации достаточно велик.

4. Сложность работы с нечеткими методами кластеризации.

5. Необходимость защиты мест, где будут обрабатываться данные, сертифицированными средствами.

6. Необходимость получения разрешения пациентов на обработку их персональных данных.

Заключение. Обработка больших данных на текущий момент времени, это одно из наиболее перспективных направлений не только в области медицины, но и в других сферах. Для того чтобы выполнить эпидемиологическое прогнозирование необходимо не только собирать данные на

местах, но и делиться ими с другими медицинскими организациями, при помощи единого пула информации. Для обработки этих данных необходимо получение разрешения у пациентов, эту процедуру можно совместить с переходом медицинских карт в электронный формат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благирев А. Big data простым языком. М.: Издательство АСТ, 2019.
2. Инновации в России – неисчерпаемый источник роста / Алябьев С., Голощанов Д., Клинецов В., Кузнецова Е., Рот Э., Сергиенко Я., Троценко Ю., Чалабян А., Шуваев А. // Центр по развитию инноваций McKinsey Innovation Practice. 2018 г.
3. Ижунинов, М. А. Big Data в здравоохранении // Молодой ученый. 2019. №50 (288). С. 8-10.
4. Карнаухов Н.С., Ильюхин Р.Г. Возможности технологии “Big data” в медицине // Системы поддержки принятия решений. 2019. №1. С. 59-62.
5. Нечипорук. Д.В. Д.В. Особенности технологии Data mining // Молодой исследователь Дона. 2017. №1(4). С. 62-65.
6. Чехарин Е.Е. Большие данные – Большие проблемы // Перспективы науки и образования. 2016. №3(21). С. 7-11.
7. Bhavnani S., Hayek S.S., Druz R.S., Krumholz H. 2017 Roadmap for Innovation - ACC Health Policy Statement on Healthcare Transformation in the Era of Digital Health, Big Data, and Precision Health // Journal of the American College of Cardiology. November 2017.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d12d971.19977316](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d12d971.19977316)

© 2020 **Е.И. Буданова**¹, канд. мед. наук; **Л.К. Тушнова**² канд. техн. наук; **Н.В. Еркин**³

¹ЧОУ ВО Среднерусский гуманитарно-технологический институт, Обнинск,

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, ³ГБОУ «Школа № 2117», Москва

СПОСОБ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ - КОНТРАКТНИКОВ

Излагается способ изучения качества жизни военнослужащих, проходящих службу по контракту на основе изучения ценностных ориентаций, значимых потребностей изучаемого контингента для ранней диагностики преморбидных состояний и выявления факторов повышенного риска возникновения дезадаптивных состояний у личного состава.

Ключевые слова: качество жизни, интегральная оценка, формализация экспертных суждений.

E.I. Budanova, L.K. Tushnova, N.V. Erkin

METHOD FOR STUDYING THE QUALITY OF LIFE OF MILITARY CONTRACTORS

The article describes a method for studying the quality of life of military personnel serving under a contract based on the study of value orientations, significant needs of the studied contingent for early diagnosis of premorbid conditions and identification of factors of increased risk of maladaptive States in personnel.

Key words: quality of life, integral assessment, formalization of expert judgments.

Анализ современной научной литературы свидетельствует о возрастании актуальности исследования качества жизни военнослужащих контрактной службы, которые уже в обозримом будущем будут определять репродуктивный, экономический, интеллектуальный и оборонный потенциал общества и государства [1]. Нынешнее молодое поколение россиян через несколько лет станет ведущей частью общества, от деятельности которого будет зависеть достижение стратегических целей социально-экономического развития страны и, в том числе, повышение качества жизни

(КЖ) всех слоев населения. Достаточно очевидно, что для этого у молодых людей должно быть хорошее здоровье, вопрос о новых принципах определения сущности которого, остро поднимается в последнее время.

Комплексный подход к изучению факторов, оказывающих влияние на формирование КЖ военнослужащих контрактной службы разного возраста, а также оценка изменений показателей на различных этапах получения общего и профессионального образования, необходимы для научного обоснования приоритетных гигиенических, медико-организационных, социально-экономических и психолого-педагогических мероприятий, направленных на повышение уровня здоровья современной молодежи. [4].

Формирование показателей, определяющих качество жизни военнослужащих, проходящих службу по контракту

Одной из основных проблем, возникающих при синтезе комплексной оценки КЖ, является проблема формирования исходных показателей, поскольку используемые номенклатуры показателей содержат числовые и нечисловые характеристики [2,3]. Числовые показатели определяются путем непосредственных наблюдений и измерений (рост, масса тела, величина артериального давления крови и т.п.). Оценка нечисловых показателей (показатели образа жизни, генетической предрасположенности к возникновению нарушений состояния и т.п.) требует некоторых субъективных суждений.

Наша исходная исследовательская позиция состоит в понимании КЖ военнослужащих контрактной службы, как явления, имеющего объективные и субъективные характеристики. В соответствии со сформулированным подходом к синтезу КЖ, при разработке критериев оценки КЖ использовался метод формализации экспертных суждений. Из специально сконструированной анкеты, содержащей легко доступные для понимания вопросы с вариантами ответов на них, были получены данные о различных сторонах жизни военнослужащих. Варианты ответов на поставленные анкетой вопросы явились исходными данными для выявления компонентного состава КЖ (табл. 1).

Таблица 1 Общая структура анализа качества жизни военнослужащих контрактной службы

ОБЪЕКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ	СУБЪЕКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ
Состояние здоровья	Общая удовлетворенность качеством жизни
Физическое развитие и физическая подготовленность	Удовлетворённость материальными условиями жизни
Условия службы и обучения	Удовлетворённость жилищными условиями
Условия питания	Самооценка общего состояния здоровья
Условия проживания	Удовлетворённость условиями питания
Вредные привычки	Удовлетворённость условиями обучения
Денежное довольствие и размер стипендии	Удовлетворённость отношениями в группе взаимоотношения в семье
Психический статус	Удовлетворённость медицинским обслуживанием

Методика оценки качества жизни военнослужащих, проходящих службу по контракту

Следующим требованием к разработке критериев оценки КЖ является нормирование первичных показателей. Для этого, прежде всего, требовалось подобрать шкалу, с помощью которой возможен перевод результатов теста в оценки.

Оценка качества и уровня жизни определялась с помощью анкеты в 7-балльной системе оценок. Алгебраическое суммирование всех ответов респондентов представляло собой обобщенную оценку КЖ. Оценка результатов опроса переводилась в оценочную шкалу.

Для определения показателей психического состояния первичные оценки психологических тестов переводились в нормативные показатели в соответствии с методикой, которая имеется в каждом использованном опроснике. Обработка полученных данных проводилась после получения формализованных данных. Так как компонентный состав КЖ военнослужащих образует сложную структуру взаимосвязей составляющих его элементов: качества здоровья, качества природной среды, качества образования, духовности и др., при расчете интегральной оценки определяли степень взаимного влияния каждого показателя на его отдельные составные части.

Полученная структура компонентного состава КЖ позволяет выявлять факторы риска, снижающие уровень здоровья военнослужащих, проходящих службу по контракту. Среди них наибольшее значение имеют (по степени уменьшения): воздействие комплекса неблагоприятных факторов образа жизни военнослужащих, служебно-боевой деятельности, условий военной службы и быта и качества оказываемой им медицинской помощи. Структура показателей КЖ позволила выносить заключения о возможности нарушений в состоянии здоровья военных специалистов на фоне снижения качества их жизни. Результаты сопоставлялись с оценочной шкалой, после чего делался вывод о КЖ военнослужащих, которое может иметь следующие уровни: 0–0,4 – низкое КЖ; 0,4–0,8 – среднее; 0,8–1,0 – высокое. В соответствии с этим диапазон значений 0,0–0,8 соответствует высокому риску снижения здоровья.

Для формирования групп риска снижения адаптации военнослужащих контрактной службы, и проведения соответствующих мероприятий была построена диагностическая модель. Она состоит из пяти блоков, которые включают наиболее информативные и значимые показатели КЖ. Исходя из этого, определение риска снижения адаптации и выбор соответствующих мероприятий осуществляется по четырем показателям: психологическому статусу, уровню физиологических резервов, субъективной оценки состояния здоровья, интегральному показателю качества жизни. Сначала определяется состояние психического здоровья с использованием психологических и психофизиологических методик, затем проводится обследование с помощью физиологических методик на предмет оценки уровня соматического здоровья, далее проводится самооценка состояния здоровья, и определяется интегральный показатель КЖ.

Заключение. Изложенная методика была апробирована при изучении КЖ военнослужащих, проходящих службу по контракту в Учебном центре Федеральной противопожарной службы МЧС России. В результате проведенной апробации показано, что результаты, полученные с помощью разработанной методики, значимо коррелируют с результатами, полученными при использовании опросника ВОЗ SF-36, верифицированных на большом контингенте обследованных, что позволило судить о корректности предлагаемых решений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качество жизни: вопросы теории и практики / В.Н. Бобков, П.С. Масловский-Мстиславский, Н.С. Маликов. М.: Всерос. центр уровня жизни, 2000.
2. Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Усов В.М. Методика автоматизированного оценивания риска нарушения функционального состояния человека на основе компьютерных опросников // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. №5. С. 114–120.
3. Ушаков И.Б., Усов В.М., Богомолов А.В. Методика нечеткого взвешивания факторов риска в системах автоматизированного оценивания качества жизни // Качество жизни: Россия XXI века: тез. Всерос. конф. / ВНИИ техн. эстетики. М., 2000. С. 70
4. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении // Медицинская газета. №53. 14.7.2000, № 54. 19.7.2000.

E-mail: erkina_elen@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d1eba68.65290239](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d1eba68.65290239)

© 2020 **Е.И. Буданова**¹, канд. мед. наук; **Л.К. Тушнова**² канд. техн. наук; **Н.В. Еркин**³

¹ЧОУ ВО Среднерусский гуманитарно-технологический институт, Обнинск,

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, ³ГБОУ «Школа № 2117», Москва

ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ИХ ЖИЗНИ

Изложена технология оценки состояния здоровья военнослужащих, проходящих службу по контракту, для улучшения состояния здоровья и формирования здорового образа жизни на основе оценки их качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, технология оценки состояния здоровья, индивидуальная диагностика здоровья.

E.I. Budanova, L.K. Tushnova, N.V. Erkin

TECHNOLOGY FOR ASSESSING THE HEALTH STATUS OF MILITARY PERSONNEL, TAKING INTO ACCOUNT THE INDICATORS OF THEIR QUALITY OF LIFE

The article describes the technology for assessing the health status of military personnel serving under a contract to improve their health and form a healthy lifestyle based on the assessment of their quality of life.

Key words: quality of life, health assessment technology, individual health diagnostics.

В силу своей специфики (высокоинтенсивный труд, длительные психологические нагрузки, воздействие экологически неблагоприятных факторов, хронический стресс) военная служба как особый вид деятельности несет прямую угрозу здоровью и жизни военнослужащих [1]. Учитывая, что здоровье человека более чем на 50% определяется его образом жизни, весьма важным в оценке состояния здоровья военнослужащих является изучение показателей, характеризующих отношение молодых людей к своему здоровью, места здоровья в системе их жизненных ценностей, медицинской грамотности, наличия вредных привычек, стрессов, неблагоприятных экологических факторов, социально-экономического положения военных специалистов [4].

На сегодняшний день одной из характеристик, которая позволяет оценить различные стороны жизни военнослужащих является качество жизни, сложная и противоречивая категория, охватывающая не только уровень экономического развития общества, но и определяющая раскрытие духовного и нравственного потенциала личности, соматическое и психофизиологическое здоровье человека [2, 3].

Нормирование показателей интегральной оценки качества жизни рядовых и сержантов контрактной службы

Для количественной оценки КЖ военнослужащих решались три основные задачи: описание каждого из показателей, составляющих характеристику КЖ военных специалистов, определение меры сравнения для каждого из этих показателей, расчет интегральной оценки КЖ ($I_{КЖ}$).

КЖ военнослужащих оценивалось на основании объективных данных соматического здоровья, адаптационных возможностей, психоэмоционального состояния и субъективных оценок удовлетворенности различных потребностей.

Интерпретация экспертно обусловленных латентных переменных, отражающих компонентный состав КЖ, позволила сформировать структуру внешних факторов, таких как образ жизни, состояние здоровья, окружающая среда, уровень здравоохранения и удовлетворенность жизнью, необходимая для построения интегрального показателя. В процессе дальнейшей экспертной обработки информации, обобщенные показатели были упорядочены по приоритетности их влияния на КЖ этой категории военнослужащих и сформированы 18 показателей компонентов КЖ.

Разработка диагностической модели оценки уровня здоровья, военнослужащих, проходящих службу по контракту

Для индивидуальной диагностики нарушения здоровья рядовых и сержантов контрактной службы и проведения медико-профилактических мероприятий была построена диагностическая модель. Она состоит из пяти блоков, которые включают наиболее информативные и значимые показатели качества жизни: психологический статус, уровень физиологических резервов, субъективная оценка состояния здоровья, интегральный показатель КЖ. Сначала определяется состояние психического здоровья с использованием психологических и психофизиологических методик и тестов, затем проводится обследование военнослужащих с помощью физиологических методик на предмет оценки уровня соматического здоровья, далее проводится самооценка состояния здоровья, и определяется интегральный показатель качества жизни. Результаты сопоставляются с оценочной шкалой, и делается вывод о качестве жизни военнослужащих, которое может иметь следующие уровни: до 0,4 – низкое качество жизни; до 0,8 – среднее; до 1 – высокое. В соответствии с этим диапазон значений до 0,8 соответствует высокому риску снижения здоровья и принимается решение о проведении соответствующих мероприятий (табл. 1).

Таблица 1. – Оценочная шкала качества жизни и риска нарушения здоровья

Значение интегрального показателя КЖ	Показатель уровня физического здоровья	Показатель уровня психического здоровья	Риск нарушения здоровья	Проводимые мероприятия
$0,8 < I_{КЖ} \leq 1,0$	«Высокий»	«Высокий»	«Низкий»	Гигиеническое воспитание и обучение
$0,4 < I_{КЖ} \leq 0,8$	«Средний»	«Средний»	«Высокий»	Коррекция функционального состояния
$0,0 < I_{КЖ} \leq 0,4$	«Низкий»	«Низкий»	«Высокий»	Углубленное медицинское обследование

Для коррекции выявленных негативных изменений в состоянии здоровья военнослужащих, проходящих службу по контракту, необходимо использовать комплекс медико-профилактических мероприятий: при снижении показателей физического здоровья (физиологический компонент КЖ) - комплекс физических упражнений для тренировки кардио-респираторной системы, с учетом индивидуального подбора режима тренировки. Для лиц с хорошими адаптационными резервами - увеличение нагрузок в процессе проведения тренировок, для лиц со сниженными резервами - средним режим тренировок, для военнослужащих, показавших очень низкие результаты переносимости физических нагрузок – щадящий режим тренировок. Для лиц с нарушениями психологического статуса (психофизиологический компонент) - методы коррекции психологического состояния: психотерапевтическая терапия с элементами социально-психологического тренинга и суггестивного воздействия.

Заключение. Апробация разработанной модели с использованием показателей качества жизни при обследовании военнослужащих, проходящих службу по контракту, в Учебном центре Федеральной противопожарной службы МЧС России, подтвердила ее высокую информативность. Ее использование позволяет проводить донозологическую диагностику преморбидных состояний и более обосновано распределять военнослужащих по группам здоровья. Наряду с традиционным медицинским заключением, сделанным врачом, данные на основе оценки качества жизни позволили составить более полную картину о состоянии здоровья военнослужащих, проходящих службу по контракту, изменения качества жизни, в частности оценки самочувствия, оказались более чувствительными к изменениям состояния здоровья, чем традиционные клинико-лабораторные и инструментальные показатели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов Б.В., Крянев Ю.В., Кузнецов М.А. Системная целостность качества жизни // Стандарты и качество. 1999. №5. С. 19–23.
2. Усов В.М., Богомолов А.В., Солдатов С.К. Рискометрический подход к выявлению стрессогенных нарушений состояния человека по результатам скрининга на факторы риска // Новое в экологии и безопасности жизнедеятельности: тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции. СПб., 1999. С. 111–112.
3. Ушаков И.Б. Экология человека опасных профессий. Воронеж: Изд-во Воронежского гос. университета, 2000. 128 с.
4. Чурганов О.А., Евдокимов В.И., Маришук В.Л. Основные понятия качества жизни военнослужащих. СПб.: Воен. ин-т физ. культуры, 2003. 131 с.

E-mail: erkina_elen@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d2cd997.47171460](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d2cd997.47171460)

© 2020 П.М. Шешегов, д-р мед. наук; В.Н. Зинкин, д-р мед. наук; М.В. Пирожков

ЦНИИ Военно-Воздушных Сил Минобороны России, Москва

**ОЦЕНКА ВИБРОЗАЩИТНЫХ И ШУМОЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ ОБРАЗЦОВ
ИЗ ВИБРОЗАЩИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ**

Неблагоприятное действие вибрации и шума на персонал продолжает оставаться актуальной проблемой на производстве и транспорте. Для надежной защиты разрабатываются новые материалы, обладающие вибро- и шумозащитными свойствами. Объективным методом и методом тональной аудиометрии выполнена оценка вибро- и шумозащитных свойств образцов виброзащитных материалов.

Ключевые слова: виброзащита, шумопоглощение, тональная аудиометрия.

P.M. Sheshegov, V.N. Zinkin, M.V. Pirozhkov

Central research Institute of the Air Force of the Ministry of defense of Russia, Moscow

**EVALUATION OF VIBRATION AND NOISE PROTECTION PROPERTIES OF SAMPLES
MADE OF VIBRATION-PROOF MATERIALS**

The adverse effect of vibration and noise on personnel continues to be an urgent problem in production and transport. For reliable protection, new materials with vibration and noise protection properties are being developed. The evaluation of vibration and noise protection properties of samples of vibration-proof materials were performed using an objective method and the method of zonal audiometry.

Key words: vibration protection, noise absorption, tonal audiometry.

Введение. Несмотря на определенные меры, принимаемые по борьбе с производственным шумом, инфразвуком и вибрацией, количество специалистов, страдающих от их неблагоприятного воздействия, продолжает с каждым годом увеличиваться [1, 2]. Средства индивидуальной защиты (СИЗ) от шума используются, когда технические средства борьбы с шумом не обеспечивают снижения его до безопасных уровней. При высоких уровнях звука необходима защита не только воздушного пути поступления звука в орган слуха, но и головы, чтобы уменьшить акустическую нагрузку на костный путь проведения звука. Для этого используется противозумный шлем. Это актуально для персонала, чья профессиональной деятельности связана с действием высокоинтенсивного шума (свыше 110 дБА) и шума, в спектре которого преобладают инфра- и низкочастотные акустические колебания с уровнем звукового давления свыше 100 дБ. Для повышения акустиче-

ской эффективности противозумного шлема целесообразно использовать материалы, обладающие шумо- и вибропоглощением [3–5]. Однако не всегда стандартные методики оценки эффективности СИЗ соответствуют реальности [6, 7].

Цель: оценить виброзащитные и звукопоглощающие свойства образцов виброзащитных материалов.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на 7 образцах, обладающих виброзащитными свойствами. Образцы MOD1, MOD3 и MOD4 выполнены на основе смеси бутадиен-нитрильных каучуков разных типов. Образцы MOD6 и MOD7 – на основе метилвинилсилоксанового каучука и метилстирольного полимера. Образец MOD2 состоит из двух слоев: жесткая структура слой 1 (MOD1) и мягкая структура слой 2 (MOD4). MOD5 состоит из смеси бутадиен-нитрильного каучука со средним содержанием боковых звеньев и хлоропренового каучука, обладающего высокой эластичностью (внутренней подвижностью молекул) (табл. 1).

Таблица 1 Удельная плотность образцов ($\text{кг}/\text{м}^3$)

Образец	MOD1	MOD2	MOD3	MOD4	MOD5	MOD6	MOD7
Удельная плотность	1300	1200/1300	2200	1200	1300	2100	1300

Измерения виброизоляции образцов выполнялись посредством проведения замеров уровней виброускорений на вибростенде «Брюль и Кьер» модели 4808. Один акселерометр был установлен на вибростенде, а второй на исследуемом образце. Материал на вибростенде и акселерометр на материале крепились посредством клеевого соединения. Комплекс «АСТест» фиксировал уровни виброускорений и проводил вычисление виброизоляции на представленных частотах на 3-х различных уровнях виброускорений, заданных на вибростенд. Измерения вибрационных характеристик выполнено у 4 образцов на частотах 63–4000 Гц.

Исследование звукопоглощающих свойств виброзащитных образцов методом тональной аудиометрии выполнялось на диагностическом аудиометре AD 229 в специально оборудованном помещении. Аудиологическое исследование производилось в соответствии с методическими рекомендациями [8]. В начале исследования определялись пороги восприятия звуков по воздушной проводимости на частоты в диапазоне 125–8000 Гц, затем по костной проводимости на частоты в диапазоне 250–8000 Гц. Громкость регулировалась ступенчато с шагом в 5 дБ. В исследовании принимали участие 12 человек в возрасте от 19 до 32 лет мужчины и женщины.

При исследовании вибро- и шумозащитных свойств образцов использовали костный телефон-вибратор (КТВ) тонального аудиометра. В начале определяли пороги костной проводимости, а затем между сосцевидным отростком и костным телефоном-вибратором размещали образец и повторяли процедуру. Наушники при этом не снимались, воздушная маскировка не проводилась (определялась абсолютная костная проводимость). Оценку звукопоглощения образца материала оценивали в каждой октавной полосе от 250 до 8000 Гц по разности величин между аудиограммами [9]. Математическая обработка результатов осуществлялась онлайн калькулятором (medstatistic.ru).

Результаты экспериментальных исследований

Из табл. 2 следует, что все образцы обладают вибропоглощающими свойствами от 5,4 до 37,5 дБ. В области низких частот (63–250 Гц) вибропоглощение минимальное (от 5,4 до 15,3 дБ); в области средних частот (500–1000 Гц) оно становится выше и колеблется от 14,9 до 17,1 дБ, а на высоких частотах (2000–4000 Гц) вибропоглощение достигает наибольших величин (10,8–37,6 дБ). В области низких и средних частот все исследуемые образцы практически обладают схожим вибропоглощением. В области высоких частот наибольшие величины у образцов MOD2 и MOD5. Образец MOD2 показал наилучшее поглощение практически во всех диапазонах.

Таблица 2 Результаты вибропоглощения (дБ) образцов.

Образец	63 Гц	125 Гц	250 Гц	500 Гц	1 кГц	2 кГц	4 кГц
MOD1	5,4	11,4	12,0	16,4	15,6	8,7	20,2
MOD2	5,8	11,2	15,3	22,0	17,1	14,0	36,8
MOD5	5,7	9,2	8,7	14,9	13,7	13,7	37,6
MOD6	6,6	11,2	13,2	16,8	10,8	15,0	24

Из табл. 3 следует, что все образцы обладают шумопоглощающими свойствами в области высоких частот на частоты (2000–8000 Гц) от 3 до 10 дБ. Образцы MOD5 и MOD7 кроме прочих обладают шумопоглощающими свойствами и на частоте 1000 Гц (1,5 и 4 дБ соответственно). В области низких и средних частот у всех образцов звукопоглощение отсутствует. На частоте 2000 Гц шумопоглощение незначительно (от 3 до 4,5 дБ) и наиболее выражено у образцов MOD4 и MOD7. На частоте 4000 Гц шумопоглощение у всех образцов увеличилось до 5,5–10 дБ. На частоте 8000 Гц менее выражено и находится в диапазоне 5,5–7,5 дБ. Наиболее высокие показания звукопоглощения у образца MOD7, а наиболее низкие у образца MOD1. Образец MOD2, который показал лучшее вибропоглощение, практически не выделяется в шумопоглощающих свойствах среди прочих образцов.

Таблица 3 Результаты исследования звукопоглощающих свойств (дБ) образцов методом тональной аудиометрии.

Образец	250 Гц	500 Гц	1000 Гц	2000 Гц	4000 Гц	8000 Гц
MOD1	0	0	0	4,0±0,65	5,5±0,75	6,5±0,85
MOD2	0	0	0	3,5±0,68	8,0±0,9	6,5±1,0
MOD3	0	0	0	3,0±0,66	10,0±1,13	5,5±0,85
MOD4	0	0	0	4,5±0,75	9,0±0,97	7,0±0,9
MOD5	0	0	1,5±0,35	3,0±0,6	9,0±1,06	6,5±0,95
MOD6	0	0	0	3,0±0,68	9,5±1,12	7,5±1,09
MOD7	0	0	4,0±0,69	4,5±1,81	9,5±1,08	7,5±1,1

Обсуждение. Проведенные исследования показали, что виброзащитными свойствами на частотах 125–4000 Гц в лучшей степени обладает образец, состоящий из двухслойной системы (MOD2): грубых участков смеси 2-х бутадиен-нитрильных каучуков разных типов с большим содержанием боковых звеньев, и с меньшим содержанием боковых звеньев, придающих структуре жесткость и участков бутадиен-нитрильного каучука с большим содержанием боковых звеньев и с низким наполнением, создающих более мягкую систему, легко подвергающуюся нагрузкам. Близкие результаты получены у образца MOD5, изготовленного из материала, обладающего высокой эластичностью и относительно небольшой удельной плотностью (1300 кг/м³). Последний параметр образца идентичен таковому у MOD2. В табл. 4 представлены результаты корреляционной связи между удельной плотностью образцов и величиной вибропоглощения на разных частотах.

Таблица 4

Исследуемая переменная	Среднегеометрическая частота в октавной полосе, Гц						
	63	125	250	500	1000	2000	4000
Удельная плотность	0,943	0,289	0,217	- 0,156	- 0,859	0,508	- 0,425

Из табл.4 следует, что коэффициенты корреляции (r) между плотностью образцов и величиной вибропоглощения имели разную степень связи. На частоте 63 Гц связь была прямой и высокой (r=0,943 p<0,05), на частоте 125 Гц – слабой и прямой (r=0,289 p>0,05), на частоте 500 Гц

– слабой и обратной ($r = -0,156$ $p > 0,05$), на частоте 1000 Гц – обратной и высокой ($r = -0,859$ $p < 0,05$), на частоте 2000 – прямой и умеренной ($r = 0,508$ $p < 0,05$) и на частоте 4000 Гц – умеренной и обратной ($r = -0,425$ $p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что у образцов вибропоглощение достаточно хорошее на высоких частотах, особенно у образцов МОД2 и МОД5. На эффективность оказывает влияние сочетание 2-3-х материалов различной плотности. С уменьшением последнего параметра величина вибропоглощения на высоких частотах увеличивается. Образцы МОД2 и МОД5 можно использовать для усиления вибропоглощения или снижения вибрации на высоких частотах.

В табл. 5 приведен коэффициент корреляции (r) между плотностью образцов и величиной звукопоглощения. Анализ показал, что величина звукопоглощения на частоте 2000 Гц была обратной и умеренной ($r = -0,667$ $p < 0,05$), на частоте 4000 Гц – прямой и умеренной ($r = 0,557$ $p < 0,05$) и на частоте 8000 Гц – слабой и обратной ($r = -0,275$ $p < 0,05$). Из этого следует, что плотность материала оказывает влияния на величину звукопоглощения. С уменьшением плотности поглощения звука на высоких частотах увеличивается [10].

Таблица 5

Исследуемая переменная	Среднегеометрическая частота в октавной полосе, Гц		
	2000	4000	8000
Удельная плотность	- 0,667	0,557	- 0,275

Таким образом, установлено, что представленные образцы обладают звукопоглощением только на высоких частотах. Величина поглощения не превышает 10 дБ, поэтому их нецелесообразно использовать при создании средств защиты от шума.

Заключение. Для оценки материалов, используемых для звуко- и вибропоглощения для средств защиты, необходимо использовать вибростенды, а для оценки звукопоглощения можно использовать не только объективный метод (с помощью микрофона), но и при необходимости субъективный метод (тональный аудиометр) [10, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
2. Шешегов П.М. Условия труда авиационных специалистов и профессиональная заболеваемость // Системный анализ в медицине» (САМ 2015): материалы IX междунар. науч. конф. Благовещенск, 2015. С. 167-172.
3. Профилактика неблагоприятного действия шума на здоровье военнослужащих (часть вторая) / О.А. Балык, П.М. Шешегов, В.В. Харитонов и др. // Вопросы оборонной техники. Техн. средства противодействия терроризму. Серия 16. 2018. № 5-6 (119-120). С. 141-150.
4. Основные направления профилактики шумовой патологии в Вооруженных силах Российской Федерации / Дворянчиков В.В., Ахметзянов И.М., Миронов И.В. и др. // Вест. Рос. воен.-мед. акад. 2018. №3 (63). С. 26-32.
5. Инфразвук и низкочастотный шум как вредные производственные факторы / Сливина Л.П., Куклин Д.А., Матвеев П.В. и др. // Безопасность труда в промышленности. 2020. №2. С. 24-30.
6. Проблема реальной эффективности индивидуальной защиты и привносимый риск для здоровья работников (обзор литературы) / Э.И. Денисов, Т.В. Морозова, Е.Е. Аденинская, Н.Н. Курьеров // Медицина труда и промышленная экология. 2013. №4. С. 18-25.
7. Драган С.П. Современные проблемы оценки акустической эффективности средств индивидуальной защиты // Системный анализ в медицине» (САМ 2016): материалы IX междунар. науч. конф. Благовещенск, 2016. С. 171-174.
8. Письмо Минздрава России от 06.11.2012 №14-1/10/2-3508 «О направлении Методических рекомендаций "Диагностика, экспертиза трудоспособности и профилактика профессиональной сенсоневральной тугоухости».
9. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Возможности тональной аудиометрии в определении звукопоглощающих свойств материалов // Вест. оториноларингологии. 2014. №6. С. 34-38.

10. Зинкин В. Н., Шешегов П. М. Технология исследования звукопоглощающей способности материалов на основе тональной аудиометрии // Медицинская техника. 2014. №4. С. 43-47.
11. Шешегов П.М. Методические подходы к оценке эффективности экстраауральных средств защиты // Защита от повышенного шума и вибрации: Сб. докл. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. СПб., 2015. С. 552-565.

E-mail: sheshegoff.pavel@yandex.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d39e494.70316289](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d39e494.70316289)

© 2020 **Н.А. Марков; В.Н. Филатов**, канд. мед. наук, доц.

АО «Научно-производственное объединение «Топаз», Москва;

Центральный научно-исследовательский институт Военно-воздушных сил

Министерства обороны Российской Федерации, Москва

ТЕХНОЛОГИИ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ОПОВЕЩЕНИЯ О РИСКАХ ЗДОРОВЬЮ И РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ⁸

Описаны технологии автоматизированного оповещения о рисках здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии, обеспечивающие расчет и предъявление в реальном времени визуальной и акустической информации о величине оценки резервного времени сохранения здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии.

Ключевые слова: гипоксическая гипоксия, высотный полет, работа в высокогорье, рискометрия здоровья, рискометрия работоспособности.

N.A. Markov, V.N. Filatov

JSC "Research and Production Association" Topaz ", Moscow; Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

TECHNOLOGIES OF AUTOMATED NOTIFICATION OF HUMAN HEALTH AND PERFORMANCE RISKS UNDER HYPOXIC HYPOXIA

The technologies of automated notification of health risks and human performance under hypoxic hypoxia are described, which provide the calculation and presentation in real time of visual and acoustic information about the value of the assessment of the reserve time for maintaining human health and performance under hypoxic hypoxia.

Key words: hypoxic hypoxia, high-altitude flight, work in high mountains, health risk, performance risk.

Решение задачи обеспечения безопасности жизнедеятельности человека в условиях гипоксической гипоксии требует разработки и реализации систем сигнализации об опасности окружающей среды и специального защитного снаряжения [1-4]. Известны многочисленные варианты конструкций авиационных кислородных масок, комплектов кислородного оборудования для экипажей воздушных судов [5-7], снаряжения для альпинистов – однако их недостатком является то, что при их проектировании не в полной мере учтены достижения современных информационно-телекоммуникационных технологий, позволяющие обеспечить персонализацию оповещения пользователя о потенциальной опасности окружающей среды, обусловленной пониженным содержанием кислорода.

⁸ Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2553.2020.8).

Комплекс технических средств автоматизированного оповещения о рисках здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии

Для персонифицированного информирования человека о рисках здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии разработан комплекс специальных технических средств. Персонификация информирования обеспечивается за счет обеспечения учета при расчете величины резервного времени сохранения сознания человеком в условиях гипоксической гипоксии его индивидуальных антропометрических характеристик.

Конструктивные особенности технических средств изложены в [8-12].

В частности, при нештатной (аварийной) ситуации, сопряженной с гипоксическим воздействием, кислородная маска выпадает из специального отсека на борту воздушного судна и «повисает» перед пассажиром. Одновременно включается непрерывная подача кислорода в маску и в ней создается избыточное давление. Пассажир «подтягивает» маску и прижимает ее к лицу.

За счет наличия избыточного давления в маске ее обтюратор, действуя по принципу лепестка, прижимается к лицу и обеспечивает необходимую герметичность прилегания маски. Во время выдоха избыточное давление в маске возрастает на величину, превышающую силу давления мембраны на седло маски, поэтому лепестковый клапан выдоха и мембрана клапана выдоха отходят от седла, и выдыхаемая смесь выходит в окружающую среду. Поскольку горизонтальные полосы формователя контура человеческого носа в маске поджаты по форме носа пользователя, и за счет формы нижней части каркаса, глубоко охватывающей подбородок, толщины полотна каркаса обеспечивается эргономически комфортное применение маски.

В маску встроены индикатором резервного времени сохранения сознания, включающий корпус, в стенки которого заподлицо внешней поверхности встроены датчик барометрического давления, и табло для отображения резервного времени сохранения сознания человеком, а внешняя стенка корпуса, противоположная внешней стенке со встроенным табло, оборудована креплением, причем выход датчика барометрического давления подключен к накопителю информации, соединенному с вычислителем, выход которого подключен к компаратору, соединенному с табло и с блоком беспроводного интерфейса [9-12]. Расчет оценки резервного времени сохранения работоспособности осуществляется с помощью алгоритмов, изложенных в [13-15].

При этом с помощью индикатора пользователь маски информируется о величине резервного времени сохранения сознания без использования маски, которая показывается на табло, входящем в состав индикатора и встроенном в маску заподлицо ее внешней поверхности так, чтобы показания индикатора были видны пользователю маски, а датчик барометрического давления в окружающей газовой среде обеспечивал объективную регистрацию измеряемых величин барометрического давления (внешняя поверхность датчика не должна перекрываться компонентами маски и т.п.) [28, 29].

После поступления в накопитель информации результатов первых 300 измерений барометрического давления в окружающей газовой среде в вычислителе начинают динамический расчет оценки резервного времени сохранения сознания человеком, с учетом роста, массы тела и ширины спины, учитываемых при расчете оценки резервного времени сохранения сознания как показателей, характеризующих жизненную емкость легких.

Оценка роста пользователя маски определяется как разность показаний лазерного дальномера (например, на основе чипа VL53L0X) при отсутствии и присутствии пассажира в кресле, с последующим пересчетом роста сидя в рост стоя.

Оценка массы тела производится с помощью встроенного в сиденье кресла тензорезисторного датчика, сила воздействия тела на сиденье вызывает деформацию встроенной пружины или балочного тензодатчика. степень такой деформации дает информацию о массе тела.

Оценка ширины спины пассажира производится с помощью пироэлектрических инфракрасных датчиков (например, Diymore AM312), равнодисcretно встроенных в спинку кресла пассажира – ширина спины соответствует ширине полосы одновременно «сработавших» датчиков.

Рассчитанная с учетом роста, массы тела и ширины спины персонифицированная оценка резервного времени сохранения сознания отображается в цифровых разрядах табло индикатора и определяет режим свечения светодиода.

Приоритеты совершенствования оповещения о рисках здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии

Приоритетами развития технологии персонифицированного информирования о рисках здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии являются:

- использование при расчете резервного времени сохранения работоспособности при воздействии факторов условий чрезвычайных ситуаций индивидуальных особенностей здоровья людей, например, с помощью индивидуальных носителей медицинской информации;
- обеспечение учета персонифицированной динамики изменения состояния человека в реальном времени с помощью технологий бесконтактного мониторинга показателей активности ключевых функциональных систем организма;
- совершенствование кислородных масок в направлении обеспечения их максимально плотного прилегания к лицу пользователя и сигнализации в случае неплотного прилегания,
- совершенствование математического обеспечения расчета оценки резервного времени сохранения работоспособности в аспекте обеспечения персонифицированного прогнозирования динамики его изменения, ближайших и отдаленных медико-биологических эффектов воздействия гипоксической гипоксии;
- совершенствование математического обеспечения расчета оценки резервного времени сохранения работоспособности в аспекте обеспечения учета комбинированного воздействия физических и других физических факторов;
- миниатюризация и снижение энергопотребления технических средств, необходимых для получения информации и расчета оценки резервного времени сохранения работоспособности.

Заключение. Разработанные технологии впервые позволяют реализовать инновационный персонифицированный подход к персонифицированной рискометрии и персонифицированному информированию о рисках здоровью и работоспособности человека в условиях гипоксической гипоксии. Разработанные технологии могут найти применение на воздушных судах, при эксплуатации которых имеется риск разгерметизации салона и/или кабины; при проведении испытаний в барокамерах с участием добровольцев, при пребывании в условиях высокогорья и при решении других практических задачах, связанных с обеспечением безопасности деятельности человека в условиях, сопряженных с воздействием гипоксической гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Человек и безопасность полетов: Научно-практические аспекты снижения авиационной аварийности по причине человеческого фактора. М.: Когито-центр, 2013. 288 с.
2. Ушаков И.Б., Черняков И.Н., Шишов А.А. Физиология высотного полета. М.: Колибри, 2007. 148 с.
3. Кукушкин Ю.А., Дворников М.В., Богомолов А.В., Шишов А.А., Сухолитко В.А., Симоненко А.П., Степанов В.К. Особенности поддержки принятия решений по устранению особых событий и опасных состояний летчика в высотном полете // Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. 2009. №6. С. 74-79.
4. Шишов А.А., Богомолов А.В. Физиологическое обоснование адекватного выхода из аварийной ситуации в высотном полете // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54, №2.
5. Илюшин Ю.С., Олизаров В.В. Кислородное оборудование летательных аппаратов и высотное снаряжение. М.: Воениздат, 1970. 280 с.
6. Гузий А.Г., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Теоретические основы функционально-адаптивного управления системами «человек-машина» повышенной аварийности // Мехатроника, автоматизация, управление. 2005. № 1. С. 39-45.
7. Технология биоадаптивного управления функционированием средств обеспечения жизнедеятельности человека в условиях измененной газовой среды / Бухтияров И.В., Усов В.М., Дворников М.В., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Чернуха В.Н. // Безопасность жизнедеятельности. 2004. № 5.
8. Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А., Шишов А.А., Филатов В.Н. Индикатор резервного времени сохране-

- ния сознания человеком в условиях гипоксической гипоксии: патент на полезную модель RU №136206; Оpubл. 27.12.201.
9. Марков Н.А. Индикатор резервного времени сохранения сознания человеком в условиях гипоксической гипоксии: патент на полезную модель RU № 194166. Оpubл. 29.11.2019.
 10. Марков Н.А. Авиационная кислородная маска с сигнализатором опасности гипоксической гипоксии: патент на полезную модель RU №194175. Оpubл. 09.12.2019.
 11. Марков Н.А. Авиационная кислородная маска с цифровым индикатором резервного времени сохранения сознания: патент на полезную модель RU №194655. Оpubл. 18.12.2019.
 12. Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А., Гузий А.Г., Лушкин А.М., Алёхин М.Д. Интеллектуальный контроллер состояния оператора эргатической системы: патент на полезную модель RU №148126. Оpubл. 27.11.2014.
 13. Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А., Дворников М.В. Математическое моделирование динамики гипоксических состояний человека // Программные продукты и системы. 2013. № 2. С. 40.
 14. Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Дворников М.В. Способ распознавания опасного гипоксического состояния: патент на изобретение RU №2559414. Оpubл. 18.08.2015.
 15. Богомолов А.В. Концепция математического обеспечения диагностики состояния человека // Информатика и системы управления. 2008. № 2 (16). С. 11-13.

E-mail: nikolya.markov.1987@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d489b87.90758413](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d489b87.90758413)

© 2020 Н.Э. Косых¹, д-р мед. наук; Е.А. Левкова², д-р мед.наук; С.З. Савин³, канд. техн. наук

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск,

²Российский университет дружбы народов, Москва,

³Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖИТЕЛЕЙ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ⁹

Работа посвящена системному исследованию влияния медико-социальных и социально-демографических факторов на психическое здоровье населения Хабаровского края. Разработан подход к определению психолого-клинических, медико-социальных, этнокультуральных и социально-психологических закономерностей формирования факторов риска распространения социально значимых заболеваний на примере депрессивных нарушений.

Ключевые слова: системный анализ, социально значимые заболевания, эпидемиология, линейная регрессия, психическое здоровье, депрессивные расстройства, Хабаровский край.

N.E. Kosykh¹, E.A. Levkova², S.Z. Savin³

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow,

³Pacific State University, Khabarovsk

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS ON MENTAL HEALTH OF RESIDENTS OF THE KHABAROVSK REGION

The work is devoted to a systematic study of the influence of medical, social and socio-demographic factors on the mental health of the population of the Khabarovsk Territory. An approach has been developed to determine the psychological, clinical, medical, social, ethnocultural and socio-psychological patterns of the formation of risk factors for the spread of socially significant diseases using the example of depressive disorders.

Key words: system analysis, socially significant diseases, epidemiology, linear regression, mental health, depressive disorders, Khabarovsk Territory.

⁹ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 19-013-00018.

Введение. На протяжении многих десятилетий накоплены многочисленные факты, позволившие рассматривать ряд заболеваний как социально-обусловленные [1, 2, 3]. Это означает, что социальные, демографические и экономические причины, являясь сами по себе непосредственной причиной некоторых патологических процессов, вместе с тем оказывают существенное влияние на риск их возникновения в популяции. В соответствии с перечнем Правительства РФ с 2004 г. к социально значимым заболеваниям (СЗЗ) отнесены туберкулез, венерические болезни, хронический алкоголизм, злокачественные новообразования и наркомания [4]. Вместе с тем, до сих пор методологически не решен, например, вопрос о включении непсихотических депрессивных расстройств в группу социально-обусловленных заболеваний (СОЗ), ущерб от которых в силу высокой суицидальности весьма значителен [5, 6, 7, 8]. Многочисленные медико-социологические и эпидемиологические исследования, выполненные методом «случай-контроль», не дают однозначного представления о роли социальных факторов в генезе ДР [1, 9]. В тоже время изучение этого вопроса на уровне крупной популяции в удаленном регионе пока не проводилось [2, 10]. Для изучения влияния социально-экономических и социально-медицинских факторов на особенности территориального распространения социально значимых заболеваний, включая запущенные формы психических заболеваний, было проведено популяционно-эпидемиологическое исследование на примере подобных неинфекционных заболеваний. Априори предполагалось, что изучение связей между социально-экономическими, этнокультуральными и медико-демографическими особенностями отдельных административных районов, с одной стороны, и популяционной частотой той или иной патологии, с другой стороны, может явиться одним из доказательств социальной обусловленности ряда психических заболеваний.

Методологической основой исследования является анализ множественной линейной регрессии с оценкой вкладов изучаемых факторов в формирование выходного параметра. Выявляемая мера связи обобщенно выражалась математической моделью линейной множественной регрессионной зависимости типа:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n$$

Исключительно важную роль на этом этапе играет определение коэффициента детерминации (R^2) и F-критерия значимости регрессии. Для оценки влияния каждого фактора (X_n) на значение результирующего показателя (Y) рассчитывались стандартизованные коэффициенты β , после чего вклады факторов в функцию определялись формулой:

$$K_i = \frac{|\beta_i|}{\sum_i \beta_i} \cdot R^2 \cdot 100\% ,$$

где:

K – вклад соответствующего фактора Y в уравнение регрессии;

R – коэффициент детерминации;

β – стандартизованные коэффициенты, полученные из анализа уравнения регрессии.

Проведенное исследование включало несколько этапов. На первом была изучена роль социально-экономических факторов в территориальном распространении тех заболеваний, чья социально обусловленная природа не вызывала сомнения, т.н. социально значимые заболевания в соответствии с вышеупомянутым перечнем [4]. В качестве таковых выбраны хронический алкоголизм, наркомания, сифилис, гонорея и туберкулез. Были использованы данные Министерства здравоохранения Хабаровского края о частоте этих заболеваний в районах края за 2005-2019 гг., а также материалы о социально-экономическом состоянии административных районов Хабаровского края за тот же период [11]. Полученные показатели разделены на несколько групп факторов, характеризующие макроэкономическое состояние административных территорий края, занятость населения, его доходы, жилищное строительство на территориях, а также степень развития транспортных коммуникаций.

Макроэкономическое состояние территории: индекс производства промышленной продукции; объем промышленного производства; объем промышленного производства на душу населения. Показатели занятости населения: уровень занятости населения; численность зарегистрированных безработных; уровень регистрируемой безработицы; напряженность на рынке труда; удельный вес в составе безработных лиц, состоящих на учете более 1 года; уровень вакантности рабочих мест. Заработная плата: отношение номинальной заработной платы к среднекраевому уровню; среднемесячная номинальная заработная плата; задолженность по заработной плате. Транспортные коммуникации: степень развития транспортных коммуникаций. Жилищное строительство: ввод в действие жилых домов на 1000 населения.

На втором этапе были исследованы связи между вышеназванными социально-экономическими параметрами районов и распространением в их популяциях основных типов СОЗ, в том числе и запущенных форм депрессий. На этом этапе исследования к анализу были привлечены отчетные данные краевого медицинского информационно-аналитического центра, краевых клинических больниц №1 и №2, краевого центра психического здоровья и районных наркологических и психиатрических кабинетов за период 2005-2019 гг.

На третьем этапе было изучено совместное влияние социально-экономических и медицинских факторов на особенности территориального распространения запущенных форм психических расстройств. Использованы отчеты Министерства здравоохранения Хабаровского края, Краевого медицинского информационно-аналитического центра и краевого психиатрического диспансера, с помощью которых определены некоторые показатели деятельности психиатрического и психотерапевтической служб в регионе (среднее число психиатров, среднее число койко-мест в специализированных психоневрологических учреждениях, врачей-наркологов и психотерапевтов на 1000 жителей).

Оценка влияния социально-экономических факторов на особенности территориального распространения депрессий, хронического алкоголизма, наркомании в крае была проведена с помощью построения уравнений множественной линейной регрессии, которые для каждого изученного заболевания имели высокие значениями коэффициента детерминации $R^2 > 0,88$. Это значит, что на особенности территориального распространения таких заболеваний социально-экономические факторы оказывают существенное влияние.

Полученные данные можно рассматривать как формальное доказательство принадлежности депрессий, хронического алкоголизма и наркомании к социально-обусловленным заболеваниям. При этом изучение вклада отдельных групп социальных факторов в территориальное распространение этих заболеваний в Хабаровском крае показало неоднородную картину.

Математическая оценка влияния социально-экономических факторов на территориальное распространения некоторых форм заболеваний в Хабаровском крае: вклад отдельных групп факторов в значение результирующего показателя уравнения множественной линейной регрессии (%) показала, что на распространение хронического алкоголизма, наибольшее влияние оказывают фактор заработной платы (50,9%) далее следуют занятость и уровень жилищного строительства (по 12,3%) и макроэкономические показатели (11,6%); для наркомании существенное значение имеет занятость населения (33,2%), коммуникации (24,3%) макроэкономические показатели (20,7%) и зарплата (9,9%). На распространение депрессий определяющее значение оказывают занятость (34,1%), макроэкономические показатели развития территории (29,3%), и заработная плата (24,2%).

Итак, результаты популяционно-аналитического эпидемиологического исследования свидетельствуют о том, что психические нарушения могут быть отнесены к социально-обусловленным заболеваниям. Изучение влияния социально-экономических и медицинских факторов на частоту годичной летальности от суицидов в районах края показало, что для многих форм ДР возможно построение уравнения множественной линейной регрессии с высокими значениями

коэффициента детерминации $R^2 > 0,8$. Эпидемиологическая ситуация с распространением депрессивных состояний на Дальнем Востоке в последние десятилетия отражает общие тенденции психической напряженности в мире, но значительно превосходит их по темпу нарастания уровня ДР, особенно среди коренного населения. Культуральные, этнические, демографические, медико-генетические особенности, характеристики уровня и образа жизни населения влияют на клиническое оформление, структуру и течение психических расстройств [2, 4, 10].

Таким образом, использование метода множественной регрессии в популяционно-эпидемиологическом исследовании показало, что социально-экономические факторы оказывают существенное влияние на территориальное распространение, хронического алкоголизма и наркомании. Неуклонный рост и распространение психических заболеваний в зонах прежде умеренного и низкого риска ДР, большие экономические потери, связанные с фармакотерапией и социальной защитой пациентов, неизбежные прямые и косвенные потери производительных сил, отсутствие доступных методов определения контингентов риска хронических психических расстройств со стойкими дезадаптирующими синдромами актуализируют проведение настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Модели социопатогенеза запущенных форм заболеваний / А.Ю. Десятов, Н.Э. Косых, Н.Э. Посвалюк, С.З. Савин // Труды Международного конгресса «Информационные и телемедицинские технологии в охране здоровья (ИТТНС-2005)». Москва, 25-26 ноября 2005. М: Минздрав РФ, 2005. С. 98-100.
2. Косых Н.Э., Савин С.З., Десятов А.Ю. Модели и методы популяционных эпидемиологических исследований социально значимых заболеваний. Владивосток: Дальнаука, 2005.
3. Bobak M., Pikhart H., Hertzman C. Socioeconomic factors, perceived control and self-reported health in Russia. A cross-sectional survey // Soc. Sci. Med. 1998. №47. P. 269–79.
4. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 года N 715. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих (с изменениями на 31 января 2020 г.). URL: <http://docs.cntd.ru/document/901916651/>, свободный.
5. Состояние психиатрических служб и распространенность психических расстройств в Российской Федерации в 2015 г. / Б.А. Казаковцев, Н.А. Творогова, Т.А. Николаева, О.В. Сидорюк // Психическое здоровье. 2015. №7 (110). С. 3-12.
6. Краснов В.Н. Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины // Российский психиатрический журнал. 2011. № 6. С. 8-10.
7. Системное исследование психической заболеваемости, связанной с поздней диагностикой и лечением / Логинов И.П., Савин С.З., Солодка Е.В., Чжоу Ёю цю // Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2019). Благовещенск, 2019. С.99-103.
8. Progress and Future Direction in Research on the Psychosis Prodrome / Woodberry K.A., Shapiro D.I., Bryant C., Seidman L.J. // Harvard Review of Psychiatry. 2016. №24 (2). P.118-23.
9. Brent D.A., Weersing V.R. Depressive disorders in childhood and adolescence // Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. Oxford, England: Blackwell Publishing Ltd. 2008. P.587-613.
10. Особенности медико-демографической ситуации в Приамурье / Е.А. Левкова, Е.Л. Мотрич, Н.Э. Посвалюк, С.З. Савин // Здравоохранение Дальнего Востока. 2013. №2. С.124-127.
11. Хабаровскстат. Сайт Управления Федеральной службы государственной статистики по Хабаровскому краю, Магаданской области, Еврейской автономной области и Чукотскому автономному округу. URL: <https://habstat.gks.ru/folder/23549/>, свободный.

E-mail: kosyh.n@bk.ru, elenaalevkova@gmail.com, savin.sergei@mail.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d5604a3.17811445](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d5604a3.17811445)

Е.С. Стаценко¹, канд. тех. наук; Н.С. Безруков², канд. тех. наук

¹Всероссийский научно-исследовательский институт сои, Благовещенск

²Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

АНАЛИЗ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА КИСЛОМОЛОЧНЫХ НАПИТКОВ

Технологические процессы в молочной промышленности возможно изучать с помощью математического моделирования. В работе с помощью двухфакторного анализа показано изменение показателя титруемой кислотности в зависимости от параметров процесса производства обогащенных кисломолочных напитков, оказывающих наибольшее влияние на процесс получения бифивита и иммуновита. В результате чего разработаны математические модели.

Ключевые слова: бифивит, иммуновит, соевый белковый ингредиент, двухфакторный анализ, уравнение линейной регрессии, график.

E.S. Statsenko¹, N.S. Bezrukov²

¹All-Russian Research Institute of Soybeans, Blagoveshchensk

²Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

ANALYSIS OF THE PRODUCTION PROCESS OF SOUR MILK DRINKS

Technological processes in the dairy industry can be studied using mathematical modeling. In this work, using two-factor analysis, the change in the titratable acidity index is shown depending on the parameters of the production process of fortified fermented milk drinks, which have the greatest impact on the process of obtaining bifivit and immunovit. As a result, mathematical models have been developed.

Key words: bifivit, immunovit, soy protein ingredient, two-factor analysis, linear regression equation, graph.

Введение. Функциональное питание является важным компонентом нутритивной профилактики и терапии в современной медицине [1]. Использование соесодержащих продуктов с целью обогащения рациона питания белком привлекает все большее внимание [2-4]. В лаборатории переработки сельскохозяйственной продукции Всероссийского НИИ сои разрабатывается линейка продуктов функционального назначения, в том числе, на основе кисломолочных напитков, что требует системного подхода к выявлению зависимости физико-химических показателей от технологических параметров технологического процесса [5, 6].

Цель настоящего исследования состояла в моделировании основных технологических параметров процесса производства бифивита и иммуновита.

Объект исследования

Объектами исследований являлись кисломолочные напитки (бифивит, иммуновит), приготовленные по стандартной рецептуре и обогащенные соевым белковым ингредиентом (СБИ), полученным из соевого зерна сортов селекции Всероссийского НИИ сои. Кисломолочные напитки получали путем термостатирования [7]. Математическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Матлаб [8, 9].

При разработке технологии кисломолочных продуктов важными параметрами являются: температура и продолжительность сквашивания продукта. Для изучения влияния данных параметров на показатель титруемой кислотности (К) проведены научные исследования. Технологические параметры – температура сквашивания в термостате (T_c), продолжительность сквашивания (τ_c) и уровни их варьирования определены экспериментальным путем (табл. 1). Число повторностей $N = 9$.

При изучении параметров технологии производства кисломолочных напитков, разработали математические модели путем проведения двухфакторного анализа и получили уравнение линейной регрессии, описывающее динамику изменения показателя кислотности бифивита (K_b) и иммуновита (K_u) обогащенных СБИ, в зависимости от исследуемых факторов.

Таблица 1. Факторы и уровни их варьирования

Обозначение	Фактор	
	$T_{\text{скв}}, ^\circ\text{C}$	$\tau, \text{мин}$
Верхний уровень (+1)	40	480
Основной уровень (0)	39	420
Нижний уровень (-1)	38	360

Уравнение для бифивита:

$$K_b = -311,5 + 9,767 \cdot T_c + 0,08028 \cdot \tau_c \quad (1)$$

при коэффициенте множественной корреляции $R=0,7804$. Критерий Т для коэффициента температуры сквашивания составил 4,95, а для коэффициента продолжительности сквашивания составил 2,44.

Зависимость параметров из уравнения 1 показана на рисунке 1.

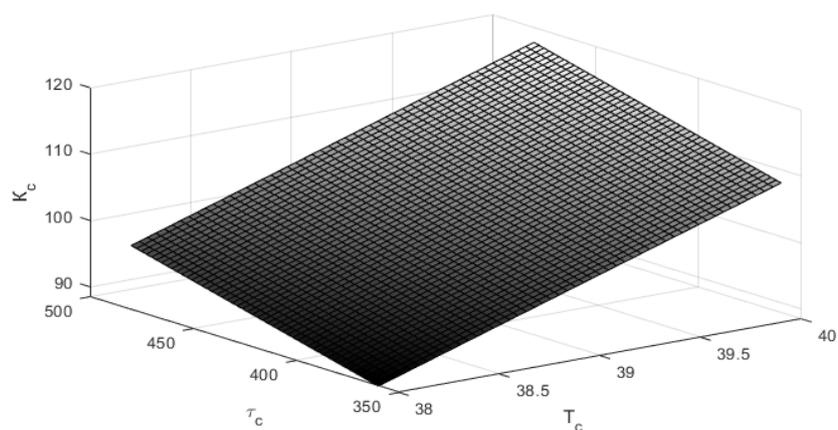


Рис. 1 График зависимости кислотности бифивита от технологических параметров.

Уравнение для иммуновита:

$$K_u = -305,8 + 9,600 \cdot T_c + 0,07722 \cdot \tau_c \quad (2)$$

при коэффициенте множественной корреляции $R=0,7645$. Критерий Т для коэффициента температуры сквашивания составил 4,47, а для коэффициента продолжительности сквашивания составил 2,3.

Зависимость параметров из уравнения 2 показана на рисунке 2.

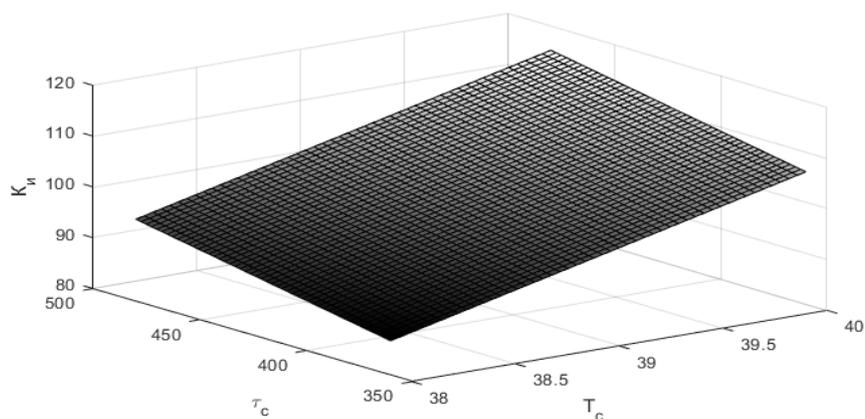


Рис. 2 График зависимости кислотности иммуновита от технологических параметров.

Анализ T-статистик уравнений 1, 2 показывает, что при получении бифивита и иммуновита обогащенных СБИ, фактор T_c (температура сквашивания) оказывает значительно большее влияние на показатель кислотности кисломолочных напитков, чем фактор τ_c (продолжительность сквашивания). Следовательно, при разработке технологического процесса в обоих случаях необходимо уделить особое внимание поддержанию требуемой температуры.

Заключение. Таким образом, при получении кисломолочных напитков бифивита и иммуновита параметры: температура 38-40°C и продолжительность сквашивания 360-480 мин, являются благоприятными. При использовании данных параметров, согласно уравнению линейной регрессии, титруемая кислотность бифивита составила 80-109°Т, иммуновита – 93-128°Т, что соответствует нормам ГОСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кайшев В.Г, Серегин С.Н. Функциональные продукты питания: основа для профилактики заболеваний, укрепления здоровья и активного долголетия // Пищевая промышленность. 2017. № 7. С. 8-14.
2. Скрипко О.В. Использование дальневосточных сортов сои для переработки на пищевые цели. Вторая международная научно-практическая Интернет-конференция. Режим доступа: http://www.infotechno.ru/ros-soya2018/dok_scripko2018.php (дата обращения 21.08.2020).
3. Mark Messina. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature // Nutrients. 2016. Vol. 8. № 12. P. 754.
4. Разработка технологии получения соево-тыквенных десертов функционального назначения / Стаценко Е.С., Литвиненко О.В., Корнева Н.Ю. Штарберг М.А., Бородин Е.А. // Техника и технология пищевых производств. 2020. Т. 50, №2. С. 351-360. DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-2-351-360>
5. Захарова Л.М., Орехова С.В., Захаренко М.А., Лозманова С.С. Исследование технологических параметров производства функционального кисломолочного продукта // Техника и технология пищевых производств. 2012. №2. С.45-50.
6. Красильникова Е.А., Бурыкина И.М. Выбор оптимальных технологических параметров производства творожного продукта // Успехи современного естествознания. 2005. №9. С. 76-77
7. Твердохлеб Г.В., Сажинов Г.Ю., Раманаускас Р.И. Технология молока и молочных продуктов. М.: ДеЛи принт, 2006. 616 с.
8. Безруков Н.С., Ермакова Е.В., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Система поддержки принятия решения для диагностики бронхиальной астмы по нейрофизиологическим параметрам на основе адаптивной нейро-нечеткой сети // Информатика и системы управления. 2006. № 2 (12). С. 29-36.
9. Безруков Н.С., Приходько А.Г., Ермакова Е.В., Еремин Е.Л., Перельман Ю.М. Система поддержки принятия решения для диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2006. № S23. С. 32-34.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d640096.59446052](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d640096.59446052)

Е.С. Стаценко, канд. тех. наук

Всероссийский научно-исследовательский институт сои, Благовещенск

АНАЛИЗ ПРОЦЕССА ПРОРАЩИВАНИЯ СОЕВОГО ЗЕРНА

Прогнозирование технологических процессов в различных отраслях пищевой промышленности с помощью математического моделирования приобретает все большую актуальность. В работе методом корреляционно-регрессионного анализа описано влияние различных факторов на массу зерна после проращивания. С помощью данного метода моделирования, на основе установленной взаимосвязи можно прогнозировать массу зерна после проращивания в различных условиях.

Ключевые слова: соевое зерно, проращивание, масса, крупность, температура, корреляционно-регрессионный анализ.

E.S. Statsenko

All-Russian Research Institute of Soybeans, Blagoveshchensk

ANALYSIS OF THE GROWING PROCESS OF SOY BEAN

Prediction of technological processes in various sectors of the food industry using mathematical modeling is becoming increasingly important. The paper describes the effect of various factors on the grain weight after germination by the method of correlation-regression analysis. Using this modeling method, based on the established relationship, it is possible to predict the weight of the grain after germination in various conditions.

Key words: soybean grain, germination, weight, size, temperature, correlation-regression analysis.

Введение. В настоящее время моделирование можно рассматривать как один из самых мощных методов анализа, который используют специалисты различных сфер деятельности, в том числе пищевых технологий. При этом математическое моделирование применяется при прогнозировании технологических процессов, а результат представляется в математической и графической форме и позволяет установить оптимальные условия изучаемых процессов [1].

С целью расширения ассортимента пищевых добавок на основе сои сотрудниками лаборатории переработки сельскохозяйственной продукции Всероссийского НИИ сои проводятся исследования в области создания ингредиентов высокой пищевой и биологической ценности, обладающих функциональной направленностью, включаемых в рецептуры традиционных продуктов питания. Соевое зерно, как биологический объект, в процессе проращивания под действием ферментных систем претерпевает структурные изменения, а также изменения химического состава и свойств. Благодаря процессу биомодификации, в ходе проращивания в зерне происходит расщепление сложных пищевых веществ до более простых, легко усвояемых организмом человека. При этом на процесс проращивания и массу соевого зерна после проращивания оказывают влияние многие факторы [2–5].

Цель: установить с помощью корреляционно-регрессионного анализа взаимосвязь массы зерна после проращивания и факторов, на нее влияющих.

Объект, материалы и методы. Объектом исследований являлось соевое зерно среднеспелого сорта Китросса селекции ВНИИ сои, выращенного в селекционных питомниках Всероссийского НИИ сои (с. Садовое Тамбовского района Амурской области). Исследования проводили в лаборатории переработки сельскохозяйственной продукции Всероссийского НИИ сои с использованием термостата ТС-1/80 СПУ (г. Смоленск, Россия), дегидрататора Ветерок-5ЭСОФ-0.5/220 (Спектр-Прибор, Россия), весов электронных марки SF-400 (Китай). Крупность соевого зерна устанавливали методом определения линейных показателей (длина, ширина и толщина), прямым измерением 100 зерен с точностью до 0,1 мм. Обработку полученных данных проводили с помощью системы Statistica.

Результаты и обсуждение. Для выявления степени влияния различных факторов на массу зерна после проращивания использовали метод корреляционно-регрессионного анализа [1, 6, 7]. В качестве регрессоров (независимых факторов, которые непосредственно могут оказывать влияние на массу зерна после проращивания ($Y=114,7-155,0$ г), были выбраны: крупность зерна ($x_1=165,8-318,3$ мм), температура термостатирования ($x_2=22-30^\circ\text{C}$) и продолжительность проращивания ($x_3=24-48$ ч) [2–4]. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице. Из данных таблицы следует, что статистически значимыми переменными в данном случае являются температура в термостате и продолжительность проращивания. Коэффициент множественной корреляции ($R=0,96$) характеризует тесноту связи между исследуемыми переменными. В данном случае связь весьма высокая. Множественный коэффициент детерминации ($R_2=0,91$) показывает, что изменение массы зерна на 91% определяется переменными, включенными в модель. Бета коэффициенты позволяют оценить тесноту связи каждой переменной и результативного фактора. В данном случае наиболее сильное влияние на массу зерна оказывают факторы: продолжительность проращивания

(связь прямая) и температура в термостате (связь прямая). Крупность зерна оказывает незначительное обратное влияние, но при увеличении размеров зерна выход массы снижается.

Таблица – Регрессионный анализ зависимости для Y

Исследуемые (независимые) переменные	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	B	Стандартная ошибка B	t	p
Свободный член			56,75223	6,953213	8,16202	0,000000
Крупность зерна	-0,147854	0,060829	-0,02790	0,011480	-2,43067	0,023279
Температура в термостате	0,475613	0,060829	1,72222	0,220264	7,81889	0,000000
Продолжительность проращивания	0,816596	0,060829	0,98565	0,073421	13,42454	0,000000
Число повторностей N=27	R=0,95650260; R ₂ =0,91489722; Скорректир. R ₂ =0,90379686; F(3,23)=82,420 p<0,00000 Стандартная ошибка оценки: 3,7380					

Коэффициент статистической значимости по критерию Стьюдента(t) позволяет оценить значимость модели и переменных. В данном случае все переменные являются статистически значимыми. В результате проведенного моделирования получено следующее уравнение множественной линейной регрессии:

$$Y = 56,75 - 0,03 \cdot x_1 + 1,72 \cdot x_2 + 0,99 \cdot x_3,$$

где Y – масса зерна после проращивания (в г), x_1 – крупность зерна (в мм), x_2 – температура термостатирования (в °C), x_3 – продолжительность проращивания (в часах).

Таким образом рассчитано, что при увеличении крупности зерна на 1 мм масса зерна после проращивания снизится на 0,03 г, при повышении температуры на 1°C, масса зерна после проращивания увеличится на 1,72 г, при повышении продолжительности проращивания на 1 час масса зерна после проращивания увеличится на 0,99 г.

Заключение. Статистическая обработка данных и проведенное математическое моделирование позволили получить уравнение множественной линейной регрессии, адекватно описывающее процесс проращивания соевого зерна. На основе установленной взаимосвязи массы зерна после проращивания и факторов на нее влияющих, можно прогнозировать ее размеры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кретьова Ю.И., Цирульниченко Л.А. Математическое моделирование как эффективный инструмент прогнозирования и управления производственными процессами // Вестник ЮУрГУ. Серия «пищевые биотехнологии». 2018. Т.6, №1. С.5-13.
2. Петибская В.С. Соя: химический состав и использование / Под ред. акад. РАСХН В.М. Лукомца. Майкоп: ОАО «Полиграф-ЮГ», 2012. 432 с.
3. Сингх Гурикубал. Соя: биология, производство, использование. Киев: Издательский дом «Зерно», 2014. 656 с.
4. Стаценко Е.С. Разработка технологии пищевой добавки на основе соевого зерна биотехнологической модификации // Техника и технология пищевых производств. 2019. Т. 49, №3. С. 367-374. DOI: 10.21603/2074-9414-2019-3-367-374. <http://fptt.ru/stories/archive/54/3.pdf>
5. Кошаева О.В., Хмара И.В., Федоренко К.П., Шкредов В.В. Влияние проращивания на химический состав и содержание антипитательных веществ в семенах сои // Научный журнал КубГАУ. 2014. №97(03). С. 224-236.
6. Голубева Н.В. Математическое моделирование систем и процессов: учебное пособие для студентов вузов. СПб: Лань, 2013.
7. Костогрызлов А.И., Нистратов Г.А. Применение математического моделирования для анализа и рационального управления процессами при создании и функционировании сложных систем // Телекоммуникации и информатизация образования. 2006. № 2. С. 32-54.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d74ce69.72906892](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d74ce69.72906892)

© 2020 В.В. Харитонов, канд. техн. наук; Ю.Н. Соловей
ЦНИИ Военно-Воздушных Сил Минобороны России, Москва

ОСОБЕННОСТИ ВЕРТОЛЕТНОГО ШУМА И РИСКИ ЗДОРОВЬЮ

Генерируемые шумы вертолета Ми-8 существенно отличаются по механизму образования, в результате чего образуется сложный спектр. Условия труда внутри вертолета по шуму соответствуют вредным условиям труда (класс 3.2 – 3.3), а по инфразвуку – допустимым (класс 2). Одновременное действие интенсивного шума, инфразвука и общей вибрации создают высокие риски здоровью персонала вертолетов.

Ключевые слова: вертолет, шум, инфразвук, класс условий труда, риск здоровью, средства защиты.

V.V. Kharitonov, Y.N. Solovey

Central research Institute of the Air Force of the Russian Ministry of defense, Moscow

FEATURES OF HELICOPTER NOISE AND HEALTH RISKS

The generated noise of the Mi-8 helicopter will differ significantly in the mechanism of formation, resulting in a complex spectrum. Working conditions inside the helicopter correspond to harmful working conditions in terms of noise (class 3.2 – 3.3), and in terms of infrasound – acceptable (class 2). The simultaneous effect of intense noise, infrasound and General vibration creates high risks to the health of helicopter personnel.

Key words: helicopter, noise, infrasound, class of working conditions, health risk, protective equipment.

Введение. Авиационный шум внутри воздушных судов является одним из ведущих вредных производственных факторов, способствующих развитию специфической шумовой и общей соматической патологии. В связи с этим требуется контроль и мониторинг акустической обстановки на рабочих местах авиационных специалистов, принимающих участие в подготовке воздушных судов в наземных условиях и во время выполнения полетного задания [1–4].

Ми-8 – советский/российский многоцелевой вертолёт, является самым массовым двух двигательным вертолётom в мире. Широко используется более чем в 50 странах мира для выполнения множества гражданских и военных задач. Шум, образующийся при эксплуатации вертолетов, по механизму формирования многообразен из-за наличия нескольких источников (два турбовальных двигателя, несущий и рулевой винты, трансмиссия). Он имеет сложный спектральный состав, что представляет определенные трудности при его гигиенической оценке [5–8].

Изучение механизмов образования авиационного шума на рабочих местах летных экипажей и пассажирских салонах позволит разработать технические способы по его снижению, и, тем самым, позволит снизить потенциальную ненадежность действия персонала, что повысит безопасность полетов [9].

Цель работы: выявить особенности вертолетного шума, обосновать методические подходы оценки акустической обстановки внутри вертолета Ми-8 и дать рекомендации по снижению риска развития шумовой патологии.

Материалы и методы исследования. Акустические измерения проводились внутри центрального салона при работе силовой установки на земле на трех режимах работы двигателей: при запуске, в режиме работы «малый газ» и при крейсерском полете в режиме «правой коррекции». Измерительные микрофоны размещали во время записи сигнала на стойке на высоте 1,2 м от поверхности пола (на уровне уха пассажира) в шести точках, расположенных рядом с откидными креслами.

Измерения акустических параметров проводили с помощью цифрового шумомера SVAN-945A (анализатор спектра 1 класса) и микрофона типа GRAS 40AZ. При обработке результатов в качестве нормативных документов, регламентирующих уровни акустической нагрузки на персонал использовали: санитарно-эпидемиологические правила (СанПиН 2.2.4.3359-16) и СН 2.2.4/2.1.8.562–96; общие тактико-технические требования (ОТТ ВВС-2015). Работа выполнялась в три этапа, что позволило провести регистрацию акустических параметров с последующим анализом уровня звукового давления (УЗД) в звуковом и инфразвуковом диапазонах, дать сравнительную оценку характера шума при разных режимах работы силовой установки, установить гигиеническую оценку условий труда и определить степень риска для здоровья обслуживающего персонала вертолета.

Результаты исследования. Анализ уровня звукового давления в октавных полосах позволил установить следующее. В пассажирско-грузовом отсеке вертолета МИ-8 при работе силовых установках на разных режимах образуется шум, который соответствует широкополосному интенсивному шуму с максимумом спектра в области низких и средних частот. В спектре вертолетного шума присутствует широкополосный инфразвук. Шум практически равномерный во всех точках отсека, но наиболее выражен в задней его части. Как правило, такой широкополосный шум с максимумом в области низких (63–250 Гц) и средних частот (500–1000 Гц) звукового диапазона имеет газодинамическое происхождение. Его генерацию можно объяснить работой двух турбин вертолета. Снижение мощности силовых установок приводит к уменьшению шума в центральном отсеке, что указывает на источник шума.

При эксплуатации вертолета Ми-8 силовая установка работает в трех режимах: запуск, «малый газ» и во время полета «режим правой коррекции». Действие шума начинается с момента запуска двигателя, который продолжается не более 5 мин. В дальнейшем силовая установка для прогрева двигателя переводится в режим «малый газ» не более чем на 2 мин. Во время полета силовая установка работает в режиме «правой коррекции». В среднем полетное время одного вылета вертолета составляет 2,5 ч. Следовательно, личный состав вертолета большую часть времени (95%) подвергается шуму во время полета, который изменяется менее чем на 5 дБА, что позволяет шум в режиме «правой коррекции» классифицировать как постоянный.

При сравнении акустических параметров в шести точках установлено, что разница уровней УЗД между точками практически в каждой октавной полосе не превышала 1–5 дБ, то есть шум и инфразвук (ИЗ) (за исключением компоненты на частоте 16 Гц) в центральном отсеке равномерный. С увеличением мощности работы силовой установки интенсивность шума и ИЗ увеличивается.

Максимальные уровни звука в точках № 1–6, зарегистрированные с временной коррекцией S (93,6–99,5 дБА) и I (98,0–105,5 дБА), не превышают допустимых значений соответственно 110 дБА и 125 дБА. При этом разница между этими параметрами не превышает 7 дБА, поэтому шум не относится к импульсному. Пиковые значения УЗ также не превышают предельный допустимый уровень (ПДУ) 137 дБА. Следовательно, шум в центральном отсеке вертолета нельзя характеризовать как импульсный.

Далее была проведена проверка на наличие тонального шума, то есть шума, в спектре которого имеются выраженные тоны. Проведенный спектральный анализ позволяет нам утверждать, что механизм образования тонального шума в отсеке обусловлен, в первую очередь, работой винтов (винтовой шум).

Для решения вопроса механизмов образования тональных сигналов и гармоник внутри отсеков вертолета требуется проведение дополнительных измерений. Они должны выполняться одновременно внутри и снаружи вертолета с обязательной регистрацией скорости вращения обоих винтов и синхронизацией времени записи микрофонов. Наличие на борту вертолета источников тональных сигналов и возможности резонансов в закрытом пространстве, особенно при низкочастотном спектре внешнего шума, создает не стационарное акустическое поле, что является причиной искажения истинной картины формирования тональных сигналов. Учет резонансных явлений необходим для определения технических путей борьбы с шумом.

Для установления наличия тонального шума в соответствии с требованиями СанПиН 2.2.4.3359-16 выполнен 1/3 октавный анализ зарегистрированных сигналов. Установление факта наличия тонального шума в соответствии с СанПиН 2.2.4.3359-16 связано с сопоставлением уровня звукового давления в соседних 1/3 октавных полосах, что не всегда корректно, так как не учитывает особенности формирования звукового поля в замкнутых объемах, которым и является центральный отсек вертолета Ми-8.

При летной смене 8 ч LAэкв во всех точках превышает ПДУ от 8,0 до 12,4 дБА. При снижении летного времени до 2,5 ч этот параметр продолжает превышать ПДУ в точках № 1–5 на 2,3 дБА. Из этого следует, что персонал, находящийся в центральном отсеке при длительности полета от 2,5 до 8 ч, подвергается некомпенсированному действию шума. Нами проведен расчет допустимого времени пребывания личного состава на борту вертолета при времени полета 2,5 ч. Оно в зависимости от точки измерения составило 30–80 мин. Следовательно, при длительности полета вертолета более 30 мин персонал центрального отсека обязан использовать средства индивидуальной защиты (СИЗ) от шума. УЗД в октавных полосах инфразвуковых частот 2, 4 и 8 Гц в центральном отсеке вертолета не превышают ПДУ во всех точках.

Итак, сочетание ИЗ и шума с максимумом спектра в области низких частот создает условия для кумуляции неблагоприятных эффектов от каждого из них [10, 11].

Обсуждение. Анализ акустических сигналов в центральном отсеке вертолета Ми-8 при различных режимах работы силовой установки свидетельствует о наличии акустических колебаний в октавных полосах со среднегеометрическими частотами от 2 до 8000 Гц. Такой шум нужно классифицировать как широкополосный шум с инфразвуковой составляющей. Наиболее высокие УЗД (100 дБ) приходятся на область от 31,5 до 2000 Гц с максимумом в октавной полосе 63 Гц. Поэтому такой шум надо классифицировать как низкочастотный интенсивный шум. Большую часть времени (95%) во время полета личный состав подвергается шуму при работе двигателей в режиме «правой коррекции» и параметры шума практически не меняются, поэтому вертолетный шум нужно считать постоянным. Широкополосный шум с максимумом в области низких и средних частот указывает на газодинамический характер его происхождения и обусловлен работой турбин. Наличие в спектре шума дискретных сигналов с максимальной интенсивностью до 100 дБ и выше, позволяет вертолетный шум классифицировать и как тональный шум, генез которого винтовой.

Установлено, что величина УЗД практически во всех звуковых октавах и эквивалентный УЗ (LAэкв) на всех режимах работы силовой установки превышают ПДУ, а в области ИЗ он находится в пределах нормы (кроме частоты 16 Гц). На основании полученных данных и Руководство Р 2.2.2006–05 если вертолетный шум по характеру спектра классифицировать как широкополосный, то КУТ в гражданской и государственной авиации по шуму будет соответствовать вредному классу 3.2, а по ИЗ – допустимому классу 2. Если же этот шум классифицировать как тональный, так как в нем имеются выраженные тоны, то необходима поправка уровня шума на + 5 дБ. В этом случае LAэкв тоже увеличится на 5 дБ и превышение ПДУ составит 17 дБ, то есть класс условий труда по шуму будет соответствовать вредному классу 3.3. В соответствии с критериями для оценки профессионального риска, где условия труда на основании оценки условий труда соответствуют вредным и опасным, по степени весомости доказательств профессиональный риск здоровью от вертолетного шума нужно относить к категории подозреваемый профессиональный риск [10, 11].

Условия труда в вертолете по шуму соответствуют вредным условиям труда. При их оценке надо придерживаться концепции сохранения здоровья персонала и максимального снижения риска здоровью обслуживающего персонала, поэтому за основу брать вредный класс 3.3 как для государственной, так и гражданской вертолетной авиации. Это еще обусловлено тем, что персонал вертолетов подвергается сочетанному действию интенсивного шума, ИЗ и общей вибрации, неблагоприятное действие которых на человека имеет много общего, что создает высокие риски здоровью летных экипажей и пассажиров вертолетов. Шум внутри вертолета Ми-8 превышает допустимые значения, поэтому необходимо использования СИЗ от шума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фундаментальные и прикладные аспекты профилактики неблагоприятного действия авиационного шума / И.М. Жданько, В.Н. Зинкин, С.К. Солдатов и др. // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48, №4. С. 5-16.
2. Фундаментальные и прикладные аспекты авиационной медицинской акустики / С.К. Солдатов, В.Н.Зинкин, А.В. Богомолов и др. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2019. 216 с.
3. Зинкин В.Н., Шешегов. П.М. Современные проблемы шума в авиации // Проблемы безопасности полетов. 2014. №5. С. 3-25.
4. Проблемы обеспечения акустической безопасности персонала авиационной промышленности / С.К.Солдатов, А.В.Богомолов, В.Н.Зинкин, С.П. Драган // Безопасность труда в промышленности. 2014. №10. С. 58-60.
5. Иванов Н.И. Инженерная акустика. Теория и практика борьбы с шумом: учебник. 3-е изд. перераб и доп. М.: Логос, 2013. С. 387-388.
6. Зинкин В.Н., Драган С.П., Харитонов В.В. Характеристика гигиенической обстановки на рабочих местах авиационных специалистов воздушных судов государственной авиации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. №4 (64) приложение 1. С. 64-67.
7. Механизмы формирования шума на рабочих местах авиационных специалистов воздушных судов государственной авиации / В.В.Харитонов, В.Н.Зинкин, С.П Драган., Н.И.Скуратовский // Проблемы безопасности полетов. 2018. №10. С. 1-17.
8. Современные проблемы обеспечения акустической безопасности летного и инженерно-технического состава государственной авиации / В.В.Харитонов, В.Н.Зинкин, С.К.Солдатов и др. // Проблемы безопасности полетов. 2017. №10. С. 3-15.
9. Шум как фактор риска снижения работоспособности и профессиональной надежности авиационных специалистов / В.Н.Зинкин, С.К.Солдатов, П.М.Шешегов и др. // Проблемы безопасности полетов. 2014. №8. С. 3-28.
10. Зинкин В.Н. Промышленные объекты и транспорт как источники низкочастотного шума и инфразвука: контроль и профилактика вредного действия // Безопасность в техносфере. 2016. Т. 5, №2. С. 35-42.
11. Инфразвук и низкочастотный шум как вредные производственные факторы / Л.П.Сливина, Д.А.Куклин, П.В.Матвеев и др. // Безопасность труда в промышленности. 2020. №2. С. 24-30.
12. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Авиационный шум: риск нарушения здоровья человека и меры профилактики // Защита от повышенного шума и вибрации: Сборник докладов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб., 2017. С. 493-522.
13. Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Риск развития нейросенсорной тугоухости у работников авиаремонтных заводов, подвергающихся воздействию шума // Безопасность труда в промышленности. 2018. №1. С. 66-71.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d82deb1.03874353](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d82deb1.03874353)

©2020 V.M. Katola, Ph.D.

Institute of Geology and Nature Management of FEB RAS

DORMANT BACTERIA (L-FORM) IN THE BLOOD OF SEPARATE GROUPS OF HEALTHY RESIDENTS OF THE AMUR REGION

In the blood of some residents of the Amur Region, structures similar to dormant elementary bodies of L-form bacteria were revealed. It is assumed that they are an indicator of persistent infection in the host. Therefore, it is necessary to expand the methods for studying donor blood and the blood of candidates for donors.

Key words: blood plasma, elementary bodies of L-forms, persistent infection.

Introduction. Using various methods of self-defense, microorganisms can exist for a long time in the human body without noticeable clinical manifestations. Using PCR amplification, 16S rRNA sequencing and electron microscopy, they were able to be visualized and isolated even from the blood of healthy

people. So, in 1960 G. Tedeshi et al. [16] reported the presence of microbes in the erythrocytes of healthy people. After 10 years G.J. Domingue and J.U. Schlegel [4] in the blood of 71% of patients and in the blood of 7% of healthy individuals revealed bacteria similar to the forms of streptococci and staphylococci. Pleomorphic bacteria [10], fungi [13], viruses [15] and 16S pRNA [12, 19] were found in the blood of healthy individuals. Even controversial concepts appeared about the “blood microbiome” and “placenta microbiome” [1, 3], although microbiome (the common name for bacteria, viruses, microscopic fungi and protozoa) is still little studied.

Purpose of the study. Using scanning electron microscopy, visualize bacteria in the blood of practically healthy residents of the Amur Region.

Methodology. 69 blood plasma samples were examined. Of these, 67 samples were obtained from blood donors, medical workers, students, drivers, military personnel living in Blagoveshchensk, the most polluted city in the Amur Region. Two other respondents lived in the northern region and worked in a gold mining cooperative: one of them was a bulldozer driver, and the other washer operator. One drop (0.1 ml) of blood plasma was placed on the sticky surface of the tape, mounted on duplicates of the electron microscope stage. All preparations were dried, carbon sprayed in a vacuum chamber and then studied on a LEO 1420 scanning electron microscope (Germany).

Research results and discussion. The blood plasma of 77.61% of the inhabitants of Blagoveshchensk, like the plasma of two gold miners, contained dense, spherical or oval-shaped structures with smooth contours with a diameter of 0.15-0.32 microns without any inclusions both on the surface and inside (Fig. 1).

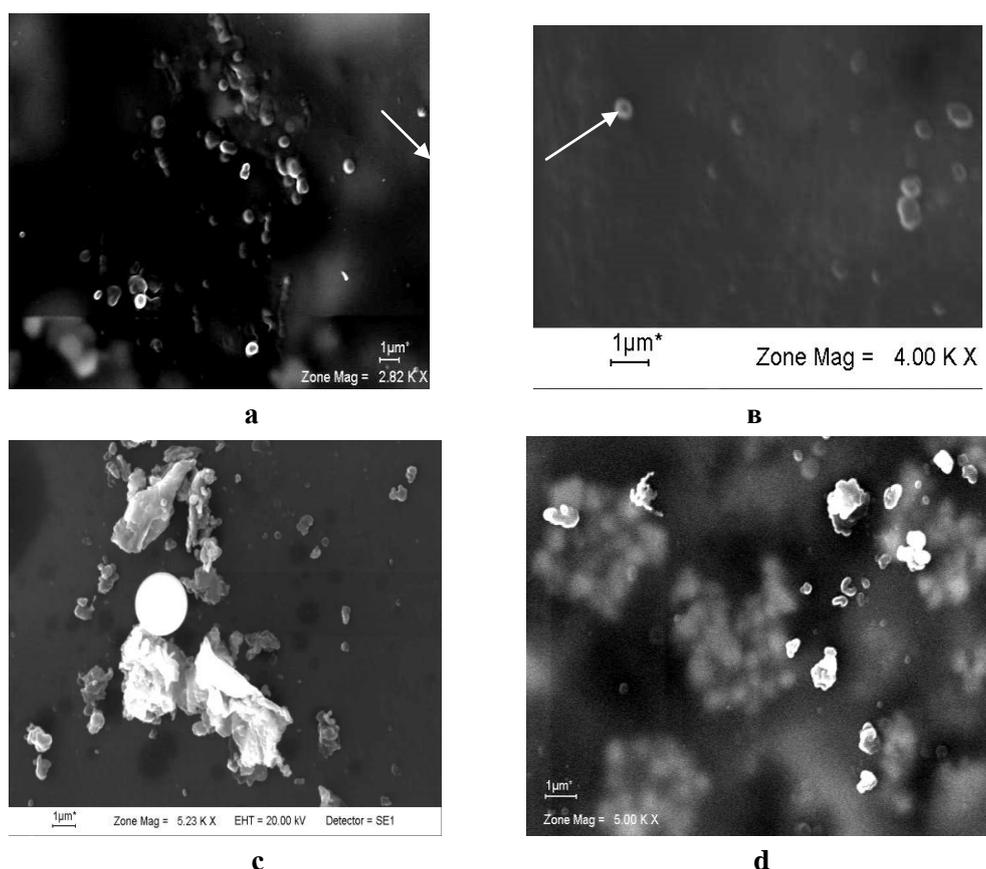


Fig. 1. Scanning electron microscopy:

a – elementary bodies (EB) in the blood plasma of the donor (x 2820); b – EB in the blood plasma of a serviceman (x 4000); c – EB, their division (small arrow), single blood cells and cell fragments in the plasma of a bulldozer driver (x 5230); d – EB in the blood plasma flushing device operator (x 5000).

In the blood plasma of 20 townspeople (29.85%), they were single, in the plasma of 32 people aged 18–20 years (47.76%) accumulated by many dozens and only 15 people (22.39%) were absent. Moreover, some of these formations were divided unevenly in half, in several planes or by the formation of kidneys (Fig. 2).

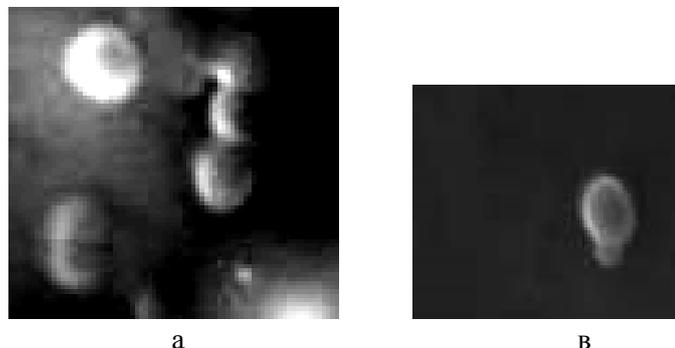


Fig. 2. Scanning electron microscopy of division of the L-forms of bacteria in the blood plasma:
a - unevenly in half; with - the formation of kidneys.

Given the separation method, the structures found in blood plasma are: a) not viruses; b) viable; c) function; g) resistant to the protective mechanisms of the body. In terms of size, morphology, electron density, division methods, we consider them as elementary bodies (EB) of L-forms of bacteria.

Since the discovery in 1935, L-forms have been available to researchers. The biological essence of this phenomenon was studied in detail by V.D. Timakov and G.Ya. Kagan [17, 18], and S.V. Prozorovsky et al. [14] showed the types of division of elementary bodies of L-forms. It turned out that these bodies have a three-layer membrane, ribosomes, sometimes a nucleoid. They are resistant to lack of water (up to 10 years) and high temperature [6]. These structures were found in brucellosis, tularemia, peritonitis and septic endocarditis, especially in tuberculosis [5, 9]. N. Markova et al. [11] isolated the L-forms of bacteria from the blood of 141 people previously vaccinated with BCG, and she is confident that these forms are involved in infectious diseases.

The return to the L-transformation of bacteria after a long and undeserved silence is explained by the need to detail the molecular genetic mechanisms of their formation, long-term survival in humans and animals, participation in chronic recurrent infections, in order to understand the early stages of cell evolution [7].

In world literature, L-forms are predominantly called "CWD bacteria" - forms with defects in the cell wall. Along with L-forms, spheroplasts and protoplasts are also included in this name. Now most researchers [2, 8] recommend CWD bacteria, persisters (a small subset of cells that survive at high doses of antibiotics) and live ones. but uncultured bacteria, called specialized forms of resting cells. Such forms form bacteria and fungi when their growth stops both in nature and in a macroorganism.

Conclusion. Thus, using scanning electron microscopy in the blood plasma of a number of practically healthy residents of the Amur Region, elementary bodies of L-form bacteria or resting bacteria were revealed. This indicates a persistent infection in the host and requires a different approach to blood testing, especially in blood donors.

REFERENCES

1. The placenta harbors a unique microbiome / Aagaard K., Jun Ma, Anthony K.M. et al. // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6, №237. P. 237-265.
2. Andryukov B.G., Somova L.M., Matosova E.V., Lyapun I.N. Phenotypic plasticity of bacteria as a strategy of resistance and an object of modern antimicrobial technologies (review) // *Modern technologies in medicine.* 2019. Vol. 11, №2. P. 164-182.
3. Castillo D., Rifkin R., Cowan D., Potgieter M. The Healthy Human Blood Microbiome: Fact or Fiction? // *Cellular and Infection Microbiology.* 2019. Vol. 9. P.1-12.

4. Domingue G.J., Schlegel J.U. Novel bacterial structures in human blood: cultural isolation // *Infect Immun.* 1977. Vol. 15, №2. P. 621-627.
5. Dorozhkova I.R. Forms of persistence of mycobacterium tuberculosis in the human body: author. dis Dr. med. sciences. Moscow. 1974.
6. On the role of latent, difficult to cultivate and uncultured persistent bacteria in human pathology / I.V.Eliseeva, E.M.Babich, Yu.L. Volyanskiy et al. // *Institut mikrobiologii i immunologii im. I.I.Mechnikova AMN Ukrainy.* 2006. Vol. 1. P. 37-40.
7. Errington J., Mickiewicz K., Kawai Y., Ling J. W. L-form bacteria, chronic diseases and the origins of life. // *Phil. Trans. R. Soc. B Biol. Sciences.* 2016. Vol. 371. P. 1707.
8. Evdokimova N.V., Chernen'kaya T.V. Persistent cells of microorganisms - a new look at an old problem // *Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.* 2013. Vol. 15, №3. P. 192-197.
9. Kochemasova Z.N. L-forms of Mycobacterium tuberculosis: author. dis Dr. med. sciences. Moscow. 970.
10. Are there naturally occurring pleomorphic bacteria in the blood of healthy humans? / R.W.McLaughlin, H.Vali, P.C. Lau et al. // *J. Clin Microbiol.* 2002. Vol. 40, №12. P. 4771-4775.
11. Markova N., Slavchev G., Michailova L. Presence of mycobacterial L-forms in human blood: challenge of BCG vaccination. *Hum Vaccin // Immunother.* 2015. Vol. 11, №5. P. 1192-1200.
12. Nikkari S., McLaughlin I.J., Bi W., Dodge D.E., Relman D.A. Does blood of healthy subjects contain bacterial ribosomal DNA? // *J. Clin. Microbiol.* 2001. Vol. 39. P. 1956-1959.
13. Cultural isolation and characteristics of the blood microbiome of healthy individuals / S.Panaiotov, G.Filevski, M.Equestre et al. // *Adv. Microbiol.* 2018. Vol. 8, №5. P. 406-421.
14. Prozorovskij S.V., Kac L.N., Kagan G.YA. L-forms of bacteria (formation mechanism, structure, role in pathology). Moscow: Medicina, 1981.
15. Discovery of novel rhabdoviruses in the blood of healthy individuals from West Africa / M.H.Stremlau, K.G.Andersen, O.A.Folarin et al. // *PLoS Negl. Trop.* 2015. Vol. 9, №3. P. 1-17.
16. Tedeshi G.G., Amici D., Paparelli M. Incorporation of nucleosides and amino-acrids in human erythrocyte suspensions: possible relation with a diffuse infection of mycoplasmas or bacteria in the L form // *Nature.* 1969. Vol. 222. P. 1285-1286.
17. Timakov V.D., Kagan G.YA. Biology of L-forms of bacteria. Moscow: Medgiz. 1961.
18. Timakov V.D., Kagan G.YA. L-formy bakterij i semejstvo Mycoplasmataceae v patologii. Moscow: Medicina. 1973.
19. Multi-method characterization of the human circulating microbiome / E.Whittle, M.O.Leonard, R.Harrison et al. // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. P.32-66.

E-mail: katola-amur@list.ru

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d9097a9.40840282](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d9097a9.40840282)

©2020 V.M. Katola, Ph.D.

Institute of Geology and Nature Management FEB RAS, Blagoveshchensk

MICROSCOPIC FUNGI, THEIR EVOLUTION, ROLE IN NATURE AND IN HUMAN PATHOLOGY

A brief outline of the evolution of microscopic fungi, structure, chemical composition and role in nature. Attention is paid to adhesins of the cell surface of fungi that determine their colonization and the development of infectious pathology.

Key words: microscopic fungi, evolution, adhesion, colonization, infectious pathology.

Introduction. Fungi represent one of the most numerous and phylogenetically heterogeneous group of unicellular and multicellular aerophilic organisms with heterotrophic nutrition. Being eukaryotes, they combine some features of both plants (have a cell stack) and animals (have a true nucleus). But the shape, structure, life cycles, and features of the chemical composition of mycelial cells and their metabolic products differ significantly from them. Fungi are common in the atmosphere, terrestrial ecosystems and

water bodies. At the same time, they perform the most important functions — participate in the biogeochemical circulation of substances and differentiation of chemical elements, decompose and mineralize the organic substrate to simple inorganic compounds. Fungi appeared on our planet about 1 billion years ago (in the Proterozoic eon) [4, 6, 8]. During this period, bacteria and algae have already reached their greatest development, the amount of oxygen in the atmosphere has increased to 1%, the climate and the duration of the day have changed [2, 9], different types of reproduction, biomineralization and predation have appeared [5, 10, 11]. In the process of evolution, fungi acquired filamentous mycelium, apical growth, the ability to release hydrolytic enzymes into the environment for the breakdown and assimilation of biogenic and abiogenic substances, adapt to various stressors, etc. Together with plants (430 million years ago), mushrooms emerged from land to land. After that, mycelial and yeast fungi became saprophytes, others - symbionts (human and animal microbiomes), and third parasites (some representatives of the genera *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, etc.).

The biological structure of fungi is not simple. Only the thickness of their cell membrane is determined by 9-10 fibrillar layers unequal with available electron density [1]. In mycelial fungi, its inner layer consists of chitin and glycans, and the outer matrix consists of a layer of glycoproteins and glucans. and in yeast - from glycoproteins and mannans. Specific receptors (adhesins) are located in certain places on the surface of the cell wall. They ensure the survival, division, isolation of certain enzymes, etc. Most importantly, they initiate the colonization of microorganisms. It is with colonization that most infectious diseases begin.

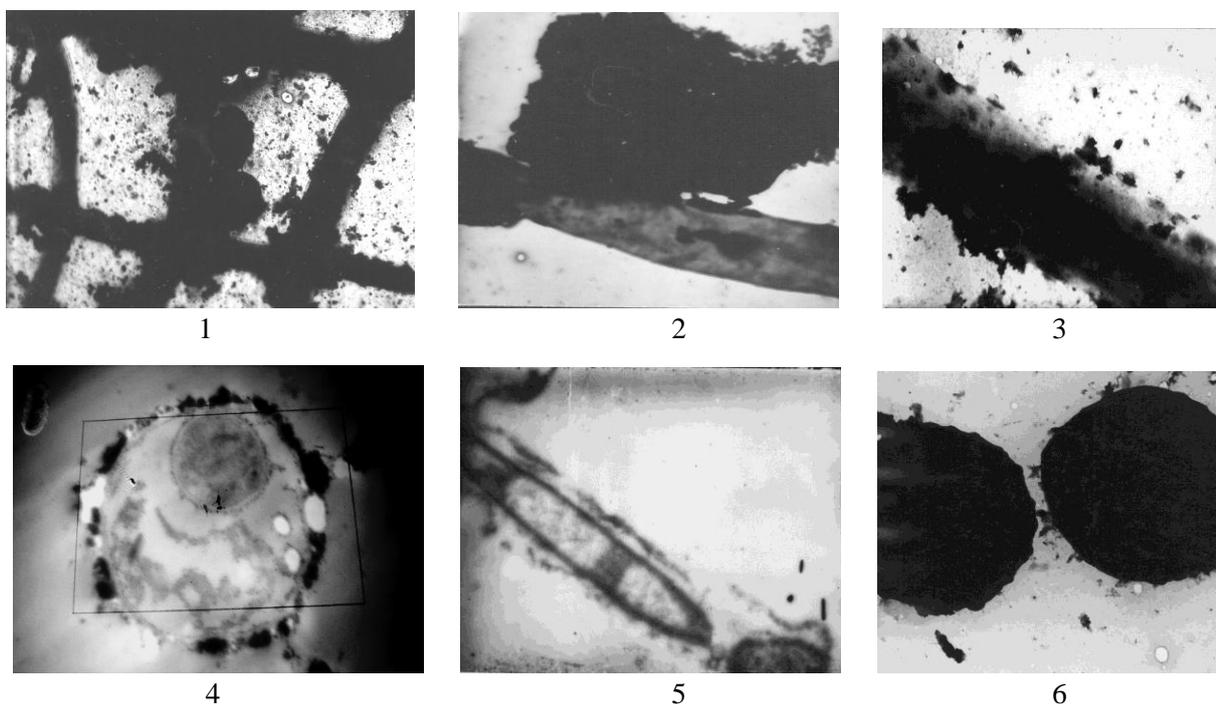
Among fungi, mainly yeast-like species, species with high and low adhesion were discovered. In model experiments, *C. albicans* showed higher adhesion than *C. tropicalis*, while *C. krusei* did not have this property. Currently, about 500 species of fungi, due to adhesion, attach to target cells (including blood proteins and muscle fibers) of people suffering from cancer, diabetes mellitus, diseases of the lungs and gastrointestinal tract or taking antibiotics, steroid drugs, etc. Although among there are no extremely dangerous species of fungi; according to the Russian classification, there are pathogens of deep mycoses, conditionally pathogenic (accessible) mycoses caused by a decrease in human immunity and superficial mycoses (dermatophytes) [7]. They cause *cryptococcosis*, *coccilliosis*, *histoplasmosis*, *blastomycosis* and *penicillois*. But *candidiasis* and *aspergillosis* are more common. The fungus *Candida albicans* affects the mucous membranes and skin, fungus *Aspergillum* affects the internal organs, mucous membranes and skin. The adhesion of fungi is a surface phenomenon, a complex and multifactorial process, which is genetically programmed and is the main sign of the existence of fungi, at the same time is their initial cause of pathogenicity. **Объект исследования**

Purpose of the study. Visualize the adhesion of mycelium, individual cells and conidia of *Penicillium canescens* fungi to the surface of mineral substrates when they are cultured in the presence of technogenic objects.

Methodology. In Erlenmeyer flasks with a volume of 250 ml of liquid medium (nitrogen source NaNO₃, initial pH 7.0), the 14-day-old conidia of *Penicillium canescens* were inoculated with a loop. An alkali-washed gold plate of the highest standard was placed in one flask, and sterile samples from the tailings of the processing plant were placed in another. Six days later, the mycelium grown in the flasks was applied onto grids with formar substrate. All preparations were dried, sprayed with carbon in a vacuum unit and viewed on a JEOL jsm-35 C scanning electron microscope (SEM) (Japan). The preparation of mycelium for study in a TESLA BS 500 transmission electron microscope was carried out in the traditional way. Ultrathin sections of the mycelium were performed on an LKB-OWA ultra-microtome.

Results and discussion. As can be seen from fig. 1, the appearance and shape of the strain of *P. caanescens* remained virtually unchanged. However, the cell wall and internal structures were intensely “stained” with ions of various metals that were contained in technogenic samples. This convincingly proves the adhesion of branched mycelium to organomineral particles of any size and density. Consequently, nutrients are absorbed by mycelium and distributed in its cells along this chain. Previously, adhesion was called physical or chemical adsorption, which is not true, since adhesion is a more complex di-

verse phenomenon, which still does not have a unified theory of “binding” mechanisms. heterogeneous materials in close contact.



*Fig. 1. Electron microscopy of the fungus *Penicillium canescens*:
 1 - growth of the fungus in the presence of a sample from the Sophia mine concentrate concentrator (x 1000); 2 - fixation of particles on a cell (x 7000);
 3 - particles of colloidal gold on the surface of the mycelium of (x 16000);
 4 - cross section of hyphae with many particles on the surface, in the center of the cell nucleus (x 17000);
 5 - damage and detachment of the surface layer and septum seeding (x 7000);
 6 - adhesion of gold particles with conidia (x 17000).*

Thus, according to recent data, fungi as eukaryotes appeared on Earth about a billion years ago. They acquired branched mycelium, apical growth, haploid organization of nuclei and a complex life cycle. Being an integral component of terrestrial and aquatic ecosystems, fungi perform a wide range of biospheric functions, primarily as destructors of organic matter. Their adhesion to biogenic and abiogenic substrates determines the release of digestive exoenzymes and the absorption of nutrients over the entire surface of the mycelium, and is also a pathogenicity factor.

REFERENCES

1. Feofilova E.P. Mushroom cell wall: current understanding of composition and biological function // *Mikrobiologiya*. 2010. T. 79. C. 723-733.
2. Molecular evidence for the early colonization of land by fungi and plants / D.S. Heckman, D.M. Geiser, B.R.Eidell et al. // *Science*. 2001. Vol. 293, №5532. P. 1129-1133.
3. Javaux, E.J., Lepot, K. The Paleoproterozoic fossil record: Implications for the evolution of the biosphere during Earth's middleage // *Earth Sci. Rev.* 2017. Vol. P. 68-86.
4. Knoll A.H. The early evolution of eukaryotes: a geological perspective // *Science*. 1992. Vol. 256, №5057. P. 622-627.
5. Knoll A.H. Biomineralization and Evolutionary History // *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*. 2003. Vol. 54, №1. P. 329-356.
6. Co-evolution of eukaryotes and ocean oxygenation in the Neoproterozoic era / T.M. Lenton, R.A. Boyle, S.W.Poulton et al. // *Nat. Geosci.* .2014. Vol.7, №4. P. 257-265.

7. Marfenina O.E. Fomicheva G.M. Potentially pathogenic mycelial fungi in the human environment; modern tendencies // *Mikologiya segodnya*. Т. 1. М.: Nacional'naya akademiya mikologii. 2007. С. 235-266.
8. Perevedenceva L.G. *Mycology: Mushrooms and mushroom-like organisms*. Tutorial. Perm', 2009.
9. Low Mid-Proterozoic atmospheric oxygen levels and the delayed rise of animals / N.J. Planavsky, C.T. Reinhard, X. Wang et al. // *Science*. 2014. Vol. 9, №346. P. 635-638.
10. Porter. S. The rise of predators // *Geology*. 2011. Vol.39, №6. P. 607-608.
11. Tillmann U. Interactions between planktonic microalgae and protozoan grazers // *Mar-Apr*. 2004. Vol. 51, №2. P. 156-68.

DOI: [10.12737/conferencearticle_5fe01d9d9d69d4.65055188](https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9d9d69d4.65055188)

© 2020 С.М. Радомский, канд. геол.-минерал. наук; В.И. Радомская, канд. хим. наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения Российской академии наук, Благовещенск

ЭЛЕМЕНТЫ ПОДГРУППЫ ЛИТИЯ В ПРИРОДНЫХ ОБЪЕКТАХ БЛАГОВЕЩЕНСКОГО РАЙОНА АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Представлено распределение элементов подгруппы лития в компонентах геохимических цепей Благовещенского района Амурской области.

Ключевые слова: литий, натрий, калий, рубидий, цезий, франций, распределение, миграция, биологические среды.

© 2020 S.M. Radomskii, V.I. Radomskaya

Institute of Geology and Nature Management Far Eastern Branch RAS, Blagoveshchensk

LITHIUM SUBGROUP ELEMENTS IN THE NATURAL OBJECTS OF BLAGOVESHCHENSK'S DISTRICT AMUR REGION

Distribution of lithium subgroup elements in the components of geochemical circuits of Blagoveshchensk's district Amur Region is represented.

Key words: lithium, sodium, potassium, rubidium, cesium, francium, distribution, migration, biological media.

Введение. Подгруппу элементов лития (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr) составляют химические элементы главной подгруппы I группы периодической системы Д.И. Менделеева. Необходимые элементы для жизни Na, K, а химические гомологи Li, Rb, Cs представлены соединениями I-III класса опасности. Щелочные металлы распространены в природе и широко используются в промышленности и сельском хозяйстве. В силу их высокой химической активности при использовании следует придерживаться определённых правил по безопасному хранению, применению и утилизации [1]. В глобальном геохимическом равновесии эти катионы уравнивают отрицательный заряд кремнекислородных минералов природной матрицы и поэтому входят в расчёты различных природных процессов по поступлению, распределению и миграции химических элементов, как в неживой, так и в живой природе. Существуют различные замкнутые и открытые циклы природных, геохимических, биологических и технологических процессов рассчитанные для этих щелочных металлов.

Цель исследования. Выявление распределения химических элементов подгруппы лития в компонентах природных геохимических цепей Благовещенского района Амурской области.

Объекты и методы. Объектами исследования являлись поверхностные воды, почвы, растения. Отобранные пробы были проанализированы стандартными методиками на атомно-

абсорбционном спектрофотометре «Hitachi» 180-50, по методикам рекомендованным ИСО, ГОСТ Р, ОСТ [2].

Обсуждение результатов. Li, Na, K, Rb, Cs, Fr существуют в виде соединений со степенями окисления +1, а в нулевой степени окисления эти металлы в природной среде не встречаются вследствие высокой химической активности.

Литий редкий, лёгкий, самый гидроэкофильный токсичный металл. Легко высвобождается из минералов при выветривании и захватывается глинистым и органическим веществами. В организме человека соли лития быстро всасываются в кровь и равномерно распределяются по организму. Среднесуточное поступление элемента 0.1-2 мг. Его техногеохимия не изучена, а появление его соединений следует ожидать в продуктах и отходах промышленной переработки [3].

Натрий самый распространённый среди группы, главный биологически важный, общетоксичный, необходимый для жизни элемент. Натрий относится к подвижным катионам биосферы сильного биологического накопления и повышенной биогенности. У растений натрий регулирует рост и развитие. У человека и животных находится во внеклеточном пространстве, определяет химизм организма и крови, определяет осмотическое давление внеклеточных жидкостей, обеспечивает нормальную работу сердечнососудистой и нервной систем. Является антагонистом калия и обеспечивает водно-солевое равновесие $Na^+ \leftrightarrow K^+$. Среднесуточное поступление натрия в организм человека 4-6 г [3].

Калий широко распространённый главный биологически важный, общетоксичный, необходимый для жизни элемент. В зоне гипергенеза относится вместе с (Li, Rb, Cs) к слабоподвижным компонентам сильного биологического поглощения. Обогащены калием почвы гумидных, а обеднены почвы аридных зон. У растений он регулирует фотосинтез, водный, азотный, фосфорный обмен, принимает участие в синтезе органических веществ. Среднесуточное поступление калия в организм человека 3-5 г [3].

Рубидий токсичный распространённый среди группы редких и рассеянных элементов, с невыясненной биологической и экологической важностью. В организме ведёт себя как аналог калия. Среднесуточное поступление рубидия в организм человека 50 ммоль [3].

Цезий редкий щелочной металл не выясненного биологического значения и токсичности. Цезий всё больше участвует в техногенезе и относится к токсичным металлам. Наибольшую опасность представляют среднеживущие изотопы радионуклидов $^{134-137}Cs$. Среднесуточное поступление цезия в организм человека 0.01 мг в сутки [3].

Франций сверхредкий радиоактивный s-металл. В природе встречается крайне редко. Собственных природных минеральных продуктов не имеет, принадлежит к дочерним элементам распада радиоактивного семейства ^{235}U [3].

Массовые доли химических элементов подгруппы лития в природных объектах Благоевщенского района приведены в табл. 1.

Таблица 1 Массовые доли элементов подгруппы лития периодической системы Д.И. Менделеева в природных объектах Благоевщенского района: ПДК в воде – мг/дм³, в поверхностных водах, почве и растениях в – мг/кг.

Природный объект	Li	Na	K	Rb	Cs
Поверхностные воды	0.002	4.81	1.27	0.002	0.002
ПДК, вода питьевая*	0.03	200	12	0.1	–
Почвы	20	30900	31300	30	10
Растения	1	3000	3000	5	2

*– ПДК химических элементов в воде питьевой. ГОСТ Р 51232-98 Вода питьевая. Нормативы: Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), Европейского союза ЕС, Агентства по охране окружающей среды США US.EPA, СанПин 2.1.4.1074-01.

Геохимическая и экологическая ситуации по распространению щелочных металлов в биогеохимических компонентах природного ландшафта в Благовещенском районе находится на нижнем уровне нормальных значений. Увеличение концентраций натрия и калия в поверхностных водах, растениях и пищевых продуктах изменяет вкусовые качества потребляемой пищи, не приводя к сверхнормативному загрязнению, включая и их химические гомологи (Li, Rb, Cs). Особенности водно-солевого равновесия ионов $\text{Na}^+ \leftrightarrow \text{K}^+$ отмечаются для компонентов природной среды Благовещенского района Амурской области табл. 1. Так в поверхностных водах сохраняется избыток ионов натрия над ионами калия и это характеризует нормальные значения природных равновесий, тогда как для почв и произрастающих на них растений отмечается достигнутый паритет концентраций ионов натрия и калия, что свидетельствует о большем биологическом поглощении ионов калия в биогеохимическом природном ландшафте и большем поступлении калия по трофическим цепям в организмы животных и людей.

Заключение. Отмечаются техногенные локальные уровни превышения концентраций в биогеохимических компонентах ландшафтов до 4-7 раз на золоотвале Благовещенской теплоэлектростанции, включая радиоактивные изотопы ^{40}K и ^{42}K , а также $^{134-137}\text{Cs}$ на которые приходится половина общей дозы излучения радионуклидов данного объекта [4]. Концентрации щелочных металлов в урбанистических компонентах ландшафта города Благовещенска, таких как почвы, растения и сточные воды также повышены в несколько раз, вследствие их широкого техногенного использования [5]. Однако, в обоих случаях, это не приводит к сверхнормативному загрязнению компонентов окружающей среды и ухудшению экологической ситуации [6].

Вывод. По проверенным показателям качества среды обитания биологических видов, суммарное загрязнение экологической системы Благовещенского района Амурской области щелочными металлами подгруппы лития оценивается удовлетворительно, включая отрицательную динамику техногенного загрязнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вредные химические вещества. Неорганические соединения I-IV групп. Справ. изд. / под редакцией В.А. Филова и др. Л.: Химия, 1988.
2. Радомский С.М., Радомская В.И. Тяжёлые металлы в биогеоценозе Благовещенского района Амурской области // Материалы VII Международной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2013). Благовещенск, 2013. С. 119-122.
3. Иванов В.В. Экологическая геохимия элементов: Справочник: В 6 кн. / под ред. Э.К. Буренкова. М.: Недра, 1994. Кн. 1: s-элементы.
4. Радомский С.М., Миронюк А.Ф., Радомская В.И., Лукичёв А.А. Экологические проблемы золошлакоотвала Благовещенской ТЭЦ // Экология и промышленность России. 2004. №3. С. 28-31.
5. Радомская В.И., Радомский С.М., Куимова Н.Г. Оценка загрязнения почвенного покрова г. Благовещенска // Вестник ДВО РАН. 2008. №3. С. 37-43.
6. Доровских В.А., Заболотских Т.В., Мусина С.А., Радомская В.И., Радомский С.М. Микроэлементы в экосистемах Приамурья. Благовещенск: АГМА, 2006.

E-mail: rsm@ascnet.ru, radomskaya@ascnet.ru

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Katola V.M.	182, 185	Ложкова А.А.	69
Абулдинова О.А.	118	Манвелян А.Ю.	58
Алексеев М.С.	122	Марков Н.А.	167
Алехин М.Д.	66	Мартусевич А.К.	22, 125, 128, 131
Андриевская И.А.	88, 91, 101, 108, 111, 115	Мельниченко Д.А.	50
Афанасьева Е.Ю.	104	Милованов А.П.	115
Безруков Н.С.	174	Минеева Е.Е.	145
Бельская Л.В.	94, 98	Нагребецкая Ю.В.	28, 32, 36
Беспалов В.Г.	15	Новиков А.В.	125
Богомолов А.В.	66	Окунь Д.Б.	72, 75
Бородин Е.А.	9, 12	Орленкович Л.Н.	6
Бочарин И.В.	128	Панов В.Г.	28, 32, 36
Буданова Е.И.	158, 161	Перельман Ю.М.	101, 104
Бушманов А.В.	50, 53, 56	Петров С.В.	125
Васильева И.Н.	15	Петряева М.В.	78
Веремчук Л.В.	145	Пирогов А.Б.	101, 104
Винарская Е.Н.	141	Пирожков М.В.	163
Виткина Т.И.	145	Понизов А.В.	81
Войцеховский В.В.	118	Приходько А.Г.	40, 45, 101, 104
Галаган Т.А.	58, 81	Приходько Н.Г.	88
Галка А.Г.	22, 125	Приходько О.Б.	118
Гандер Д.В.	122	Радомская В.И.	188
Гоборов Н.Д.	118	Радомский С.М.	188
Гольгина Е.С.	22, 131	Рыбченко А.А.	135
Гориков И.Н.	108, 111, 115	Савин С.З.	138, 170
Грибова В.В.	75	Семенов А.Л.	15
Диленян Л.Р.	128	Семичевская Н.П.	84, 149
Довжикова И.В.	88, 91, 115	Соловей Ю.Н.	179
Донцов В.И.	152	Солодка Е.В.	138
Дорофиенко Н.Н.	91	Стаценко Е.С.	174, 176
Епишкина А.А.	131	Тимкин П.Д.	9
Еркин Н.В.	158, 161	Тимофеев Э.А.	9
Ермолицкая М.З.	60	Толкачев А.О.	53
Зинкин В.Н.	18, 163	Точильников Г.В.	15
Иванов С.Д.	15	Тужилкин А.Н.	22, 131
Ишутина Н.А.	88, 91, 115	Тушинова Л.К.	158, 161
Кауров Б.А.	63	Ульянычев Н.В.	40, 45
Клабуков И.Д.	25	Ульянычева В.Ф.	40, 45
Ковалев Р.И.	75	Федотова А.С.	22, 131
Ковшик А.А.	155	Филатов В.Н.	122, 167
Корытов О.В.	15	Фирсов Г.И.	141
Корытова Л.И.	15	Харитонов В.В.	179
Косых Н.Э.	170	Храпов А.Б.	56
Краснова С.Ю.	125	Чупалов А.П.	9
Крутько В.Н.	152	Шабанов Г.А.	135
Кузнецов П.П.	152	Шешегов П.М.	163
Левкова Е.А.	170		
Логинов И.П.	138		

МАТЕРИАЛЫ
XIV международной научной конференции
«Системный анализ в медицине» (САМ 2020)

15-16 октября 2020 года,
г. Благовещенск

Авторы несут ответственность за достоверность информации
и представленных сведений

Компьютерная верстка Н.В. Соколова

Сверстано редакционной службой ДНЦ ФПД,
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22.
Отпечатано в типографии ООО «Антураж», г. Благовещенск, ул. Ленина, 60
Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 16,79. Тираж 300.
Подписано к печати 06.10.2020.