

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ  
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ XVII МЕЖДУНАРОДНОЙ  
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ



**СИСТЕМНЫЙ  
АНАЛИЗ В  
МЕДИЦИНЕ**

12-13 октября 2023 года

Благовещенск 2023

ББК 5с51я43  
УДК 61:519.715(082)  
М 33

Печатается по решению организационного комитета  
XVII международной научной конференции «Систем-  
ный анализ в медицине» (САМ 2023).

Материалы XVII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2023) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2023. 178 с. ISBN 978-5-905864-28-5.

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 978-5-905864-28-5

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

© Оформление: Дальневосточный научный центр  
физиологии и патологии дыхания, 2023.

## СОДЕРЖАНИЕ

### *СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ*

<b>Веремчук Л.В.</b> Методологические особенности систематизации медико-биологических и медико-экологических процессов	6
<b>Голосовский М.С., Юдин А.Б., Медведев В.Р., Васягин С.Н.</b> Алгоритм нечёткого логического вывода на основе нечетких множеств второго типа с использованием баз данных для применения в медицинских системах	10
<b>Голосовский М.С., Меркулова А.Г.</b> Концептуальный подход к управлению характеристиками воздушной среды внутри средств индивидуальной защиты от инфекционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путём	13
<b>Тимкин П.Д., Бородин Е.А.</b> Биоинформатика в исследовании биоактивных соединений из растений, используемых в традиционной китайской медицине	16
<b>Донцов В.И., Крутько В.Н.</b> Системный подход к геропротекции	19
<b>Донцов В.И., Крутько В.Н.</b> Системный анализ причин снижения скорости старения человека в 20-м веке	23
<b>Бельская Л.В., Соломатин Д.В., Коршунов А.С.</b> Применение деконволюции инфракрасных спектров для оценки изменений в структуре твердых тканей зубов на разных стадиях прорезывания	26
<b>Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г., Корватовская С.А.</b> Система равенства рисков для $n$ бинарных факторов	30
<b>Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Луговая Е.А.</b> Модель организации многочастотной структуры активирующей системы головного мозга для построения систем диагностики и коррекции физиологических функций организма человека	34
<b>Орленкович Л.Н.</b> Анализ корреляций показателей четырех систем беременных крыс при воздействии биоинсектицида энтомофторина	38
 <i>СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПОДДЕРЖКИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</i>	
<b>Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф.</b> Исследование беспроводной технологии bluetooth для удаленного контроля состояния живых систем	42
<b>Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф.</b> Моделирование влияния геометрии поверхности на тепловлагообмен в обтекающем воздушном потоке	50
<b>Манжикова С.Ц.</b> UML моделирование в управлении программными проектами	57
<b>Потемкина Н.С., Халявкин А.В., Маркова А.М.</b> Метод контроля индивидуального питания для профилактики старения, повышения трудоспособности и развития личностного потенциала	60
<b>Домащенко С.С., Алёхин М.Д., Малый А.К., Галактионова М.В.</b> Цифровой макет адаптивного фильтра баттерворта малого ступенчатого биолокатора нижних частот	64
<b>Домащенко С.С., Малый А.К., Алёхин М.Д., Галактионова М.К.</b> Цифровой макет адаптивного фильтра баттерворта малого биолокатора верхних частот	66
<b>Штукатур С.В., Пескарёва В.П., Алехин М.Д., Бойко А.С., Прилоус С.В.</b> Отказ от переменных квадратур рожкового биорадара для перестройки импульсного парктроника при регистрации спонтанного глубокого пульса из-под поверхности диафрагмы в положении лёжа на спине	68

<b>Потураев С.Е., Луцковский М.Ю., Алёхин М.Д., Кривоногов А.В.</b> Структурно-организационная схема терапевтического биорадара с голографической подстройкой	70
<b>Петряева М.В.</b> Разработка базы знаний для интеллектуальной поддержки в диагностике гипертонической болезни и вторичной гипертензии	72
<b>Хлопотов Р.С.</b> Архитектура информационной системы нутрициолога	76
<b>Окунь Д.Б.</b> Терминологическая база фармацевтических терминов для медицинских интеллектуальных систем	79

*СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И  
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ*

<b>Пирогов А.Б., Приходько А.Г.</b> Поведение бронхиального эпителия и IL-8 при холоду-индуцированном стрессе на модели больных бронхиальной астмой	84
<b>Потемкина Н.С., Крутько В.Н.</b> Набор продуктов питания для профилактики хронических неинфекционных заболеваний и предотвращения потери мышечной массы	87
<b>Мартусевич А.К., Суругегина А.В., Назаров В.В., Федотова А.С., Тужилкин А.Н.</b> Исследование кристаллогенных свойств слюны лиц пожилого возраста	90
<b>Назаров В.В., Мартусевич А.К., Суругегина А.В., Диленян Л.Р.</b> СВЧ-диэлектрометрия и лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния ожоговой раны	93
<b>Суругегина А.В., Мартусевич А.К., Назаров В.В., Федотова А.С.</b> Метаболический ответ крови крыс на действие гелиевой холодной плазмы	97
<b>Бородин П.Е., Бородин Е.А.</b> Содержание интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов в крови неврологических больных с COVID-19. Корреляционный и регрессионный анализ	100
<b>Нагиева Л.А., Петренко М.А., Бородин Е.А.</b> Содержание интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов в крови больных с катарактой с COVID-19. Корреляционный и регрессионный анализ	103
<b>Колесник Е.А.</b> Позитивный и аноптральный фазовые контрасты как методы микроскопии в цитофизиологии	106
<b>Колесник Е.А.</b> Принципы фазово-контрастного метода микроскопии в физиологии и медицине	109
<b>Игнатъева Е.А.</b> Параметры КТ-денситоволюметрии, как факторы прогноза течения саркоидоза органов дыхания	112
<b>Пирогов А.Б., Перельман Ю.М., Приходько А.Г.</b> Статистические приёмы исследования сопряженности IL-6 и нейтрофилов в дыхательных путях больных астмой в ответ на холодное ингаляционное воздействие	114
<b>Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В.</b> Подходы к изучению предикторов течения бронхиальной астмы у лиц с холодной гиперреактивностью дыхательных путей	118
<b>Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Ишутина Н.А., Григорьев Н.Р., Ошур Л.Ю., Прокопенко А.В., Хамула Н.М., Мецеха Е.В., Домке М.И.</b> Изменение свойств носоглоточного аспирата и морфологии слизистой бронхов у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы цитомегаловирусной этиологии в период беременности	124
<b>Гориков И.Н., Прокопенко А.В., Поздеева Т.Ю., Пчелина К.Э., Гасанова С.Н., Судачков А.Г., Жарикова С.М., Коломиец О.Е., Витер М.С., Зенина И.П.</b> Состояние противовирусного иммунитета при обострении герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций в первом триместре гестации у женщин с изолированными врожденными пороками сердца у их новорожденных	128

<b>Гориков И.Н., Судаков А.Г., Поздеева Т.Ю., Пчелина К.Э., Коломиец О.Е., Прокопенко А.В., Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В., Гасанова С.Н., Баталова Т.А., Витер М.С., Жарикова С.М., Зенина И.П.</b> Рентгенофлебографические показатели плаценты у новорожденных с вирусиндуцированными изолированными врожденными пороками сердца	132
<b>Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Прокопенко А.В., Бушманов А.В., Гасанова С.Н., Коломиец О.Е., Жарикова С.М., Зенина И.П.</b> Роль эндотоксемии в изменении экоструктуры и кровоснабжения головного мозга у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени в стадии обострения	136
<b>Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Григорьев Н.Р., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Прокопенко А.В., Бушманов А.В.</b> Предикторы формирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности во втором триместре беременности, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени цитомегаловирусной этиологии	139
<i>ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ</i>	
<b>Манаков Л.Г., Полянская Е.В.</b> Методы корреляционного анализа в оценке социально-экономических факторов продолжительности жизни населения на территории Дальнего Востока России	144
<b>Шешегов П.М., Сливина Л.П., Зинкин В.Н., Шевченко А.А.</b> Врачебная экспертиза контузионных повреждений в зависимости от клинических проявлений	147
<b>Ананина О.А., Жуйкова Л.Д., Коломиец Л.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А., Жуйкова А.С.</b> Оценка потерянных лет здоровой жизни (daly) и экономического ущерба от смертности рака репродуктивной системы женского населения Томской области	152
<b>Манжикова С.Ц., Габитова М.А., Адил Икбал</b> Сравнительный анализ ситуации с туберкулезом, сложившейся под влиянием ВИЧ-инфекции, в РФ, Киргизстане и Пакистане	155
<b>Мордовский Э.А., Баранов А.В., Санников А.Л.</b> Факторы, опосредующие количество дней временной утраты трудоспособности вследствие заболеваний работающих граждан в течение календарного года	159
<b>Буданова Е.И., Медведев В.Р., Тушнова Л.К., Еркин Н.В.</b> Особенности формирования качества жизни курсантов в динамике обучения в военном вузе	163
<b>Буданова Е.И., Медведев В.Р., Тушнова Л.К., Еркин Н.В.</b> Медико-социальная характеристика качества жизни сотрудников Государственной противопожарной службы МЧС России	165
<b>Сливина Л.П., Зинкин В.Н., Шешегов П.М., Шевченко А.А., Харитонов В.В.</b> Защита населения, проживающего в районах авиационных объектов, от влияния шума на здоровье человека	168
<b>Дьякович М.П.</b> Методы системного анализа в задаче установления предикторов ранних нарушений здоровья работников, экспонированных винилхлоридом и поливинилхлоридом	173

©2023 г. Л.В. Веремчук, д-р биол. наук

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМАТИЗАЦИИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Представлены методологические особенности систематизации и моделирования медико-биологических и медико-экологических процессов, связанных со сложностью системной структуризации внутрисистемных и межсистемных связей, основанных на различии их функциональной структуры.

**Ключевые слова:** медико-биологическое, медико-экологическое моделирование.

L.V. Veremchuk

## METHODOLOGICAL ASPECTS OF SYSTEMATIZATION OF MEDICAL-BIOLOGICAL AND MEDICAL-ECOLOGICAL PROCESSES

The methodological aspects of systematization and modeling of medical-biological and medical-ecological processes associated with the complexity of the systemic structuring of intrasystem and intersystem connections based on the difference in their functional structure are presented.

**Key words:** medical-biological, medical-ecological modeling.

Систематизация процессов лежит в основе моделирования, как неотъемлемой части любой целенаправленной деятельности, и представляет собой один из основных методов познания, использующих изучение сложных систем, поддающихся структуризации, систематизации и формализации. По мнению И.П. Павлова, всякий живой организм «представляет крайне сложную систему, состоящую из бесконечного ряда частей, связанных друг с другом, в едином комплексе с окружающей средой». Поэтому механизм формирования патогенетического процесса в организме человека многогранен. Моделирование развития различных заболеваний должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей системного функционирования отдельных органов человека, а также чуждой по природе, структуре, иерархии воздействия на человека природно-техногенной среды [1, 2]. Механизм развития патогенетических реакций в организме человека изучается на основе моделирования медико-биологических процессов, в основе которых лежат тесные внутрисистемные связи, а воздействие внешней среды на организм человека базируется на межсистемном взаимодействии сложнейших, плохо сопоставимых систем «человек - среда». Все это происходит на фоне разнородного «информационного шума», снижающего интенсивность их взаимоотношений [3, 4].

**Целью исследования** является создание алгоритма систематизации внутрисистемных и межсистемных взаимосвязей с позиции изучения характерных особенностей развития медико-биологических и медико-экологических процессов.

Организм человека – это сложнейший механизм, где все органы и системы взаимосвязаны, а процессы, происходящие между ними многообразны, многофункциональны и многоуровневые, что в целом делает их случайными [4]. Поэтому проследить все связи и определить характер и интенсивность взаимоотношений органов и систем организма человека не всегда представляется возможным. Особое внимание в медико-биологической систематизации заслуживают выводы, которые подкреплены экспериментальными и математическими выкладками. Для обнаружения закономерности, которой подчиняется изучаемый биологический процесс, необходимо наблюдение его

у множества людей, объединенных в группы, находящихся на одинаковых стадиях развития заболевания. От правильно организованной и хорошо продуманной группировки обследуемых пациентов зависит полнота получаемых данных и точность выводов.

Медико-биологическое моделирование использует, как правило, гибкий арсенал различных методов математической статистики, которые позволяют выявлять закономерности в потоках случайных событий, находить причинно-следственный механизм перехода одной стадии в другую, изучать структуру, направленность и интенсивность взаимосвязей между органами и системами и, как следствие, диагностировать и прогнозировать характер течения болезни [5, 6, 7].

В результате в основе медико-биологических исследований лежит принцип тесных взаимоотношений в организме человека, где все органы и системы активно взаимосвязаны. Поэтому важным является определение напряженности этих взаимосвязей, которые позволяют оценить особенности реакции организма в зависимости от функциональных процессов патогенеза при разной тяжести заболевания. Напряженность внутрисистемных взаимодействий в организме человека оценивается активностью корреляционных связей при  $p < 0,05$ , структурированных в матричные блоки функционально однородных показателей. Учитывая величину и количество полученных корреляционных связей, соотнесенных к максимально возможной величине зависимостей ( $r=1,0$ ) и количеству исходных матричных ячеек внутрисистемного блока, определяется индекс внутрисистемной напряженности (ИНС). В результате величина ИНС, стремящаяся 1,0, указывает на усиление внутреннего напряжения системы между составляющими ее клиническими показателями. Для визуального структурирования корреляционных связей, учитывающих особенности формирования причинно-следственного механизма патологических процессов, можно использовать метод корреляционных плеяд, как способа графического отображения информации о связях, помогающих наглядно структурировать или интегрировать коррелирующие системы показателей.

В связи с многообразием, многофункциональностью, а также случайностью происходящих в организме процессов иногда эффективно использовать информационно-энтропийный анализ, как интегральную характеристику информационной энтропии. Важность использования данного метода заключается в том, что с помощью вероятностной функции энтропии можно анализировать все стадии перехода биологической системы от состояния полного хаоса, которому соответствуют равные значения вероятностей и максимальное значение энтропии, к состоянию предельной упорядоченности (жесткой детерминации), которому соответствует единственно возможное состояние ее элементов (форм. 1, 2)

$$H = - \sum_{i=1}^n \log_2 P_i \quad (1)$$

$$h = \frac{H}{H_{\max}} \quad (2)$$

где:  $H$  – показатель информационной энтропии;  $h$  - относительная энтропия.

Количество сохраняемой в структуре системы информации пропорционально степени отклонения от состояния равновесия, обусловленного сохраняемым в структуре системы порядком. Использование энтропийного метода не требует ни линейности, ни метричности, ни непрерывности данных, что особенно важно при использовании неполных баз данных [4].

Систематизирование *медико-экологических процессов* проводится на основе моделирования, анализа и оценки связей между мало сопоставимыми, обособленными сложными системами «организм человека» и «окружающая среда». Медико-экологическое моделирование основывается на объективной структуризации корреляционных связей на уровне слабо сопоставимых систем «среда» и «человек», вычленяя статистически значимые связи в едином пространственно-

временном аспекте исследования. В результате окружающая среда действует на человека в совокупности, с эффектом наложения и накопления действия, формируя большой «информационный шум» и слабые межсистемные связи [4, 5, 6].

Широко распространенный исследовательский принцип параллельного сопоставления физического состояния человека с качеством окружающей среды, как фона, не позволяет в полной мере объяснить сложный механизм неспецифической и специфической реакции организма на внешнее воздействие. В результате, изучение экологической зависимости базируется на исследовании слабых межсистемных взаимоотношений факторов среды и организма человека, через определение статистически значимой ответной реакции организма на внешнее воздействие. Таким образом, повышение показателей межсистемных связей с высокой статистической значимостью результатов указывает на уровень интенсивности ответной реакции организма на окружающую среду. Межсистемные связи могут оцениваться на основе использования статистического модуля «Канонический анализ» (STATISTICA 8) в результате отбора только тех канонических связей ( $R_k$ ), которые имеют статистическую значимость результата при  $p < 0,05$  [1, 2].

Для определения неспецифического воздействия внешней среды на организм человека чаще всего используют всевозможные интегральные показатели. Так для определения «экологической нагрузки» может служить интегральный индекс воздействия (ИИВ), как совокупный показатель воздействия факторов внешней среды на человека, в основе которого лежит градиентный подход, учитывающий разницу между фактическими и нормативными данными (форм. 3) [6].

$$K(x_1, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n \left[ \exp\left( - \frac{(x_i - x_{0i})^2}{2 n L_i^2} \right) \right]^{5 \cdot K_i} \quad (3)$$

где:  $K(x_1, \dots, x_n)$  – функция «экологической нагрузки» на человека;  $x_i$  – фактическое состояние фактора среды;  $x_{0i}$  – состояние фактора среды в пределах нормы;  $K_i$  – коэффициент значимости фактора среды.

Именно градиентный подход позволяет определить величину не только «экологической нагрузки», но и «отклика» организма человека на внешнее воздействие. Абиотические, биотические, техногенные и другие факторы внешней среды, влияющие на состояние системы организма, характеризуются набором фактических параметров  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , которые считаются независимыми переменными. В результате состояние системы характеризуется функцией  $K(x_1, \dots, x_n)$ , которая будет отражать напряженность воздействия среды на человека и, соответственно, создавать конкретные условия среды обитания. В наборе параметров  $x_1, \dots, x_n$  выделяются значения  $x_{01}, x_{02}, \dots, x_{0n}$ , при которых нагрузки на человека будут оптимально-минимальными (нормативные). Поэтому функция  $K(x_1, \dots, x_n)$  в окрестности точки 0 имеет экстремум. В результате изменение совокупной функции  $K(x_1, \dots, x_n)$  происходит пропорционально отклонению от отдельно взятого значения параметра  $x_{01}$ .

Следует отметить некоторые особенности полученной формулы 3:

- соотношение определяется  $(n+1)$ -мерным пространством с абсолютным экстремумом в точке 0, причем  $\lim K(x_1, \dots, x_n) = 1$ ;
- при  $x_1 = x_{01}, \dots, x_n = x_{0n}$ ,  $K(x_1, \dots, x_n) = 1$ , что соответствует минимальным нагрузкам внешней среды на человека;
- отклонение любого из параметров его значения  $x_{0i}$  уменьшает численно значение  $K(x_1, \dots, x_n)$ , что свидетельствует об увеличении нагрузок;
- учет большого количества воздействующих параметров среды со сниженным качеством уменьшает численное значение функции  $K(x_1, \dots, x_n)$ , что также говорит об увеличении нагрузок.



В результате, функция  $K(x_1, \dots, x_n)$  отражает не только «экологическую нагрузку», но и «функцию отклика» организма на совокупное воздействие факторов среды, являясь интегральным индексом воздействия (ИИВ) среды на человека. Подобный подход позволяет определить общий фон качества условий обитания человека, когда неблагоприятное воздействие того или иного фактора усугубляется низким качеством среды обитания, и наоборот - высокое качество среды указывает на позитивные характеристики отдельных факторов [5, 6].

Применяя различные коэффициенты значимости фактора среды ( $K_i$ ) в зависимости от патологии заболевания, предъявляющие определенные требования к качеству окружающей среды, интегральный показатель (ИИВ) может оценивать территории по благоприятности проживания для людей с различными заболеваниями.

Таким образом, системное медико-биологическое моделирование использует субъективную структуризацию, оценивающую поведение функциональных процессов внутри организма на фоне сильных внутрисистемных связей, формирующих характерный «отклик организма». Методология систематизации медико-экологических процессов основывается на объективном структурировании корреляционных связей слабо коррелируемых факторов в системах «среды» и «человека», которые оцениваются с позиции непосредственного, косвенного или латентного воздействия. Причем связи «человека и среды» основывается на максимальном сближении и сопоставлении исходных клинико-экологических данных в едином пространственно-временном аспекте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Веремчук Л.В., Кику П.Ф., Жерновой М.В. Системное моделирование экологической зависимости распространения экологических заболеваний в Приморском крае // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып. 41. С. 48-53.
2. Веремчук Л.В. Математические методы в медицинских и медико-экологических исследованиях // Труды Ин-та медицинской климатологии и восстановительного лечения. Владивосток: Дальнаука, 2003. С. 98-110.
3. Кацман Ю.Я. Теория вероятностей, математическая статистика и случайные процессы: учебник / Ю.Я. Кацман, Электрон. текстовые данные. Томск: Томский политехнический университет. 2013. 131с. Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/34722.html>
4. Кику П.Ф., Веремчук Л.В., Татаркина Н.Д. Структурная модель влияния факторов среды обитания на распространение болезней органов дыхания в Приморском крае // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 43. С. 107-111.
5. Колосова Н.И., Мещеряков А.О., Денисов Е.Н., Нузова О.Б., Миханов В.А., Удалов В.В. Математическое моделирование медико-биологических процессов и потенциал применения современных IT-технологий в диагностике, лечении и прогнозировании заболеваний // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Том 5, №3. С. 47-50.
6. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0 /В.М. Боев и др. Оренбург: ОАО ИПК «Южный Урал». 2014. 208 с.
7. Цинкер М.Ю., Кирьянов Д.А., Клейн С.В. Статистическое моделирование для оценки влияния факторов среды обитания на индикаторные показатели здоровья населения Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2013. №11 (248). С. 10-13.

*E-mail: veremchuk\_lv@mail.ru*

© 2023 г. **М.С. Голосовский**, канд. техн. наук; **А.Б. Юдин**, канд. мед. наук, доц.;  
**В.Р. Медведев**, канд. мед. наук, доц.; **С.Н. Васягин**, канд. мед. наук  
Государственный научно-исследовательский испытательный институт Минобороны России,  
Санкт-Петербург

### АЛГОРИТМ НЕЧЁТКОГО ЛОГИЧЕСКОГО ВЫВОДА НА ОСНОВЕ НЕЧЕТКИХ МНОЖЕСТВ ВТОРОГО ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАЗ ДАННЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМАХ

Предложен алгоритм нечёткого логического вывода типа Сугено на основе нечётких множеств второго типа. Особенностью алгоритма является его работа с хранением правил в базе данных. С целью сокращения числа продукционных правил, участвующих в нечётком логическом выводе, предложены ограничивающие правила формирования входных переменных для систем нечёткого вывода, построенных на основе нечётких множеств второго типа.

**Ключевые слова:** нечёткая логика, системы нечёткого логического вывода, системы нечёткого вывода второго типа, системы типа Сугено.

**M.S. Golosovsky, A.B. Yudin, V.R. Medvedev, S.N. Vasyagin**

### ALGORITHM OF FUZZY INFERENCE BASED ON FUZZY SETS OF THE SECOND TYPE USING DATABASES FOR APPLICATION IN MEDICAL SYSTEMS

An algorithm for fuzzy inference of the Sugeno type based on fuzzy sets of the second type is proposed. A special feature of the algorithm is its operation by storing rules in a database. In order to reduce the number of production rules involved in fuzzy inference, limiting rules for the formation of input variables for fuzzy inference systems built on the basis of fuzzy sets of the second type are proposed.

**Key words:** fuzzy logic, fuzzy inference systems, fuzzy inference systems of the second type, Sugeno type systems.

Системы нечёткого логического вывода (НЛВ) нашли широкое применение в различных научных и инженерных приложениях, например системах управления и поддержки принятия решения. Так же широкое распространение технология получила в информационных медицинских системах [1-3]. Применение систем НЛВ в медицинских системах обусловлено достаточно высокой точностью и интерпретируемостью полученного результата.

Развитием систем нечёткого логического вывода являются использование нечётких множеств второго типа. Они были впервые представлены Л. Заде в 1975 году и, по сути, являются расширением классических нечётких множеств. В системах нечёткого логического вывода второго типа (НЛВ2) функции принадлежности не являются функциями в классическом представлении функций и состоят из двух функций: верхней функции принадлежности (ВФП, Upper Membership Function,  $\mu_U(x)$ ) и нижней функции принадлежности (НФП, Lower Membership Function,  $\mu_L(x)$ ). ВФП и НФП по типу соответствуют обычным функциям принадлежности, в системах НЛВ2 должно выполняться условие: Значение верхней функции принадлежности должно быть больше или равно значению нижней функции принадлежности для всех возможных входных значений. Область между верхней и нижней функциями принадлежности носит название отпечатка неопределённости (footprint of uncertainty).

Распространению систем нечёткого логического вывода второго рода препятствует та же проблема, что и для систем первого рода - экспоненциальный рост числа продукционных правил. В

предельном случае число таких правил ограничено величиной  $N^M$ , где  $N$  – число входных переменных,  $M$  – максимальное число функций принадлежности во входной переменной. В зависимости от способа представления продукционных правил, объём памяти для хранения систем нечёткого логического вывода может занимать десятки гигабайт.

В статье [4] предложен алгоритм, использующий для хранения продукционных правил систем НЛВ предлагается использовать реляционные базы данных. Выполним адаптацию алгоритма для нечётких множеств второго типа, для чего введём модернизированные ограничения для адаптации работы алгоритма с нечёткими множествами второго типа:

1. Система НЛВ должна быть полной - для каждой точки области определения каждой входной переменной должна быть как минимум одна функция принадлежности второго типа, входящая в состав продукционного правила.

2. Функции принадлежности должны быть с ограниченной областью определения, например треугольные или трапециевидные функции принадлежности. Для функций принадлежности с бесконечной областью определения, например гауссовых, область определения можно искусственно ограничить, задав ограничительное правило, например:

$$\mu_U(x) > e_U, \mu_L(x) > e_L$$

где  $\mu_U(x)$ ,  $\mu_L(x)$  – соответственно верхняя и нижняя функции принадлежности,  $e_U$ ,  $e_L$  – соответственно пороговые значения для верхней и нижней функций принадлежности, при значений функций принадлежности ниже которых считаем что значение функции принадлежности равно нулю. В этом случае рекомендуется выбирать  $e_U$  и  $e_L$  такие, что при выполнении равенств  $\mu_U(x_U) = e_U$  и  $\mu_L(x_L) = e_L$  выполнялось равенство  $x_U = x_L$ .

3. Каждая точка области определения входной переменной может принадлежать не более чем двум областям определения верхней функции принадлежности  $\mu_U(x)$ . Пример разбиения приведён на рис. 1

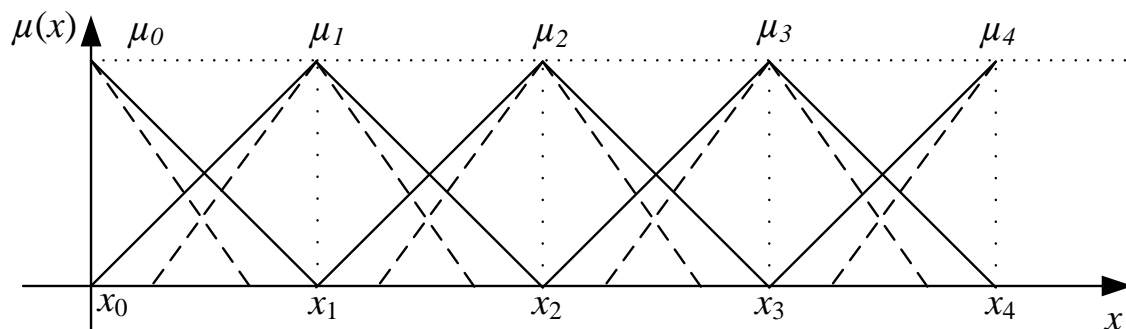


Рис. 1. Пример разбиения области определения входной переменной функциями принадлежности  $\mu_0 - \mu_4$ , сплошной линией обозначены ВФП, пунктирной линией НФП

4. Каждое продукционное правило может включать только одну функцию принадлежности второго рода (пару верхняя и нижняя функции принадлежности).

5. Каждой функции принадлежности второго рода присваивается номер в рамках входной переменной. Для хранения правил используется таблица с  $N+1$  столбцами, где каждый из  $N$  первых столбцов соответствует одной входной переменной и имеет название  $in1 - inN$ . Столбец  $N+1$  соответствует выходной переменной и имеет название  $out$ . В нем хранится значение заключения (действительное число) для системы типа Сугено нулевого порядка. Каждая строка таблицы соответствует одному правилу с номерами функций принадлежности в каждой ячейке.

Дадим формальное описание алгоритма нечеткого логического вывода на основе нечётких множеств второго типа:

*Шаг 1.* Для входных значений  $u$  каждой входной переменной отобрать функции принадлежности, значения верхних и нижних функций, принадлежности которых не равны нулю.

*Шаг 2.* Из базы данных отобрать те правила, в которых у каждой входной переменной есть функции принадлежности, отобранные на шаге 1. В связи с ограничением 3, у каждой входной переменной на шаге 1 будет отобрано не более 2 функций принадлежности, и общее число отобранных правил не будет превышать  $N^2$ , где  $N$  - число входных переменных.

*Шаг 3.* Для каждого отобранного правила определяется степень срабатывания ВФП  $w_U$  по формуле 1 и степень срабатывания НФП  $w_L$  по формуле 2.

$$w_{Uk} = \text{MIN}(\mu_{Ul_1^k}(x_1), \mu_{Ul_2^k}(x_2), \dots, \mu_{Ul_n^k}(x_n)), \quad (1)$$

$$w_{Lk} = \text{MIN}(\mu_{Ll_1^k}(x_1), \mu_{Ll_2^k}(x_2), \dots, \mu_{Ll_n^k}(x_n)), \quad (2)$$

где  $k$  – номер отобранного правила,  $n$  – номер входной переменной,  $l$  – номер функции принадлежности,  $\text{MAX}$  – оператор отбора наибольшего значения,  $\text{MIN}$  – оператор отбора наименьшего значения,  $U$  – признак того, что вычисления проводятся для верхней функции принадлежности,  $L$  – признак того, что вычисления проводятся для нижней функции принадлежности. Соответствия точек  $w_{Uk}$  и выходного значения правила  $z_k$  в дальнейшем используются для задания верхней функции  $\mu_{umf}(x)$ , а значения  $w_{Lk}$  и выходного значения правила  $z_k$  используются для задания нижней функции  $\mu_{lmf}(x)$ . В этих функциях входной переменной будет выступать значение заключения правила, а значением функции рассчитанное значение степени срабатывания правила.

*Шаг 4.* Производится редукция нечёткого множества второго типа к интервальному нечёткому множеству первого типа с верхним пределом  $C_U$  и нижним пределом  $C_L$ . Эти пределы вычисляются с использованием алгоритма Менделя [5, 6].

*Шаг 5.* Вычисляется результирующее значение по формуле 5:

$$y = \frac{C_U + C_L}{2}, \quad (5)$$

Проверка эффективности предложенного алгоритма проведена для систем типа Сугено нулевого порядка. Сравнение предложенного алгоритма проведено с алгоритмом нечеткого логического вывода типа Сугено второго типа предложенного М. Менделем [5,6]. Критерием сравнения было время нечеткого логического вывода. Оба алгоритма реализуются на языке программирования Python 3, в качестве базы данных для хранения используется SQLite.

Проведенные вычисления свидетельствуют о существенной зависимости времени выполнения классического алгоритма от числа продукционных правил и числа функций принадлежности у входных переменных, для 8 функций принадлежности у трёх входных переменных время выполнения меньше в 2.4 раза у предложенного алгоритма. Это обусловлено ограничением (3), в соответствии с которым для каждой входной переменной всегда выбирается не более двух продукционных правил для вычисления. Соответственно, при числе функций принадлежности больше двух, оставшиеся функции принадлежности в вычислениях не участвуют и не влияют на время выполнения.

\* \* \*

Приведённое исследование показало эффективность предложенного алгоритма. Хотя, в предложенном алгоритме используется тот же метод редукции и дефаззификации, что и в алгоритме Менделя, но за счёт фиксации числа используемых функций принадлежности, вычислительная

трудоемкость алгоритма значительно снижается на несколько порядков при росте числа входных переменных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пегат А. Нечёткое моделирование и управление. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. 798 с.
2. Голосовский М.С., Юдин А.Б., Медведев В.Р., Васягин С.Н., Евтушенко Е.В. Алгоритм настройки нечеткого логического вывода в медицинских информационных системах, основанных на знаниях // Материалы Всероссийской межведомственной научно-практической конференции «Прикладные вопросы военной медицины». СПб, 2021. С. 10-14.
3. Голосовский М.С., Юдин А.Б., Медведев В.Р., Васягин С.Н., Евтушенко Е.В. Алгоритм настройки нечеткого логического вывода в медицинских информационных системах, основанных на знаниях // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2021. Т. 11, №4. С. 196-211.
4. Голосовский М.С., Юдин А.Б., Медведев В.Р., Васягин С.Н. Алгоритм нечёткого логического вывода с использованием баз данных для применения в медицинских системах // Системный анализ в медицине (САМ 2022): Материалы XVI международной научной конференции / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2022. С. 60-64.
5. Mendel, Jerry M., Hani Nagras, Woei-Wan Tan, William W. Melek, and Hao Ying. Introduction to Type-2 Fuzzy Logic Control: Theory and Applications. Hoboken, NJ: IEEE Press. 2014. 356 p.
6. Karnik N.N., Mendel J.M. Centroid of a type-2 fuzzy set // Information Sciences. 2001. Vol. 132. P. 195-220
7. Mendel J.M. Uncertain Rule-Based Fuzzy Logic Systems: Introduction and New Directions. NJ: Prentice-Hall, 2001. 555 p.

*E-mail: golosovskiy@yandex.ru*

© 2023 г. **М.С. Голосовский**, канд. техн. наук, **А.Г. Меркулова**, канд. биол. наук  
*Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, Санкт-Петербург;  
НИИ медицины труда им. академика Н.Ф.Измерова РАН, Москва*

### **КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К УПРАВЛЕНИЮ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ ВНУТРИ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫМ ПУТЁМ<sup>1</sup>**

Представлены базовые положения концептуального подхода к управлению характеристиками воздушной среды внутри средств индивидуальной защиты от инфекционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путём, реализуемого на основе теории киберфизических систем.

**Ключевые слова:** средства индивидуальной защиты, воздушная среда, управление температурой и влажностью, адаптивная регуляция.

---

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект №. 22-29-00808

M.S. Golosovsky, A.G. Merkulova

**CONCEPTUAL APPROACH TO MANAGING CHARACTERISTICS OF  
THE AIR ENVIRONMENT INSIDE PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT  
AGAINST AIRBORNE DISEASES**

The basic provisions of the conceptual approach to managing the characteristics of the air environment inside personal protective equipment against airborne diseases, implemented on the basis of the theory of cyber-physical systems, are presented.

**Key words:** personal protective equipment, air environment, temperature and humidity control, adaptive regulation.

Анализ динамики показателей функционального состояния медицинских работников, применяющих средства индивидуальной защиты (СИЗ) от биологического фактора, в том числе, от инфекционных заболеваний, свидетельствует о развитии у большинства из них напряжения кардиореспираторной системы и аппарата терморегуляции уже после первых трех часов работы [1, 2]. Наличие обезвоживания, жажды, слабости, повышенное потоотделение оказывают негативное влияние на самочувствие медицинских работников, применяющих СИЗ, что существенно снижает качество выполнения профессиональных обязанностей [3].

Применяемые средства индивидуальной защиты от биологического фактора, в том числе, от инфекционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем, должны не только обеспечивать безопасность профессиональной деятельности, но и соответствовать антропометрическим характеристикам работников, характеру и условиям выполняемых профессиональных обязанностей. Вследствие этого СИЗ должны быть максимально удобными в ношении и уходе, не стеснять движений и не препятствовать естественной терморегуляции организма [4, 5]. То есть актуальным является повышение качества эргономического проектирования СИЗ.

Реализация этого направления связывается с применением технологий четвертой промышленной революции, в первую очередь – технологий киберфизических систем для динамического управления температурой и влажностью воздуха внутри СИЗ.

Применительно к применению достижений киберфизических систем для реализации функционирования СИЗ от инфекционных заболеваний необходимо отметить, что разработка методов управления низкого и среднего уровня на базе адаптивных наблюдателей переменных состояния получает развитие ввиду ее важности в практическом применении, когда часть переменных состояния не может быть доступна для измерения [6, 7].

Поэтому для киберфизической системы управления температурой и влажностью воздуха внутри СИЗ предложен алгоритм, основанный на применении регуляторов фон Неймана [8, 9]. Регулятор фон Неймана, как физическое устройство, по сравнению с часто применяемыми аналоговыми регуляторами, обладает новыми свойствами, которые определяются последовательной интерпретацией операторов алгоритма управления в реальном времени [8, 9].

Для применения регуляторов фон-Неймана в интересах решения поставленной задачи построена адекватная модель управления, основанная на теории полумарковских процессов для расчета оценки временных лагов, и использующая аппарат нелинейных систем управления для описания динамики контролируемых величин. При этом модель управления должна учитывать особенности интеграции вычислительных ресурсов системы управления для динамического управления температурой и влажностью воздуха внутри СИЗ в физические сущности (датчики и исполнительные механизмы) [10]. Также учтена особенность вычислительной компоненты системы управления, которая распределена по всей системе, является ее основой и синергетически увязана со всеми составляющими элементами [10].

Поэтому методы управления СИЗ обеспечивают локализацию и изолирование неисправностей и компенсации их влияния с целью сохранения работоспособности киберфизической системы

управления СИЗ. Это обеспечивается за счет применения методов реконфигурации системы, адаптивных методов отказоустойчивого управления нелинейными системами, активных методов отказоустойчивого управления, основанных на аппарате роевого интеллекта.

Согласно этому, эффективность решения задачи совместного управления функционированием компонентов СИЗ возрастает, если рассматривать компоненты как рой совместно функционирующих элементов. Управление роем является более сложной задачей, чем управление отдельным компонентом необходимости синхронизации работы различных компонентов.

Специфика решения таких задач определяет сложность структуры системы управления, которую целесообразно разделить на два иерархических уровня; стратегический и функционально-логический, каждый из которых решает свой круг задач [11, 12].

Стратегический уровень представлен контроллером-организатором, функция которого состоит в том, чтобы разделить общую задачу, решаемую совокупностью компонентов СИЗ (роем) в целом, на локальные задачи, решаемые группами компонентов, передать задачи на функционально-логический уровень и получить подтверждение выполнения задач. Компоненты СИЗ, определяющие функционально-логический уровень, включаются на обратные связи, которые управляют текущим состоянием СИЗ в целом.

Эффективность управляемой работы компонентов СИЗ определяется, с одной стороны, алгоритмом управления, заложенным в контроллер, а с другой стороны, работой контроллера фоновый мановского типа, как физического устройства, интерпретирующего алгоритм управления «шаг за шагом», и потратить на толкование время. В свою очередь время реакции компьютера обуславливает задержки обработки и передачи информации в контурах обратной связи [12].

На стратегическом уровне компоненты СИЗ (роевые единицы) конкурируют друг с другом за выполнение своих задач, влияющих на достижение глобальной цели функционирования СИЗ – обеспечение безопасных комфортных условий труда пользователя СИЗ.

Результаты вычислительного эксперимента подтвердили реализуемость и потенциальную эффективность изложенных теоретических положений по управлению характеристиками воздушной среды внутри СИЗ от инфекционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путём. Это обеспечивает возможность перехода к этапу изготовления опытных образцов СИЗ, отличающихся встроенным комплексом технических средств, реализующих управление характеристиками воздушной среды внутри СИЗ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Батов В.Е. Оценка функционального состояния военно-медицинского персонала при использовании средств индивидуальной защиты в период пандемии COVID-19 // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2022. № 1. С. 82-88.
2. Оценка средств индивидуальной защиты по показателям теплового состояния работающих в нагревающей среде / О.В. Бурмистрова и др. // Медицина труда и промышленная экология. 2023. Т. 63, №2. С. 129-134.
3. Батов В.Е., Кузнецов С.М. Оценка средств индивидуальной защиты медицинского персонала, применяемых в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, №1. С. 77-82.
4. Гергей А.М., Шитова Е.С., Богомолов А.В. Универсальная технология физиологогигиенического нормирования тяжести трудового процесса // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Взаимодействие науки и практики. Опыт и перспективы». Екатеринбург, 2022. С. 35-37.
5. Гергей А.М., Новожилова А.А., Богомолов А.В. Особенности эргономической экспертизы средств индивидуальной защиты персонала, работающего с COVID-19 // Материалы Всерос-

- сийской научно-практической конференции «Взаимодействие науки и практики. Опыт и перспективы». Екатеринбург, 2022. С. 31-33.
6. Адаптивный наблюдатель переменных состояния линейной нестационарной системы с частично неизвестными параметрами матрицы состояния и вектора входа / А.А. Бобцов и др. // Мехатроника, автоматизация, управление. 2022. Т. 23, №6. С. 283-288.
  7. Привалов А.Н., Ларкин Е.В., Шаров В.А. Модель отказов цифровых систем управления // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2021. №9. С. 346-352.
  8. Ларкин Е.В., Привалов А.Н., Акименко Т.А., Лариошкин И.Н. Математическая модели цифровой системы управления с контроллерами фон-неймановского типа сложными многоконтурными объектами // Чебышевский сборник. 2020. Т. 21, №3(75). С. 129-141.
  9. Ларкин Е.В. Моделирование параллельных полумарковских процессов // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2018. №2. С. 3-10.
  10. Богомолов А.В. Информационные технологии цифровой адаптивной медицины // Информатика и автоматизация. 2021. Т. 20, №5. С. 1154-1182.
  11. Ларкин Е.В., Богомолов А.В., Акименко Т.А. Моделирование иерархической системы управления группой мобильных роботов // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2023. №2. С. 29-35.
  12. Ларкин Е.В., Антонов М.А., Афанасьев Д.Р. О движении роя к рубежу // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2020. №9. С. 3-13.

*E-mail: golosovskiy@yandex.ru*

©2023 г. П.Д. Тимкин, Е.А. Бородин, д-р мед. наук  
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

## **БИОИНФОРМАТИКА В ИССЛЕДОВАНИИ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РАСТЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ**

Методами *in silico* установлено, что клеточным рецептором протопанаксадиола, ключевого биологически активного вещества женьшеня, является протеинтирозинфосфатаза 1-го типа. Лиганд взаимодействует с Tyr 45, Phe 182 и Ala 217, блокируя взаимодействие с Cys 215, ключевой аминокислотой активного центра белка, что позволяет предположить, что протопанаксадиол действует как ингибитор фермента, оказывает избирательное цитостатическое действие на культуры клеток с высоким уровнем его экспрессии и представляет собой потенциальный химический агент для лечения рака легких, простаты и других опухолей.

**Ключевые слова:** *in silico*, женьшень, протопанаксадиол, протеинтирозинфосфатаза типа 1.

**P.D. Timkin, E.A. Borodin**

### **BIOINFORMATICS IN THE STUDY OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM PLANTS USED IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE**

Using *in silico* methods, it was established that the cellular receptor for protopanaxadiol, the key biologically active substance of ginseng, is type 1 protein tyrosine phosphatase. The ligand interacts with Tyr 45, Phe 182 and Ala 217, blocking the interaction with Cys



215, a key amino acid in the active site of the protein, suggesting that protoanaxadiol acts as an enzyme inhibitor, has a selective cytostatic effect on cell cultures with high levels of its expression and represents a potential chemical agent for the treatment of lung, prostate and other tumors.

**Key words:** *in silico*, ginseng, protopanaxadiol, protein tyrosine phosphatase type 1.

Традиционная китайская медицина (ТСМ) существует столетия и даже тысячелетия. Ее составной частью является использование настоек, отваров и т. д. из растений, произрастающих в Китае и содержащих различные биологически активные вещества (БАВ). Сегодня БАВ, содержащиеся в китайских растениях, используются для производства современных лекарственных форм – таблеток, капсул, растворов для инъекций и т. д. На Западе эффективность ТСМ подвергается сомнению, и поэтому важной проблемой является доказательство ее эффективности на основе принципов доказательной медицины. Этой цели служит проведение исследований *in vitro* и *in vivo* на клеточных культурах, экспериментальных животных и в клинических испытаниях.

Эксперименты *in silico* могут быть использованы для выяснения механизмов биологического действия БАВ, содержащихся в растениях. Большинство биоактивных молекул осуществляют свое действие путем взаимодействия с белками или другими макромолекулами. Однако для значительной части из них главная мишень остается неизвестной. Кроме того, большинство биоактивных молекул имеют более одной мишени, многие из которых плохо охарактеризованы. Вычислительные предсказания биоактивных молекул-мишеней, основанные на сходстве с известными лигандами, позволяют сузить число потенциальных мишеней и рационализировать побочные эффекты известных молекул.

**Цель исследования.** Мы используем биоинформационные подходы для объяснения эффектов самого известного растения в традиционной китайской медицине – женьшеня, основными фармакологическими формами которого являются тритерпеновые гликозиды (гинсенозиды), принадлежащие к трем группам – протопанаксадиол, протопанаксатриол и олеаноловая кислота (рис. 1), и имеющие широкий спектр медицинских и биологических эффектов.

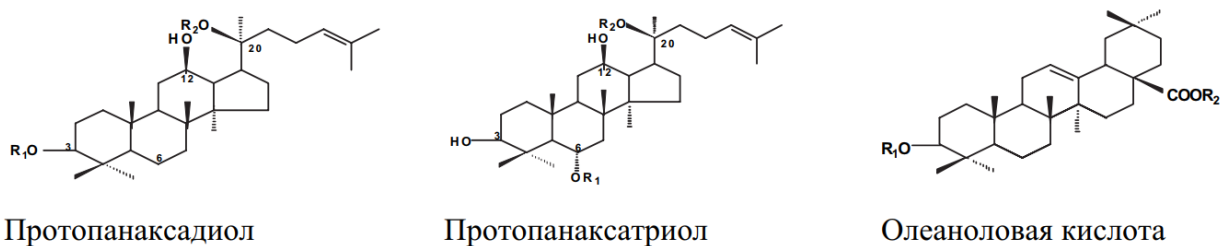


Рис 1. БАВ женьшеня

Для исследования мы выбрали протопанаксадиол и методами *in silico* провели поиск его потенциальных рецепторных белков.

**Материалы и методы.** Информация о трехмерной структуре протопанаксадиола была взята из базы данных PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> в формате файла .sdf, а поиск его потенциальных мишеней осуществлялся с помощью веб-сервиса SwissTargetPrediction. <http://www.swisstargetprediction.ch>, который позволяет оценить наиболее вероятные макромолекулярные мишени небольшой молекулы, предположительно биологически активной. Прогноз основан на сочетании 2D- и 3D-сходства с библиотекой из 370 000 известных BAS для более чем 3000 белков трех разных видов.

Белок-рецептор, выбранный программой с наивысшим предсказательным рейтингом, был использован для дальнейшего моделирования молекулярных взаимодействий. Поиск молекулярно-

го кармана для лиганда в белке-рецепторе и его координат проводился на веб-сервере Prank2Web <https://prankweb.cz/>, где результаты отбирались по рейтингу предсказания и сходству предсказанной аминокислоты с аминокислотами в аннотации целевого белка.

Молекулярный докинг осуществляли в программе автоматического докинга AutoDock <https://autodock.scripps.edu/> по стандартному протоколу с 10 конформациями. Результаты были экспортированы в программное обеспечение BIOVIA Discovery Studio Visualizer. <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/visualization/> для визуализации и 2D-изображений. Для интерпретации потенциального влияния на молекулярные пути была использована технология построения искусственных генных сетей на платформе GeneMANIA. <https://genemania.org/>

**Результаты и обсуждение.** Прогнозирование белка-мишени для протопонаксадиола с помощью SwissTargetPrediction показало, что наиболее вероятной мишенью этого лиганда является белок RTPN1 - рецептор протеинтирозинфосфатазы типа 1. Согласно аннотации к этому белку, местом активности является аминокислота S215, которая соответствует данным прогнозов Prank2Web. Ресурс Prank2Web предсказал молекулярную полость с координатами центра  $x=45,221$ ;  $y=14,621$ ;  $z=2,258$  и образованы аминокислотными остатками в положениях 45, 47, 48, 119, 180, 181, 214, 215, 216, 218. Результаты молекулярного докинга показывают 1 вероятную конформацию из 10 возможных с энергией связи - 7,45 ккал/моль (рис. 2).

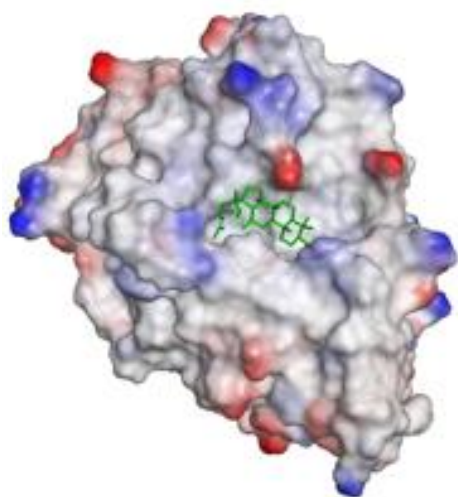


Рис. 2. 3D-изображение комплекса RTPN1 с протопонаксадиолом

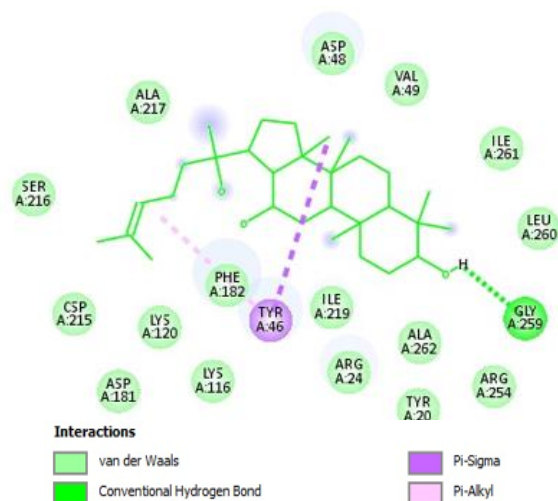


Рис. 3. 2D-визуализация лиганда в молекулярной полости

Данные 2D-изображения показывают взаимодействие с тремя аминокислотными остатками Tyr 45, Phe 182 и Ala 217 (рис. 3), блокирующими взаимодействие с цис 215, ключевой аминокислотой активного сайта белка. Это позволяет предположить, что протопонаксадиол действует как ингибитор RTPN1. При моделировании искусственной генной сети удалось выявить ключевые звенья, в которых важную роль играет RTPN1 (рис. 4).

**Заключение.** Учитывая данные молекулярного моделирования, свидетельствующие о наличии только одной возможной конформации комплекса протопонаксадиола с RTPN1 с высокой отрицательной энергией связи, а также аннотацию о RTPN1 в ProteinHumanAtlas <https://www.proteinatlas.org/>, можно сделать вывод, что протопонаксадиол является ингибитором RTPN1 и благодаря этому может ингибировать экспрессию определенных генов и подавлять пролиферацию опухолевых клеток. Таким образом, можно заключить, что данный лиганд оказывает избирательное цитостатическое действие на культуры клеток с высоким уровнем экспрессии RTPN1. Высокий уровень экспрессии этого белка наблюдается в опухолях легких, предстательной

железы и других, что позволяет рассматривать этот белок как мишень, а протопонаксадиол – как потенциальный химический агент для лечения этого типа опухолей. Russian

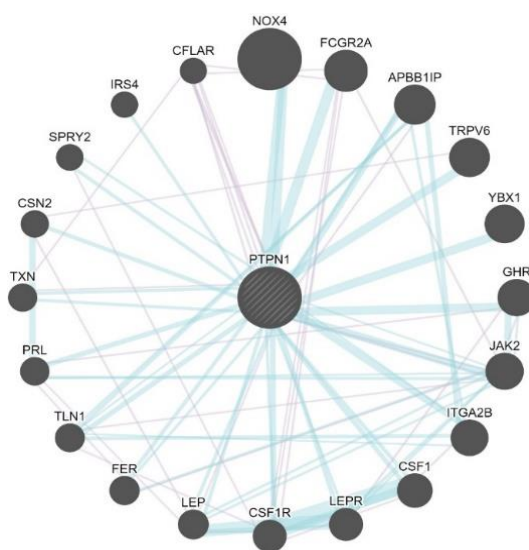


Рис. 4. Искусственная генная сеть, демонстрирующая участие PTPN1 в клеточном сигнальном каскаде

© 2023 г. **В.И. Донцов**, д-р мед. наук; **В.Н. Крутько**, д-р техн. наук  
ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

## СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ГЕРОПРОФИЛАКТИКЕ<sup>2</sup>

Сформирован системный подход к профилактике процессов старения человека, основанный на системной схеме процесса старения и включающий воздействие на 3 составляющих: собственно процессы старения, возрастные заболевания и здоровый образ жизни, что позволит как увеличить продолжительность жизни, так и уменьшить скорость старения.

**Ключевые слова:** старение, скорость старения, профилактика старения, системный подход, профилактика возрастных заболеваний.

**V.I. Dontsov, V.N. Krut'ko**

### A SYSTEMATIC APPROACH TO GEROPROPHYLAXIS

A systematic approach to the prevention of human aging processes has been formed, based on the systemic scheme of the aging process and including the impact on 3 components: the aging processes themselves, the prevention of age-related diseases and the formation of a healthy lifestyle, which will both increase life expectancy and delay the rate of aging.

<sup>2</sup> Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Национальной Технологической Инициативы, ДК Хелснет, проект «Интеллектуальная цифровая платформа персонализированного управления качеством жизни «Health Heuristics»

**Key words:** aging, aging rate, aging prevention, systematic approach, prevention of age-related diseases.

Россия занимает 122-е место по ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) при рождении и 97-е место по уровню здоровья населения среди стран мира. В то же время, вложения в здравоохранение экономически эффективны с рентабельностью в 200% и в условиях экономического кризиса увеличение финансирования здравоохранения способствует достижению социальной и политической стабильности в стране. Здоровье населения и повышение ОПЖ может рассматриваться как главный стратегический ресурс экономики России и важнейшая задача [1-4].

**Цель** – системный анализ факторов, определяющих ОПЖ и старение населения.

**Системная схема процесса старения**

Важнейшим принципом системного анализа является учет иерархичности архитектуры сложных систем. Такая иерархия рассмотрения отражает не вещественную структуру объекта, что изучают морфологические науки, а иерархию сущностных принципов, отражающих законы функционирования и связи внутри и между структурными уровнями рассматриваемого объекта, который выступает как сложная иерархическая динамическая система.

Старение определяется как снижение общей жизнеспособности с возрастом. Главный закон старения, открытый почти 200 лет назад Б.Гомперцом, говорит о том, что вероятность смерти нарастает экспоненциально с возрастом.

Главная причина старения – это нарастание хаоса на всех уровнях живого организма, обусловленное 2-м законом термодинамики – законом нарастания энтропии в не полностью открытых системах.

Следующая таблица дает представление об иерархичности рассмотрения старения с точки зрения системного подхода и принципиальных путях влияния на него (табл. 1).

*Таблица 1.*

*Иерархическое представление старения*

Уровень рассмотрения	Сущность уровня	Важность для проблемы старения	Доступность для воздействий
Причина старения	Сущностное описание, принцип	Определяет общую причину старения	Не доступно по своему существу как универсальный закон природы
Типы старения	Общее описание причины старения	Определяет конечное число различных типов изменений при старении	Воздействие выступает как описание общих путей и влияний на старение
Синдромы старения	Общее описание взаимосвязанных групп изменений при старении	Определяет взаимообусловленные группы изменений при старении (синдромы в медицине)	Воздействие описывается как влияние на группу взаимосвязанных изменений при старении
Механизмы старения	Конкретные проявления старения	Определяет бесконечное разнообразие частных механизмов старения	Описывается как отдельный метод воздействия на один частный механизм старения

Конкретные механизмы старения, возрастного изменения, повреждения и распада биологических структур могут быть самыми различными, в зависимости от характера таких структур, что определяет множество частных механизмов старения, которые, однако, по общему патогенетическому механизму объединяются в синдромы старения. Так как они аналогичны

синдромам обычных заболеваний, то на них можно влиять обычными фармакологическими средствами, что является в настоящее время наиболее доступным направлением влияния на старение [5]. Наиболее перспективным, однако, является влияние на три глобальных механизма старения:

- стохастически-зависимая гибель и повреждение различных биоструктур;
- стохастически-зависимое накопление экзо- и эндо-токсинов и "балласта";
- регуляторные влияния (снижение скорости клеточного роста и регенерации тканей, выключение полового цикла - менопауза, возрастной иммунодефицит).

Влияния на стохастически зависимую гибель биоструктур сводятся к:

- механическому и био-протезированию (пересадка органов и тканей), а также назначению ферментов при снижении их продукции в кишечнике и т.п.;
- восстановлению и/или ускорению регенерации тканей (в т. ч. терапия стволовыми клетками).

Влияния на процессы накопления токсинов и балластных веществ сводятся к методам "очистки": стимуляции метаболизма и функции потоотделения. В ряде случаев (накопление липофусцина в нервных клетках) прямое фармакологическое вмешательство - центрофиноксин, снижающий уровень липофусцина и обладающий психостимулирующим эффектом.

Наиболее перспективным, эффективным и доступным является в настоящее время влияние на регуляторные процессы старения: заместительная гормонотерапия, иммуностимуляторы, адаптогены, стимуляторы клеточного роста и другие средства данного типа действия [5, 6].

#### **Системная схема профилактики старения**

Влияния на процесс старения (антивозрастная медицина) включают 3 уровня:

1) общеоздоравливающие профилактические мероприятия: диспансеризация, специальная профилактика возрастных заболеваний, ЗОЖ (диеты, фитнес и спорт, психологический комфорт), экология труда и быта, внешний вид (косметология как наидревнейшая область антивозрастных методов);

2) повышение адаптации, биостимуляция и гармонизация функций, "очистка" органов и тканей, корректоры обмена (метформин в т.ч.);

3) собственно средства сдерживающие старение и его проявлений:

- замещающие средства (ферменты, гормонозамещающая терапия, протезы)
- корректоры роста и развития, стимуляция регенерации тканей (гормоны роста, половые гормоны, гормоны щитовидной железы, иммуностимуляторы, стволовые клетки и др.),
- стимуляторы обмена (антиишемические средства, лимфодренаж, анаболики, гормоны и витаминно-микроэлементные комплексы),
- древние геропротекторные средства (линчжи, кордицепс, женьшень и др.)

В целом, системная схема влияний на старение представлена на рис. 1.

#### **Заключение**

Реалии современного общества с повышением доли старых лиц в популяции определяют необходимость влияния на скорость старения для достижения активного здорового долголетия. Это возможно только при наличии системного взгляда на процесс старения человека и оценки возможных направлений влияния на него и их эффективности.

Сформирован системный подход к профилактике процессов старения человека, основанный на сущностной системной схеме процесса старения и включающий воздействие на 3 составляющих: собственно процессы старения; профилактика возрастных заболеваний и формирование здорового образа жизни; повышение адаптации, биостимуляция и гармонизация функций организма, - что позволит как увеличить продолжительность жизни, так и задержать скорость старения.



Рис. 1. Системная схема влияния на процессы старения

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Крутько В.Н. Демографические проблемы России: сетевой проект решения// Россия и современный мир. 2014. №2(83). С.81-92.
2. Капелюк З.А., Ким М.Д. Статистическая оценка показателей здоровья и образа жизни населения России // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Экономика и право. 2016. №7. С.77-81.
3. Петрова Н. Ф. Здоровье человека как многоаспектный феномен // Мир науки, культуры, образования. 2015. №1(50). С.113-114.
4. Донцов В.И., Крутько В.Н. Здоровьесбережение как современное направление профилактической медицины // Вестник восстановит. медицины. 2016. №1. С.2-9.
5. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V., Markova A.M. Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome // Frontiers in Bioscience, Landmark, 2018, January 1, N 23, P. 909-920.
6. Донцов В.И., Крутько В.Н. Старение: системный подход // Труды ИСА РАН. 2017. Т.67. №1. С.104-112.

© 2023 г. В.И. Донцов, д-р мед. наук; В.Н. Крутько, д-р техн. наук  
ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

### СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН СНИЖЕНИЯ СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В 20-М ВЕКЕ<sup>3</sup>

С середины XX века наблюдается снижение скорости старения популяций для развитых стран Мира с максимальной скоростью снижения для возрастов 60-85 лет. Расчет коэффициентов корреляции для показателей условий жизни и степени снижения скорости старения показал, что наибольшее значение для этого процесса для всех возрастов имеет эффективность здравоохранения в стране.

**Ключевые слова:** старение, смертность, скорость старения, замедление старения, причины замедления старения.

V. I. Dontsov, V. N. Krut'ko

### SYSTEMS ANALYSIS OF THE CAUSES OF THE DECLINE IN THE RATE OF HUMAN AGING IN THE 20TH CENTURY

Since the mid-twentieth century, a decrease in the rate of aging in developed countries with a high for ages 60-85 years. The calculation of correlation coefficients for indicators of living conditions and the degree of decline in the rate of aging showed that the most important for all ages is the effectiveness of health care in the country.

**Key words:** aging; mortality, Gompertz-Makeham formula; aging rate; mortality change in history, aging change.

#### Введение

Во всем мире наблюдается резкое постарение населения и связанные с ним медико-демографические и социально-экономические проблемы, что и определяет повышенный интерес к проблеме старения в настоящее время.

В геронтологии принято связывать старение со смертностью, подразумевая под количественной характеристикой старения интенсивность смертности, для чего существуют таблицы выживаемости стандартной когорты с уже вычисленными статистическими показателями, среди которых есть и величина возрастной интенсивности смертности – « $m$ »; вычисление разности соседних значений « $m$ » отражает значения скорости старения « $d(m)$ » с шагом, с которым составлены таблицы (обычно за 1 год) – то есть собственно значения скорости старения в данном возрасте [1-3].

Нами показано, что с середины 20-го века наблюдается феномен снижения скорости старения для развитых стран [4, 5].

**Целью настоящего исследования** был системный анализ возможных причин этого феномена, что имеет как фундаментальное, так и практическое значение.

#### Материалы и методы

Показатели старения, вычисляемые по данным повозрастной смертности населения, являются с давних пор классикой рассмотрения старения, что позволяет исследовать изменение скорости старения в истории и для разных стран. Для этого была предложена формула Гомперца-Мейкема:

$$m(t) = Ro \exp(k t) + A$$

---

<sup>3</sup> Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Национальной Технологической Инициативы, ДК Хелснет, проект «Интеллектуальная цифровая платформа персонализированного управления качеством жизни «Health Heuristics».

В соответствии с этой формулой, интенсивность смертности зависит от трех констант и возраста “ $t$ ”. Для оценки скорости старения можно использовать показатель “ $m-A$ ” (интенсивность смертности без фонового внешнего компонента “ $A$ ”, не зависящего от возраста, а также коэффициент возрастной смертности “ $k$ ”, определяющий экспоненциальную скорость нарастания смертности с возрастом. Также в расчетах используют коэффициент “ $R_0$ ”, определяющий начальный уровень скорости старения.

Наилучшим образом, однако, скорость старения отражает приращение интенсивности смертности “ $d(m)$ ” [2] (можно принять как разницу показателей интенсивности смертности для соседних возрастных групп), которое нивелирует константу “ $A$ ” для данной возрастной группы; показатель “ $d(m)$ ” лучше отражает собственно скорость старения, чем “ $m-A$ ”, так как в последнем случае используется среднее значение “ $A$ ”, которая в реальности может значительно меняться для различных возрастных периодов.

Мы проводили изучение возрастной смертности, основываясь на данных Human Mortality Database [6], охватывающей данные с 1741 по 2010 гг. для 40 стран; в таблицах представлены данные по возрастной смертности “ $m$ ”. Рассчитывали показатели формулы Гомперца-Мейкема, используя известные методы [1], а также определяли значения “ $d(m)$ ” [2].

Для выявления влияния различных условий на скорость старения исследовали корреляции снижения показателя “ $d(m)$ ” для 1960-2000 гг. с различными показателями условий жизни населения стран: ВВП на душу населения в тыс. \$ (по данным МВФ, <https://svspb.net/danmark/vvp-strana-dushu-naselenija-wb.php>); Индекс человеческого развития (ИЧР) – общий показатель развития страны (Индексы и индикаторы человеческого развития; [http://hdr.undp.org/sites/default/files/2018\\_human\\_development\\_statistical\\_update\\_ru.pdf](http://hdr.undp.org/sites/default/files/2018_human_development_statistical_update_ru.pdf)); показатели Индекса процветания стран (ИП) института Legatum (<https://www.prosperity.com/rankings>); рейтинг эффективности здравоохранения (<https://medmost.org/rejting-effektivnosti-zdravooxraneniya>) и процент ВВП расходуемый на здравоохранение (<https://gtmarket.ru/ratings/expenditure-on-health/info>); уровень здоровья населения (<https://worldpopulationreview.com/country-rankings/healthiest-countries>). Оценивали 22 страны, для которых были данные для 1960-2000 гг., используя показатель изменения скорости старения « $d(m)$ » и корреляцию процессов снижения скорости старения с показателями здоровья и условиями жизни.

### Результаты и обсуждение

С начала 20-го века постоянно растет ожидаемая продолжительность жизни населения (ОПЖ): для 12 стран, данные которых доступны с 1900 г., к 2000 г. ОПЖ увеличилась более чем на 29 лет (с 50,3+3,7 до 79,6+1,3 лет,  $P<0,001$ ), при этом основной прирост наблюдается в первую половину 20-го века – на 21,5 лет (до 71,8+1,7 лет к 1960 году). В то же время, показатель максимальной продолжительности жизни (МПЖ) увеличивался главным образом к концу 20-го века: с 106,3+1,5 лет в 1900 г. до 109,2+1,0 к 1960 г. и до 111,5+0,7 лет к 2000 г. (всего на 5,3 лет или 4,9% за 100 лет).

Для 65-летних лиц для 12 стран, по которым имеются данные с 1900 года (Бельгия, Дания, Англия, Финляндия, Франция, Исландия, Италия, Нидерланды, Норвегия, Шотландия, Швеция и Швейцария), снижение параметра, отражающего скорость старения – “ $m-A$ ” за 100 лет к 2000 году составило в среднем 2,79 раза (с 0,0313+0,0070 до 0,0112+0,0019;  $P<0,001$ ); аналогично для параметра “ $d(m)$ ” в среднем 2,76 раза (с 0,00273+0,00058 до 0,00099+0,000026;  $P<0,001$ ). На рис. 1 отражена корреляция процессов снижения скорости старения (снижение показателя “ $d(m)$ ” для 65-летних с 1960 по 2000 гг.) с показателями уровня развития, благополучия, здоровья и долголетия для 22 стран.

Видно, что степень снижения скорости старения высоко коррелирует с ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ): снижение скорости старения естественно повышает выживаемость в любом возрасте, а также с эффективностью системы здравоохранения, причем это мало связано с



% вложения ВВП в систему здравоохранения. Следует отметить, что многие показатели условий жизни и степени развития стран – комплексные, т.е. частично включают в себя друг друга, поэтому межфакторные зависимости имеют место. Поэтому подробно рассматривать влияния с малой корреляционной зависимостью со скоростью старения не имеет большого смысла.

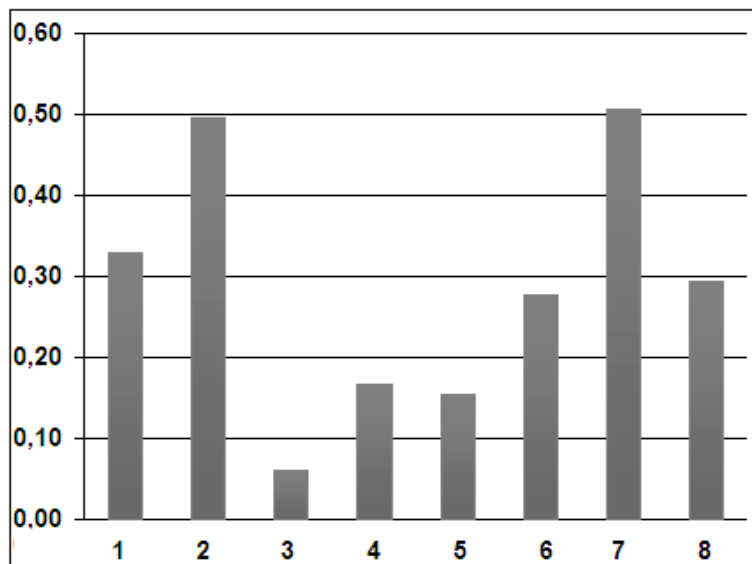


Рис.1. Корреляция процесса снижения скорости старения с показателями уровня развития стран. По горизонтали – параметры: 1 – индекс процветания, 2 – эффективность здравоохранения, 3 – % ВВП на здравоохранение, 4 – уровень здоровья, 5 – ВВП на душу населения, 6 – индекс человеческого развития, 7 – ОПЖ, лет, 8 – уровень жизни

Степень снижения скорости старения для разных стран различна и достигает величины 3,3 раза, в среднем 1,4 – 2,0 раза к 2000 г. в сравнении с 1960 г. по показателю «d(m)». Наибольшее снижение скорости старения демонстрируют Япония (3,3 раза) и Австралия (2,8 раза), причем для Японии максимум снижения скорости старения отмечается для старших, а для Австралии для средних возрастов. При этом в Японии большее значение имеет эффективность здравоохранения, а в Австралии – условия жизни.

Для объяснения возможных процессов изменения скорости старения мы предложили взгляд на старение, сближающий изменения при естественном старении и при возрастных заболеваниях [7]: изменения общей жизнеспособности при обоих процессах эквивалентно влиянию на биологическое старение. Это связано с тем, что организм реагирует на любые неблагоприятные влияния стандартным образом – так называемые типичные патологические синдромы (склероз, ишемия, дистрофия тканей, иммунодефицит, воспаление и пр.). В таком случае лечение и профилактика ассоциированных с возрастом хронических заболеваний – основных причин смерти человека и высокий уровень медицинской и социальной помощи при высоком качестве жизни будут сказываться и на скорости старения. Зависимость скорости снижения старения от эффективности здравоохранения показывает такую прямую связь. Это является весьма обнадеживающим результатом, так как до настоящего времени поиски собственно геропротекторов для человека не давали значимых результатов, хотя в эксперименте удается сдерживать и даже обращать старение животных [8].

**Заключение.** Исследование изменений нескольких показателей скорости старения для ряда стран мира указывает на снижение скорости биологического старения человека с середины 20-го века. Вероятной причиной является значительное улучшение эффективности медико-

социальной помощи и качества жизни с середины 20-го столетия, а также влияние терапии и профилактики ассоциированных с возрастом хронических заболеваний на фундаментальные механизмы старения.

#### ЛИТЕРАТУРА

7. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. The Biology of Life Span: A Quantitative Approach. NY.: Harwood Academic Publisher, 1991.
8. Krut'ko V.N., Dontsov V.I. Mortality as an indicator of aging: possibilities and limitations // Biophysics. 2020. V.65, №1. P.165-171.
9. Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Yermakov N.A. Comparative analysis of methods for estimating the rate of population aging // Biophysics. 2022. Vol. 67, No. 6. P. 1055-1058.
10. Dontsov V.I. Historical stability of the human aging rate and its decline in our time // Biology Bulletin. 2021. Vol. 48, No. 2. P. 103-106.
11. Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Mitrokhin O.V. et al. A Decrease in the rate of human aging in the 20th century and its potential causes // Biophysics. 2022. Vol. 67, No. 1. P. 153-156.
12. The Human Mortality Database. <http://www.mortality.org>. Last modified: Jun-2013 Year. Available 25.01.2019.
13. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V. et al. Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome // Frontiers in Bioscience, Landmark. 2018. January 1. N 23. P. 909-920.
14. Донцов В.И., Крутько В.Н. Перспективные геропротекторы человека и млекопитающих // Биохимия. 2017. Т.82, №12. С. 1883-1888.

**Л.В. Бельская**<sup>1</sup>, канд. хим. наук; **Д.В. Соломатин**<sup>1</sup>, канд. физ.-мат. наук;  
**А.С. Коршунов**<sup>2</sup>, канд. мед. наук

<sup>1</sup>Омский государственный педагогический университет, Омск

<sup>2</sup>Омский государственный медицинский университет, Омск

#### ПРИМЕНЕНИЕ ДЕКОНВОЛЮЦИИ ИНФРАКРАСНЫХ СПЕКТРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЙ В СТРУКТУРЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПРОРЕЗЫВАНИЯ

Проведен анализ структуры твердых тканей нижних третьих маляров (эмаль, дентин, эмалево-дентинное соединение) на разных стадиях прорезывания методом инфракрасной (ИК) спектроскопии. Разработана методика деконволюции ИК спектров твердых тканей зубов. Установлено, что различия между стадиями прорезывания обусловлены изменениями в минеральной составляющей (фосфат-ионы) для всех тканей зуба, тогда как для эмалево-дентинного соединения важный вклад вносят колебания метильных и метиленовых групп органических соединений, для дентина показан вклад полос поглощения коллагена. Различия между стадиями прорезывания зубов усиливаются в ряду: дентин, эмалево-дентинное соединение, эмаль.

**Ключевые слова:** ИК спектроскопия, деконволюция, твердые ткани зубов, дисплазия соединительной ткани, прорезывание зубов.

L.V. Bel'skaya, D.V. Solomatin, A.S. Korshunov

**DECONVOLUTION OF IR SPECTRA TO EVALUATE CHANGES IN THE STRUCTURE OF TEETH HARD TISSUES AT DIFFERENT STAGES OF ERUPTION**

The structure of the hard tissues of the lower third incisors (enamel, dentin, enamel-dentine junction) was analyzed at different stages of eruption by infrared (IR) spectroscopy. A technique for deconvolution of the IR spectra of hard dental tissues has been developed. It has been established that the differences between the stages of eruption are due to changes in the mineral component (phosphate ions) for all tooth tissues, while for the enamel-dentin junction, fluctuations in the methyl and methylene groups of organic compounds made an important contribution, for dentin, the contribution of absorption bands of collagen was shown. Differences between the stages of teething increased in the following order: dentin, enamel-dentin junction, enamel.

**Key words:** IR spectroscopy, deconvolution, dental hard tissues, connective tissue dysplasia, eruption.

Прорезывание таких зубов представляет собой сложное биологическое событие, включающее динамические изменения на тканевом, клеточном и биохимических уровнях [1]. Прорезывание включает серию сложных физиологических процессов, при которых зуб перемещается к окклюзионной плоскости после полного формирования коронковой части и достигает своего функционального положения, проникает через альвеолярную кость и слизистую оболочку [2]. Системное нарушение соединительнотканного каркаса тела (дисплазия соединительной ткани), в том числе челюстно-лицевой области, может оказывать существенное влияние на скорость развития и прорезывания зубов.

**Цель работы** – исследовать биохимические сдвиги на всех этапах прорезывания нижних третьих моляров в неблагоприятных условиях, когда наличие дисплазии соединительной ткани может оказывать воздействие не только на одонтогенез, но и на прорезывание таких зубов.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие женщины (n=61), которые находились на лечении в отделение стоматологии общей практики БУЗ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника №1» (Омск, Российская Федерация). Всем участникам в 2021-2022 гг. проводилось удаление зубов 38,48 по ортодонтическим показаниям или при затрудненном прорезывании. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на проведение оперативного вмешательства и участие в научном исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Министерства здравоохранения РФ (протокол №113 от 26.11.2019 г.).

Диагностика дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и забор твердых тканей зубов (эмаль, дентин, эмалево-дентинное соединение) проведены по методикам, описанным нами ранее [3,4]. Исследуемая группа была поделена на подгруппы по стадии прорезывания и наличию/отсутствию ДСТ: зачаток (6/2), прорезывание до уровня десны (16/4), до середины коронки 2 моляра (10/12), полное прорезывание (1/10). Образцы эмали, дентина и эмалево-дентинного соединения высушивали до постоянной массы при температуре 105 °С в течение 6 часов и определяли массовую долю влаги. Порошки исследовали в таблетках, спрессованных в смеси с бромистым калием (соотношение 1:100, диаметр 3,5 мм). В качестве опорного спектра использован спектр чистого бромистого калия, предварительного высушенного при температуре ~600°С в течение 6 часов. ИК-спектры поглощения регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «ФТ-801» (СИМЕКС) в диапазоне 500-4000 см<sup>-1</sup> (число сканов 32, разрешение 4 см<sup>-1</sup>). Коррекция базовой линии и нормализация спектров проведена с использованием программного обеспечения ZaIR 3.5 (СИМЭКС). На всех спектрах определяли положение и интенсивность полос поглощения (ПП).

Деконволюция ИК спектров. Первым этапом решения задачи обнаружения пиков являлось точное отделение ключевых областей спектра, представляющих спектральные пики, от заполненных шумами областей. Не отсеянные шумы сглаживались на  $n = 13$  ближайших точках путём перехода к вычислениям экспоненциально взвешенного скользящего среднего  $EMA_t = \alpha \cdot p_t + (1 - \alpha) \cdot EMA_{t-1}$ , где  $EMA_{t-1}$  – значение экспоненциального скользящего среднего в точке  $t - 1$ , а значение сглаживаемой исходной функции в точке  $t$  равно  $p_t$  и сглаживающая константа  $\alpha = \frac{2}{n+1}$ . Дальнейший поиск начального положения пиков осуществлялся автоматически, методом функционального анализа через отыскание локальных максимумов в положительном и отрицательном направлениях. Вторым этапом, осуществлялась подгонка пиков. Важной составляющей оценки таких числовых характеристик спектров, как интенсивность ( $A$ ), положение ( $x_c$ ) и ширина ( $w$ ), представляется именно успешная подгонка пиков. Цель применения различных алгоритмов подбора пика состоит в том, чтобы найти форму пика, при которой ошибка будет наименьшей для измеренного пика. Для этого сначала выбирается базовая функция формы пика. Типовыми функциями формы пика, как правило, являются функция Лоренца

$$y = y_0 + f_1(x) = y_0 + \frac{2A}{\pi} \cdot \frac{w_L}{4(x-x_c)^2 + w_L^2}$$

и функция Гаусса, FWHM-версия которой имеет следующий вид:

$$y = y_0 + A \cdot f_2(x) = y_0 + A \cdot \sqrt{\frac{4 \cdot \ln 2}{\pi}} \cdot \frac{e^{-\frac{4 \cdot \ln(2)}{w_G^2} x^2}}{w_G}$$

Так как наблюдаемая форма пика не являлась ни функцией Лоренца, ни функцией Гаусса, а находилась между ними, то для подгонки пиков нами использовалась функция Фойгта, полученная путем интегральной свертки функции Лоренца и функции Гаусса:

$$y = y_0 + (f_1 * f_2)(x) = y_0 + A \cdot \frac{2 \cdot \ln 2 \cdot w_L}{\pi^{3/2} \cdot w_G^2} \cdot \int_{-\infty}^{\infty} \frac{e^{-t^2}}{\left(\sqrt{\ln 2} \cdot \frac{w_L}{w_G}\right)^2 + \left(\sqrt{4 \cdot \ln 2} \cdot \frac{x-x_c-t}{w_G}\right)^2} dt$$

Интенсивность перекрывающихся пиков и другие их числовые параметры оказалось возможным рассчитать из исходного спектра по представленным выше формулам аккуратно проанализировав результат подгонки пиков и сопоставив результаты с полученными программным средством OriginPro 2023b в режиме ознакомления через надстройку Peak Deconvolution с опцией Voigt при допустимом отклонении  $1 \times 10^{-6}$ .

**Результаты.** Деконволюция ИК спектра помогает разложить отдельные ПП на составляющие (рис.1). Верхние кривые представляют собой исходный ИК спектр твердых тканей зубов до и после сглаживания. Очевидно, что точность определения интенсивности (высоты) ПП после деконволюции выше, чем для исходных спектров.

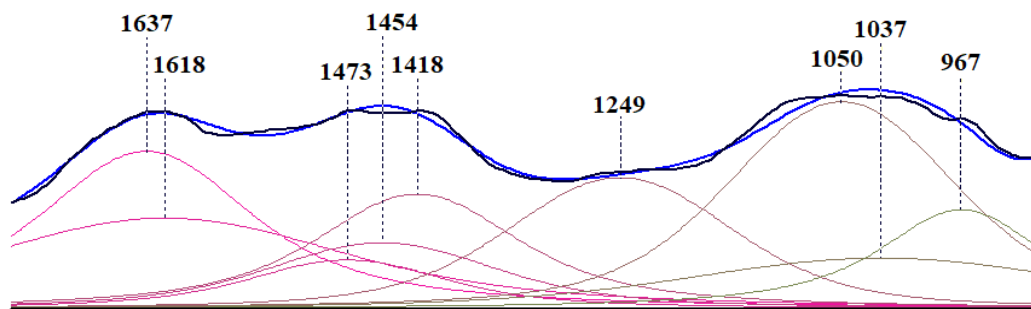


Рис.1. Пример деконволюции ИК спектра эмалево-дентинного соединения

Установлено, что при деконволюции спектров эмали для всех образцов выделяются ПП 1050, 1418, 1454, 1546 и 1637  $\text{см}^{-1}$ , для эмалево-дентинного соединения добавляется ПП коллагена 1249  $\text{см}^{-1}$ , для дентина ПП коллагена 1202 и 1249  $\text{см}^{-1}$ , но исчезает ПП 1546  $\text{см}^{-1}$  (табл.3). При этом интенсивность ПП коллагена снижается при увеличении стадии прорезывания.

На полученном массиве данных проведен анализ методом главных компонент (рис.2).

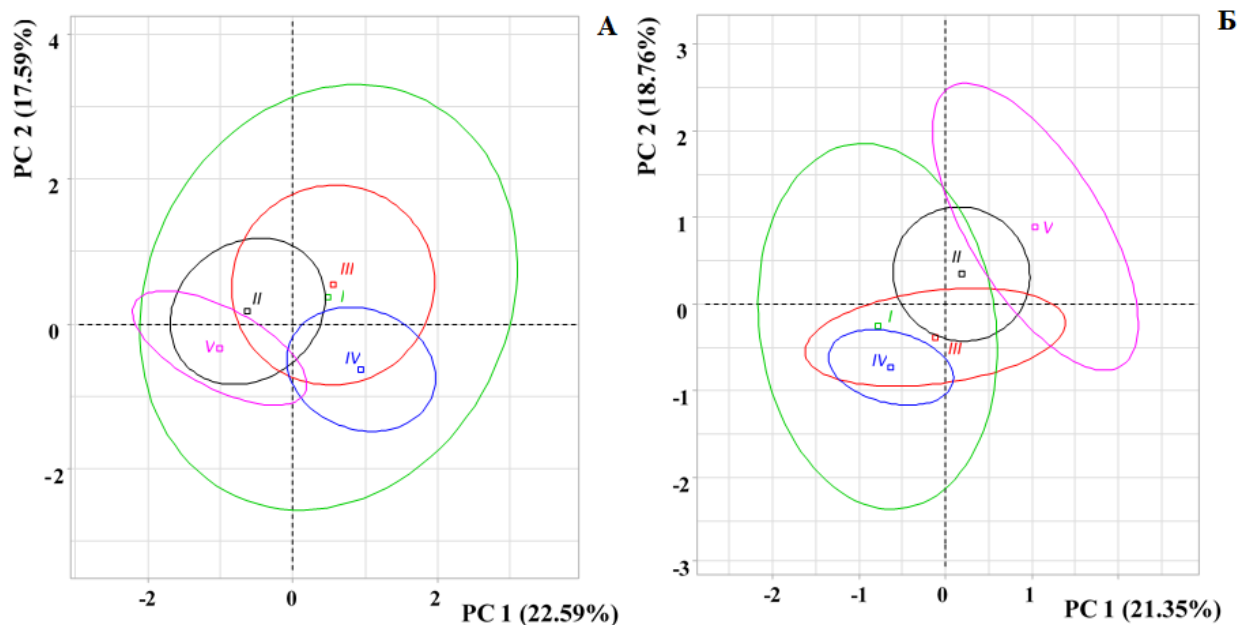


Рис.2. Результаты анализа методом главных компонент для эмалево-дентинного соединения (А) и эмали (Б). Зачаток с ДСТ — I, прорезывание до уровня десны с ДСТ — II, до середины коронки 2 моляра с ДСТ — III, до середины коронки 2 моляра норма — IV, полное прорезывание норма — V

Статистически достоверные отличия между стадиями прорезывания наблюдаются для эмали ( $p=0,038$ ), эмалево-дентинного соединения ( $p=0,015$ ), но не для дентина ( $p=0,436$ ). Различия между подгруппами увеличиваются в ряду: дентин, эмалево-дентинное соединение, эмаль. Если для дентина различия минимальны, то для эмалево-дентинного соединения в норме разделяются стадии прорезывания между собой, при ДСТ происходит наложение (рис.2А). Для эмали увеличивается разделение как между образцами с ДСТ, так и в норме (рис.2Б). Расчет коэффициентов корреляции показал, что для эмали разделение подгрупп обусловлено только минеральной составляющей — ПП фосфатов 1050  $\text{см}^{-1}$  ( $r=0,8202$ ), то для эмалево-дентинного соединения важный вклад вносят ПП 1454  $\text{см}^{-1}$  ( $r=0,7719$ ), а для дентина ПП коллагена — 1202  $\text{см}^{-1}$  ( $r=0,9183$ ) и 1249  $\text{см}^{-1}$  ( $r=0,7857$ ).

**Заключение.** Таким образом, можно предположить, что на ранних этапах формирования зуба именно с участием коллагеновых белков происходят изменения в структуре дентина, что в последствии вызывает изменение ЭДС и эмали. Изменения в эмали более тонкие и проявляются только при дополнительно обработке ИК спектров математическими методами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kjær I. Mechanism of human tooth eruption: review article including a new theory for future studies on the eruption process // Scientifica (Cairo). 2014. Vol. 2014. P. 341905.
2. Yu Y., Cui C., Guan S.Y., Xu R.S., Zheng L.W., Zhou X.D., Fan Y. Function of Orofacial Stem Cells in Tooth Eruption: An Evolving Perspective // Chin J Dent Res. 2021. Vol. 24, N 3. P. 143-152.

3. Коршунов А.С., Вагнер В.Д., Курятников К.Н., Мелоян А.Д., Касий М.Н., Сарф Е.А., Бельская Л.В. ИК-спектроскопический анализ твердых тканей нижних зубов «мудрости» человека на этапе прорезывания при дисплазии соединительной ткани // Журнал прикладной спектроскопии. 2022. Т. 89, №4. С. 525-534.
4. Korshunov A.S., Vagner V.D., Kuryatnikov K.N., Serov D.O., Torohov A.L., Shykhaliyeva D.D., Sarf E.A., Bel'skaya L.V. Infrared Spectroscopy to Analyze Sexual Dimorphism of Hard Dental Tissue Maturation at Eruption in Patients with Connective Tissue Dysplasia // Applied Spectroscopy. 2023. Vol. 77, N 5. P. 457-469.

E-mail: [Ludab2005@mail.ru](mailto:Ludab2005@mail.ru)

©2023 г. Ю.В. Нагребецкая, канд. физ.-мат. наук; В.Г. Панов, канд. физ.-мат. наук,

С.А. Корватовская

Уральский федеральный университет, Екатеринбург,  
Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

### СИСТЕМА РАВЕНСТВА РИСКОВ ДЛЯ $n$ БИНАРНЫХ ФАКТОРОВ

В работе предложено распространение условия равенства разностей рисков на случай  $n$  бинарных факторов и бинарного отклика. Показано, что в общем случае это условие представляется в виде системы линейных уравнений относительно рисков. Приведена эквивалентная система относительно разности рисков, состоящая из значительно меньшего числа уравнений и допускающая простую трактовку.

**Ключевые слова:** бинарные факторы, условие равенства разностей рисков, отклик, взаимодействие бинарных факторов, линейное пространство, фундаментальная система решений системы линейных уравнений, группа симметрий эксперимента, группа автоморфизмов булева куба, вес Хэмминга.

**Ju.V. Nagrebetskaya, V.G. Panov, S.A. Korvatovskaya**

### A SYSTEM FOR RISK EQUALITIES FOR $n$ BINARY FACTORS

The paper proposes to extend the equality of risk differences condition to the case of  $n$  binary factors and a binary response. It is shown that in the general case this condition is presented in the form of a system of linear equations regarding risks. An equivalent system regarding the risk difference is presented, consisting of a significantly smaller number of equations and allowing a simple interpretation.

**Key words:** binary factors, equality of risk differences condition, response, interaction of binary factors, linear space, fundamental system of solutions of a system of linear equations, symmetry group of experiment, automorphisms' group of a Boolean cube, Hamming weight.

### Введение

В медико-биологических исследованиях часто встречаются ситуации, когда действующие факторы и отклик являются дискретными переменными с малым числом уровней. Описание результата совместного действия (взаимодействия) таких факторов представляет известные трудности, так как обычные коэффициенты зависимости дискретных переменных, такие как тау Кендалла

или коэффициент полихорической корреляции для надежности своих выводов предполагают жесткие условия на распределение переменных [1]. С другой стороны, в эпидемиологии одним из классических средств анализа зависимости двух бинарных переменных и бинарного отклика без каких-либо предположений на эти переменные является условие равенства рисков (коэффициент ICDR Коорман [2]) [3, 4]. В случае двух переменных выражение для ICDR допускает ясную трактовку, определяющую его эффективное применение. Однако распространение этого выражения на случай более чем двух бинарных факторов до последнего времени было неизвестно. Для трех бинарных переменных это было сделано в работе [5], где было показано, что: (а) коэффициент Купмана можно получить формальными вычислениями из условия равенства нулю всех взаимодействий в смысле дисперсионного анализа [6], (б) аналог коэффициента Купмана для трех переменных представляет собой систему линейных уравнений и (в) эта система была подробно исследована и решена. Возникает задача получения и распространения результатов из работы [5] на случай  $n$  бинарных факторов и бинарного отклика.

### Необходимые понятия и определения

Пусть  $P$  – множество переменных, индексированных бинарными словами булева куба  $\mathbf{B}^n$ :  $P = \{p_u \mid u \in \mathbf{B}^n\}$ . Для бинарных факторов  $x = x_1x_2\dots x_n$ , слова  $u = u_1u_2\dots u_n$  из  $\mathbf{B}^n$  и бинарного отклика  $y$  переменную  $p_u \in P$  для каждого  $u \in \mathbf{B}^n$  можно интерпретировать как вероятность  $\mathbf{P}(y = 1 \mid x = u)$ . Для слова  $u \in \mathbf{B}^n$  обозначим через  $\|u\|$  вес Хэмминга этого слова. Обозначим  $0_n = (0, \dots, 0)$  – нулевой вектор, а  $e_1, e_2, \dots, e_n$  – базис из единичных векторов-строк линейного пространства  $\mathbf{B}^n$  [7]. Для бинарного слова  $u$  обозначим  $\Delta_u = p_u - p_{0_n}$ . Эту величину можно трактовать как эффект от воздействия факторов  $x_i$ ,  $i \in I$ , при отсутствии воздействия факторов  $x_j$ ,  $j \in J$ , где  $u_i = 1$  для  $i \in I$  и  $u_j = 0$  для  $j \in J$ ,  $I \subseteq \mathbf{N}_n$ ,  $J = \bar{I}$ ,  $\mathbf{N}_n = \{1, 2, \dots, n\}$ . При этом предполагается, что значение уровня каждого фактора равно 1 при воздействии этого фактора и равно 0 при отсутствии этого воздействия.

Далее, обозначим через  $\mathbf{B}_\bullet = \{0, 1, \bullet\}$  множество из трех данных символов. Для любого упорядоченного подмножества  $I$  множества  $\mathbf{N}_n$  и слова  $w \in \mathbf{B}_\bullet^n$ ,  $w = w_1w_2, \dots, w_n$ , через  $w_I$  обозначим подслово  $(w_i)_{i \in I}$  и через  $|w|_\delta$  обозначим число символов  $\delta \in \mathbf{B}_\bullet$  в слове  $w$ . Пусть  $J$  – упорядоченное подмножество  $\{j \in \mathbf{N}_n \mid w_j \in \mathbf{B}\}$ ,  $I = \bar{J}$ , т.е.  $I = \{i \in \mathbf{N}_n \mid w_i = \bullet\}$ . Тогда для

любого слова  $w \in \mathbf{B}_\bullet^n$  пусть  $p_w = \frac{1}{2^{|w|_\bullet}} \sum_{\substack{u \in \mathbf{B}^n \\ u_j = w_j}} p_u$ . Наконец, для  $i \in \mathbf{N}_{n-|w|_\bullet} \cup \{0\}$  обозначим

через  $S_{w,i}$  множество слов над алфавитом  $\mathbf{B}_\bullet$  полученных из слова  $w$  заменой в подслове  $w_J$   $i$  символов на точки.

**Основные результаты.** Следующие утверждения являются обобщением результатов из [5], развитием идей представления взаимодействия в дисперсионном анализе [6] и обобщением классического выражения для равенства рисков [2] в случае  $n$  бинарных факторов.

Для произвольного слова  $w \in \mathbf{B}_\bullet^n$  такого, что  $|w|_\bullet < n-1$  введем обозначение

$$\gamma_w = \sum_{i=0}^{n-|w|} \left( (-1)^i \sum_{u \in S_{w,i}} p_u \right) \quad (1)$$

Значение  $\gamma_w$  является обобщением коэффициента Купмана [2] для двух бинарных факторов и бинарного отклика на случай  $n$  таких факторов и отклика. Кроме того, это значение является обобщением соответствующего коэффициента взаимодействия для двухуровневых факторов и отклика из дисперсионного анализа [6]. Поэтому отсутствие взаимодействия будет выражать система

$$\gamma_w = 0, \quad w \in \mathbf{B}^n, |w| < n-1 \quad (2)$$

которую мы назовем *системой равенства рисков* для  $n$  бинарных факторов  $x = x_1 x_2 \dots x_n$  и бинарного отклика  $y$ . Имеет место следующее утверждение.

**Теорема 1.** Система равенства рисков (2) эквивалентна системе

$$\Delta_u = \sum_{\substack{i \in \mathbf{N}_n \\ u_i = 1}} \Delta_{e_i}, \quad u \in \mathbf{B}^n, |u|_1 > 1 \quad (3)$$

Система (3) может быть проинтерпретирована следующим образом: (а) эффект от воздействия всех  $n$  факторов равен сумме эффектов от изолированного воздействия каждого из них в отдельности; (б) эффект от воздействия любых  $k < n$  факторов равен сумме эффектов от изолированного воздействия каждого из них в отдельности при условии отсутствия воздействия остальных факторов.

**Пример 1** [5]. Система  $p_{ij} - p_{i\cdot} - p_{\cdot j} + p_{\cdot\cdot} = 0, i, j \in \mathbf{B}$ , равенства рисков для двух бинарных факторов эквивалентна уравнению  $\Delta_{11} = \Delta_{01} + \Delta_{10}$ .

**Пример 2** [5]. Системы (2) и (3) для трех бинарных факторов

$$\begin{cases} p_{ij\cdot} - p_{i\cdot\cdot} - p_{\cdot j\cdot} + p_{\cdot\cdot\cdot} = 0, \quad i, j \in \mathbf{B} \\ p_{i\cdot k} - p_{i\cdot\cdot} - p_{\cdot\cdot k} + p_{\cdot\cdot\cdot} = 0, \quad i, k \in \mathbf{B} \\ p_{\cdot jk} - p_{\cdot j\cdot} - p_{\cdot\cdot k} + p_{\cdot\cdot\cdot} = 0, \quad j, k \in \mathbf{B} \\ p_{ijk} - p_{ij\cdot} - p_{i\cdot k} - p_{\cdot jk} + p_{i\cdot\cdot} + p_{\cdot j\cdot} + p_{\cdot\cdot k} - p_{\cdot\cdot\cdot} = 0, \quad i, j, k \in \mathbf{B} \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \Delta_{110} = \Delta_{010} + \Delta_{100} \\ \Delta_{101} = \Delta_{001} + \Delta_{100} \\ \Delta_{011} = \Delta_{001} + \Delta_{010} \\ \Delta_{111} = \Delta_{001} + \Delta_{010} + \Delta_{100} \end{cases}$$

**Численный эксперимент.** В этом эксперименте моделировались переменные из  $P$ , удовлетворяющие системе (3) и принимающие значения от 0 до 1, и регистрировалось время  $t_n$  их вычислений. Также из системы (2) находилась погрешность  $\varepsilon_n = \max \left\{ |\gamma_w| \mid w \in \mathbf{B}^n, |w|_1 > 1 \right\}$  и регистрировалось время  $\tau_n$  вычисления этой величины. Получены следующие результаты:

$n$	3	4	5	6	7	8
$\varepsilon_n$	0	$0,5 \cdot 10^{-17}$	$0,5 \cdot 10^{-16}$	$0,5 \cdot 10^{-15}$	$0,5 \cdot 10^{-14}$	$0,5 \cdot 10^{-14}$
$t_n$ , сек	$0,5 \cdot 10^{-5}$	$0,5 \cdot 10^{-5}$	$0,5 \cdot 10^{-5}$	$0,5 \cdot 10^{-4}$	$0,5 \cdot 10^{-4}$	$0,5 \cdot 10^{-4}$
$\tau_n$ , сек	$0,5 \cdot 10^{-4}$	$0,5 \cdot 10^{-3}$	$0,5 \cdot 10^{-2}$	0,5	0,65	4



Продолжение таблицы

$n$	9	10	11	12	13	14
$\varepsilon_n$	$0,5 \cdot 10^{-13}$	$0,5 \cdot 10^{-13}$	$0,5 \cdot 10^{-11}$	$0,5 \cdot 10^{-9}$	$0,5 \cdot 10^{-7}$	$0,5 \cdot 10^{-5}$
$t_n$ , сек	$10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$9 \cdot 10^{-3}$	0,011	0,021
$\tau_n$ , сек	28	249	1914	5679	15474	43235

Видно, что численный эксперимент подтверждает теорему 1, но уже при  $n = 14$  накапливается погрешность вычисления, хоть и небольшая, а время вычисления на обычном ПК (HP Pro-Book 440 G6) при имплементации на C++ становится недопустимо высоким.

В работах [8]-[12] была продемонстрирована важная роль группы  $G_n$  симметрий эксперимента, которая является группой автоморфизма булева куба как графа, в задаче анализа совместного действия бинарных факторов. Её важность подтверждается следующим утверждением.

**Теорема 2.** Система (2) равенства рисков инвариантна относительно действия группы  $G_n$ .

Это утверждение вполне подтверждает тот факт, что взаимодействие (отсутствие взаимодействия) факторов не зависит от значения уровней факторов.

**Обсуждение.** Система (3) имеет очевидные преимущества перед системой (2). Во-первых, число уравнений в системе (2) равно  $O(3^n)$ , в то время, как в системе (3) –  $O(2^n)$ . Во-вторых, к системе (3) значительно проще применять проверку статистических гипотез, чем к системе (2). В-третьих, система (3) позволяет легко найти фундаментальную систему решений системы (2). В-четвертых, при помощи системы (3) намного проще исследовать свойства решений системы (2). В-пятых, как показывает численный эксперимент, для практической проверки равенства рисков целесообразно применять систему (3) ввиду значительного увеличения времени вычисления даже при не очень больших значениях  $n$  при использовании системы (2). Наконец, в-шестых, упрощенная система (3) допускает более простую интерпретацию, чем система (2).

**Заключение.** Получена система равенства рисков (2) для  $n$  бинарных факторов в случае бинарного отклика, которая является обобщением условия равенства рисков для двух [2] и трех [5] бинарных факторов и бинарного отклика. Эта система значительно упрощена до эквивалентной системы (3), что позволяет получить фундаментальную систему решений равенства рисков, а также использовать ее для выяснения отсутствия (присутствия) взаимодействия факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кендалл М., Стьюарт А. Статистические вывод и связи. М.: Наука. 1973. 899 с.
2. Koopman J.S. Interaction between discrete causes // Am J Epidem. 1981. V. 113, №6. P. 716-724. DOI: 10.1093 / oxfordjournals.aje.a113153.
3. Rothman K.J. Modern Epidemiology. Boston, MA: Little, Brown and Company. 1986. 358 с.
4. Szklo M., Nieto F. J. Epidemiology: Beyond the Basics. Boston, MA: Jones and Bartlee Publishers. 2007. 578 с.
5. Нагребецкая Ю.В., Фаткуллина А.И. Совместное действие бинарных факторов и равенство рисков // Траектория исследований. 2022. Т. 3, №3. С. 89-104.
6. Шеффе Г. Дисперсионный анализ. М.: Наука, 1980. 511с.
7. Кострикин А.И. Введение в алгебру. Часть I. Основы алгебры. М.: Физ-мат. лит-ра, 2000. 272 с.
8. Panov V.G., Nagrebetskaya J.V. Boolean algebras and classification of interactions in sufficient-component cause model // Int. J. Pure Appl. Math. 2015. Vol. 98, №2. P. 239-259.

9. Panov V.G., Nagrebetskaya J.V. Classification of combined action of binary factors and Coxeter groups // J. Discr. Math. Sci. & Cryptography. 2018. Vol. 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", 19-20 сентября 2019, г. Благовещенск. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2019. С. 31–34.
11. Nagrebetskaya J.V., Panov V.G. Joint action of binary factors in the sufficient causes theory and its classification // Int. J. Innovative Technology and Exploring Engineering. 019. V. 9, №1. P. 2146-2152.
12. Нагребецкая Ю.В, Панов В.Г. Булева модель частичного взаимодействия бинарных факторов // Вестник Омского университета. 2021. Т. 26, №3. С. 10-19. DOI 10.24147/1812-3996.2021.26(3).10-19

*I.V.Nagrebetskaia@urfu.ru, vpanov@ecko.uran.ru, korall.softya@mail.ru*

УДК 612.821+612.825

**Г.А. Шабанов**, канд. биол. наук; **А.А. Рыбченко**, д-р техн. наук; **Е.А. Луговая**, канд. биол. наук  
*Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, Магадан*

### **МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ МНОГОЧАСТОТНОЙ СТРУКТУРЫ АКТИВИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

Предложена волновая модель структуры многочастотной организации активирующей системы мозга. Введены принципы излучения или поглощения нервной клеткой механических микровибраций при активации синтетических процессов, формирования одночастотных кластеров из нервных и соматических клеток, частотной матрицы множества функциональных состояний из одночастотных кластеров, слоистой структуры из частотно изолированных матриц. Модель может быть полезна при разработке систем диагностики и коррекции функций организма, когнитивных исследованиях.

**Ключевые слова:** активирующая система мозга, частотная матрица множества функциональных состояний, функциональная изоляция, частотный кластер.

**G.A. Shabanov, A.A.Rybchenko, E.A. Lugovaya**

### **A MODEL OF THE ORGANIZATION OF THE MULTI-FREQUENCY STRUCTURE OF THE ACTIVATING SYSTEM OF THE BRAIN FOR THE CONSTRUCTION OF DIAGNOSTIC SYSTEMS AND CORRECTION OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE HUMAN BODY**

A model of the structure of the multifrequency organization of the activating system of the brain is proposed. The principles of radiation or absorption by a nerve cell of mechanical micro-vibrations during the activation of synthetic processes, the formation of single-frequency clusters of nerve and somatic cells, a frequency matrix of multiple functional states of single-frequency clusters, a layered structure of frequency isolated matrices are introduced. The model can be useful in the development of diagnostic systems and correction of body functions, cognitive research.

**Key words:** activating system of the brain, frequency matrix of multiple functional states, functional isolation, frequency cluster.

**Введение.** Биологические микровибрации – важнейший транспортный ресурс живых организмов и катализатор обмена веществ, важнейший компонент целостности и условие жизнедеятельности организма. Поэтому функциональное состояние клетки напрямую связано с амплитудой ее механических микровibrаций. Отсутствие вибраций – смерть клетки, максимальная амплитуда вибраций – высокая функциональная активность [1]. Механические микровибрации – древнейший механизм функционирования и передачи информации у одноклеточных и многоклеточных организмов, который в процессе эволюции сохранился как базис для более сложных механизмов химической, электрической и синаптической передачи информации в нервной системе различных организмов [2].

Начиная с обобщающей монографии Г. Мэгун [3] сложилось представление, что физиологический подход в оценке состояния и регуляции функций требует изучения регулирующих или модулирующих влияний из спонтанно активных ретикулярных активирующих структур мозга, а их функциональную гетерогенность можно рассматривать как самостоятельный сложный нейрофизиологический механизм. В наших исследованиях был сделан вывод, что энергия колебаний как наиболее простая форма аккумуляции энергии, используется природой для формирования неспецифическими ретикулярными структурами мозга фонового адаптационного потенциала – многочастотной матрицы множества функциональных состояний. Важнейшим признаком активности такой системы должно быть наличие в ней достаточно длительных периодических режимов, формирующих пространственную организацию и функциональное состояние вышележащих мозговых структур, динамический тонус [4] периферических эффекторов и организма в целом [5]. Миллиарды мелких клеток ретикулярной активирующей системы представляют собой своеобразный «бульон» в котором присутствуют все виды передачи информации – механические микровибрации, химическая, электрическая, синаптическая нервная, а не разрозненные клетки и сети, окутанными только нервными синапсами и проводниками, как принято считать.

Модель предполагает, что единичным осциллятором - вибратором в такой системе является клетка, способная при экспрессии синтетических процессов излучать в окружающее пространство механические микровибрации с частотой специфичной для конкретного гена, либо возбуждаться при воздействии на клетку внешних вибраций той же частоты [6, 7, 8, 9]. Микровибрации низких частот (до кГц) способны распространяться по всему телу практически без затухания. Любая клетка «видит» и может «реагировать» на состояние других клеток целостного организма на языке частот. При этом, нервная клетка способна возбуждаться на многих частотах и мгновенно их запоминать, соматическая – только на одной специфической частоте. Для каждой функции – от организменных до клеточных, выстраивается на основании потребностей частотный кластер, состоящий из множества нервных и соматических клеток, организующим фактором для которых является одна частота, а функциональное состояние определяется колебательной энергией частотного кластера - суммарной амплитудой его активности.

Такая модель корректно решает задачи «глобального доступа» и синхронизации работы нервных и соматических клеток в одном функционально-частотном кластере вне зависимости от их расположения в пространстве, наличия и траектории нервных проводников. Клеточные кластеры тесно связаны между собой в функциональные модули, обеспечивают иерархию в их организации и целостность организма, представляют потенциально громадный набор когнитивных образов, функций, конкурирующих потребностей и векторов поведения [9, 10, 11].

В работе впервые предложена модель организации многочастотной структуры активирующей системы мозга.

**Методика и результаты.** Спектральный анализ акустического сигнала головного мозга носил ряд особенностей – полоса анализируемого сигнала от 0,1 до 27 Гц, количество спектральных гармоник 8400, для выделения длительно текущих осцилляций активирующей системы мозга оптимальное время интегрирования составило 160 сек. Точность определения спектральных гармоник до четвертого знака после запятой обеспечивал рубидиевый стандарт частоты Ч1-1013. [12].

Первый шаг при построении частотной виброакустической структуры активирующей системы мозга был выполнен при анализе поля частот при раздражении кожного анализатора – изучении «схемы тела» [5]. Механическое раздражение любого участка кожи (от слабого до сильного) вело к появлению в частотном спектре новой спектральной гармоники измененной амплитуды. Картирование различных участков кожи показало их высокую частотную специфичность и популяционную устойчивость. Для формирования системы координат частотной матрицы кожной чувствительности по оси ординат были отложены томы (32 дерматома от С1 до К), по оси абсцисс – семь участков выхода кожных нервов - моды (три на передней поверхности тела, три на задней и один на боковой). При этом весь получившийся частотный диапазон от 0,1 до 27 Гц был разбит на 7 октав. Число мод может быть увеличено до 7\*5, 7\*25 и т.д. в зависимости от требуемого разрешения. Таким образом, была получена частотная матрица рельефа множества функциональных состояний участков кожного анализатора «М1».

Модель частотной структуры активирующей системы мозга предполагает наличие n матриц разнесенных в пространстве частот на множитель  $k=128$ , что позволяет надежно изолировать матрицы от возможности синхронизации и передачи колебательной энергии между соседними матрицами (рис.1).

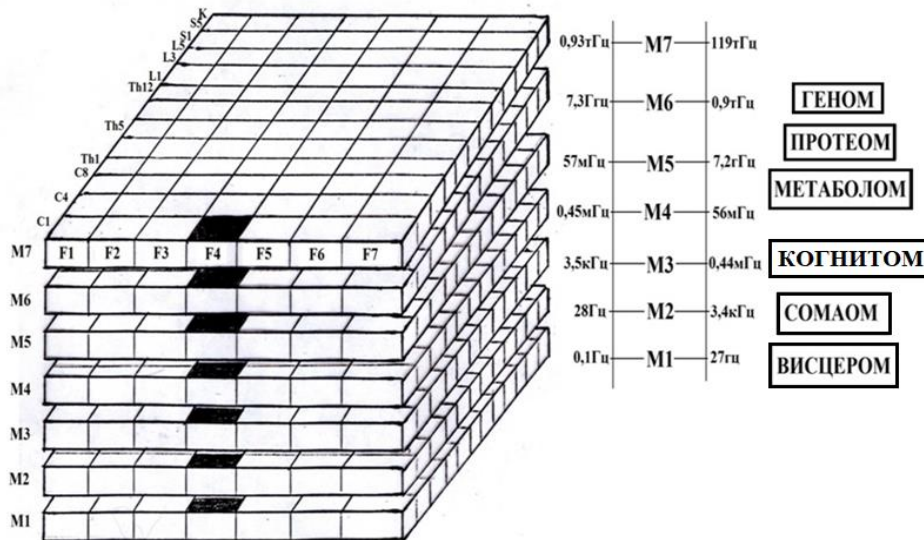


Рис. 1. Представление частотной структуры активирующей системы мозга как набора матриц множества функциональных состояний. Описание в тексте.

Каждая матрица может принадлежать одной или нескольким анализаторным системам или функциоанльно зависимым функциям организма. Так кожный и висцеральный анализаторы в частотном спектре 0,1-27 Гц объединены в матрицу множества функциональных состояний «М1», что приводит к явлению висцеро-соматической интеграции, появлению «зон Захарьина-Геда». Наиболее кортиколизованный анализатор скелетной мускулатуры и когнитивные функции мозга – когнитом, - интегрированы в матрице «М2» с диапазоном частот от 28 Гц до 3,4 кГц. Клеточные функции геном, протеом и метаболом организованы в матрице «М5» с диапазоном частот от 57 мГц до 7,2 гГц. Зрительный, слуховой, вкусовой и обонятельный анализаторы еще предстоит привязать к своим частотным диапазонам.

Наиболее доступна и изучена матрица «M1» - кожный анализатор, представляет «схему тела» в частоте. Число частотных ячеек матрицы - 4200 и по необходимости может быть доведено до 12600. Каждая частотная ячейка соседних матриц отличается в 128 раз (выделено черным цветом). Семи октавная структура матрицы «M1» кожного анализатора взята за систему координат для ориентации и формирования других матриц. Матрицы функционально подобны.

**Заключение.** Важнейший признак активности ретикулярной активирующей системы мозга – наличие непрерывных эндогенных осцилляций в самых разных диапазонах частот. В работе выдвинута волновая модель структуры частотной организации активирующей системы мозга. Единичным осциллятором предложено взять нервную клетку, которая способна излучать или принимать механические микровибрации в процессе синтетической активности с частотой, специфичной для работы конкретного гена, способна мгновенно запомнить эту частоту. Активирующая система мозга – миллиарды клеток и миллионы частотных кластеров, каждый из которых способен поддерживать и активировать организменную функцию, функциональную систему или когнитивный образ.

Частотные кластеры из одночастотных клеток формируют матрицу множества функциональных состояний. Модель предусматривает наличие 7 таких матриц, каждая из которых частотно разнесена и функционально изолирована от соседних матриц. Функционально близкие или подобные системы допускают сосредоточение в одной матрице. Предлагаемая физиологическая модель может быть полезна для разработки систем диагностики, коррекции функций, когнитивных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зинкин В.Н. Биофизические основы действия акустических колебаний // «Системный анализ в медицине» (САМ 2016): материалы X междунар. научн. конф. Благовещенск, 2016. С.13-17.
2. Коштоянц Х.С. Основы сравнительной физиологии. Т. 1. М.: Издательство АН СССР 1950. 524 с.
3. Мэгун Г. Бодрствующий мозг. М.: Изд. Иностранной литературы, 1965. 212 с.
4. Jakob Hohwy The Predictive mind. Oxford University Press, 2013. 286 pp. DOI: 10.1007/s11097-016-9479-6.
5. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А. Физиологические принципы диагностики и коррекции организма человека на основе спектрального анализа ритмической активности головного мозга // Материалы XVI междунар. научн. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2022) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2022. С. 19-23. DOI: <https://doi.org/10.36604/978-5-905864-25-4>.
6. San J., Chen J., Wang N. Force-induced gene upregulation does not follow the weak power law but depends on H3K9 demethylation // Science Advances. 2020. Vol 6, No.14. DOI: 10.1126/sciadv.aay9095.
7. Alvarez Z., Kolberg A., Stapp S. Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury // Science. 2021. Vol 374, Issue 6569. pp. 848-856. DOI: 10.1126/science.abh3602
8. Markus J. Buehler. Viral Counterpoint of the Coronavirus Spike Protein (2019-nCoV) // ACS Nano. 2019. Doi: 10.1021/acsnano.9b02180.
9. Сварник О.Е. Активность мозга: специализация нейрона и дифференциация опыта. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2016. 190с. ISBN 978-5-9270-0330-3
10. Матюшкин Д. П. Клеточный подход к оценке интегративных функций и иерархической организации мозга человека и животных // Философские вопросы биологии и медицины. М., 1986. С. 83–91.

11. Анохин К.В. Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания // Журнал высшей нервной деятельности. 2021. Т. 71, №1. С.39-71. DOI: 10.31857/S0044467721010032.
12. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А., Луговая Е.А. Регистратор спектра акустического поля головного мозга человека // Биомедицинская радиоэлектроника. 2021. Т. 24, №3. С. 28-36. DOI: <https://doi.org/10.18127/j15604136-202103-03>.

E-mail: [neurokib@mail.ru](mailto:neurokib@mail.ru)

© 2023 г. Л.Н. Орленкович, Dr. med.

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

#### **АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕТЫРЕХ СИСТЕМ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ БИОИНСЕКТИЦИДА ЭНТОМОФТОРИНА**

Анализ корреляций показателей микрофлоры кишечника, иммунной и гепатобилиарной систем, поведенческих и вегетативных реакций беременных крыс в тесте «открытое поле» выявил изменения взаимосвязей у интактных самок и их перестройку в зависимости «доза-эффект» у подопытных животных.

**Ключевые слова:** биоинсектицид, беременные крысы, межсистемные корреляции, гигиеническая регламентация.

© 2023 г. L.N. Orlenkovich, Dr.med.

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

#### **CORRELATIONS ANALYSIS OF FOUR SYSTEMS INDICES AT THE PREGNANT FEMALS RATS EXPOSED TO BIOINSECTICIDE ENTOMOPHTHORIN**

The analysis of the gut microbiota, the immune system and hepatobiliary system, behavioral and autonomic reactions indices of rats in the «open field» test of pregnant females rats indices correlations revealed of intact rats indices correlations changes and their rebuilding in dependence «dose-effect» of experimental rats.

**Key words:** bioinsecticide, pregnant females rats, intersystem correlations, hygienic rating.

Интенсификация сельскохозяйственного производства сопряжена с интенсивным использованием эффективных инсектицидов, в том числе биоинсектицидов. Это обуславливает необходимость их санитарной стандартизации с учетом воздействия на гомеостаз материнского организма в связи с широким использованием труда женщин репродуктивного возраста при их производстве и применении. Использование парного корреляционного анализа для исследования межсистемных взаимосвязей показателей аутофлоры кишечника, иммунной и гепатобилиарной систем, поведенческих и вегетативных реакций беременных крыс в тесте «открытое поле» позволяет оценить механизм взаимодействия четырех систем с выявлением особенностей развития адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций материнского организма вне антигенной нагрузки и по мере увеличения уровней воздействия препарата.

Актуальность анализа межсистемных корреляций показателей вышеуказанных систем у интактных и подопытных животных обусловлена отсутствием исследований по оценке дозозависимых взаимосвязей между данными системами в условиях эксперимента.

**Цель работы** – исследование влияния биоинсектицида энтомофторина на организм беременных самок крыс путем анализа межсистемных корреляций показателей аутофлоры кишечника, иммунной и гепатобилиарной систем, поведенческих и вегетативных реакций беременных крыс в тесте «открытое поле».

**Материал и методы исследований.** Объектом исследования явился биоинсектицид энтомофторин созданный на основе энтомопатогенного гриба *Entomophthora thaxteriana*. В опытах при повторном ингаляционном поступлении препарата на уровне недействующей, подпороговой, пороговой и действующей концентраций использованы белые беспородные самки крыс массой 180-220 г, содержащиеся на стандартном пищевом рационе в стандартных условиях вивария. Оценка показателей проведена по изменениям среднестатистических значений и методом парных корреляций. Статистическая группа состояла из 16 особей. Исследования выполнены в соответствии с «Методическими рекомендациями по токсикометрии» [1] с соблюдением правил гуманного отношения к животным согласно принципам Европейской конвенции по защите позвоночных животных для целей эксперимента (Страсбург, 1986).

Регистрацию одномоментно снятых показателей проводили на 20 день беременности. Для оценки поведенческих и вегетативных реакций крыс применялся метод «открытое поле» [2]. Для оценки состояния иммунной системы использовали реакцию ауторозеткообразования (ауто-РОК) на тимоцитах, спленocyтocyтах и лимфоцитах крови; определяли фагоцитарную реакцию нейтрофилов крови; в сыворотке крови устанавливали титр антител, содержание  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-глобулинов (белков острой фазы или воспаления),  $\gamma$ -глобулина [3]. Для оценки состояния гепатобилиарной системы использовали определение содержания в сыворотке крови альбумина,  $\beta$ -глобулина, мочевины, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы [3]. В микрофлоре кишечника выявляли анаэробов, аэробов, бифидобактерий, лактобацилл, бактериоидов, *E.coli*, протеев, стафилококков, грибов рода *Candida* [4]. Взаимосвязи между показателями устанавливали с применением пакета прикладных программ «Statistica 10». Исходя из количества животных в группе, регистрировали сильные ( $0,7 \leq R \leq 1,0$ ) и средние ( $0,497 \leq R \leq 0,699$ ) корреляции ( $P < 0,05$ ), оценивая их достоверность с помощью  $\chi^2$ -теста (Pearson Correlation, SPSS for Windows 16).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Анализ межсистемных корреляций показателей аутофлоры кишечника, иммунной и гепатобилиарной систем, поведенческих и вегетативных реакций беременных крыс выявил тесное взаимодействие вышеуказанных систем между собой.

Количественный анализ межсистемных корреляций показателей четырех систем беременных крыс выявил только 57 взаимосвязей (из них 93 % средних, 11:11:11:14 против 10 взаимосвязей в контроле) из 690 полученных корреляций.

Анализ корреляций у интактных беременных самок установил, что нарастание защитного торможения в ЦНС, связанное с увеличением количества эпизодов неподвижности (КЭН), снижение ориентировочно-исследовательской активности (горизонтального (ГДА) и вертикального компонентов (ВДА), «норкового рефлекса», а также возбуждение в вегетативной нервной системе (эмоциональной реактивности (ЭР)), проявление реакции тревожности (груминга) из-за страха незнакомой обстановки, сопровождались снижением фагоцитоза, нарастанием  $\alpha$ 1-глобулинов и активацией защитной анаэробной микрофлоры (лактобацилл и бактериоидов), нарастанием активности АЛТ, усилением процессов азотистого обмена (нарастание содержания мочевины в сыворотке крови), увеличением синтеза альбуминов, необходимых для поддержания нормального течения беременности и развития плода.

Таким образом, результаты изучения состояния интактных беременных самок крыс выявили незначительное количество взаимосвязей клеточных и гуморальных факторов неспецифической защиты организма, микробиоты кишечника, показателей гепатобилиарной системы с поведенческими и вегетативными реакциями материнского организма, что указывает на адекватный уровень активации защитных процессов с преобладанием внутрисистемных адаптационных реакций над системными, направленный на сохранение нормального течения беременности и защиту плода [4, 5].

Анализ корреляций показателей при воздействии минимальной дозы биопрепарата выявил сохранение 4, исчезновение 6 и появление 6 новых взаимосвязей. Возникновение новых взаимосвязей указывает на усиление ориентировочно-исследовательской активности (ГДА, ВДА и «норкового» рефлекса) увеличение возбуждения в вегетативной нервной системе (ЭР), нарастание состояния тревожности (груминга), которые сопровождались активацией защитной анаэробной аутофлоры (бифидобактерий), нарастанием активности трансаминаз, активацией В-системы иммунитета, нарастанием условно-патогенных стафилококков в результате увеличения эндогенной и экзогенной токсической нагрузки на материнский организм.

Анализ корреляций показателей при воздействии подпороговой дозы препарата установил сохранение 2, появление 1 парадоксальной (изменившей знак парной корреляции на противоположный) и 8 новых взаимосвязей четырех систем. Новые разнонаправленные корреляции указывают на снижение ориентировочно-исследовательской активности, появление реакций защитного торможения в ЦНС, усиление состояния тревожности, сопровождавшихся снижением антителогенеза, нарастанием белков острой фазы, аэробной аутофлоры и активности трансаминаз.

Таким образом, воздействие двух наименьших концентраций препарата выявило изменения межсистемных взаимосвязей показателей у беременных крыс, указывающее на формирование адаптационных перестроек в условиях физиологической и токсической нагрузки на материнский организм.

Анализ корреляций показателей при воздействии пороговой дозы препарата выявил исчезновение всех межсистемных взаимосвязей по сравнению с группой параллельного контроля, появление 1 парадоксальной и 10 новых корреляций. Новые разнонаправленные корреляции указывают на одновременные процессы возбуждения и торможения в ЦНС, снижение ориентировочно-исследовательской активности, состояние конфликта, увеличение возбуждения в вегетативной нервной системе, которые сопровождались снижением активности В-системы иммунитета, транспортных белков, нарастанием  $\gamma$ -глобулинов и активности АСТ, снижением реабсорбирующей и фильтрующей функции выделительной системы, нарастанием условно-патогенной микробиоты кишечника в результате увеличения эндогенной и экзогенной токсической нагрузки на материнский организм. Полученные изменения указывают на напряжение регуляторных механизмов факторов защиты материнского организма, не выходящих за пределы его компенсаторных возможностей.

Анализ межсистемных взаимосвязей показателей при воздействии действующей дозы препарата выявил сохранение 1, появление 1 парадоксальной, 12 новых корреляций. Новые разнонаправленные корреляции указывают на значительное возбуждение в ЦНС с усилением локомоторной функции, на выраженное состояние конфликта с поведением смещенной активности, сопровождавшихся иммунодепрессивным эффектом, угнетением реабсорбирующей и фильтрующей функции выделительной системы, снижением защитной микрофлоры кишечника в результате значительной токсической нагрузки на материнский организм. Выявленные изменения корреляций показателей четырех систем указывают на перенапряжение регуляторных механизмов факторов защиты материнского организма, выходящих за пределы его компенсаторных возможностей.

Анализ корреляций между показателями четырех систем дает возможность точной комплексной оценки вредного действия энтомофторина, что позволило установить дозовые зависимо-



сти изменения структуры и направленности взаимосвязей показателей поведенческих и вегетативных реакций беременных крыс с соответствующими сдвигами в иммунной и гепатобилиарной системах, аутофлоре кишечника материнского организма при воздействии биопрепарата. Это доказало их тесную взаимообусловленность и взаимозависимость с установлением особенностей развития адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций по мере увеличения уровней воздействия препарата, что подтвердилось изменением количества корреляций и сменой их направленности и совпадает с результатами исследователей, доказавших, что «увеличение числа ... и смена их направленности связано с адаптационной стратегией организма, направленной на сохранение структурной целостности организма, как функциональной системы» [7].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по токсикометрии / под ред. И.В. Саноцкого. М.: Секретариат СЭВ, 1987.
2. Маркель А.Л., Хусаинов Р.А. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста "открытого поля" // ЖВНД. 1976. Т. 26, №6. С. 1314-1318.
3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007.
4. Микельсаар М.Э., Ленцнер А.А., Гольянова Л.А. Методика определения количественного состава микрофлоры кала // Лаб. дело. 1972. №1. С. 41-45.
5. Орленкович Л.Н. Анализ межсистемных корреляций специфических и интегральных показателей материнского организма при воздействии энтомофторина в эксперименте // Системный анализ в медицине (САМ 2019): Материалы XIII науч. конф. Благовещенск, 2019. С. 16-20.
6. Орленкович Л.Н. Анализ межсистемных корреляций показателей материнского организма при экспериментальном воздействии энтомофторина // Системный анализ в медицине (САМ 2018): Материалы XII науч. конф. Благовещенск, 2018. С. 135-138.
7. 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.

*E-mail: [lilyorlenk@inbox.lv](mailto:lilyorlenk@inbox.lv)*

УДК 681.3:616-071.6:612.216.1

©2023 г. **Н.В. Ульянычев**<sup>1</sup>, канд. физ.-мат. наук, **В.Ф. Ульянычева**<sup>2</sup>, канд. физ.-мат. наук

<sup>1</sup> *Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск*

<sup>2</sup> *Амурский государственный университет, Благовещенск*

## ИССЛЕДОВАНИЕ БЕСПРОВОДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ BLUETOOTH ДЛЯ УДАЛЕННОГО КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Цель работы - излагается результат исследования беспроводной технологии Bluetooth для удаленного контроля состояния живых систем.

**Ключевые слова:** Bluetooth, дыхательные шумы, спектральный фурье-анализ, спектральный вейвлет-анализ, вейвлет-фильтрация, фильтрация на основе задержки дыхания.

**N.V. Ulyanichev, V.F. Ulyanicheva**

## RESEARCH OF WIRELESS BLUETOOTH TECHNOLOGY FOR REMOTE CONTROL OF THE STATUS OF LIVING SYSTEMS

The purpose of the work is to present the result of a study of Bluetooth wireless technology for remote monitoring of the state of living systems.

**Key words:** Bluetooth, breath sounds, Fourier spectral analysis, spectral wavelet analysis, wavelet filtering, breath-hold filtering.

В современной диагностической практике врач, используя свои знания, опыт, специальное оборудование, лично выставляет диагноз. Метод аускультации не стал исключением, но в этом методе врач, используя фонендоскоп, прослушивает шумы дыхания, сердцебиения человека, и, полагаясь только на свой слух, делает те или иные выводы. Следовательно, при таком методе обследования есть большая вероятность субъективной ошибки.

Для уменьшения вероятности ошибки была предложена идея создания компьютерного фонендоскопа, который бы одновременно с прослушиванием акустического сигнала врачом преобразовал его в электрический, оцифровывал, а затем сохранял на компьютере в виде аудио файла с целью его дальнейшего анализа, визуализации и прослушивания. Подобное устройство помогло бы не только уменьшить вероятность ошибки при диагностике, но и увеличить количество необходимой и полезной информации, получаемой при обследовании. Кроме этого, появляется возможность проведения долгосрочного мониторинга дыхательных шумов, это позволит упростить и ускорить обнаружения различных заболеваний органов дыхания.

После создания такого устройства было решено создать программный продукт, который выполнял бы следующие функции:

1. Запись сигнала.
2. Визуализация сигнала.
3. Сохранение сигнала на жесткий диск компьютера.
4. Линейная цифровая фильтрация сигнала.
5. Спектральный анализ сигнала на основе фурье-преобразований.
6. Вейвлет-анализ и вейвлет-фильтрация сигнала.

### Постановка задачи и результаты исследования

Таким образом, основной целью было исследование беспроводной технологии Bluetooth для удаленного контроля состояния живых систем. Задачи, которые необходимо было решить, состояли в следующем:

- 1) Исследовать методы обработки и анализа сигналов.
- 2) Разработать программный продукт для обработки и анализа дыхательных шумов, обладающий следующими возможностями:
  - запись и визуализация дыхательных шумов;
  - цифровая линейная фильтрация;
  - спектральный анализ на основе преобразования Фурье;
  - спектральный анализ и фильтрация на основе вейвлет-преобразований.
- 3) Получить с помощью исследуемого беспроводного устройства данные и обработать их с помощью разработанного программного продукта.
- 4) Исследовать полученные данные на предмет соответствия дыхательным шумам.

На рис. 1 представлено исследуемое устройство (рисунок слева) и место крепления устройства на теле человека (рисунок справа). Составляющие устройства: 1. Микрофон. 2. АЦП. 3. Передатчик, использующий технологию Bluetooth 1.2. Теоретически, исходя из характеристик устройства, можно сделать вывод о возможности передавать сигнал дыхательные шумов, однако на практике, этого никто не проверял.



Рис. 1. Исследуемое устройство (рисунок слева) и место крепления устройства на теле человека (рисунок справа).

Данные получаемые устройством передаются при помощи радиоволн по технологии Bluetooth 1.2. Bluetooth – производственная спецификация беспроводных персональных сетей. Bluetooth обеспечивает обмен информацией между такими устройствами как персональные компьютеры (настольные, карманные, ноутбуки), мобильные телефоны, принтеры, цифровые фотоаппараты на надёжной, недорогой, повсеместно доступной радиочастоте для ближней связи.

Записываемый исследуемым устройством сигнал сильно зашумлен. Это видно на рис. 2.

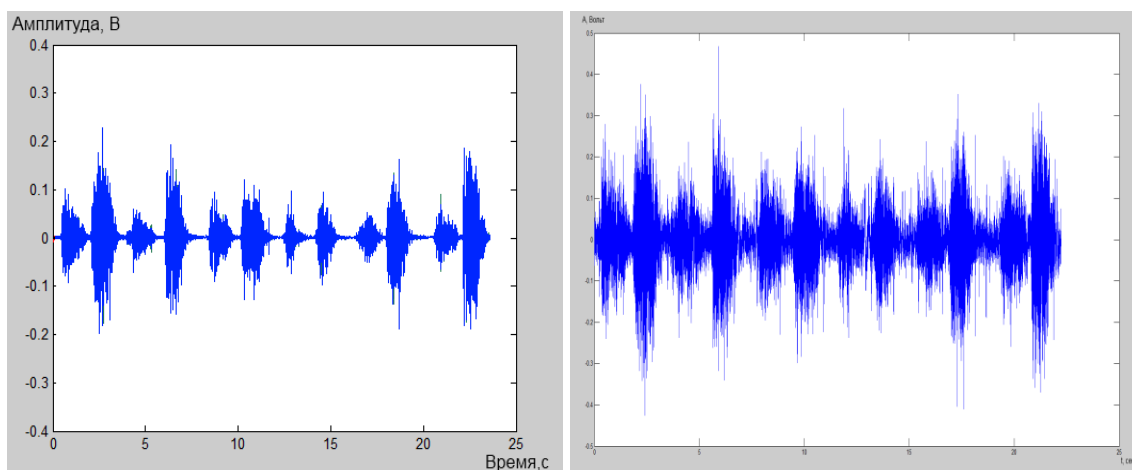


Рис. 2. Сигнал (справа), полученный при помощи исследуемого устройства и дыхательные шумы (слева), записанные на малошумящей аппаратуре (сигнал-эталон)

Чтобы адекватно оценивать сигнал получаемый устройством, было решено использовать различные методики обработки сигнала. Данные, получаемые от устройства, обрабатывались при помощи фурье-преобразований и вейвлет-преобразований.

На рис. 3, 4 представлено сравнение сигнала-эталона и сигналов, прошедших фильтрацию двумя разными способами. Коэффициенты взаимной корреляции составляют 0.707 и 0.924 для сигналов, прошедших фильтрацию на основе задержки дыхания и вейвлет-фильтрацию, соответственно.

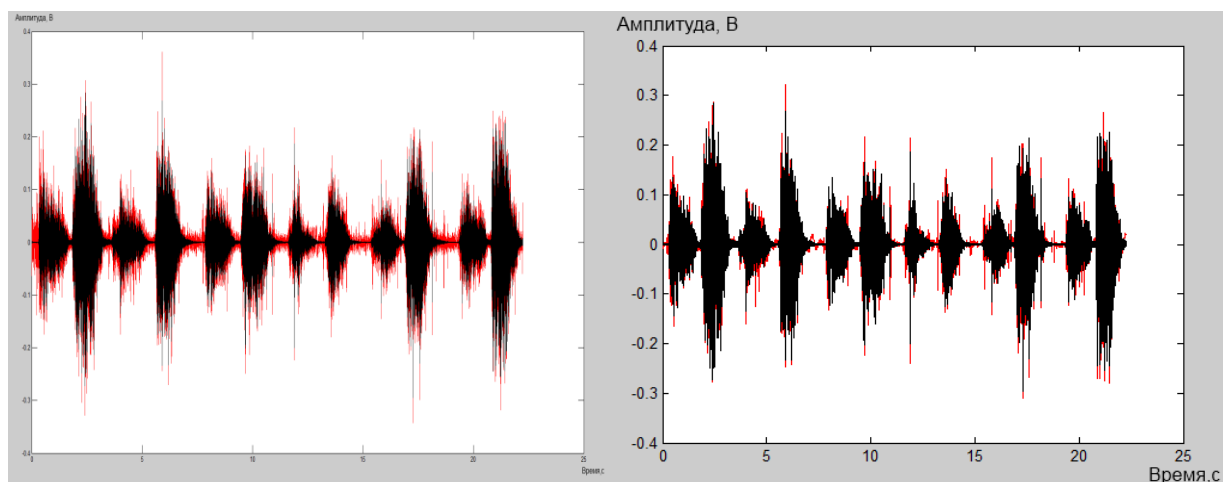


Рис. 3. Сигнал (красный), очищенный от шумов при помощи фильтрации методом задержки дыхания и дыхательные шумы (черный), записанные на малошумящей аппаратуре (сигнал-эталон), и тоже для сигнала после вейвлет-фильтрации

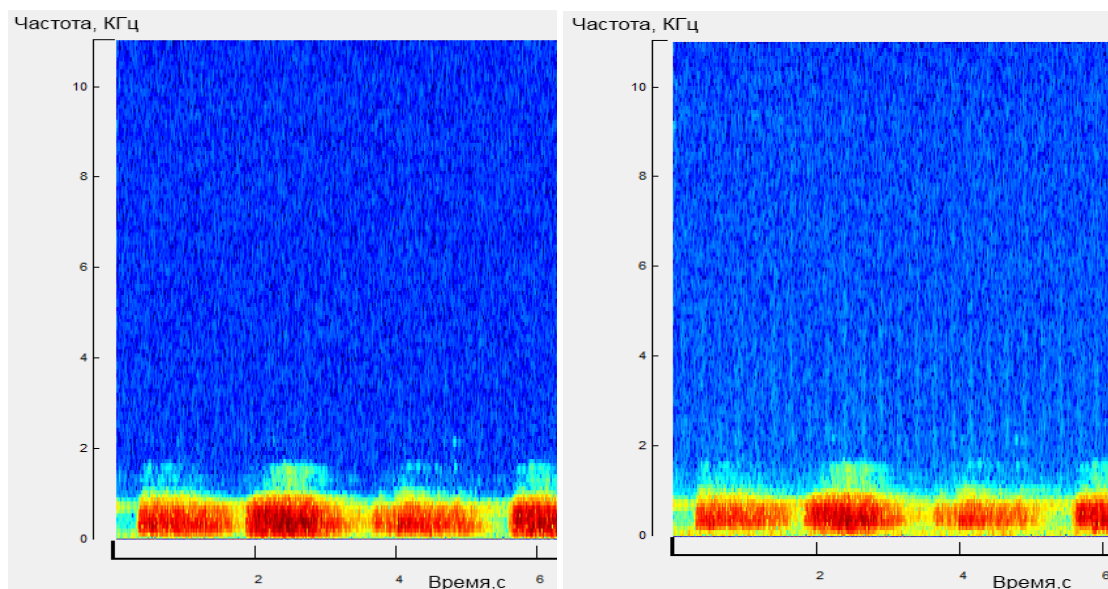


Рис. 4. Спектрограмма сигнала эталона (слева) и исследуемого сигнала (справа) подвергшегося вейвлет-фильтрации

#### Программный продукт «Исследование дыхательных шумов»

«Исследование дыхательных шумов» - программный продукт, позволяющий осуществлять регистрацию дыхательных шумов, а также выполнять анализ и обработку полученных данных. Основные задачи программы – съем данных с АЦП, обработка, отображение на экране монитора, хранение на жестком диске компьютера. Обработка данных включает в себя: фильтрацию сигнала

лов, расчет основных амплитудных и временных параметров сигнала, расчет спектральных характеристик сигналов. На рис. 5 представлен внешний вид главного окна программы. В верхней части окна располагается главное меню программы. Все действия в программе можно выбрать соответствующий пункт в главном меню.

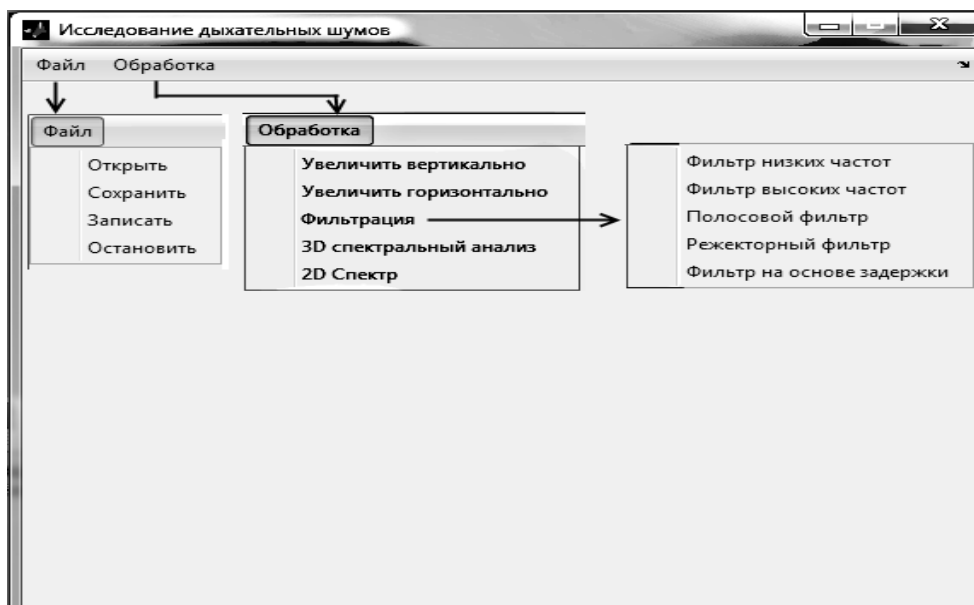


Рис. 5. Главное окно и меню программы

При выполнении любого действия из меню, кроме действия «сохранить», появляется новое окно. В зависимости от выбранного действия, в новом окне отображаются требуемые данные.

При выборе действия «записать» появляется небольшое окно с просьбой ввести имя записываемого файла (рис. 6). После ввода имени и нажатии кнопки «ОК» начинается запись сигнала и появляется окно с отображением записываемого сигнала в реальном времени (рис. 7).

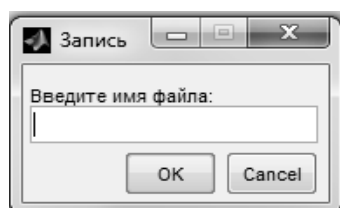


Рис. 6. Окно ввода имени файла

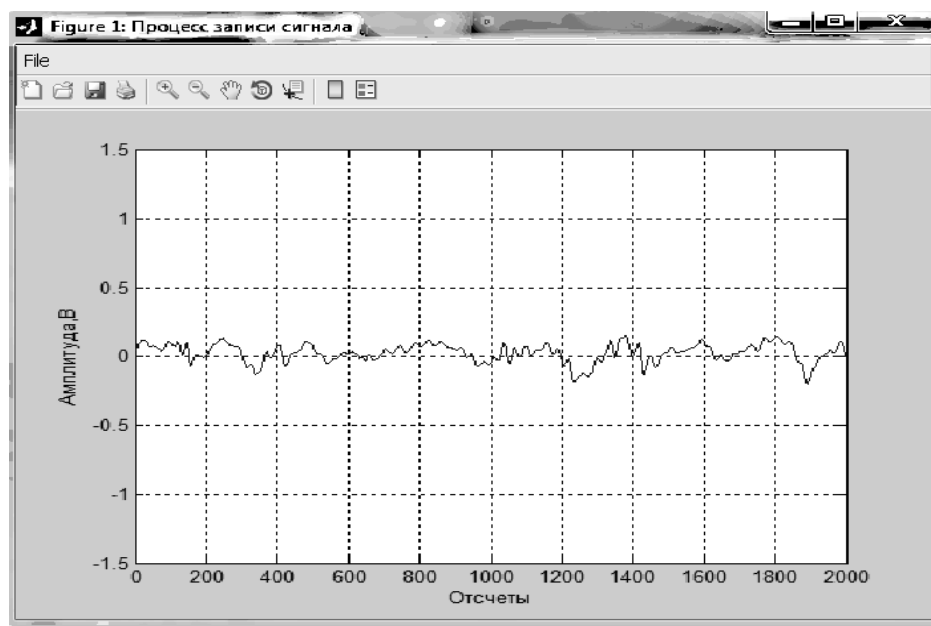


Рис. 7. Окно отображения записи сигнала

После нажатия кнопки «остановить» появляется окно с отображением записанного сигнала в амплитудно-временной форме (рис. 8).

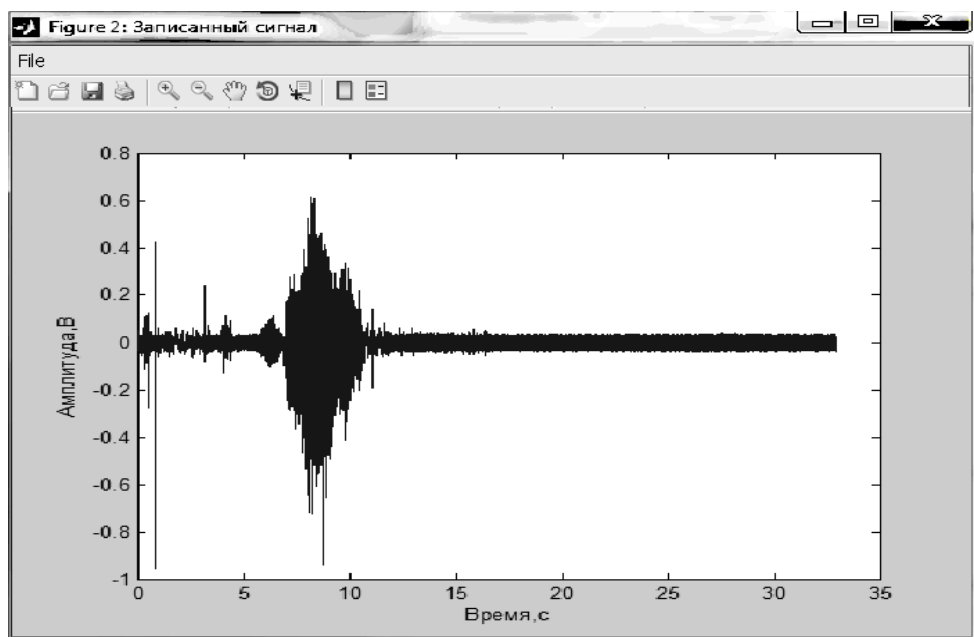


Рис. 8. Окно отображения записанного сигнала

При выполнении действия “3D Спектральный анализ” появляется окно со спектрограммой записанного сигнала (рис. 9). Для построения спектрограммы используется окно Хемминга.

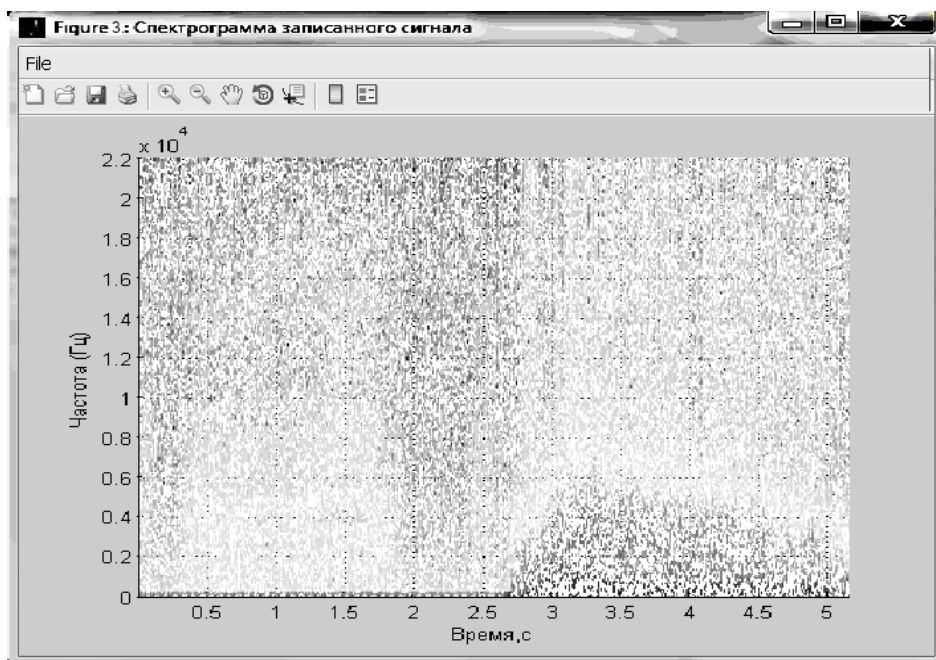


Рис. 9. 3D Спектрограмма сигнала

Программа также может выполнить расчет амплитудно-частотной характеристики сигнала. Для этого соответственно должен быть выбран пункт «2D Спектр». Пример результата представлен на рисунке 10. На рис. 10 стрелками обозначены кнопки управления:

1. Открывает новое окно без графика.

2. Открывает выбранное сохраненное окно с графиком.
3. Сохраняет окно с графиком.
4. Печать графика.
5. Увеличить масштаб графика.
6. Уменьшить масштаб графика.
7. Перемещение по графику.
8. Вращение в трехмерном пространстве.
9. Вывод на экран координат выбранной точки графика.
10. Включить/выключить цветовую шкалу (для спектрограммы).
11. Включить/выключить легенду графика.

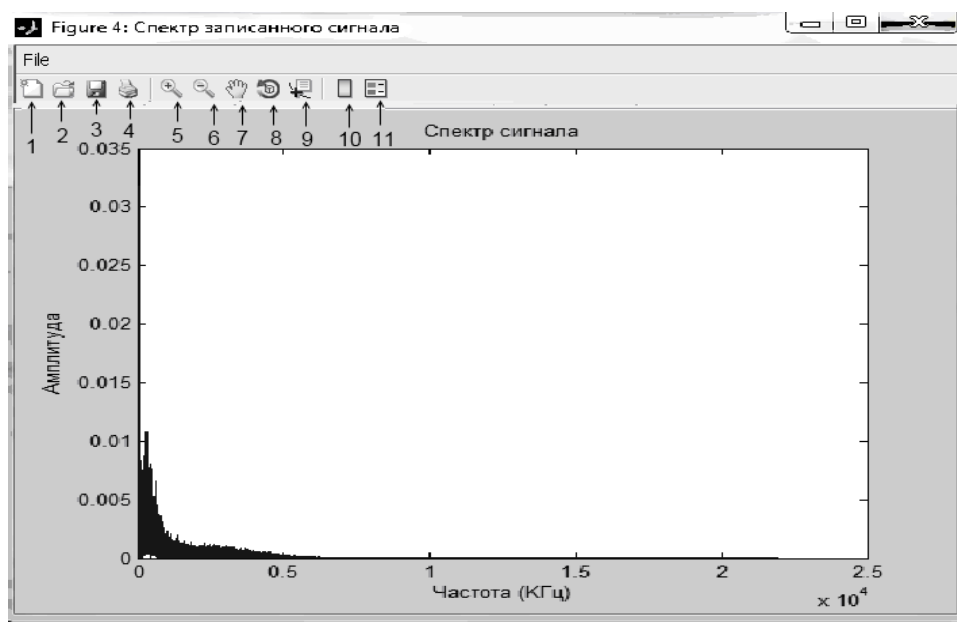


Рис. 10. АЧХ сигнала

Фильтрацию сигнала можно осуществить, выбрав один из вариантов в меню «фильтрация». Программа осуществляет алгоритмы низкочастотной, высокочастотной, полосовой, режекторной фильтрации. Фильтрация выполняется фильтрами Баттерворта 3-го порядка. При выборе одного из типов фильтрации, необходимо будет указать частоту среза (рис. 11), либо полосу пропускания/задержки.

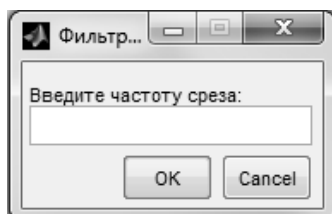


Рис. 11. Окно ввода частоты среза

Также разработан алгоритм фильтрации основанной на задержке дыхания. Для осуществления фильтрации основанной на задержке дыхания необходимо будет указать часть сигнала, считающуюся шумом (рис. 12). Это процесс выполняется при помощи мыши. Первым щелчком на графике указывается начало участка содержащего шум. Вторым щелчком указывается конец данного участка. Выделенная часть отличается по цвету (красная (на рисунке серая)). При нажатии

любой клавиши происходит обработка сигнала и на экране появляется окно с конечным результатом фильтрации (рис. 13).

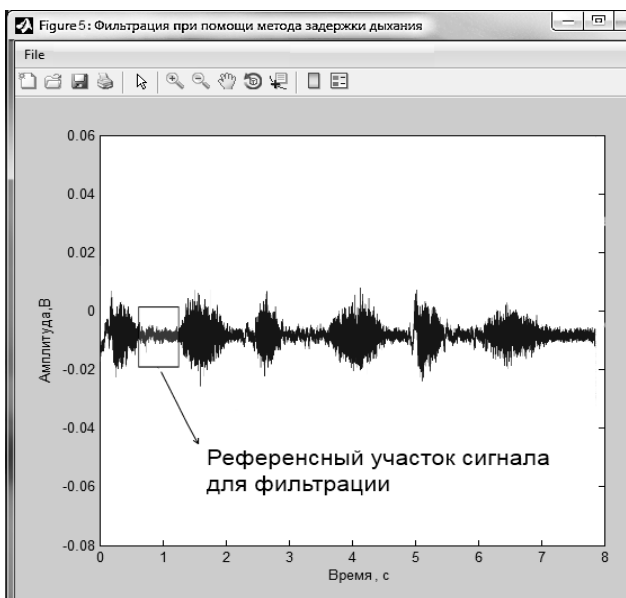


Рис. 12. Выделение шумов в сигнале

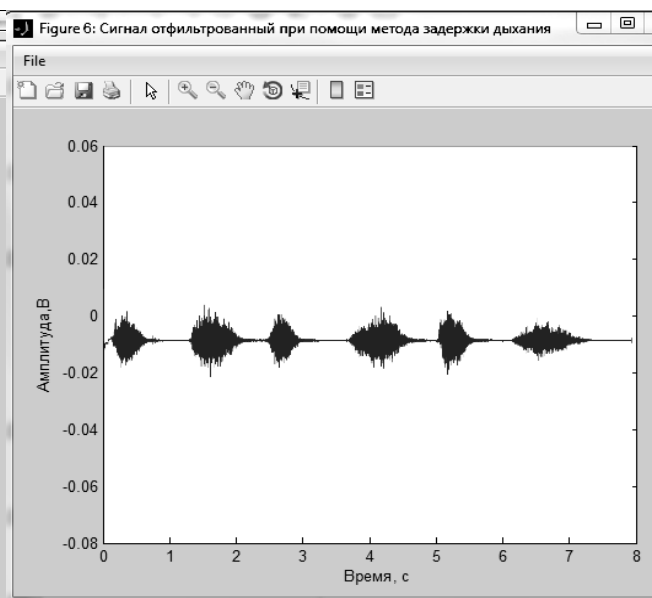


Рис. 13. Окно с конечным результатом фильтрации при помощи метода задержки дыхания

В программе есть возможность выполнить спектральный вейвлет-анализ, построив спектрограмму любого участка сигнала. Могут задаваться следующие параметры вейвлет-анализа: вид «сканирующей» вейвлет-функции, участок сигнала для анализа, шаг по частоте, интервал частот для анализа. На рис. 14 представлен пример спектрограммы участка дыхательных шумов, построенный при помощи разработанного программного продукта.

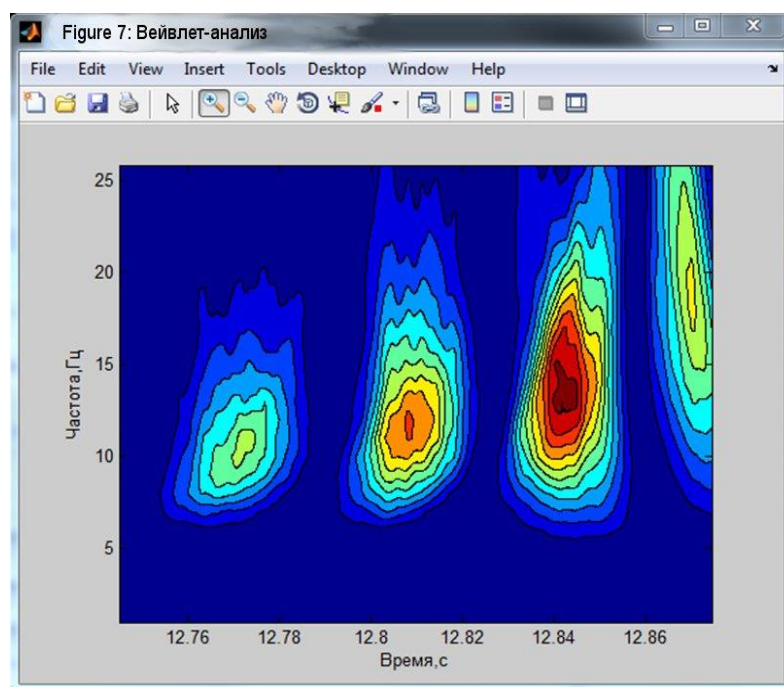


Рис. 14. Окно со спектрограммой небольшого участка исследуемого сигнала



В программном продукте реализована вейвлет-фильтрация, которая заключается в ограничении амплитуды коэффициентов на различных уровнях разложения сигнала. Также как и при вейвлет-анализе задается вейвлет-функция, используемая при разложении сигнала. На рис. 15 показан пример вейвлет-фильтрации.

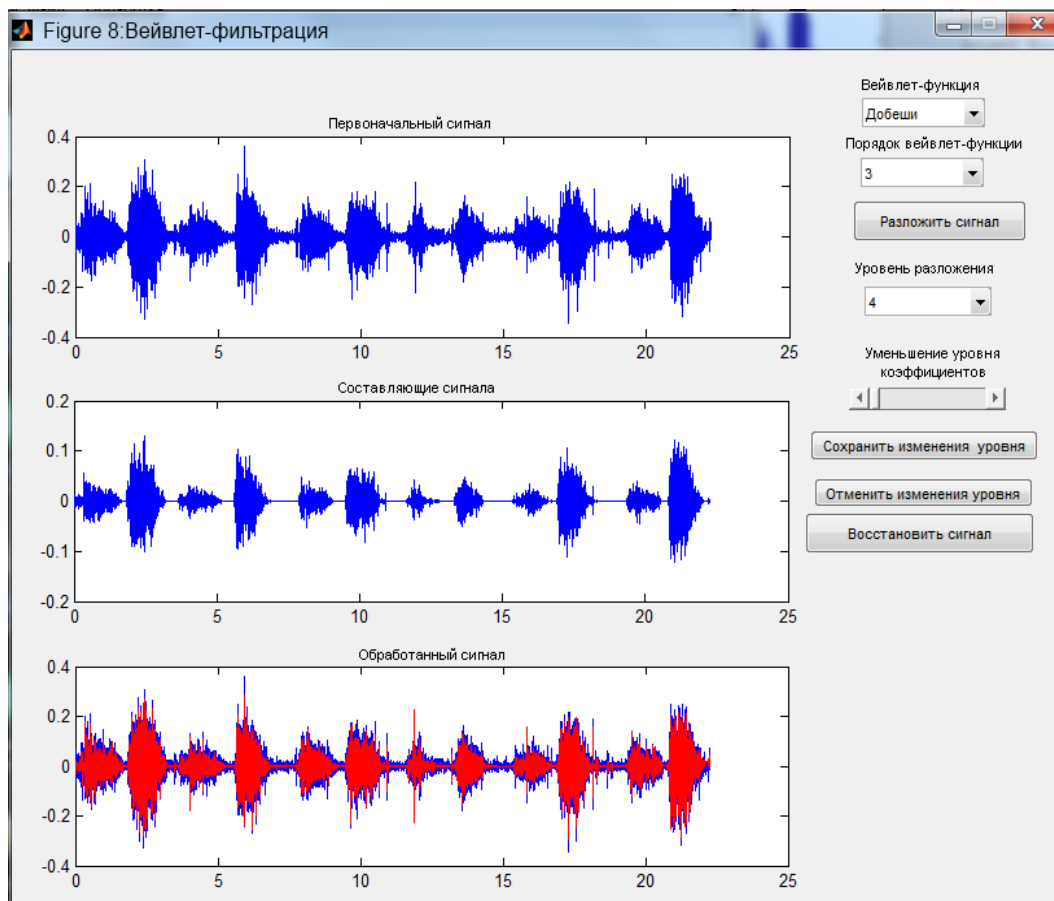


Рис. 15. Пример вейвлет-фильтрации сигнала, выполняемой в разработанном программном продукте

### Заключение

В результате можно сделать следующие выводы:

- 1) Исследованы методы обработки и анализа сигналов.
- 2) Разработан программный продукт для обработки и анализа дыхательных шумов, обладающий следующими возможностями:
  - запись и визуализация дыхательных шумов;
  - цифровая линейная фильтрация;
  - спектральный анализ на основе преобразования Фурье;
  - спектральный анализ и фильтрация на основе вейвлет-преобразований.
- 3) Получены данные с помощью исследуемого беспроводного устройства. Полученные данные обработаны разработанным программным продуктом.
- 4) Исследование полученных данных посредством сравнения формы сигналов, их спектрограмм, отклонений по амплитуде, а также, коэффициента взаимной корреляции показало, что записанный с помощью исследуемого устройства сигнал является дыхательными шумами.

E-mail: [nikolaj287@gmail.com](mailto:nikolaj287@gmail.com)

УДК 536.2:611.2:001.891.57

©2023 г. **Н.В. Ульянычев**<sup>1</sup>, канд. физ.-мат. наук, **В.Ф. Ульянычева**<sup>2</sup>, канд. физ.-мат. наук

<sup>1</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

<sup>2</sup>Амурский государственный университет, Благовещенск

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕОМЕТРИИ ПОВЕРХНОСТИ НА ТЕПЛОВЛАГООБМЕН В ОБТЕКАЮЩЕМ ВОЗДУШНОМ ПОТОКЕ

Цель работы - исследуется методика расчета теплообмена воздушного потока, обтекающего влажные поверхности различных геометрических форм (плоскость, труба и поперечное обтекание трубного шахматного пучка).

**Ключевые слова:** теплообмен, температурный пограничный слой, число Нуссельта, число Прандтля.

**N.V. Ulyanichev, V.F. Ulyanicheva**

## SIMULATION OF THE INFLUENCE OF SURFACE GEOMETRY ON HEAT AND MOISTURE TRANSFER IN AN AMBIENT AIR FLOW

The purpose of the work is to study a method for calculating heat and moisture transfer of air flow circulating around wet surfaces of various geometric shapes (plane, pipe and transverse flow around a staggered tube bundle).

**Key words:** heat and moisture transfer, temperature boundary layer, Nusselt number, Prandtl number.

Изучение системы внешнего дыхания человека приводит к созданию новых более совершенных моделей процессов, протекающих в ней. Одной из подсистем внешнего дыхания является теплообмен. Существующие модели теплообмена в дыхательных путях человека не учитывают всей сложности геометрии поверхности, через которую идет передача теплоты. Тем более что вычислительные мощности современной компьютерной техники позволяют создавать более достоверные модели процессов в сложных биологических системах, в частности, в дыхательных путях человека. Для того, чтобы оценить вклад геометрических характеристик поверхностей, обтекаемых воздушной смесью при теплообмене, рассматриваются случаи обтекания воздушной смесью плоской пластины, трубки, и поперечного обтекания шахматного пучка трубок.

### Теплообмен воздушного потока, движущегося вдоль плоской пластины, покрытой тонким слоем влаги

Для изучения влияния геометрии обтекаемой поверхности на температуру и концентрацию водяных паров в воздушной смеси были рассмотрены различные случаи теплообмена.

Рассмотрим случай обтекания воздушным потоком плоской пластины, покрытой тонким слоем воды (будем считать, что влага при испарении мгновенно восполняется, как это происходит на стенке дыхательных путей человека).

Рассмотрим, как на поверхности обтекаемой пластины формируется динамический и тепловой пограничные слои.

На рис. 1 изображены 3 среды: I – воздушный поток; II – тонкий слой воды; III – абсолютно твердая пластина. Воздушная смесь движется вдоль оси  $x$ .

Пусть у передней кромки пластины  $x = 0$ ; профиль скоростей равномерный, т.е. в каждой точке пространства над пластиной в этом поперечном сечении скорость везде одинакова и равна скорости  $w_\infty$  набегающего потока (рис. 1, а).

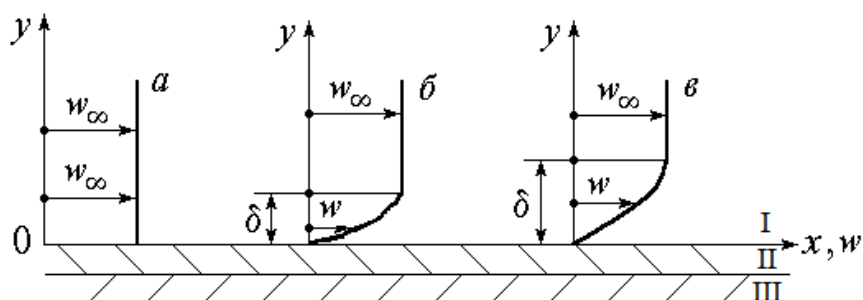


Рис. 1.

На данный момент является общепринятой «гипотеза прилипания», по которой молекулы газа ближайšie к поверхности тела прилипают к ней, их скорость считается равной нулю. Межмолекулярные силы способствуют тому, что более удаленные от поверхности слои потока испытывают тормозящее действие с ее стороны, так что их скорость и становится меньше, чем  $w_\infty$  (рис. 1, б, в). Чем дальше отстоит сечение потока от передней кромки, тем глубже в поток проникает тормозящее действие стенки и тем больше становится толщина динамического пограничного слоя  $\delta$ . Под величиной  $\delta$  понимается такое расстояние по нормали к точке на обтекаемой поверхности, на котором скорость  $w$  мало отличается от скорости невозмущенной части течения  $w_\infty$  (точнее говоря, отличается на наперед заданную малую величину).

Очевидно, что нет принципиальных ограничений на величину  $\delta$ , она может стать сколь угодно большой.

Детальное рассмотрение внешнего обтекания пластины потоком газа показывает, что, начиная от передней кромки, сначала формируется ламинарный пограничный слой, который затем, ниже по течению, становится неустойчивым, «разваливается». При этом движение в пограничном слое, начиная с расстояния от передней кромки, равно  $x = x_{кр}$ , соответствует чередующимся во времени и в пространстве ламинарному и турбулентному течениям – так называемая, переходная область течения. За ней течение на пластине становится турбулентным (рис. 2). Для практических приложений переходная область течения условно стягивается в точку, и таким образом полагают, что на пластине имеются лишь участки ламинарного и турбулентного течений.

Самостоятельную задачу представляет определение критического расстояния от передней кромки пластины  $x_{кр}$ , начиная с которого ламинарный пограничный слой становится турбулентным.

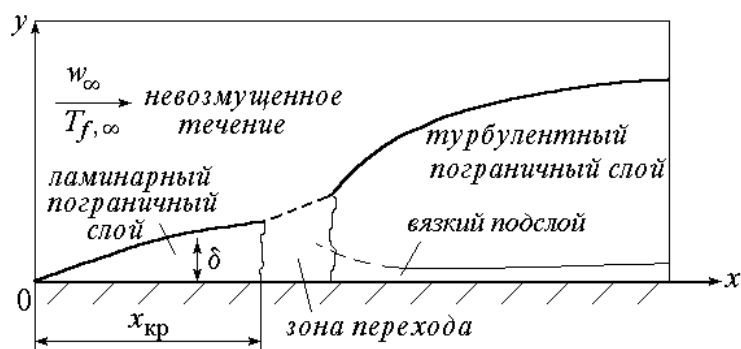


Рис. 2.

В настоящее время величина  $x_{кр}$  определяется из следующей экспериментально установленной зависимости для критерия Рейнольдса, имеющего  $x_{кр}$  в качестве определяющего размера:

$$\text{Re}_{x_{\text{кр}}} = \frac{w_{\infty} \cdot x_{\text{кр}}}{\nu} = (3 \div 5) \cdot 10^5, \quad (1)$$

откуда получаем

$$x_{\text{кр}} = \frac{(3 \div 5) \cdot 10^5 \cdot \nu}{w_{\infty}}.$$

Если на пластину набегают детурбулизированный поток, то в формуле (1) следует принимать  $\text{Re}_{x_{\text{кр}}} = 5 \cdot 10^5$ . Если же поток, приближаясь к передней кромке пластины, «задирается» плохо обтекаемыми телами, турбулизировался, то следует полагать  $\text{Re}_{x_{\text{кр}}} = 3 \cdot 10^5$ .

Имеются экспериментальные зависимости, позволяющие более точно указать величину  $\text{Re}_{x_{\text{кр}}}$  в (1), однако для этого следует знать уровень турбулентности набегающего на пластину потока.

В гидромеханике установлено, что толщина ламинарного пограничного слоя равна

$$\delta_{\text{лам}} = 4,64 x / \text{Re}_x^{0,5}, \quad (2)$$

а толщина турбулентного пограничного слоя в предположении, что участок ламинарного течения пренебрежимо мал, такова:

$$\delta_{\text{турб}} = 0,376 x / \text{Re}_x^{0,2}, \quad (3)$$

где  $\text{Re}_x = w_{\infty} x / \nu$  – значение критерия Рейнольдса, построенного по локальной координате точки на пластине.

Структура турбулентного пограничного слоя весьма сложна, и в настоящее время его условно разбивают на три участка (трехслойная модель Т. Кармана – В. Шваба), которые отличаются друг от друга относительной интенсивностью молекулярного и молярного (турбулентного) механизмов переноса количества движения, тепла, вещества и т.д.

В такой модели принимают, что в пристенном, вязком подслое, толщина которого определяется по формуле

$$\delta_{\text{вязк}} = 29,07 x / \text{Re}_x^{0,9}, \quad (4)$$

преобладает молекулярный механизм обменных процессов.

В буферном подслое, который является промежуточным между турбулентным ядром потока и вязким подслоем и толщина которого в сумме с толщиной с вязкого подслоя равна

$$\delta_{\text{буф}} = 174,42 x / \text{Re}_x^{0,9}, \quad (5)$$

в основном преобладает молярный механизм переноса по сравнению с молекулярным.

В турбулентном же ядре потока интенсивность молекулярного переноса пренебрежимо мала.

Более естественным образом возникает понятие теплового пограничного слоя. Для этого рассмотрим обтекание пластины с одинаковой температурой поверхности  $T_w$  потоком газа с температурой  $T_{f,\infty}$  в каждой точке сечения у передней кромки (рис. 3).

По мере продвижения потока от передней кромки ( $x = 0$ ) вглубь него проникает «согревающее» действие стенки, так как  $T_w > T_{f,\infty}$ , и тем большей становится толщина теплового пограничного слоя  $\delta_T$ . Под величиной  $\delta_T$  понимается такое расстояние по нормали к точке на обтекаемой поверхности, на котором температура  $T_f$  мало отличается от температуры  $T_{f,\infty}$  невозмущенной в

тепловом отношении части течения (точнее говоря, отличается на наперед заданную малую величину).

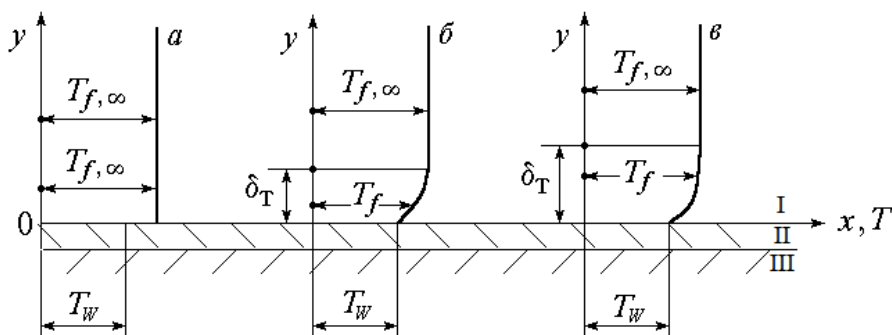


Рис. 3.

Нетрудно видеть, что во внешней задаче нет принципиальных ограничений и на величину  $\delta_T$ : она может стать любой.

Толщина теплового пограничного слоя на участке ламинарного течения ( $0 < x < x_{кр}$ ) определяется из формулы

$$\delta_{\text{лам, T}} / \delta_{\text{лам}} = \text{Pr}^{-1/3} \quad (6)$$

Толщина теплового турбулентного пограничного слоя совпадает с толщиной динамическо-го турбулентного пограничного слоя при условии их формирования от передней кромки пластины. При этом в рамках его трехслойной модели толщина подслоя молекулярной теплопроводности (условно назовем его вязким тепловым подслоем) определяется как

$$\delta_{\text{вяз, T}} / \delta_{\text{вяз}} = \text{Pr}^{-1/3} \quad (7)$$

Из последних двух соотношений отчетливо выступает физический смысл критерия Прандтля –  $\text{Pr} = \nu / a_f$  – как меры отношения толщин теплового и динамического пограничных слоев, так как ими определяется глубина проникновения в поток динамических и термических возмущений, которые характеризуются соответственно коэффициентами кинематической вязкости  $\nu$  и температуропроводности  $a_f$ . Массообмен, возникающий в результате испарения влаги:

$$q_L = h_{fg} k_c (C_M(x) - C_A(x))$$

где  $h_{fg}$  – теплота парообразования;

$k_c$  – коэффициент массопереноса (вычисляется через число Шервуда);

$C_M(x)$  – концентрация воды на стенке слизистой;

$C_A(x)$  – концентрация воды в воздухе.

### Тепломассоперенос в воздушном потоке, движущемся внутри трубки

Иначе формируются скоростные и температурные поля во внутренней задаче, под которой понимаются исследование развития течения и теплообмена при движении потока, со всех сторон стесненного ограничивающими его поверхностями, т.е. при его движении в каналах (трубах) с различной формой поперечного сечения.

Рассмотрим как в круглой трубке формируется динамический пограничный слой.

Пусть во входном сечении трубы  $x = 0$  профиль скоростей равномерный, так что в этом сечении скорость везде одинакова и равна среднерасходной скорости  $w_0$  (рис. 4, а).

Чем дальше отстоит сечение потока от входного, тем глубже в поток проникает тормозящее действие стенки и тем большей становится толщина динамического пограничного слоя  $\delta$  (рис. 4, б). Отметим, что скорость  $w_{0,1} > w_0$ , так как расход газа через трубу неизменен в любом сечении. На расстоянии от входа, равном  $(L/d)_{г, стаб}$ , пограничный слой смыкается на оси трубы, т.е. его толщина становится равной ее радиусу –  $\delta = d/2$ . Дальнейшее увеличение  $\delta$  невозможно и вследствие этого на расстоянии  $(L/d)_{г, стаб}$  сформировался стабилизированный профиль скорости в потоке, который не изменяется в его более удаленных от входа в трубу сечениях.

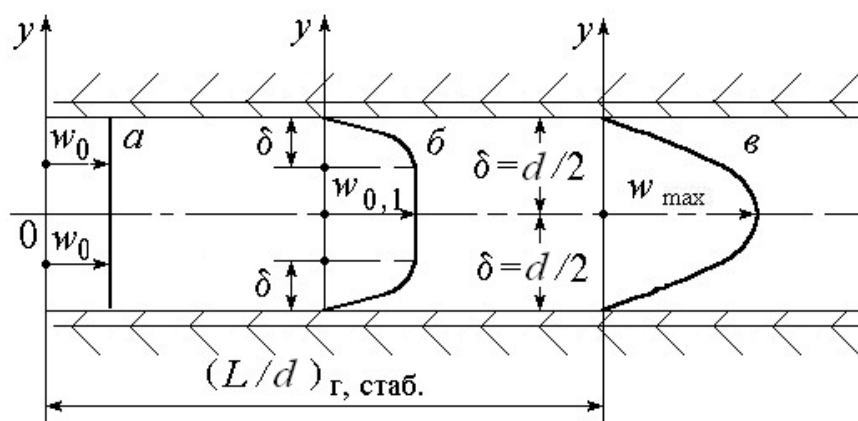


Рис. 4.

Итак, во внутренней задаче, во-первых, есть предел увеличению толщины динамического пограничного слоя  $\delta$  – он равен радиусу трубы, и, во-вторых, вследствие этого имеет место явление гидродинамической стабилизации течения.

Детальная картина течения в канале зависит от величины критерия Рейнольдса, определяемого по формуле

$$Re = w_0 d_{\text{э}} / \nu, \quad (8)$$

в которой  $d_{\text{э}}$  – эквивалентный диаметр поперечного сечения канала, вычисляемый как

$$d_{\text{э}} = 4f / P, \quad (9)$$

где  $f$  и  $P$  – площадь поперечного сечения канала и его смоченный периметр.

Для технически гладких труб при  $Re < 2320$  имеет место ламинарное течение в трубе, а при  $Re > 10^4$  – турбулентный режим. В диапазоне  $2320 < Re < 10^4$  режим течения является переходным, в котором чередуются указанные выше ламинарное и турбулентное течения.

На начальном участке трубы непосредственно у входа в нее толщину и ламинарного, и турбулентного динамического пограничного слоя можно определить по приведенным выше формулам для обтекания пластины. Однако по мере удаления от входа приходится использовать специальные зависимости, учитывающие разгон ядра потока на участке, предшествующем гидродинамической стабилизации, влияние градиента давления и кривизны стенки канала. На участке стабилизированного турбулентного течения, используя формулу Г. Рейхардта для профиля скорости в поперечном сечении канала, нами получены толщины вязкого и буферного подслоя, которые приведены в таблице.

В этой таблице величины  $\bar{\delta}_{\text{вязк}}$  и  $\bar{\delta}_{\text{буф}}$  соответствуют  $\delta_{\text{вязк}}$  и  $\delta_{\text{буф}}$ , отнесенным к радиусу трубы.

Таблица 1

Толщина турбулентного пограничного слоя в круглой трубе

$Re \cdot 10^{-4}$	1	5	10	50	100	500	1000	5000	10000
$\bar{\delta}_{\text{вязк}} \cdot 10^3$	16,3	4,03	2,17	0,51	0,27	0,061	0,032	0,0072	0,0038
$\bar{\delta}_{\text{буф}} \cdot 10^3$	97,8	24,16	13,02	3,05	1,62	0,366	0,192	0,0432	0,0228

Рассмотрим теперь в виде примера, как в круглой трубе формируется тепловой пограничный слой.

Пусть во входном сечении трубы профиль температуры  $T_{f,0}$  в потоке равномерный, а температура поверхности трубы  $T_w$  везде одинакова (рис. 5, а).

По мере удаления потока от входного сечения толщина теплового пограничного слоя  $\delta_T$  становится все большей, и в сечении, отстоящем на расстоянии  $(L/d)_{\text{т,стаб}}$ , она максимальна и равна радиусу трубы  $\delta_T = d/2$  (рис. 5 б, в). В этом сечении тепловой пограничный слой сомкнулся на оси трубы и дальнейшее увеличение  $\delta_T$  становится невозможным. Однако профиль температуры в потоке будет изменяться вниз по течению, так как процесс теплообмена продолжается, и температура  $T_f$  в каждой точке потока будет стремиться к температуре поверхности  $T_w$ . Однако, как показывают исследования, перестройка профиля температуры в потоке при этом будет такой, что при  $L/d > (L/d)_{\text{т,стаб}}$  число Нуссельта остается неизменным.

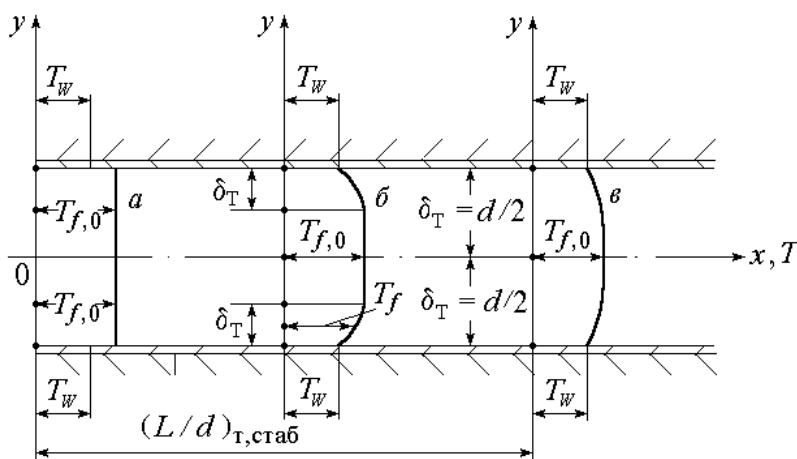


Рис. 5.

Итак, во внутренней задаче, во-первых, есть предел увеличению толщины теплового пограничного слоя – он совпадает с радиусом трубы, и, во-вторых, вследствие этого имеет место явление тепловой стабилизации в том смысле, что, начиная с определенного сечения потока, число Нуссельта остается неизменным.

При турбулентном течении в трубе величина  $\delta_{\text{вязк,т}}$  равна значению  $\delta_{\text{вязк}}$  из таблицы, умноженному на  $Pr^{-1/3}$ .

### Тепловлагообмен при обтекании ворсинок реснитчатого эпителия на основе модели трубных пучков

Расположение ворсинок реснитчатого эпителия соответствует модели шахматного трубного пучка (рис. 6).

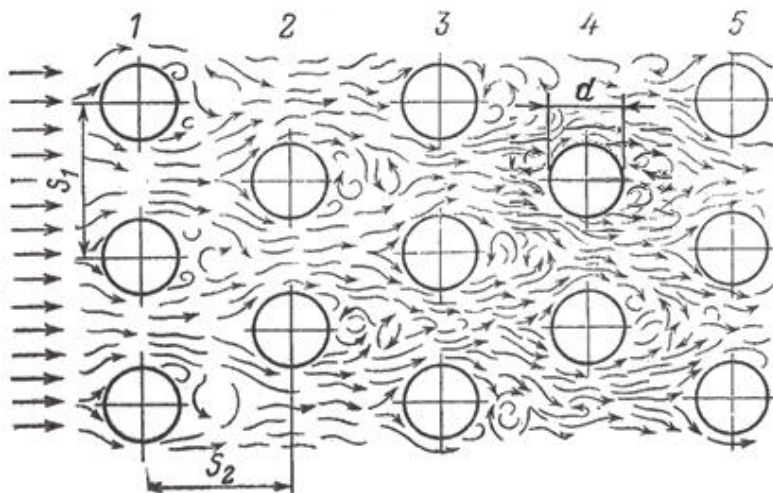


Рис. 6.

В них трубы первого ряда находятся приблизительно в тех же условиях, что и одиночный цилиндр. На теплообмене второго ряда сказывается турбулизация потока, создаваемая первым рядом, и т.д., но этот эффект постепенно ослабевает по мере увеличения числа предшествующих поперечных рядов. Экспериментально установлено, что начиная с третьего ряда поток практически стабилизируется, поэтому и средний коэффициент теплоотдачи для всех последующих рядов можно считать постоянной величиной. Коэффициент теплоотдачи первого ряда составляет приблизительно 60 % от стабилизированных значений коэффициентов теплоотдачи  $\alpha_3$  для шахматного пучка. Для второго ряда – 70% от  $\alpha_3$ .

На интенсивность теплообмена пучков влияет также плотность пучка, которую можно характеризовать соотношениями между поперечным шагом  $s_1$ , продольным шагом  $s_2$  и диаметром труб (рис. 6).

Стабилизированный коэффициент теплоотдачи для многорядных в продольном направлении пучков труб в диапазоне  $Re \in [1; 100] \cdot 10^3$  определяется по формулам:

$$Nu = 0,41 Re^{0,6} Pr^{0,33} C_t C_s, \quad (10)$$

где  $C_s = (s_1 / s_2)^{1/6}$  при  $s_1 / s_2 < 2$  и  $C_s = 1,12$  при  $s_1 / s_2 \geq 2$ .

В числа  $Nu$  и  $Re$  введены в качестве характерного размера – наружный диаметр труб  $d$ , в качестве характерной скорости – скорость  $w_0$  в самом узком поперечном сечении между трубами, а все теплофизические параметры отнесены к средней температуре потока.

Средний коэффициент теплоотдачи к пучку из  $m$  труб определяется по формуле

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \alpha_i$$

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гебхарт Б., Джалурия Й., Махаджан Р. Свободноконвективные течения, тепло- и массообмен. М.: Мир, 1991.



2. Олейник О.А. Математические задачи теории пограничного слоя // Успехи математических наук. 1982. №3. С. 3-65.
3. Цирельман Н.М. Теория и прикладные задачи тепломассопереноса. Уфа, 2002.
4. Шлихтинг Г. Теория пограничного слоя. М: Наука, 1974.
5. Эккерт Э.Р., Дрейк Р.М. Теория тепло- и массообмена. М.: Государственное энергетическое издательство, 1981.

E-mail: nikolaj287@gmail.com

**С.Ц. Манжикова**, канд. техн. наук, доцент  
*Киргизско-Российский Славянский Университет, Бишкек*

### UML МОДЕЛИРОВАНИЕ В УПРАВЛЕНИИ ПРОГРАММНЫМИ ПРОЕКТАМИ

Рассматриваются возможности применения UML диаграмм переходов состояний (State Chart Diagram) и деятельности (Activity Diagram) в моделировании RUP - унифицированного процесса разработки программных систем фирмы Rational.

**Ключевые слова:** UML моделирование, процесс RUP разработки ПО, фазы-состояния RUP, дисциплины-подсостояния RUP.

**S.Ts. Manzhikova**, Ph.D. in Engineering, Associate Prof.  
*Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek*

### UML MODELING IN SOFTWARE PROJECT MANAGEMENT

The possibilities of using UML State Chart Diagrams and Activity Diagrams in modeling RUP, a unified process for developing software systems from Rational, are considered.

**Key words:** UML modeling, RUP software development process, RUP phase-states, RUP discipline-substates.

#### **Введение**

Анализ публикаций показал, что в сфере организации управления процессами разработки программного обеспечения (ПО) используются самые разные способы визуального представления структуры и динамики таких процессов. Так, в работах [1-4] применяются изобразительные средства типа блок-схем алгоритмов, дополняемые некоторыми комментариями о квалификации исполнителей, выполняющих работы, предусмотренные той или другой выбранной технологией/методологией разработки программных систем (ПС).

Однако предварительное проектирование считается совершенно обязательным при разработке современных сложных ПС. Как правило, при этом используются методы объектно-ориентированного анализа и проектирования ПС – ООА и П ПС. Логическим следствием такого подхода является использование унифицированного объектно-ориентированного языка визуального моделирования/проектирования систем (и не только программных) UML.

В данной работе предлагается некоторая адаптация языка UML для моделирования/проектирования самих процессов разработки ПО. Аналогичный подход представлен в публикации [5], и он интересен тем, что применен для процесса создания/конфигурирования ПС в среде 1-С.

### Основные положения UML моделирования процессов разработки программных проектов

1. Стадии, этапы или фазы процесса разработки ПО [1, 5-7] будем рассматривать как его состояния, достаточно продолжительные во времени. Такой взгляд позволяет рассматривать процесс разработки ПС как череду переходов из одного состояния в другое.

2. Состояния, так же, как в UML, могут быть сложными, или композитными, и простыми. Так, основные и вспомогательные рабочие процессы, составляющие дисциплины методологии RUP [6], могут рассматриваться как вложенные подсостояния фаз-состояний.

3. В свою очередь, каждая дисциплина-подсостояние [1, 5-7] реализуется по определенному алгоритму, который соответствует плану проекта ПО. Следовательно, действия/работы, выполняемые в рамках дисциплины-подсостояния, можно представить UML диаграммами деятельности/действий – Activity Diagrams.

### Результаты UML моделирования унифицированного процесса RUP разработки программного обеспечения

На рис.1 представлены фазы как состояния процесса разработки ПО в соответствии с технологией/методологией RUP. Каждая фаза-состояние начинается с входного действия *entry*, а заканчивается выполнением действия *exit* на выходе из этого состояния. Внутри состояния выполняется действие *do*.

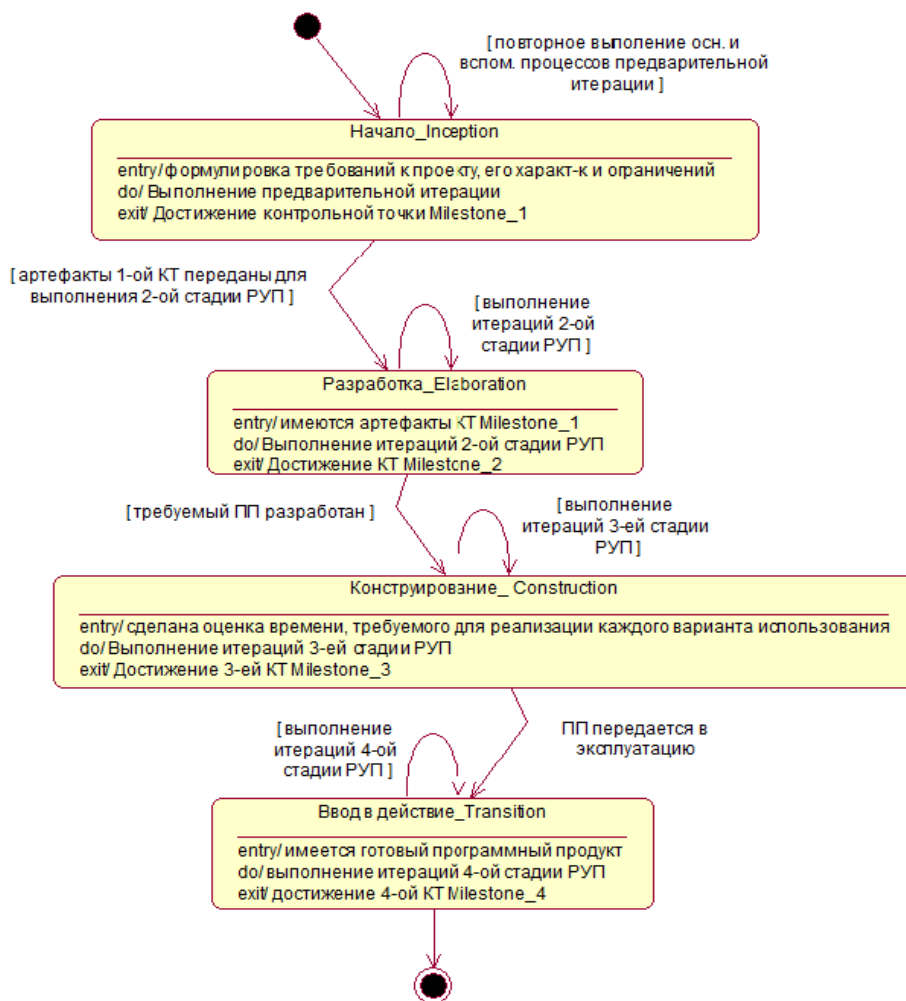


Рис. 1. Фазы-состояния рационального унифицированного процесса (RUP, или RUP)

Согласно концепции RUP, каждая его фаза может выполняться итеративно, что показано стрелкой-переходом на само это состояние; такой переход совершается при условии, показанном в квадратных скобках рядом с переходом. Переход же к следующей фазе разработки ПС происходит только, если достигнута контрольная точка (КТ) *Milestone\_1*, т. е. выполнены все условия завершенности фазы разработки. Эти условия показываются на диаграммах, представленных ниже.

Каждая фаза RUP [6] является композитным состоянием, включающим вложенные дисциплины-подсостояния: «Требования», «Анализ и проектирование», «Реализация», «Тестирование», как показано на рис. 2. Переходы с предыдущего подсостояния в последующее специфицируются событиями, например, дисциплина «Требования» выполнена или *Контр-точка\_1 достигнута*. Итеративные повторения выполняемых дисциплин специфицированы условиями, заключенными в квадратные скобки, и действиями, запланированными в рамках итераций и записанными с условиями через слеш

Семантика и графические возможности UML диаграмм деятельности – Activity Diagrams – позволяют показать следующие аспекты процесса разработки ПО (рис. 2):

- что надо иметь/сделать, чтобы начать выполнение конкретной фазы: для этого выделена «дорожка» *Входная информация*;
- какие конкретно работы/действия необходимо выполнить: «дорожка» *Деятельность*;
- кто должен выполнять спланированные работы/действия: «дорожка» *Исполнитель*;
- что будет результатом этих работ/действий отражается в «дорожке» *Вых. информация / Артефакты*;
- какая цель диктует необходимость получения/оформления *Выходной информации/Артефактов*: «дорожка» *Правила/регламент*.

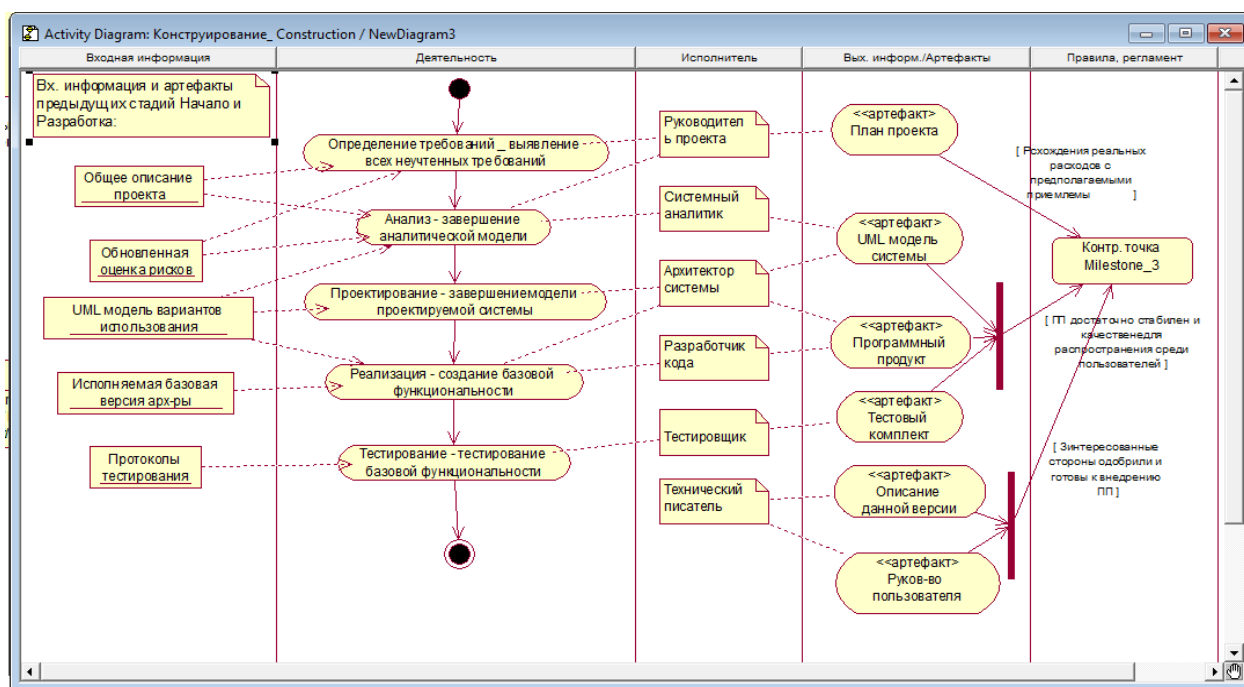


Рис. 2. Работы/действия, выполняемые в фазе *Конструирование\_Construction*

Конкретный вид *Вых. информации / Артефактов* закреплен за конкретным *Исполнителем*, что облегчает четкое распределение обязанностей между членами команды разработчиков программного проекта.

В работе [6] строго формулируются условия, при которых фаза процесса RUP разработки ПС может считаться завершенной, а контрольная точка *KT Milestone* – достигнутой. Например, *KT*

*Milestone\_3* может считаться достигнутой, если выполняются следующие условия перехода к ней (рис.2): “[Расхождение реальных доходов с предполагаемыми приемлемо]”; “[Программный продукт достаточно стабилен и качественен для распространения среди пользователей]” и т.д.

#### **Заключение**

Сформулированы основные положения, позволяющие применять UML диаграммы переходов состояний – State Chart Diagram – и диаграммы деятельности – Activity Diagram – для моделирования процессов разработки ПО.

В работе приведен пример UML моделирования фаз, дисциплин и рабочих процессов унифицированного процесса RUP фирмы Rational. Показано, что такая визуализация способствует наглядному представлению многомерного процесса разработки программного проекта, потому что семантика применяемых диаграмм охватывает большинство аспектов таких процессов.

Результаты работы могут использоваться в практике программных проектов, а также в преподавании соответствующих дисциплин по направлениям «Программная инженерия» и «Управление программными проектами».

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Кулямин В. Унифицированный процесс разработки и экстремальное программирование. Режим доступа: [https://intuit.ru/studies/courses/64/64/print\\_lecture/1870](https://intuit.ru/studies/courses/64/64/print_lecture/1870) (дата обращения: 15.09.2023).
2. Евстратов М. Опыт перехода с Waterfall на методологию RUP для реализации больших ИТ проектов. Режим доступа: <https://habr.com/ru/post/329572/> (дата обращения: 15.09.2023).
3. Холодков А. Разработка ПО: пример бизнес-процесса из практики. Режим доступа: <https://xn---8sbwjflce2afgci1k.xn--p1ai/it/?p=130> (дата обращения: 5.09.2023).
4. Управление проектом разработки web-приложения с использованием методологии RUP. Режим доступа: <https://ru.essays.club/Точные-науки/Программирование-и-компьютеры/Управление-проектом-разработки-79906.html> (дата обращения: 15.09.2023).
5. Наумов С. Практика применения UML для проектирования бизнес процессов и информационных систем. Режим доступа: <https://infostart.ru/1c/articles/662084/> (дата обращения: 10.09.2023).
6. Арлоу Д., Нейштадт И. UML 2 и Унифицированный процесс. Практический объектно-ориентированный анализ и проектирование, 2-е издание. Пер. с англ. СПб: Символ-люкс, 2007. 624 с., ил.
7. Орлов С.А. Программная инженерия. Учебник для вузов. 5-е издание обновленное и дополненное. СПб., 2018. 640 с.: ил.

*E-mail:* [msvetlana\\_88@mail.ru](mailto:msvetlana_88@mail.ru)

© 2023 г. **Н.С. Потемкина**, канд. биол. наук, **А.В. Халявкин**, канд. биол. наук, **А.М. Маркова**  
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

#### **МЕТОД КОНТРОЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СТАРЕНИЯ, ПОВЫШЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОСТИ И РАЗВИТИЯ ЛИЧНОСТНОГО ПОТЕНЦИАЛА**

Предложен метод и разработан прототип on-line системы для оценки и планирования индивидуального питания, направленный на улучшение трудоспособности и здоровья, на увеличение продолжительности активной жизни и формирование эко-

логичной культуры питания. Метод основан на использовании Пирамиды здорового питания.

**Ключевые слова:** оценка трудоспособности, индивидуальная пирамида здорового питания, автоматические on-line рекомендации.

© 2023 N.S. Potemkina, A.V. Khalyavkin, A.M. Markova

**METHOD OF CONTROL OF INDIVIDUAL NUTRITION FOR THE PREVENTION OF AGING, INCREASE OF WORKING CAPACITY AND DEVELOPMENT OF PERSONAL POTENTIAL**

A method is proposed and a prototype of an on-line system for assessing and planning individual nutrition is developed, aimed at improving working capacity and health, increasing the duration of active life and forming an eco-friendly food culture. The method is based on the use of a Healthy Nutrition Pyramid.

**Key words:** assessment of working capacity, individual pyramid of healthy nutrition, automatic online recommendations.

В условиях старения общества, увеличения пенсионного возраста и одновременно возросших требований к социальной адаптивности, важно развивать меры по сохранению здоровья, трудоспособности и развития личностного потенциала населения. В самом общем смысле, личностный потенциал – это способность человека к адаптации и развитию, а трудоспособность это способность выполнять определенную работу в условиях внутренних и/или внешних ограничений. Такое понимание личностного потенциала и трудоспособности сближает их с концепцией функциональных резервов организма. Поэтому здоровье и функциональные резервы организма являются основополагающими факторами для поддержания и развития трудоспособности, а рост личностного потенциала является гарантом роста мотивации к улучшению здоровья, увеличению работоспособности и успешной социальной адаптации.

Анализ литературы [1] показывает, что к ведущим факторам риска потери трудоспособности следует отнести старение, хронические заболевания, когнитивные проблемы, психологические проблемы, стресс, неадекватное питание, избыточный вес и ожирение, малоподвижный образ жизни, снижение физической силы и выносливости, не благоприятные влияния окружающей среды. Следовательно, целенаправленное воздействие именно на эти факторы может предупредить преждевременную потерю трудоспособности, а также содействовать восстановлению и росту трудоспособности и личностного потенциала.

Практически все перечисленные выше факторы взаимосвязаны и тесно связаны со старением. Поэтому профилактика потери трудоспособности во многом сходна с профилактикой старения, а методы увеличения продолжительности жизни, сохранения трудоспособности и улучшения здоровья по большей части совпадают. Лучшим и наиболее научно обоснованным среди всех методов является здоровое питание в сочетании с адекватной физической нагрузкой [2]. А необходимая для этого внутренняя мотивация ведет к личностному росту.

**Цель исследования.** Разработка доступного и удобного интеллектуального метода автоматизированной оценки и планирования индивидуального питания, обеспечивающего улучшение здоровья, повышение трудоспособности и развитие личностного потенциала, а также формирование современной культуры питания.

**Методы исследования.** Для выявления диет и продуктов, которые при достаточно регулярном употреблении достоверно улучшают состояние здоровья, являются профилактическими для большинства ХНИЗ, замедляют старение и повышают трудоспособность, были использованы методы системного анализа. Разработка метода автоматизированной оценки и планирования инди-

видуального питания велась с привлечением методов создания баз знаний и систем поддержки принятия решений. Предлагаемые методы, с одной стороны, позволяют отобразить в виде базы знаний структурную модель информационно-компьютерной поддержки здорового профилактического питания, а с другой – автоматически формировать конкретные управляющие рекомендации по индивидуальному питанию. Системный анализ многочисленных литературных данных о взаимосвязях питания, здоровья, трудоспособности и долголетия, а также наши предыдущие исследования [3], позволили разработать структуру базы знаний (БД, рис.1), необходимых для функционирования системы управления здоровьем и трудоспособностью. База знаний позволяет накапливать и отображать данные, информацию, знания и их взаимосвязи в области питания, здоровья, трудоспособности и экологии.

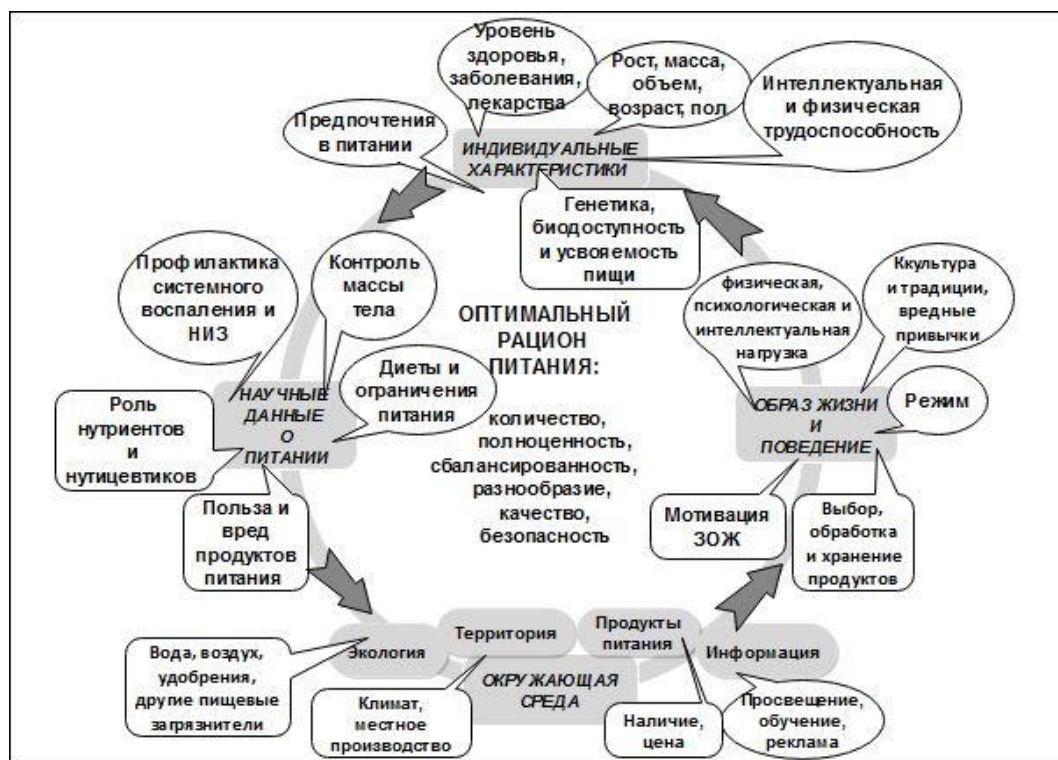


Рис. 1. База знаний для управления здоровьем и трудоспособностью

В качестве концептуальной модели для представления научных знаний в области питания нами выбрана Пирамида здорового питания [4]. Данная модель обладает необходимой полнотой и гибкостью для того, чтобы отображать текущие знания о здоровом питании в целом и их изменчивость, связанную с развитием и вариативностью науки о питании, а также с национальными традициями. Пирамида здорового питания используется нами, как эффективный системообразующий элемент, позволяющий связать воедино такие понятия как здоровое питание, энергетические затраты, количество порций заданного вида пищи, трудоспособность физическая, психологическая и интеллектуальная нагрузка, риск возникновения и профилактика ХНИЗ, здоровье и окружающая среда. В результате используя данные о связи между потреблением определенных продуктов питания и риском ХНИЗ [2], а также физиологические нормативы для разных групп труда [5], выбраны стандартизированные размеры порций в расчете на 1000 калорий потребляемого рациона, на основе которых формируются индивидуальные рекомендации.

Наряду с использованием адаптированной к местным условиям Средиземноморской диеты в качестве наилучшего стандартного выбора, в нашем методе предусмотрена возможность выбора других подходов к питанию, в зависимости от состояния здоровья и личных предпочтений.

Особое внимание уделено включению в повседневный рацион разнообразных проростков, которые богаты биологически активными веществами и являются подтвержденным средством оздоровления и профилактики многих ХНИЗ [6].



Рис. 2. Пример оценки рациона по методу «Пирамида питания»: 1 - продукты из цельного зерна; 2 - овощи, фрукты, зелень; 3 - нерафинированное масло; 4 – молочные продукты; 5 – яйца; 6 - бобовые и орехи; 7 – рыба, морепродукты, птица; 8 – сахар и сладости; 9 – красное и обработанное мясо. Справа приведены краткие рекомендации

Оценка биологического возраста является удобным инструментом для компьютерного мониторинга трудоспособности, т.к. включает оценку практически всех внутренних рисков потери трудоспособности и обеспечивает персонализированный подход к управлению здоровьем и трудоспособностью. Поэтому показатели биологического возраста [7] выбраны для оценки рисков потери трудоспособности и результативности профилактических воздействий.

Отталкиваясь от показателей биологического возраста и применяя правила здорового профилактического питания, отображенные в базе знаний, а также используя индивидуальные характеристики телосложения и здоровья человека, разработаны методы и алгоритмы предоставления пользователю on-line оценок и рекомендаций по питанию и физической нагрузке. Кроме того, пользователю предоставляется обучающая информация, направленная на повышение культуры питания, экологичного поведения и развитие личностного потенциала, включая систему установок, мотивирующих здоровый образ жизни (ЗОЖ).

Для мотивации ЗОЖ используется информация о продуктах питания, пищевых компонентах и физических упражнениях, уменьшающих риски снижения трудоспособности, связанные со старением мозга, с потерей мышечной массы, силы и выносливости, с заболеваемостью. Большое значение имеет информация о связи здорового питания и экологических проблем. Важным стимулом для развития личностного потенциала и мотиватором физического развития и здорового питания служит возможность динамического on line отслеживания биологического возраста и состояния здоровья в связи с изменением рациона, а также в зависимости от уровня и разнообразия физической нагрузки.

Экспериментальный вариант предлагаемого метода оценки и планирования индивидуального питания реализован в качестве модуля интеллектуальной компьютерной системы поддержки здоровьесбережения [2].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трошин В.В., Умнягина И.А., Орлов А.Л. Факторы риска трудоспособности работающих и применение индекса трудоспособности для ее оценки // Медицина труда и промышленная экология. 2019. №10. С. 882-886.

2. Multiple approaches to associations of physical activity and adherence to the Mediterranean diet with all-cause mortality in older adults: the PREvención con Dieta MEDiterránea study / G. Cárdenas-Fuentes, I. Subirana, M.A. Martinez-Gonzalez et al. // Eur J Nutr. 2019. Vol. 58, №4. P. 1569-1578.
3. Интернет–технология для персонализированной поддержки здоровьесбережения / В.Н.Крутько, В.И.Донцов, А.И. Молодченков и др. // Вестник восстановительной медицины. 2017. Т 77, №1. С. 58-63.
4. D'Alessandro A, Lampignano L, De Pergola G. Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. A Systematic Review of Prospective Studies to Derive Serving Sizes // Nutrients. 2019. Vol. 11, №6. P. 1296.
5. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. <https://base.garant.ru/402816140/>
6. Иванова М.И., Кашлева А.И., Разин А.Ф. Проростки – функциональная органическая продукция (обзор) // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2016. №7. С. 19-29.
7. Донцов В.И., Крутько В.Н. Anti-age medicine: наука оставаться молодым. Глава 7. Диагностика старения и биологического возраста в современных программах медицины антистарения. 2012.

**С.С. Домащенко, М.Д. Алёхин, А.К. Малый, М.В. Галактионова**

*ЗАО «Институт Инноваций и права», г. Зеленодольск*

*Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана*

### **ЦИФРОВОЙ МАКЕТ АДАПТИВНОГО ФИЛЬТРА БАТТЕРВОРТА МАЛОГО СТУПЕНЧАТОГО БИОЛОКАТОРА НИЖНИХ ЧАСТОТ**

Синтезирована принципиальная схема биорадиолокационного фильтра верхних частот и открыта амплитудно-частотная характеристика изделия.

**Ключевые слова:** трансгуманизм, адаптация, биорадар, каскад, окна, выборка.

**S.S. Domashchenkov, M.D. Alekhin, A.K. Maly, M.V. Galaktionova**

### **DIGITAL LAYOUT OF AN ADAPTIVE BUTTERWORTH FILTER FOR A SMALL STEP LOW-PASS BIOLOCATOR**

A schematic diagram of a high-pass bioradar filter has been synthesized and the amplitude-frequency characteristic of the product has been discovered.

**Key words:** transhumanism, adaptation, bioradar, cascade, windows, sampling.

Для выделения кардиореспираторных составляющих сигнала биорадара по частоте дыхания необходимо обеспечить максимально плоскую амплитудно–частотную характеристику в рабочей полосе пропускания [1]. Выполнению данного условия соответствует выбор адаптивного биорадиолокационного фильтра Баттерворта верхних частот [2].

Средняя частота дыхания человека составляет около  $0,2$  Гц. Таким образом, чтобы иметь приемливо точное представление о параметрах дыхательной активности, достаточно обеспечить их регистрацию с рабочей частотой от  $0,05$  Гц (частота среза  $f_n$  при этом составляет величину порядка  $0,02$  Гц). Для обеспечения заданной частоты среза  $f_n$ , согласно изложенной методике проектирования активных фильтров верхних частот, следует принять значения  $R21 = R22$  и  $C21 =$



C22 соответственно (Рис. 1) одинаковыми обеспечить их приравнением нужное время задержки  $\tau_2 = R_{21} \cdot C_{21}$ .

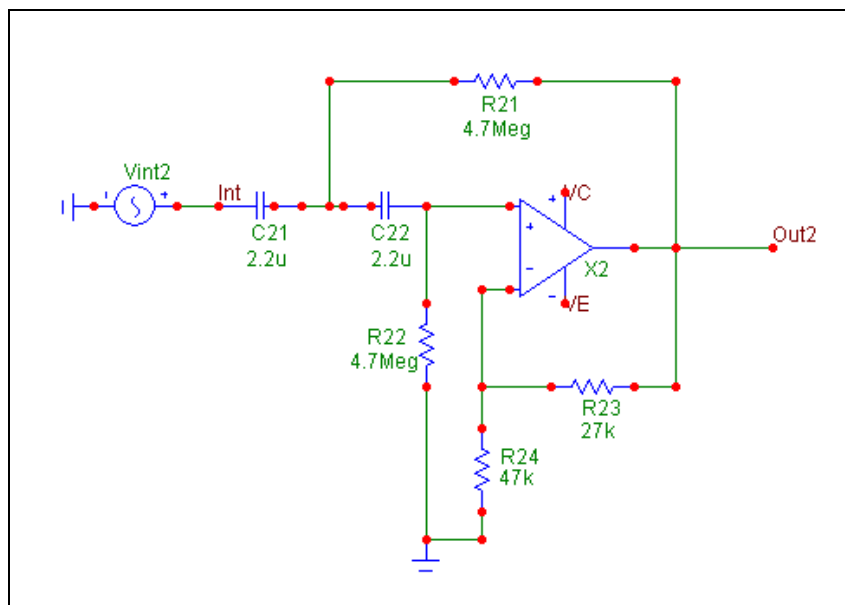


Рис. 1. Принципиальная схема БФВЧ Баттерворта

Таким образом, для двухполюдного [3-4] биорадиолокационного фильтра верхних частот (БФВЧ) Баттерворта [5, 6] желательно (Рис. 2) обеспечить коэффициент усиления  $K_2 = 1.586$ , путем оптимизированного выбора значений  $R_{23}$  и  $R_{24}$  своих резисторов в синергетическом Каскаде [7].

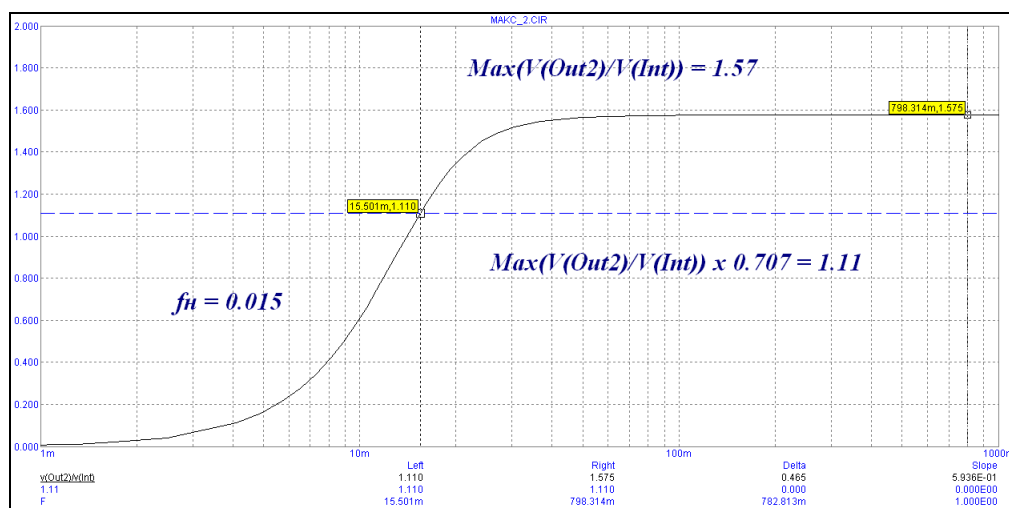


Рис. 2. Амплитудно-частотная характеристика БФВЧ Баттерворта

$$R_{21} = R_{22} = 4.7 \text{ МОм}$$

$$C_{21} = C_{22} = 2.2 \text{ мкФ}$$

$$\tau_2 = R_{21} \cdot C_{21} = 10.34 \text{ с}$$

$$\omega = 2\pi \cdot f_n = 1/\tau_2$$

$$f_n = 1/(2\pi \cdot \tau_2) = 0.015 \text{ Гц}$$

$$f_n \approx 0.02 \text{ Гц}$$

Фильтр Баттерворта ( $n = 2$ ):

$$K_2 = 1.586 \text{ (по таблице)}$$

$$K_2 = 1 + (R_{23}/R_{24}) = 1.586$$

$$(R_{23}/R_{24}) = 0.586$$

Примем:  $R_{23} = 27 \text{ кОм}$ ,  $R_{24} = 47 \text{ кОм}$

Тогда:  $(R_{23}/R_{24}) = (27/47) = 0.574$

ЛИТЕРАТУРА

1. Майстров А.И., Богомолов А.В., Алёхин М.Д. Технология автоматизированной обработки участков локальных нестационарностей в ритмокардиографических сигналах // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 4.
2. Клабуков И.Д., Яковец А.В., Алёхин М.Д. Организация системного проектирования и технической поддержки оборонных исследовательских программ DARPA // Инновации. 2017. №5. С. 12-19.
3. Алёхин М.Д. Процедура определения оптимальных параметров вейвлет-преобразования и нейросетевого классификатора для распознавания паттернов нестационарных биорадиолокационных сигналов // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2012. №6. С. 46-54.
4. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлёв А.В. Кратномасштабный вейвлет-анализ в формировании пространства признаков двигательных паттернов биорадиолокационного сигнала // Радиотехника. 2011. №11. С. 20-24.
5. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлёв А.В. Методы взаимного корреляционно-спектрального анализа в сравнении данных биорадиолокации и респираторной плетизмографии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2012. №8. С. 3-10.
6. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлёв А.В. Метод классификации дыхательных паттернов биорадиолокационного сигнала на основе искусственных нейронных сетей и вейвлет-анализа // Биомедицинская радиоэлектроника. 2011. №10. С. 57-64.
7. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Корчагина Д.А. Метод биорадиолокации в анализе перемещений грудной клетки при спокойном дыхании // Биомедицинская радиоэлектроника. 2009. №10. С. 56-61.
8. Iskhakova A.O., Alekhin M.D., Bogomolov A.V. Time-frequency transforms in analysis of non-stationary quasi-periodic biomedical signal patterns // Information and Control Systems. 2020. №1. С. 15-23.

[maksim.alekhin@gmail.com](mailto:maksim.alekhin@gmail.com)

**С.С. Домашенков, А.К. Малый, М.Д. Алёхин, М.К. Галактионова**  
*Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана*  
*ЗАО «Институт Инноваций и Права», г. Зеленодольск*

**ЦИФРОВОЙ МАКЕТ АДАПТИВНОГО ФИЛЬТРА БАТТЕРВОРТА  
МАЛОГО БИОЛОКАТОРА ВЕРХНИХ ЧАСТОТ**

Синтезирована принципиальная схема биорадиолокационного фильтра нижних частот и открыта амплитудно-частотная характеристика изделия.

**Ключевые слова:** трансгуманизм, адаптация, биорадар, каскад, окна, выборка.

**S.S. Domashchenkov, M.D. Alekhin, A.K. Maly, M.V. Galaktionova**  
**DIGITAL LAYOUT OF AN ADAPTIVE BUTTERWORTH FILTER FOR  
A SMALL HIGH-PASS BIOLOCATOR**

A schematic diagram of a low-pass bioradar filter has been synthesized and the amplitude-frequency characteristic of the product has been discovered.

**Key words:** transhumanism, adaptation, bioradar, cascade, windows, sampling.

Для выделения кардиореспираторных составляющих сигнала биорадара по частоте сердцебиения необходимо обеспечить максимально плоскую амплитудно–частотную характеристику в рабочей полосе пропускания [1]. Выполнению данного условия соответствует выбор адаптивного биорадиолокационного фильтра Баттерворта нижних частот [2].

Средняя частота сокращений сердца составляет около  $1,0$  Гц. Таким образом, чтобы иметь приемлемо точное представление о частоте сердечных сокращений, достаточно обеспечить их регистрацию с рабочей частотой в пределах порядка  $5,0$  Гц (частота среза  $f_c$  при этом составляет величину порядка  $10,0$  Гц). Для обеспечения заданной частоты среза  $f_c$ , согласно изложенной методике проектирования активных фильтров нижних частот, следует принять значения  $R_{41} = R_{42}$  и  $C_{41} = C_{42}$  соответственно (Рис. 1.) одинаковыми обеспечить нужное время задержки  $\tau = R_{41} \cdot C_{41}$ .

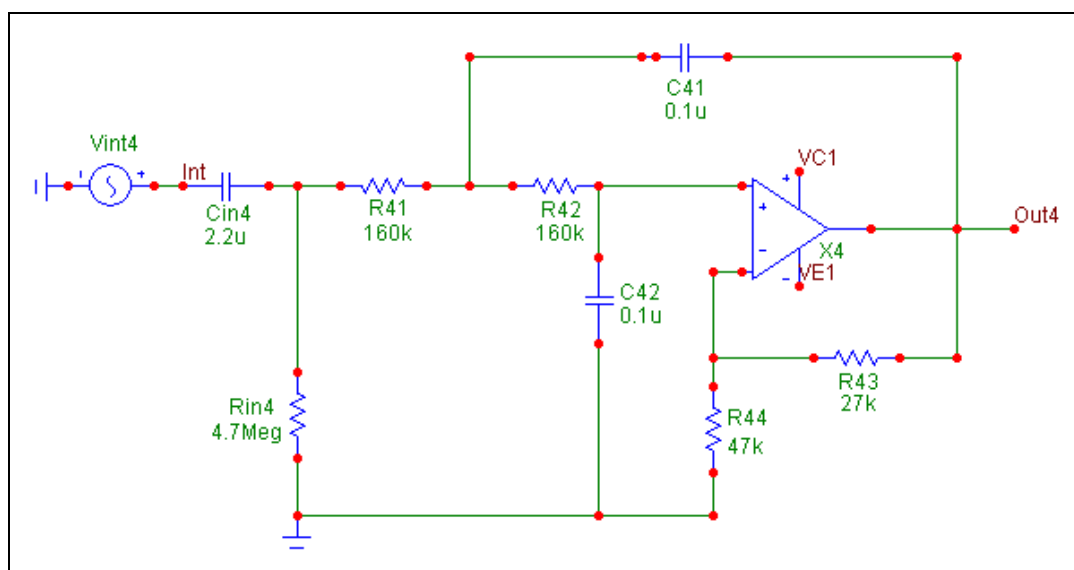


Рис. 1. Принципиальная схема БФНЧ Баттерворта.

Таким образом, для двухполюдного [3, 4] биорадиолокационного фильтра нижних частот (БФНЧ) Баттерворта [5-6] желательно (Рис. 2) обеспечить коэффициент усиления  $K_4 = 1.586$ , путем оптимизированного выбора значений  $R_{43}$  и  $R_{44}$  наших резисторов в синергетическом Каскаде [7].

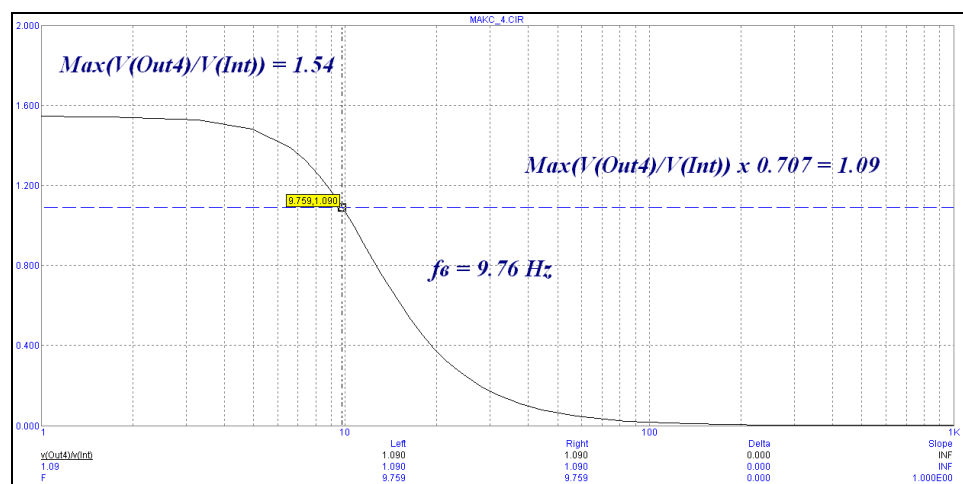


Рис. 2. Амплитудно-частотная характеристика БФНЧ Баттерворта

$$\begin{aligned} \tau_{in4} &= \tau_2 = R_{21} \cdot C_{21} = 10.34c \\ R_{in4} &= R_{21} = 4.7 \text{ МОм} \\ C_{in4} &= C_{21} = 2.2 \text{ мкФ} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} R_{41} &= R_{42} = 160 \text{ кОм} \\ C_{41} &= C_{42} = 0.1 \text{ мкФ} \\ \tau_4 &= R_{41} \cdot C_{41} = 16.0 \text{ мс} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Фильтр Баттерворта (n = 2):} \\ K_2 &= 1.586 \text{ (по таблице)} \\ K_2 &= 1 + (R_{23}/R_{24}) = 1.586 \\ (R_{23}/R_{24}) &= 0.586 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Примем: } R_{23} = 27 \text{ кОм, } R_{24} = 47 \text{ кОм} \\ &\text{Тогда: } (R_{23}/R_{24}) = (27/47) = 0.574 \end{aligned}$$

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Майстров А.И., Богомолов А.В., Алёхин М.Д. Технология автоматизированной обработки участков локальных нестационарностей в ритмокардиографических сигналах // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 4.
2. Клабуков И.Д., Яковец А.В., Алёхин М.Д. Организация системного проектирования и технической поддержки оборонных исследовательских программ DARPA // Инновации. 2017. №5. С. 12-19.
3. Алёхин М.Д. Процедура определения оптимальных параметров вейвлет-преобразования и нейросетевого классификатора для распознавания паттернов нестационарных биорадиолокационных сигналов // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2012. №6. С. 46-54.
4. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлёв А.В. Кратномасштабный вейвлет-анализ в формировании пространства признаков двигательных паттернов биорадиолокационного сигнала // Радиотехника. 2011. №11. С. 20-24.
5. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлёв А.В. Методы взаимного корреляционно-спектрального анализа в сравнении данных биорадиолокации и респираторной плетизмографии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2012. №8. С. 3-10.
6. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлёв А.В. Метод классификации дыхательных паттернов биорадиолокационного сигнала на основе искусственных нейронных сетей и вейвлет-анализа // Биомедицинская радиоэлектроника. 2011. №10. С. 57-64.
7. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Корчагина Д.А. Метод биорадиолокации в анализе перемещений грудной клетки при спокойном дыхании // Биомедицинская радиоэлектроника. 2009. №10. С. 56-61.
8. Iskhakova A.O., Alekhin M.D., Bogomolov A.V. Time-frequency transforms in analysis of non-stationary quasi-periodic biomedical signal patterns // Information and Control Systems. 2020. №1. С. 15-23.

[maksim.alekhin@gmail.com](mailto:maksim.alekhin@gmail.com)

**С.В. Штукагур, В.П. Пескарёва, М.Д. Алехин, А.С. Бойко, С.В. Прилоус**

*ГК «Независимый исследователь», г. Куляб*

#### **ОТКАЗ ОТ ПЕРЕМЕННЫХ КВАДРАТУР РОЖКОВОГО БИОРАДАРА ДЛЯ ПЕРЕСТРОЙКИ ИМПУЛЬСНОГО ПАРКТРОНИКА ПРИ РЕГИСТРАЦИИ СПОНТАННОГО ГЛУБОКОГО ПУЛЬСА ИЗ-ПОД ПОВЕРХНОСТИ ДИАФРАГМЫ В ПОЛОЖЕНИИ ЛЁЖА НА СПИНЕ**

Перестройка частотной полосы рожкового биорадара для коммерческого импульсного парктроника через открытый протокол в зоне ближнего воздействия патчей была необходима для теоретико-экспериментального обоснования мониторинга от-

клика случайного глубокого пульса при брюшном дыхании с поверхности диафрагмы без необходимости моделирования оператора.

**Ключевые слова:** квантованность, квазистационарность, короткие волны, орфан.

**S.V. Shtukatur, V.P. Peskareva, M.D. Alekhin, A.S. Boyko, S.V. Prilous**

**REFUSAL OF VARIABLE QUADRATURES OF THE HORN BIORADAR FOR RECONSTRUCTION OF PULSE PARKTRONIC UPON REGISTRATION OF A SPONTANEOUS DEEP PULSE FROM BENEATH THE SURFACE OF THE DIAPHRAGM IN THE PRONE POSITION**

Reorganization of the frequency band of the horn bioradar for commercial pulsed parking sensors through an open protocol in the area of short-range influence of patches was necessary for theoretical and experimental justification for monitoring the response of a random deep pulse during abdominal breathing from the surface of the diaphragm without the need for operator modeling.

**Key words:** quantization, quasi-stationarity, short waves, orphan.

Биорадиолокация – это технология дистанционного обнаружения и диагностики животных, в том числе за оптически непрозрачными препятствиями, основанная на модуляции радиолокационного сигнала колебательными движениями и перемещениями органов биологического объекта. В том случае, если животное (человек) находится в относительно неподвижном состоянии, например, спит, сидит или стоит, зафиксировав позу, модуляция биорадиолокационного сигнала будет обусловлена сокращениями лёгких при дыхании (частоты от 0.2 до 0.5 Гц), а также пульсациями сердца и крупных поверхностно залегающих артерий (частоты от 0.7 до 1.5 Гц) в пределах свёртки модуляции длины волны регистра НАТО на гетеродин [1, 2].

Основным достоинством технологии биорадиолокации, с точки зрения инновационных приложений пост-трансгуманизма, является бесконтактность при проведении фундаменталистских исследований. В МЧС доступны модели биорадиолокаторов, предназначенные для поиска под завалами, пострадавших в результате стихийных бедствий и схода лавин без прогноза Росгидромета.

Такая перестройка монохроматической биорадиолокации в различных приложениях бесконтактной диагностики прошла теоретико-экспериментальное обоснование системой импульсного парктроника в диагностике респираторных аномалий, профессионально отбирая оператора РЭБ. Отказ от квадратур переменных за перестройкой лофта малого импульса парктроника для мониторинга спонтанного пульса обеспечен поступательно-возвратной траекторией диафрагмы при глубоким дыханием лёжа во сне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент на полезную модель №203238: Аппаратно-программный комплекс исследования резервов внимания лётчика вертолётца при применении очков ночного видения / Г.А. Хабибуллин, А.В. Богомолов, А.В. Русскин, М.Д. Алехин. Опубликовано 29.03.2021.
2. Патент на полезную модель №202553: Устройство для мониторинга состояния оператора эргатической системы в условиях гипоксической гипоксии / А.В. Русскин, Н.А. Марков, С.В.Кулешов, М.Д. Алехин, Г.А. Хабибуллин. Опубликовано 24.02.2021.

[maksim.alekhin@gmail.com](mailto:maksim.alekhin@gmail.com)

С.Е. Потураев, М.Ю. Луцковский, М.Д. Алёхин, А.В. Кривоногов  
 АО «НПЦ «Электронное приборостроение», г. Санкт-Петербург

СТРУКТУРНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СХЕМА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО,  
 БИОРАДАРА С ГОЛОГРАФИЧЕСКОЙ ПОДСТРОЙКОЙ

Представлена организационно-структурная схема терапевтического биорадара с голографической подстройкой на основе системного анализа.

**Ключевые слова:** биодизайн, спиральная антенна, эргономика, фильтр.

Poturaev S.E., M.Yu. Lutskovsky, M.D. Alekhin, A.V. Krivonogov  
 STRUCTURAL AND ORGANIZATIONAL CHART OF THE THERAPEUTIC  
 BIORADAR WITH HOLOGRAPHIC ADJUSTMENT

An organizational and structural diagram of a therapeutic bioradar with holographic adjustment based on system analysis is presented.

**Key words:** biodesign, helical antenna, ergonomics, filter.

При реализации терапевтического мониторинга первопричиной наличия биометрической информации являются сокращения сердца, сосудов, легких и других внутренних органов человека, а также артикуляция. Эти процессы носят квазипериодический характер и обуславливают модуляцию отраженного сигнала с голографической подстройкой.

Рассмотрим принципиальную схему биотехнической системы для анализа паттернов дыхания на основе многочастотного радиолокатора малой дальности с непрерывным сигналом и ступенчатой частотной модуляцией сигнала для голографической подстройки (Рис. 1).

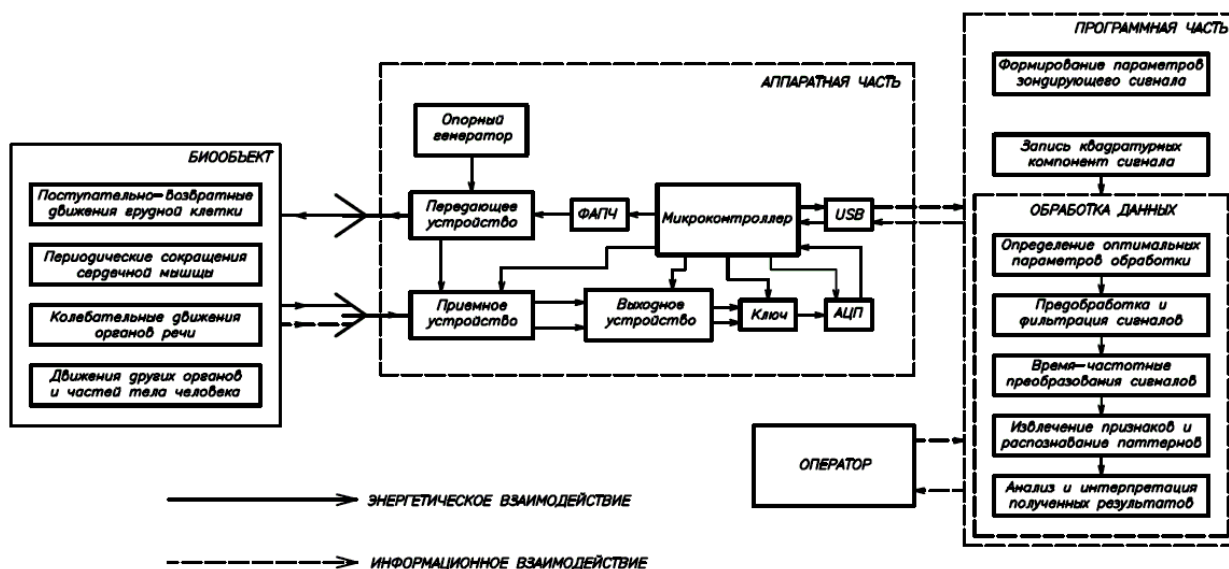


Рис. 1. Схема биотехнической системы терапевтического мониторинга

Аппаратная часть состоит из следующих основных блоков:

- опорный кварцевый генератор – задает стабильное значение опорной частоты, поступающей на передающее устройство;
- система фазовой автоподстройки частоты – под воздействием управляющего сигнала обеспечивает реализацию модуляции зондирующего сигнала двойной несущей;

- передатчик – обеспечивает испускание зондирующего сигнала с заданными характеристиками в направлении объекта наблюдения;

- приёмник – построенный по супергетеродинной схеме, обеспечивает приём отражённого сигнала с получением на выходе двух квадратурных компонент для каждой из операционных частот зондирующего сигнала.

- выходное устройство – состоит из блока усилителей и двух аналоговых многоканальных (по числу операционных частот) полосно-пропускающих фильтров, предназначенных для фильтрации постоянной составляющей и помех на соответствующих квадратурных компонентах на каждой из операционных частот;

- аналоговый ключ – необходим для последовательного переключения сигналов, поступающих с той или иной квадратуры, на одноканальный аналого-цифровой преобразователь (АЦП) без голографической подстройки;

- АЦП – обеспечивает оцифровку квадратурных составляющих сигнала;

- МК – помимо реализации вышеописанных функций, также обеспечивает запись оцифрованных значений квадратурных компонент в файл, который передаётся в рабочую станцию для дальнейшей обработки и анализа;

*Программная часть обеспечивает выполнение следующих функций:*

- Формирование параметров зондирующего сигнала и задание алгоритма переключения частот. При этом в МК передаются данные по начальной частоте, шагу по частоте, конечной частоты, уровня выходной мощности для голографической подстройки;

- Запись квадратурных компонент принимаемого сигнала на каждой из операционных частот и приём файла с данными, сформированного МК;

- Непосредственная обработка данных, включающая определение оптимальных параметров алгоритмов, предварительную обработку и фильтрацию сигналов, реализацию обратного оборота Фурье, этапы выделения информативных признаков и распознавания паттернов сигналов, блок анализа и интерпретации результатов, средства голографической подстройки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Изобретение №2701506: Способ когнитивной обработки радиотехнической информации / М.К. Мерданов. Опубликовано 27.09.2019.
2. Изобретение №2686851: Модуль пространственной обработки радиотехнических сигналов / М.К. Мерданов, А.К. Малый, А.Р. Челябинов. Опубликовано 06.05.2019..
3. Полезная модель №177706: Многоканальное устройство дистанционного биофизического мониторинга / Алёхин М.Д., М.К. Мерданов, А.В. Богомолов.
4. Полезная модель №179114: Многоканальное устройство мультиспектрального мониторинга динамических объектов / М.Д. Алёхин, М.К. Мерданов, А.В. Богомолов. Опубликовано 26.04.2018.
5. Полезная модель №182828: Излучающий элемент кольцевой цифровой антенной решётки / М.К. Мерданов, А.К. Малый, А.Р. Челябинов. Опубликовано 04.09.2018.
6. Полезная модель №183086: Излучающий элемент цилиндрической цифровой антенной решётки / М.К. Мерданов, А.К. Малый, А.Р. Челябинов. Опубликовано 10.09.2018.
7. Изобретение №2661334: Приёмо-передающий модуль радиотехнических сигналов / М.К. Мерданов, А.К. Малый, А.Р. Челябинов, С.Г. Орищук. Опубликовано 16.07.2018.
8. Полезная модель №175759: Устройство для автоматизированного распознавания паттернов радиотехнических сигналов / Алёхин М.Д., М.К. Мерданов, А.В. Богомолов. Опубликовано 18.12.2017.

[maksim.alekhin@gmail.com](mailto:maksim.alekhin@gmail.com)

© 2023 г. **М.В. Петряева**, канд. мед. наук  
Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

## РАЗРАБОТКА БАЗЫ ЗНАНИЙ ДЛЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ<sup>4</sup>

Сформирована «База знаний о диагностике гипертонической болезни и симптоматических гипертензий» для интеллектуального интернет-сервиса в области кардиологии. База знаний включает формальные описания различных форм, стадий первичной артериальной гипертензии и вторичных гипертензий. Представление знаний в виде семантической сети обеспечивает их развитие в процессе эксплуатации сервиса.

**Ключевые слова:** база знаний о заболеваниях, гипертоническая болезнь, вторичные гипертензии, система поддержки принятия решений.

*M. V. Petryaeva*

### DEVELOPMENT OF A KNOWLEDGE BASE FOR INTELLECTUAL SUPPORT IN THE DIAGNOSIS OF HYPERTENSION AND SECONDARY HYPERTENSION

A “Knowledge Base on the Diagnosis of Hypertension and Symptomatic Hypertension” has been formed for an intelligent Internet service in the field of cardiology. The knowledge base includes formal descriptions of the various forms, stages of primary arterial hypertension and secondary hypertension. Representation of knowledge in the form of a semantic network ensures its development during the operation of the service.

**Key words:** knowledge base about diseases, hypertension, secondary hypertension, decision support system.

Работа является продолжением в цикле разработок по дальнейшему расширению и усовершенствованию комплексной интеллектуальной технологии для диагностики, дифференциальной диагностики и прогнозу заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) на облачной платформе IASaaS [1]. Интеллектуальная система поддержки принятия решений имеет следующие функциональные возможности:

- использует данные из электронной истории болезни (ЭИБ), электронной медицинской карты (ЭМК) или подобного документа о пациенте,
- проводит поиск гипотез о предварительном диагнозе пациента, предлагает гипотезы с их обоснованием,
- дает подсказку врачу о необходимых исследованиях (объективных, лабораторных, инструментальных) или сведениях о пациенте, которые необходимо получить для подтверждения или опровержения выдвинутой рабочей гипотезы (гипотезах),
- проводить дифференциальную диагностику предполагаемого заболевания с другими болезнями сердца и заболеваниями других нозологических групп,
- формирует обоснованное определение основного диагноза заболевания, либо запрос дополнительных наблюдений для дообследования или уточнения основного диагноза,
- предлагает план (схему) лечения пациента,
- определять прогноз течения заболевания по данным ЭИБ либо ЭМК,

---

<sup>4</sup> Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки: 0202-2021-0004.



- предлагает варианты рекомендаций с максимально благоприятным прогнозом и объясняет такие решения.

В настоящее время на платформе IASPaas сформированы и используются информационные ресурсы (БЗ) для диагностики следующих ССЗ: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, миокардиты, перикардиты, инфекционный эндокардит, хроническая сердечная недостаточность и др. [2, 3].

**Цель работы:** сформировать «Базу знаний о диагностике гипертонической болезни и симптоматических гипертензий» для расширения возможности диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний сердца на медицинском портале платформы IASPaas.

**Материал и методы.** В качестве источников получения знаний использовались официально утвержденные медицинские документы в виде клинических рекомендаций Министерства Здравоохранения РФ «Артериальная гипертензия у взрослых», учебная медицинская литература, научные статьи [4, 5]. Использована инфраструктура облачной платформы IASPaas, основанная на онтологическом подходе, где расположены информационные ресурсы: онтологии, базы данных (БД) и базы знаний (БЗ).

Для формирования декларативных\интерпретируемых описаний\баз сложно устроенных знаний (диагностика и прогнозирования ССЗ) единственно пригоден *онтологический подход*, который обеспечивает смысл представляемых сведений. Онтология знаний фиксирует термины, связи, утверждения, достаточные для рассуждений и обсуждений таких ситуаций и решений. Онтологический подход обеспечивает свойство «понятности» представленных в БЗ знаний. Для разработки БЗ были использованы онтологии: «Онтология знаний о диагностике заболеваний», «Онтология результата диагностики».

Средствами, обеспечивающими качество знаний, является их формирование на основе единой терминологической базы, которая обеспечивает однозначную интерпретацию сформированных знаний медицинским сообществом. Инфоресурс «База медицинских терминов и наблюдений» был расширен описанием новых методов диагностики (реовазография, полисомнография, УЗИ сосудов почек, УЗИ надпочечников, катехоламины в моче и крови и др.), необходимых для описания различных артериальных гипертензий [6].

**Результаты.** Сформированная «База знаний о диагностике гипертонической болезни и симптоматических гипертензий» представлена в виде корректно построенной семантической сети и включает структурированные формализованные знания о следующих заболеваниях: эссенциальная [первичная] гипертензия, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек, вторичные гипертензии. Описаны особые формы артериальной гипертензии (артериальная гипертензия «белого халата», «маскированная» артериальная гипертензия), четыре стадии гипертонической болезни (I-IV).

Вторичные гипертензии (симптоматические) – это формы повышения артериального давления, которые причинно связаны с определенными заболеваниями: почечные гипертензии (реноваскулярная, ренопаренхиматозная), эндокринные (гипертензия вторичная и феохромоцитома, гипертензия вторичная и первичный гиперальдостеронизм и др.), гемодинамические (вторичная гипертензия при коарктации аорты, приобретенных пороках сердца, атриовентрикулярной блокаде и др.), при заболеваниях энцефальной нервной системы (травмы, энцефалит, очаговые ишемические поражения 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 «Комплекс признаков и факторов» и «Ком-

плекс лабораторных и инструментальных исследований», которые, в свою очередь, включают описание патогномичных, специфических и неспецифических признаков заболевания по периодам развития болезни.

**Тестирование и использование.** На этапе тестирования для проверки правильности и достаточности БЗ создан инфоресурс (архив ЭИБ) с эталонным набором реальных случаев (взятыми из открытых публикаций из интернет пространства на таких ресурсах как: [www.lvrach.ru](http://www.lvrach.ru), <https://cyberleninka.ru>, <http://heart-master.com>, <https://www.heartj.asia> и др.). На потоке реальных случаев, тестирущик ожидает, что истинный диагноз сервисом будет либо подтвержден, либо не опровергнут (с преобладающим количеством подтвержденных необходимых признаков). Для случаев с подтвержденным диагнозом тестирущик ожидает, что сервисом будет предложен вариант решения, соответствующий прописанному этому пациенту в реальности. В связи с обнаружением случая из практики (прецедента), не соответствующего (или противоречащего) явно описанным экспертным знаниям в конкретной базе знаний (БЗ), экспертом принимается решение либо о переносе его в базу особых случаев (для использования в поиске «методом близости»), либо в обучающую выборку (для применения методов индуктивного (до)обучения). В некоторых случаях эксперт может принять решение о дополнении БЗ новыми формализованными знаниями.

## АГ и апноэ ??

### Гипотезы о предварительном диагнозе:

- **Гипертензия вторичная и Синдром обструктивного апноэ во сне**
  - 1 [Симптомокомплекс по периодам развития]
  - Внести недостающие данные:
    - Сонливость
    - Апноэ во сне
    - Снижение памяти
    - Снижение внимания
    - Снижение потенции
    - Артериальное давление
- «Маскированная» артериальная гипертензия
- Артериальная гипертензия «белого халата»
- Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек
- Реноваскулярная вторичная гипертензия
- Эссенциальная [первичная] гипертензия
- Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца

Рис.1. Пример тестирования БЗ на этапе предварительного диагноза

На рис. 1 приведен пример работы системы на этапе выдвижения гипотез о предварительном диагнозе с подсказкой пользователю о внесении дополнительных данных. 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.

После тестирования БЗ была дополнена знаниями о заболеваниях с атипичным течением, а также с особенностями у разных категорий пациентов (беременных, спортсменов). При расширении основного ресурса сервиса путем подключения сформированной БЗ возможна дифференциальная диагностика с различными заболеваниями сердца, а также с заболеваниями других систем и органов. Пример. При внесении жалоб: повышение артериального давления, боль в грудной

клетке, общая слабость, система выдвинула дополнительные гипотезы о возможном диагнозе: острый коронарный синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, межреберная невралгия (рис. 2). После внесения недостающих данных система продолжит дифференциальную диагностику и выставит окончательный «компьютерный диагноз», с которым врач может согласиться, остаться при своем мнении или продолжить дальнейшее более глубокое обследование пациента.

- Гипертензия вторичная и Феохромоцитома
- Реноваскулярная вторичная гипертензия
- Гипертензия вторичная и Синдром обструктивного апноэ во сне
- Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита
  - Взрослые (17-60 лет) [Симптомокомплекс]
- Внести недостающие данные:
  - Отрыжка
- Межреберная невралгия
  - Межреберная невралгия (Взрослые и дети старше 12 лет) [Симптомокомплекс]
- Внести недостающие данные:
  - Боль в грудной клетке
  - Жжение
  - Онемение
  - Болезненность при пальпации паравертебральных точек г

Рис.2. Пример дифференциальной диагностики с различными заболеваниями

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Облачный сервис поддержки принятия решений в кардиологии на основе формализованных знаний // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020. №4. С. 32-38.
2. Петряева М.В Семантическое представление базы знаний о заболеваниях для сервиса поддержки принятия решений в кардиологии// Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2020. С. 78-81.
3. Петряева М.В. Декларативная база воспалительных заболеваний сердца / Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2021) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2021. С.57-60.
4. Котовская Ю.В., Ткачева О. Н. Старческая астения и артериальная гипертония: вопросы клинической практики // Артериальная гипертензия. 2023. Т 29, №3. С.253-265.
5. 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: 15.09.2023).
6. Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Терминологическая база патологических процессов сердечно-сосудистой системы // Материалы Второго Всероссийского научно-образовательный форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» / Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2021. С. 164.

Петряева М.В.: [margaret@iacp.dvo.ru](mailto:margaret@iacp.dvo.ru)

© 2023 г. Р.С. Хлопотов

Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, Санкт-Петербург

### АРХИТЕКТУРА ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ НУТРИЦИОЛОГА<sup>5</sup>

Представлена архитектура информационной системы нутрициолога, обеспечивающей автоматизированный сбор и обработку информации в процессе его профессиональной деятельности, используя технологии виртуализации и контейнеризации.

**Ключевые слова:** информационная система нутрициолога, цифровая медицина, цифровая нутрициология, медицинская информатика, информационные технологии в медицине.

**R.S. Khlopotov**

### ARCHITECTURE OF NUTRITIOLOGIST'S INFORMATION SYSTEM

The architecture of a nutritionist's information system is presented, providing automated collection and information processing during his professional activities, using virtualization and containerization technologies.

**Key words:** nutritionist's information system, digital medicine, digital nutritional science, medical informatics, information technologies in medicine.

Нутрициолог – это своеобразный «проводник» для положительных изменений в питании, который помогает пациенту не только достичь желаемого результата, но и быть здоровым [1]. В компетенции нутрициолога входит анализ совместимости продуктов питания и их воздействия на организм. Цель его деятельности – определить закономерности влияния питания на здоровье человека, поиск путей облегчения усвоения питательных веществ, переработки и выхода остаточных продуктов из организма [1, 2]. Специфика деятельности нутрициолога, в первую очередь, заключается не в постановке пациенту диагноза и назначении ему лекарственных препаратов, а в поддержке на пути достижения «оптимального» здоровья [1, 3].

Сбор информации является ключевым этапом в диагностико-консультативной деятельности нутрициолога [2]. Для предоставления конечным пользователям кроссплатформенности разработана архитектура информационной системы (ИС) нутрициолога, обеспечивающей сбор, хранение информации с возможностью адаптации применяемого программного обеспечения (ПО) для различных операционных систем (ОС).

Архитектура программной платформы для информационной системы нутрициолога (рис. 1) предполагает использование:

- ПО с открытым исходным кодом (Kubernetes, Docker, PostgreSQL);
- аппаратного гипервизора, который устанавливается на физический сервер и позволяет запускать несколько операционных систем на одном компьютере (VMware ESXi);
- инфраструктуры сети «Интернет»;
- гарантированного уровня защиты информации;
- одновременной работы с различными ее модулями и компонентами большого количества пользователей.

Предлагаемое решение состоит из следующих основных модулей: модуль хранения информации, сервисов нутрициолога/пациента, модуля управления, интерфейса взаимодействия, модуля управления подключениями, модуля формирования сети распределенного реестра.

---

<sup>5</sup> Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ РФ (грант НШ-122.2022.1.6)

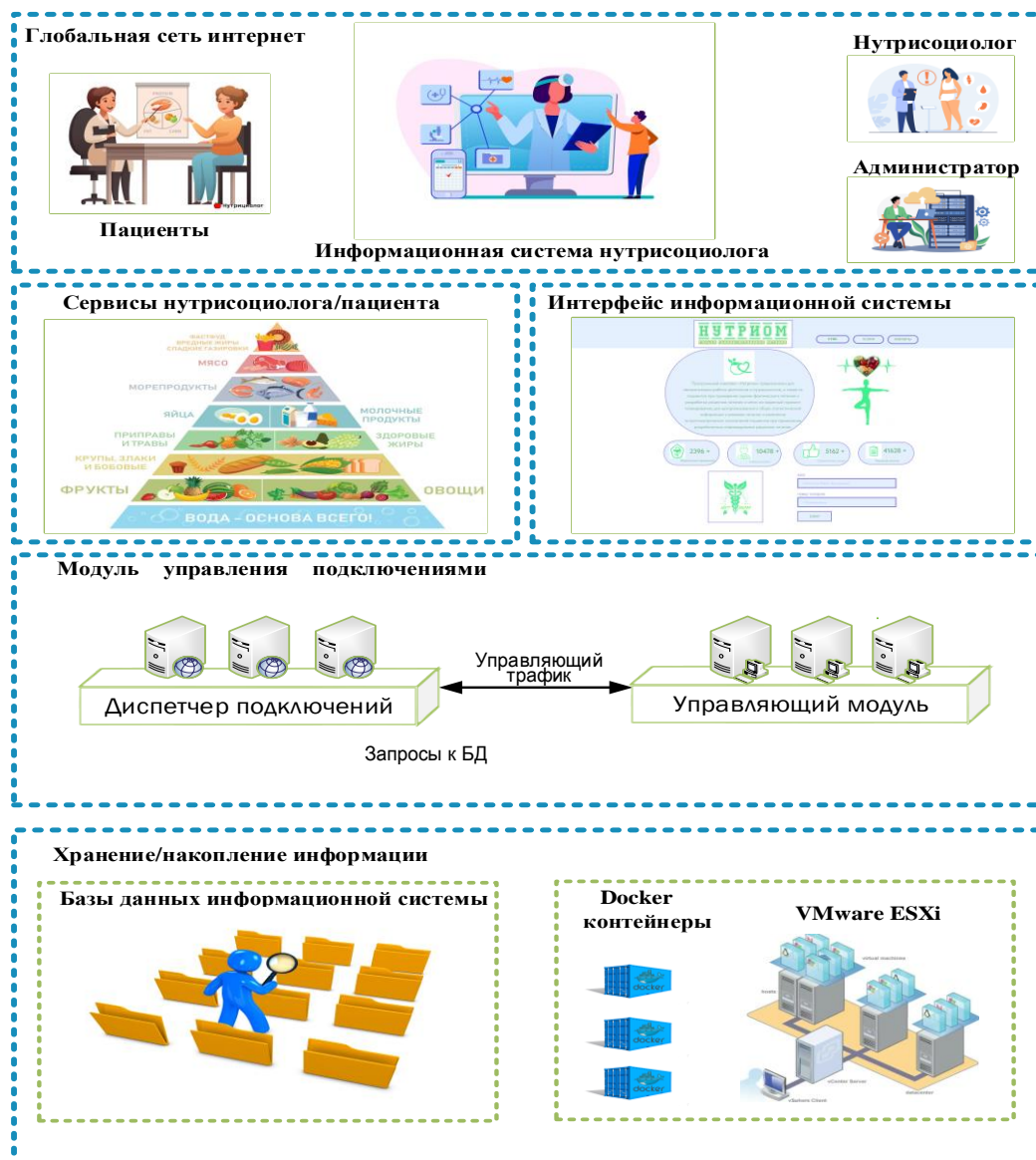


Рис. 1. Архитектура программной платформы для ИС нутрициолога

ПО ИС – это клиентское ПО, которое устанавливается на персональный компьютер и предоставляет средства графического интерфейса для взаимодействия общего ПО со специальным и инфраструктурой программной платформы. При этом нутрициологом при решении задач профессиональной деятельности может использоваться как стационарный компьютер, так и мобильные устройства на базе ОС Windows, IOS, Android. Для эффективной работы с пользователями на практике зачастую используют технологии LDAP/Kerberos (каталога (ОС Linux)) или Active directory (ОС Microsoft Windows), которые предусматривают прикрепление для каждой из групп пользователей списка доступных им рабочих столов с предустановленным общим и специальным ПО [4].

Таким образом, после получения запроса от пользователя программной платформы через диспетчер подключений управляющий модуль проверяет наличие разрешения ИС на подключение. В случае отсутствия этой ИС в базе, его заносят в базу со статусом «Ожидает разрешения». После этого администратор безопасности принимает решение на подключение или блокировку конкретной ИС. Для аутентификации пользователей применяются разные технологии: по паре «логин-пароль», по сертификату и двухфакторная аутентификация. В случае угрозы атаки система автоматически блокирует ИС потенциально опасного пользователя.

При этом для модуля управления подключениями является своеобразным «черным пятном» оборудование, на котором работают виртуальные рабочие столы, объединяющим объектом которых является пул ресурсов VMware и Docker. Политика унификации пользователей в программной платформе испытаний настраивается на диспетчер подключений в зависимости от роли пользователя в испытаниях. Участникам испытаний конфигурируются разные групповые политики для работы с диспетчером подключений.

Ключевым субъектом управления и подготовки доступа пользователям к приложениям «Программное обеспечение нутрициолога», «Программное обеспечение пациента» является агент программной платформы, который выполняет присваивание пользователям системы имен по заданной маске и подготавливает подключение. Так, при каждой попытке подключения пользователя к системе от управляющего модуля поступает команда агенту программной платформы на подготовку доступа к требуемым ресурсам. Реализация этой функции предполагает настройку серверной части протокола доставки групповых политик от управляющего модуля, порты в firewall для организации подключения с диспетчером и добавление пользователя в локальную группу безопасности (нутрициолог, пациент, администратор безопасности).

В свою очередь функции, связанные с настройкой общего и специального ПО, виртуальных рабочих столов, firewall, разрешений на использование периферийных устройств, локальных дисковых ресурсов, а также с управлением групповыми политиками, переводом рабочих столов экспертов в режим обслуживания, принудительным отключением пользователя программной платформы от рабочего стола, подключения в сессию пользователя для оказания технической поддержки, управление виртуальными рабочими столами и контейнерами, отправление сообщения пользователям выполняет администратор безопасности.

В процессе инсталляции приложения с программной платформы аккумулируется информация об физической конфигурации его пользователя и формируется идентификатор пользователя (Hardware ID, HWID). УМ производит авторизацию устройства пользователя согласно настроенной политике [4].

Изложенное позволило в полной мере реализовать требования к информационным системам цифровой медицины, обеспечивающие эффективное решение задач сохранения здоровья с применением современных информационных технологий [5-9].

Таким образом, предлагаемая архитектура обеспечивает возможность участникам программной платформы доступа к ИС, используя технологии виртуализации и контейнеризации. С помощью разработанной программной платформы реализуется возможность использования разработанной ИС на различных устройствах и обеспечения кроссплатформенности пользовательского интерфейса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тутельян В.А., Мусина О.Н., Балыхин М.Г., Щетинин М.П., Никитюк Д.Б. Цифровая нутрициология: применение информационных технологий при разработке и совершенствовании пищевых продуктов. М: Азбука, 2020. 378 с.
2. Хлопотов Р.С. Базовые требования к функционалу автоматизированных систем цифровой нутрициологии // Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения-2023». М., 2023. С. 192-194.
3. Хлопотов Р.С. Анализ трендов развития автоматизированных систем решения задач гигиены питания // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. 2022. №3.
4. Тобин Д.С. Сетевая экспертно-аналитическая платформа как инструментальное средство поддержки принятия решений в распределенной среде // Вестник НГУЭУ. 2020. №3. С. 231-240.
5. Богомолов А.В. Информационные технологии цифровой адаптационной медицины // Информатика и автоматизация. 2021. Т. 20, №5. С. 1154-1182.

6. Столяр В.П., Крайнюков П.Е., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М. Цифровая медицина: вопросы теории и перспективы практического применения // Медицина и высокие технологии. 2019. №1. С. 49.
7. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация программ персонифицированной адаптационной медицины // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, №5-6. С. 124-128.
8. Хлопотов Р.С. Анализ трендов медицинской информатики // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. 2022. №3 (353). С. 135-147.
9. Гавриков М.Б., Кислицын А.А., Орлов Ю.Н., Камбаров А.О., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Цифровая персонифицированная нутрициология: проблемы и решения. Препринты ИПМ им. М.В. Келдыша. 2020. №25. С. 1-36.

*E-mail: gniiivm-h@ya.ru*

© 2023 г. **Д.Б. Окунь**, канд. мед. наук

*Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения РАН, Владивосток*

#### **ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ БАЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ СИСТЕМ<sup>6</sup>**

В исследовательской работе представлен результат формализации терминологии, связанной с фармацевтической сферой, в форме самостоятельного информационного ресурса, разработанного и реализованного на платформе IACPaaS. Платформа IACPaaS представляет собой научное пространство, предназначенное для оценки и апробации созданных моделей и методов разработки искусственных интеллектуальных систем, основанных на применении онтологий.

**Ключевые слова:** база данных, информационный ресурс, онтология, IACPaaS, медицина, фармацевтика, искусственный интеллект.

**Dmitry Okun**

#### **TERMINOLOGICAL DATABASE OF PHARMACEUTICAL TERMS FOR MEDICAL INTELLIGENT SYSTEMS**

In research work, the result of formalizing terminology related to the pharmaceutical field is presented in the form of an independent information resource developed and implemented on the IACPaaS platform. The IACPaaS platform is a scientific space designed for the assessment and validation of created models and methods for developing artificial intelligent systems based on ontologies.

**Key words:** database, information resource, ontology, IACPaaS, medicine, pharmacy, artificial intelligence.

Внедрение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в область медицины представляет собой значительный исследовательский тренд, неразрывно связанный с областью здравоохранения. Искусственный интеллект является одним из ключевых и влиятельных направлений в цифровой трансформации системы здравоохранения [1], и его интеграция может полностью изменить ландшафт

---

<sup>6</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Минобрнауки: 0202-2021-0004

шафт мировой медицины. Эта технология имеет потенциал усовершенствовать методы диагностики, способствовать разработке новых медикаментов, повысить общее качество медицинского обслуживания и снизить затраты на здравоохранение в целом [2].

В последние годы можно наблюдать важный тренд в направлении цифровой трансформации производства, и данный процесс также оказал заметное воздействие на фармацевтическую индустрию. С 2005 года количество случаев применения искусственного интеллекта в медицинских процессах выросло почти в 62 раза. ИИ, применяемый в фармацевтике и других областях биопромышленности, используется для решения конкретных задач с помощью автоматизированных алгоритмов. Основная цель ИИ заключается в обнаружении скрытых закономерностей и сборе информации из огромных объемов слабоструктурированных данных. Применение искусственного интеллекта варьируется от автоматизации производственных процессов и клинических приложений до открытия новых лекарств [3]. Сейчас в мире проблематикой ИИ в сфере Drug Discovery занимаются по меньшей мере 200 компаний: от стартапов до глобальных корпораций уровня Microsoft. Десятки компаний «бигфармы» внедряют наиболее успешные решения в этой сфере [4]. Но, несмотря на такой прорыв в области ИИ для фармацевтики современные предложения все еще находятся в процессе совершенствования. Основной проблемой продвижения данного вопроса является слабо или не структурированность исходных данных. Около 80% времени ИИ-проекта тратится на сбор и маркировку данных. И это время, которое нельзя не потратить, поскольку именно структурированные и правильно размеченные данные нужны и для обучения, и для развертывания моделей. Методы и средства аннотирования и маркировки данных активно используются практически во всех приложениях ИИ. В фармацевтике это одна из самых сложных и востребованных задач, но в настоящее время объемы аннотированных, маркированных и валидированных медицинскими экспертами данных часто недостаточны для широкого использования методов ИИ при разработке конкретных прикладных систем [5].

**Цель работы:** разработать онтологию для базы данных «Фармацевтический справочник». Наполнить данную базу соответствующей терминологией и разместить на платформе IASaaS [6].

#### **Материалы и методы**

Платформа IASaaS является исследовательским пространством для апробации разрабатываемых моделей и методов создания систем ИИ на основе онтологий [7]. Решения реализуемые на платформе позволяют снизить трудоемкость разработки и дают возможность внесения изменений с наименьшими затратами на протяжении всего жизненного цикла за счет повторного использования компонентов, процесса прозрачности и автоматизации процесса их создания. Несмотря на то, что онтологии – наиболее популярный способ, или, как отмечено в [8], де-факто стандарт разработки баз знаний (БЗ) или баз данных (БД), все известные подходы к созданию онтологических ресурсов хоть и предполагают некоторую онтологическую надстройку, но не обеспечивают четкое разграничение между БЗ или БД и соответствующей онтологией. IASaaS позволяет явное разделение между этими информационными структурами. Орграфы онтологий формируются на языке описания структурных моделей онтологий [9, 10]. Данный язык является проблемно-независимым, декларативным, довольно простым конструктивно, но в то же время обладающим выразительными средствами, достаточными для описания произвольных, имеющих сколь угодно сложную структуру проблемно-ориентированных информационных моделей БЗ и БД. Разметка дуг и вершин орграфа метаинформации определяет, что имеет принципиальное значение, семантику правил формирования орграфов информации, накладывая ограничения на их структуру и содержание. На платформе IASaaS были разработаны онтологические оболочки, основанные на расширяемой онтологии медицины, с целью решения различных клинических задач, таких как предварительная и точная диагностика, медикаментозное и восстановительное лечение создаваемые из данных универсального информационного ресурса «База медицинской терминологии и наблюдений» [11, 12]. Каждая



оболочка включает следующие компоненты: онтологию знаний, входные документы и данные, онтологию объяснения результатов, терминологическую базу и программный решатель.

### Результаты

**Онтология фармацевтического справочника** описывает структуру используемых на практике фармацевтических терминов, а также структуру вспомогательной терминологии необходимую для целостности описания знаний (рис. 1).

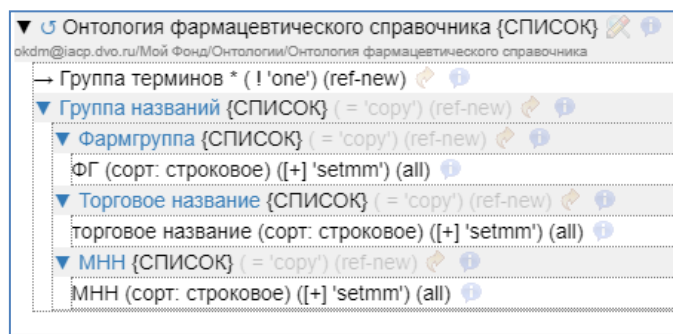


Рис. 1. Фрагмент: «Онтология фармацевтического справочник»

Онтология представлена двумя базовыми вершинами: «Группа терминов» и «Группа названий». «Группа терминов» имеет подструктура: «термин» с возможностью порождать пустое упорядоченное множество и «Группа терминов» - порождающую непустое упорядоченное множество в целевом информационном ресурсе.

Вершина «Группа названий» имеет несколько иную структуру. В ней идет разветвление на три самостоятельных вершины: «Фармгруппа», «Торговое название» и «МНН» - Международное непатентованное название. Каждая вершина порождает саму себя ('copy') с возможностью генераций внутреннего значения способного создавать пустое упорядоченное множество значений ('setmm').

Информационный ресурс база данных (БД) «Фармацевтический справочник» имеет в своем составе 15558 фармацевтических понятий структурированных согласно созданной онтологии (рис.2).

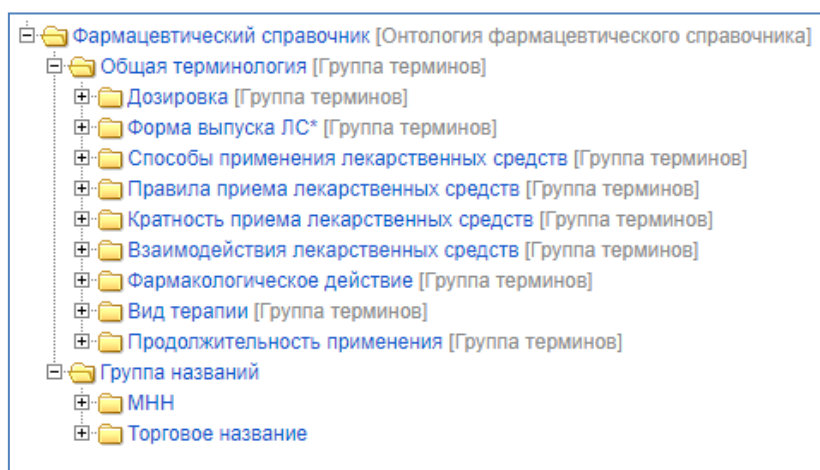


Рис. 2. Фрагмент БД «Фармацевтический справочник»

В разделе БД «Общая терминология» присутствует 1195 понятий для описания дозировки, форм выпуска, способов применения, правил приема, фармакологического действия и других фармацевтических терминов (рис. 3).

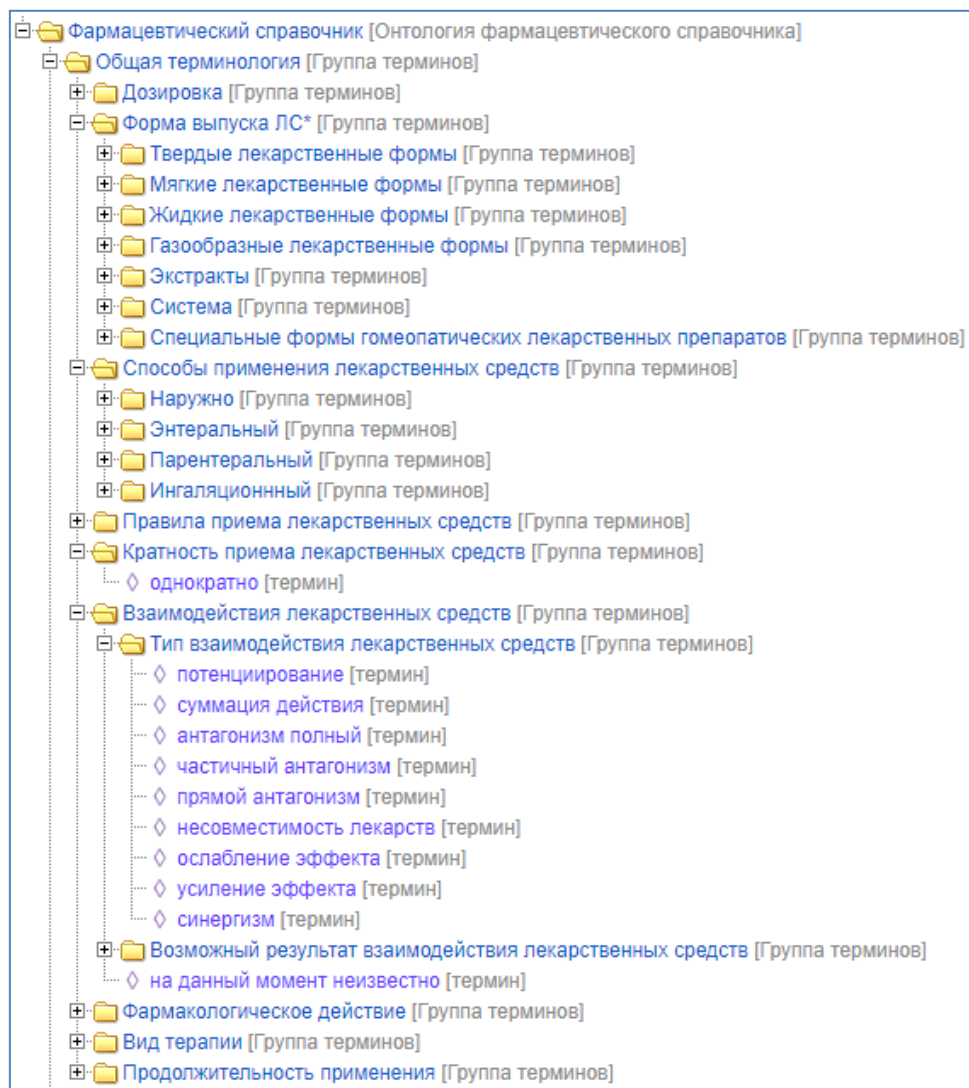


Рис. 3. Наполнение раздела «Общая терминология», фрагмент

Группа «Фармгруппа» включает названия фармакологических групп и подгрупп, принятых в фармацевтической отрасли и используемых в практической деятельности и описываемых в лекарственных справочниках. Данный раздел имеет в своем составе 571 понятие.

Группа «МНН» содержит непатентованные международные наименования (МНН), которое, по сути, является именем действующего вещества в общей фармацевтической международной практике, которое является его уникальным названием для всех специалистов. Данная группа содержит 4064 понятия и отражает современный перечень МНН.

Группа «Торговое название» является самым большим разделом данного ресурса и содержит 9725 понятий. В раздел были внесены торговые названия лекарственных средств, только разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Для формирования ресурса использовались ресурсы: <https://www.vidal.ru/> и <https://www.rlsnet.ru/>.

**Заключение.** Созданный информационный ресурс, "Фармацевтический Справочник", содержащий свыше 15 000 профессиональных фармацевтических терминов, включающих в себя такие категории, как названия медикаментов, фармацевтические группы, международные непатентованные наименования и разнообразные аспекты общей фармацевтической терминологии, имеет потенциал для решения проблемы работы с неструктурированными или слабоструктурированными данными и ускорения оптимизации современных моделей и систем, применяемых в области фар-

мацевтики и медицины. Данное решение может быть использовано разработчиками экспертных систем, специалистами в сфере фармацевтики и академическими преподавателями в области медицинского образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurakova NG, Tsvetkova LA, Cherchenko OV. Artificial intelligence technologies in medicine and healthcare: Russia's position on the global patent and publication landscape // *Vrach i informacionnye tekhnologii*. 2020;2:81-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.37690/1811-0193-2020-2-81-100>
2. Center2M. *Iskusstvennyj intellekt v medicine i zdavoohranenii*. <https://center2m.ru/ai-medicine#:~:text=%D0%92%D0%BD%D0%B5%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B9%20%D0%B8%D1%81%D0%BA%D1%83%D1%81%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B0%20%D0%B2,%D0%B2%20%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BC%20%D0%B8%20%D1%81%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D1%82%D1%8C%20%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%85%D0%BE%D0%B4%D1%8B>. (дата обращения: 26.06.2023) (In Russ.)
3. VC.ru. *Kakuyu rol' II igraet v farmaceutike*. <https://vc.ru/tech/524255-kakuyu-rol-ii-igraet-v-farmaceutike> (дата обращения: 26.06.2023) (In Russ.)
4. GxpNews.ru. *Искусственный интеллект вместо подопытных мышей*. <https://gxpnews.net/2021/06/iskusstvennyj-intellekt-vmesto-podopytnyh-myshej/> (дата обращения 27.06.2023)
5. Goldina TA, Burmistrov VA, Efimenko IV, Khoroshevskiy VF. Artificial Intelligence in Healthcare: Real World Data and Patient Voice — Are We Ready for New Realities? *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;43(2):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/medtech20214302122>
6. Gribova V., Moskalenko P., Timchenko V., Shalfeyeva E. Intelligent Services Development Technology Using the IACPaaS Cloud Platform // *Communications in Computer and Information Science*. 2022. Vol 1625. Pp. 19-38. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-15882-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-15882-7_2).
7. Gribova V.V., Moskalenko Ph.M., Timchenko V.A., Shalfeyeva E.A. The IACPaaS Platform for Developing Systems Based on Ontologies: a Decade of Use // *Artificial intelligence and decision making*. 2022. № 4. Pp. 55-65. (in Russ.). DOI: 10.14357/20718594220406
8. Gavrilova TA, Strakhovich EV. Visual analytical thinking and mind maps for ontology engineering [In Russ.]. *Ontology of designing*. 2020; 10(1): 87-99. DOI: 10.18287/2223-9537-2020-10-1-87-99
9. Gribova V.V., Kleshchev A.S., Moskalenko F.M., Timchenko V.A. A Two-level Model of Information Units with Complex Structure that Correspond to the Questioning Metaphor // *Automatic Documentation and Mathematical Linguistics*. 2015. Vol. 49. № 5. Pp. 172–181.
10. Gribova V. V., Kleshchev A. S., Moskalenko F. M., Timchenko V. A. A Model for Generation of Directed Graphs of Information by the Directed Graph of Metainformation for a Two\_Level Model of Information Units with a Complex Structure // *Automatic Documentation and Mathematical Linguistics*. 2015. Vol. 49, No. 6. С. 221-231. ISSN 0005-1055.
11. Gribova V.V., et al. Software shell for creating intelligent systems in practical and educational medicine // *Informatika i sistemy upravleniya*. 2017. No. 4(54). P. 114-124. (in Russ.)
12. Database "Base of medical terminology and observations" / Av.St. 2019621179 Copyright holder - IACP FEB RAS / Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun D.B., Moskalenko F.M., Shalfeyeva E.A. No. 2019620020; dec. 01/09/2019; publ. 07/04/2019. // Official Bulletin "Computer Programs. Database. Topologies of integrated circuits. Moscow: FIPS 2019. Bull. No. 7 (pub. on 07/04/2019). ISSN 2313-7487. <http://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/PrEVM/2019/07/20/INDEX.HTM> (in Russ.)

Окунь Д.Б.: [okdm@dvo.ru](mailto:okdm@dvo.ru)

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

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

## ПОВЕДЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ И IL-8 ПРИ ХОЛОД-ИНДУЦИРОВАННОМ СТРЕССЕ НА МОДЕЛИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Представлен подход к изучению цитологического и цитохимического анализа мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на бронхопровокацию холодным воздухом.

**Ключевые слова:** диагностика, бронхиальная астма, холодная гиперреактивность дыхательных путей, воспаление, статистические методы исследования.

A.B. Pirogov, A.G. Prikhodko

## BEHAVIOR OF BRONCHIAL EPITHELIUM AND IL-8 UNDER COLD-INDUCED STRESS IN A MODEL OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

An approach to the study of cytological and cytochemical analysis of sputum in patients with bronchial asthma with different types of airway response to bronchoprovocation with cold air is presented.

**Key words:** diagnosis, bronchial asthma, cold hyperresponsiveness of the airways, inflammation, statistical research methods

Эпителиальные клетки дыхательных путей (ДП), относящиеся, наряду с макрофагами, к основным продуцентам провоспалительного цитокина IL-8, в настоящее время рассматриваются как составная часть системы врожденного иммунитета, инициация которого связана с транскрипционным ядерным фактором NF- $\kappa$ B, играющим критическую роль в развитии хронического воспаления ДП, в частности, бронхиальной астмы (БА), контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточной пролиферации, регулирующим экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов [1, 2]. Стимуляция продукции IL-8 иммунокомпетентными клетками и респираторным эпителием ассоциируется с индукцией NF- $\kappa$ B и активацией клеток, участвующих в синтезе цитокина [2, 3]. Взаимосвязь между функциональной активностью IL-8 и эпителия бронхов у больных БА с реакцией ДП на воздействие низких температур атмосферного воздуха не установлена.

**Цель работы.** Охарактеризовать количественные изменения бронхиального эпителия и содержания IL-8 в ДП больных БА на бронхопровокацию холодным воздухом.

**Материал и методы.** В наблюдательном исследовании участвовали пациенты обоего пола (n=129) с диагнозом неаллергической БА среднетяжелой и легкой формы, получавшие стандартную базисную противовоспалительную терапию в соответствии со стадией заболевания. Критерий отбора: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при базовой спирометрии >75% должной величины, отсутствие противопоказаний для проведения функциональных тестов, подписанное информированное согласие. Дизайн работы представлен на рисунке 1.

Для спирометрии использовали аппарат Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой основных параметров ОФВ<sub>1</sub>ЖЕЛ%, ОФВ<sub>1</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, в % к должной величине. Сбор индуцированной мокроты осуществлялся по стандартной методике. Цитологические мазки мокроты окрашивали по Романовскому-Гимзе и изучали в световом микроскопе, подсчитанное количество структурно целостных (с неповрежденной структурой цитоплазмы и ядра) эпителиальных клеток выражали в процентах. Концентрацию IL-8 в мокроте (в пг/мл) определяли методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel

(BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

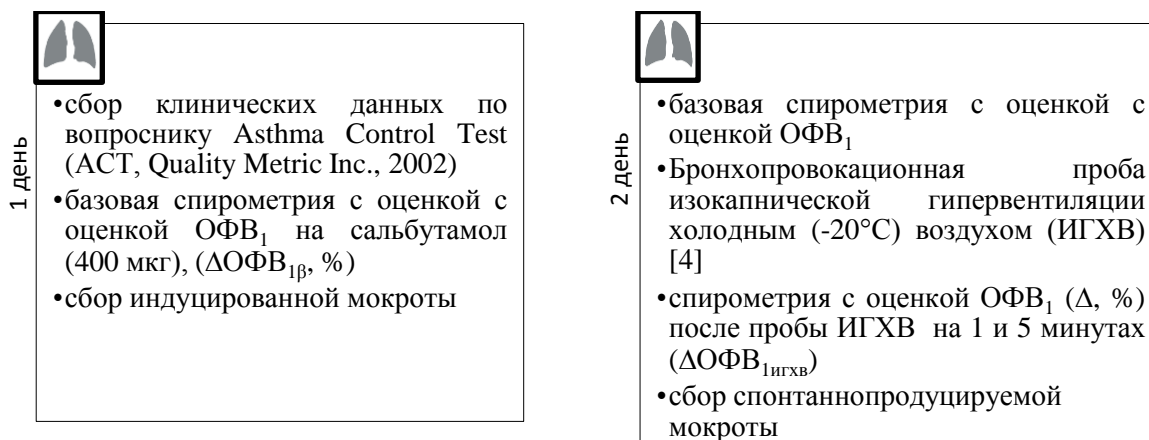


Рис. 1. Дизайн исследования

Статистический анализ проводился с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [5] на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличных от нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ( $M \pm m$ ), а также медианой и квартилями ( $Me[Q1; Q3]$ ). Для всех величин уровень значимости ( $p$ ) менее 0,05.

**Результаты.** По результатам пробы ИГХВ пациенты были распределены в две группы. В 1 группу ( $n=54$ ) вошли больные с положительной реакцией ДП ( $\Delta ОФВ_1 < -10\%$ ) на холодную бронхопровокацию, во 2 группу ( $n=75$ ) – лица с отсутствием ( $\Delta ОФВ_1 > -10\%$ ) данной реакции:  $-18,9 \pm 1,2$  и  $-3,3 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,0001$ ), соответственно. В обеих группах регистрировался низкий контроль над болезнью по данным АСТ –  $16,6 \pm 0,6$ , и  $18,8 \pm 0,4$  баллов ( $p = 0,008$ ), соответственно. Базовые значения показателей вентиляционной функции легких составили:  $ОФВ_1$  –  $92,8 \pm 1,7$  и  $95,1 \pm 1,7\%$  долж. ( $p > 0,05$ ),  $СОС_{25-75}$  –  $65,7 \pm 2,8$  и  $70,5 \pm 2,4\%$ , ( $p > 0,05$ ),  $ОФВ_1/\text{ЖЕЛ}$   $71,7 \pm 0,9$ , и  $74,1 \pm 0,7\%$  ( $p = 0,017$ ) в 1 и 2 группах соответственно.

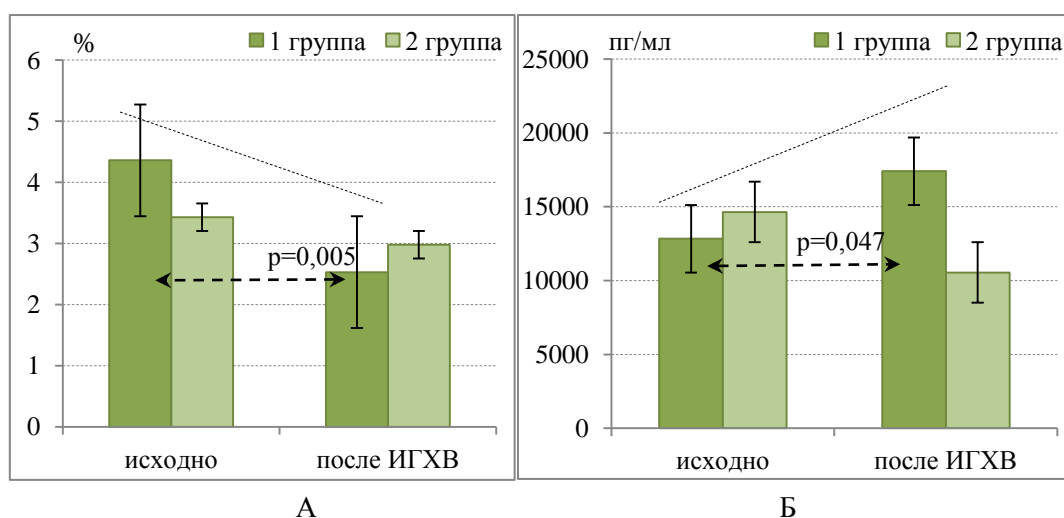


Рис. 2. Среднее значение количества эпителиальных клеток (А) и содержания IL-8 (Б) в мокроте исходно и после бронхопровокации холодным воздухом

Исходное количество эпителиальных клеток нормального строения в дыхательных путях больных не имело статистически значимых межгрупповых различий. После острого холодового воздействия количество неповреждённых эпителиоцитов в 1 группе снижалось ( $p=0,005$ ), во 2 группе статистически достоверно не изменялось ( $p>0,05$ ).

Если в группе больных с отрицательной реакцией концентрация IL-8 в мокроте после пробы ИГХВ снижалась на 27% по отношению к исходному значению параметра, то в группе с холодовой гиперреактивностью бронхов (ХГДП) регистрировался прирост средней величины показателя более чем на 40%.

Таким образом, деструкция бронхиального эпителия с полным распадом цитоплазмы и ядра клеток, вызвавшая уменьшение содержания структурно целостных эпителиоцитов в ДП пациентов 1 группы при реакции на холодовой стимул, сопровождалась ростом концентрации IL-8 и повышением в процессе бронхоспазма функциональной активности цитокина.

Следовательно, помимо деструкции эпителиоцитов, обусловленной повреждением паренхиматозных клеток бронхов свободными радикалами при холод-индуцированном оксидативном стрессе, у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, в отличие от больных БА такого же неаллергического фенотипа, но без признаков ХГДП, наблюдалось усиление NF- $\kappa$ B-зависимого провоспалительного синергизма бронхиального эпителия и функциональной активности IL-8. Активация IL-8 как хемокина для нейтрофилов, составляющих немалую часть бронхиального инфильтрата при астме не-T2-эндотипа, способствовала разрушению эпителиального барьера и развитию эпителиальной дисфункции бронхов, а также формированию Th1 иммунного ответа на холод-индуцированный стресс у больных с ХГДП, что требует дальнейших исследований.

**Заключение.** Представленный статистический подход к изучению цитологического и цитохимического анализа мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на холод-индуцированный стресс позволяет расширить представления о механизмах формирования холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Латышева Е.Н., Колпаков Ф.А. Транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях // Сибирское медицинское обозрение. 2009. №14(3). С. 165-171.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммунотропных средств // Иммунология. 2020. №41(2). С. 107-113.
3. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека // Гены & Клетки. 2018. №XIII(1). С. 65-69.
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.

© 2023 г. **Н.С. Потемкина**, канд. биол. наук, **В.Н. Крутько**, д-р техн. наук  
Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

### **НАБОР ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ХНИЗ) И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОТЕРИ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ**

На основе метода компьютерной оптимизации разработан рацион, предназначенный для профилактики ХНИЗ и потери мышечной массы. Особенностью рациона является обязательное использование пророщенных зерен. Профилактика потери мышечной массы наилучшим образом достигается при совместном использовании правильно сбалансированного питания и регулярных физических упражнений.

**Ключевые слова:** компьютерная оптимизация, профилактическое питание, профилактика саркопении.

© 2023 **N.S. Potemkina, V.N. Krut'ko**

### **A SET OF FOOD PRODUCTS FOR THE PREVENTION OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES (NCD) AND PREVENT THE LOSS OF MUSCLE MASS**

Based on the computer optimization method, a diet designed to prevent NCDs and loss of muscle mass has been developed. A feature of the diet is the mandatory use of sprouted grains. Prevention of loss of muscle mass is best achieved with the combined use of a properly balanced diet and regular exercise.

**Key words:** computer optimization, preventive nutrition, drug addiction prevention

Научные исследования последних лет показывают, что практически все хронические заболевания, связанные со старением, сопровождаются хроническим системным воспалением [1]. Среди этих болезней – болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, острый латеральный склероз, рассеянный склероз, атеросклероз, ожирение, сердечнососудистые заболевания, возрастная дегенерация желтого пятна, диабет II типа, остеопороз, резистентность к инсулину, рак и некоторые другие заболевания. Важной особенностью хронического воспаления является то, что в организме наблюдается микровоспаление длительного течения, которое тесно связано с оксидативным стрессом и старением иммунной системы. Таким образом, хроническое воспаление может являться как источником, так и следствием (или и тем и другим одновременно) заболевания и с возрастом, особенно при нездоровом образе жизни, формируется порочный круг – воспаление – заболевание – воспаление, выход из которого обеспечивает профилактику и лечение заболевания. Кроме того, системное воспаление связано с мышечной слабостью и потерей мышечной массы, влияя тем самым на силу и выносливость [2].

Установлено, что диета «западного типа», содержащая большое количество животных белков и жиров способствует увеличению числа патогенных организмов в кишечнике, а еда с ограничениями по животному белку и насыщенным жирам, а также с большим количеством пищевых волокон и полифенолов, обладающих пребиотическими и антиоксидантными свойствами, благотворно влияет на состав микробиоты [3]. Одной из лучших диет, отвечающих этим требованиям, относят средиземноморскую диету (MD), а для предотвращения потери мышечной массы в пожилом возрасте рекомендуется употреблять повышенное количество белка (1.2-1.5 г/кг массы тела) [4]. Соблюдение этих рекомендаций, при адекватной калорийности и в сочетании с регулярными

физическими упражнениями позволяет снизить вес и одновременно предотвратить потерю и даже увеличить мышечную массу [5].

**Целью исследования** является разработка полноценного по составу недельного продуктового набора, состоящего из широко распространенных продуктов питания, с повышенным содержанием белка и с высоким содержанием пребиотиков.

Разработка выполнена с использованием компьютерной оптимизации на основании последних научных рекомендаций по профилактическому питанию, используя рекомендации МД.

Выбирая продукты питания, мы отталкивались от стандартного рациона, предложенного МЗ РФ [6]. Нутриентный состав предлагаемого рациона оптимизировался с помощью компьютерной системы «Питание для здоровья и долголетия» с использованием данных России и США о содержании нутриентов в продуктах питания и российских нормативов потребления [7].

Ниже приведен список продуктов разработанного набора. Его энергетическая ценность (ЭЦ) – 2700 ккал/сутки, что в среднем обеспечивает энергией человека весом в 60-65 кг при умеренной физической нагрузке.

**Список недельного рациона, масса указана в граммах.**

**Фрукты и ягоды свежие:** апельсины – 1000, яблоки – 1000, лимоны – 200.

**Овощи и грибы:** капуста белокочанная – 1000, капуста квашенная – 200, картофель – 1000, лук репчатый – 500, морковь красная – 700, редька – 100, свекла – 500, чеснок – 50, шампиньоны свежие – 1000.

**Зелень свежая:** лук – 50, петрушка – 50, сельдерей – 50, укроп – 50.

**Зелень сушеная:** петрушка – 50, базилик – 30, капуста морская – 70, орегано – 30.

**Масла:** масло оливковое – 70, масло подсолнечное нерафинированное – 140, масло сливочное (82% жирности) – 2100.

**Зерновые продукты:** крупа гречневая – 100, крупа овсяная – 100, крупа пшеничная – 100.

**Проростки:** ростки пшеницы – 100, гречка – 100, подсолнечник – 100, чечевица – 200.

**Бобовые:** горох – 100, фасоль – 100, ростки чечевицы – 300.

**Орехи:** миндаль сладкий сырой – 50, фундук сырой – 50.

**Молочные продукты:** кефир не жирный – 700, молоко 3.2% – 1000, сметана 20% – 100, творог не жирный – 200, сыр костромской – 100, сыр голландский – 100.

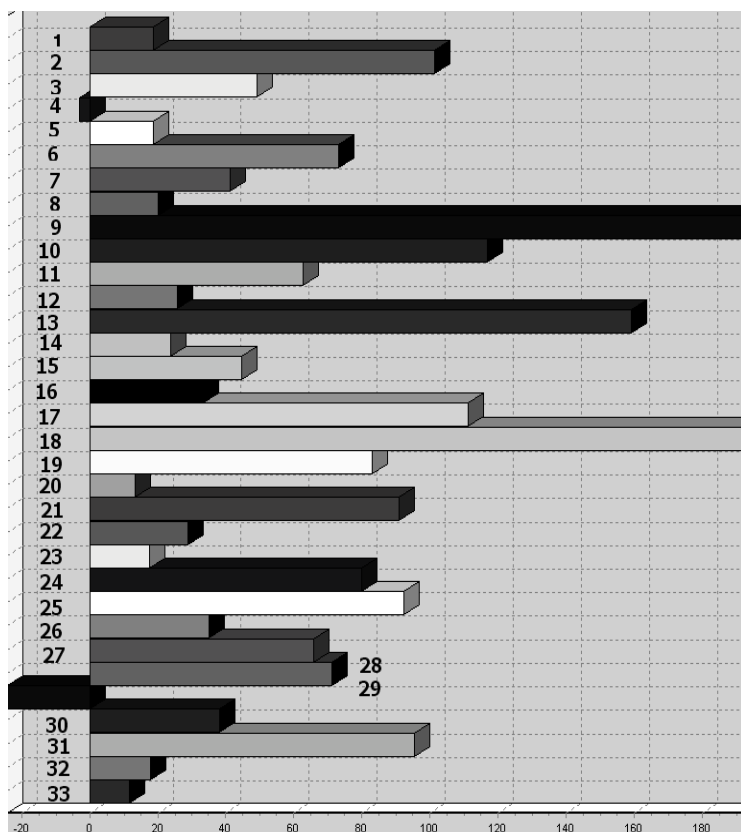
**Рыба и морепродукты:** печень трески – 250, скумбрия – 100, треска – 300.

**Мясо и яйца:** индейка – 350, яйца – 200 (4 – 6 штук).

**Другие продукты:** паста томатная – 100, какао порошок – 50, кофе в зернах – 50, мед натуральный – 100, сахар песок – 200, халва подсолнечная – 100, чай черный – 50.

Оценка рациона по нутриентному составу отражена на рисунке 1. Предложенный набор продуктов практически бездефицитен по всем входящим в нормативы РФ нутриентам, значительно превышает эти нормативы (не превышая максимально допустимые значения) по всем витаминам и минералам, а также по белку, что входило в нашу задачу, и богат пребиотиками (пищевые волокна). Учитывая тот факт, что потребности современного человека, как правило, выше нормативов в связи с психологической и интеллектуальной нагрузкой, неблагоприятной экологической обстановкой, наличием хронических заболеваний, а нормативы отражают минимальную потребность в пищевых веществах здорового человека, повышенное содержание витаминов и минералов в разработанном продуктивном наборе является несомненным его достоинством. Также необходимо отметить, что оценка рациона проводилась без учета потерь при тепловой обработке. Такой учет был бы невозможен, т.к. потери определяются видом обработки. Однако содержание практически всех нутриентов в рационе выше нормативного более чем на величину возможных потерь.





Белки - 1, бета-каротин - 2, валин - 3, витамин А - 4, витамин В12 - 5, витамин В6 - 6, витамин D - 7, витамин Е - 8, витамин С - 9, железо - 10, изолейцин - 11, йод - 12, калий - 13, кальций - 14, лейцин - 15, липиды - 16, магний - 17, марганец - 18, мононенасыщенные жирные кислоты - 19, насыщенные жирные кислоты - 20, натрий - 21, ниацин - 22, пантотеновая кислота - 23, пищевые волокна - 24, полиненасыщенные жирные кислоты - 25, рибофлавин - 26, селен - 27, тиамин - 28, углеводы - 29, фолацин - 30, фосфор - 31, хром - 32, цинк - 33.

Рис. 1. Нутриентный состав рациона (отклонение от норматива в %)

Предлагаемый набор продуктов может быть легко модифицирован без потери качества. Для этого можно варьировать продукты внутри пищевых групп. Однако некоторые особенности этого рациона необходимо сохранять: употреблять продукты переработки мяса только изредка (а лучше исключить), не увеличивать количество простых углеводов, следить за достаточным количеством употребления фруктов, ягод, овощей, бобовых, грибов, растительных масел, орехов, рыбы, молочных продуктов и зелени. Включать в рацион разнообразную зелень, как свежую, так и сушеную, разнообразные специи и обязательно проростки. Сбалансировать рацион без употребления всех перечисленных продуктов, особенно без проростков, практически невозможно.

Разработанный рацион, кроме запланировано повышенного содержания белка и полноценности по всем нутриентам, включенным в нормативы РФ, обладает рядом дополнительных полезных особенностей. А именно при увеличении белковой составляющей, из рациона полностью исключено обработанное и красное мясо без ухудшения аминокислотного состава и потери витамина В12, дефицит которого является значимым фактором развития многих ХНИЗ. Также, несмотря на полное отсутствие красного мяса, в нем не только повышено содержание здорового белка, но и содержание благоприятных для сохранения и роста мышечной массы незаменимых аминокислот – лейцина, изолейцина и валина.

Другой особенностью этого набора полное отсутствие глютена. В последние годы в научной литературе активно обсуждаются безглютеновые диеты, которые могут быть полезны не только большим целиакией, но и людям с повышенной чувствительностью к глютену, с синдромом раздраженного кишечника, а также с аллергией [8]. Как правило, утверждается, что безглютеновые диеты неполноценны по составу витаминов и минералов, что опровергается оценкой предложенного рациона.

В заключение подчеркнем, что предлагаемый рацион, благодаря своему продуктовому и нутриентному составу является профилактическим для большинства ХНИЗ, содержит повышенное

количества белка, необходимое для сохранения и предотвращения потери мышечной массы, а также способствует профилактике и устранению хронических воспалительных процессов.

Особенностью рациона является обязательное использование пророщенных зерен. Необходимо также отметить, что профилактика потери мышечной массы наиболее успешно достигается при совместном использовании правильно сбалансированного питания и регулярных физических упражнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments / L. Zuo, E.R. Prather, M. Stetskiy et.al. // *Int J Mol Sci.* 2019. 20(18): E4472. doi: 10.3390/ijms20184472.
2. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. Review / Andrea Ticinesi, Antonio Nouvenne et al. // *Nutrients.* 2019. 11(7):1633. doi: 10.3390/nu11071633.
3. Placido Illiano, Roberta Brambilla, Cinzia Parolini. The Mutual Interplay of Gut Microbiota, Diet and Human Disease // *FEBS J.* 2020. 287(5):833-855. doi: 10.1111/febs.15217.
4. Benoit Smeuninx, Carolyn A. Greig, Leigh Breen. Amount, Source and Pattern of Dietary Protein Intake Across the Adult Lifespan: A Cross-Sectional Study // *Front Nutr.* 2020. 7: 25. doi:10.3389/fnut.2020.00025
5. Oxidative Stress, Inflammatory Cytokines and Body Composition of Master Athletes: The Interplay / Samuel Silva Aguiar, Caio Victor Sousa et al. // *Exp Gerontol.* 2020; 130:110806. doi: 10.1016/j.exger.2019.110806.
6. Приказ Минздрава РФ от 19 августа 2016 г. N 614 «Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания». [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_204200/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_204200/)
7. Потемкина Н.С. Проблема здорового питания и возможности ее решения с помощью современных компьютерных технологий // *Вестник восстановительной медицины.* 2008. №5. С. 63-67.
8. Walburga Dieterich, Yurdagül Zopf Gluten and FODMAPS-Sense of a Restriction/When Is Restriction Necessary? // *Nutrients.* 2019. 11(8):1957. doi: 10.3390/nu11081957

© 2023 г. **А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук, **А.В. Суругина**, **В.В. Назаров**,  
**А.С. Федотова**, **А.Н. Тужилкин**

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород,  
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород;  
Нижегородский государственный агротехнологический университет, Нижний Новгород*

#### ИССЛЕДОВАНИЕ КРИСТАЛЛОГЕННЫХ СВОЙСТВ СЛЮНЫ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Целью исследования послужило сравнение кристаллогенных свойств слюны лиц пожилого и среднего возраста. Выявлено, что показатели кристаллизации и индекса структурности у пожилых людей заметно снижены. Это свидетельствует о наличии глубоких возрастных изменениях физико-химических свойств биосубстратов.

**Ключевые слова:** пожилые люди, кристаллоскопия, слюна, кристаллиземость, индекс структурности, возрастные изменения.

**A.K. Martusevich, A.V. Surovegina; V.V. Nazarov; A.S. Fedotova; A.N. Tuzhilkin**  
**INVESTIGATION OF CRYSTALLOGENIC PROPERTIES OF SALIVA**  
**OF ELDERLY PEOPLE**

The aim of the study was to compare the crystallogenic properties of saliva of elderly and middle-aged people. It was revealed that the indicators of crystallization and the index of structurality in the elderly are noticeably reduced. This indicates the presence of profound age-related changes in the physico-chemical properties of biosubstrates.

**Key words:** elderly, crystalloscopy, saliva, crystallizability, structural index, age-related changes.

Вопросами комплексного подхода к формированию здорового поколения, увеличения качества и продолжительности жизни ученые различных стран мира занимаются довольно давно [1, 2, 3]. С точки зрения классического для физиологии и медицины многоуровневого интегрального подхода, здоровье рассматривается как производная функция адаптационных возможностей организма [4], реализующихся на различных уровнях организации (от клеточного до организменного) и управления (психологический, психофизиологический уровень, местные и глобальные нейрогуморальные механизмы) организма [5]. Таким образом, комплексный анализ показателей, относящихся к адаптационным возможностям на различных уровнях организации и управления организмом, необходим для определения информативных индикаторов системы дистанционного мониторинга состояния здоровья, а также адекватного подбора и оценки результата оздоровительных мероприятий. С учетом вышеперечисленного целью настоящего исследования служило сравнение кристаллогенных свойств слюны лиц пожилого и среднего возраста.

**Материал и методы исследования**

В исследование было включено 78 испытуемых – лица пожилого возраста старше 60 лет. Критериями исключения для участников исследования стали острые и тяжелые хронические заболевания.

Образцы смешанной слюны забирали путем сплевывания в чистые сухие пробирки после двухкратного промывания полости рта дистиллированной водой. Собственную кристаллизацию смешанной слюны изучали с помощью метода классической кристаллоскопии [6]. Определяли индекс структурности (ИС) и кристаллизуемость (Кр). Параметры выражали по 5-балльной шкале. В настоящем исследовании проводили сравнение результатов в популяции пожилых лиц с полученными в ходе предшествующего исследования данными в средней возрастной группе.

Полученные результаты заносили в электронную таблицу и анализировали с помощью программного пакета Statistica 12 (StatSoftInk, США). За критический уровень значимости принимали  $p=0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

По всем основным визуаметрическим показателям в фациях слюны имеют место сдвиги по отношению к испытуемым среднего возраста.

Так, по кристаллизуемости, являющейся количественной характеристикой результата дегидратационной структуризации биосреды и демонстрирующей ее активность, показана отчетливая тенденция к снижению (в 1,27 раза;  $p<0,05$ ) по сравнению с взрослыми людьми среднего возраста (рис. 1). Это может быть обусловлено нахождением в слюне взрослых людей пожилого возраста недоокисленных продуктов-субстратов эндогенной интоксикации, образующихся, в том числе, в результате протекания свободнорадикальных процессов [7]. Присутствие в биологической жидкости подобных соединений, способных выступать в качестве выраженных ингибиторов кристаллизации, и обеспечивает условия для подавления формирования органо-минеральных агрегатов [8], описываемых при визуальной оценке как кристаллические элементы [9].

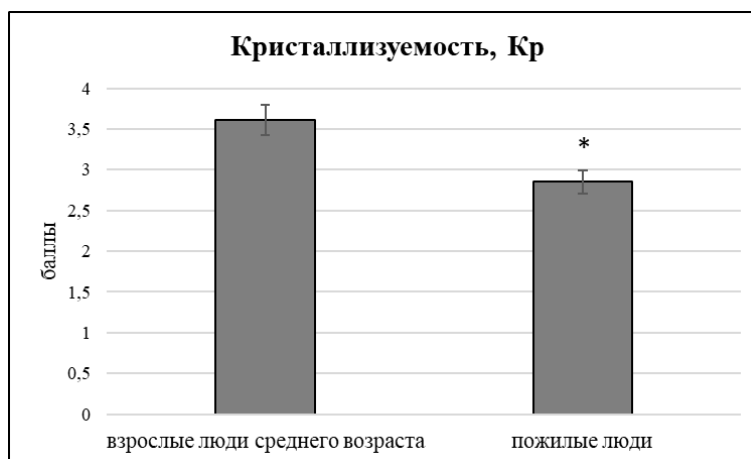


Рис. 1. Уровень кристаллизуемости в фациях слюны взрослых людей среднего возраста и пожилых людей (\* – статистическая значимость различий  $p < 0,05$ )

Высказанную гипотезу подтверждает и динамика визуаметрического критерия, характеризующего качественную сторону кристаллогенеза, - индекса структурности, который позволяет учесть сложность структуропостроения элементов дегидратированного образца слюны (рис. 2).

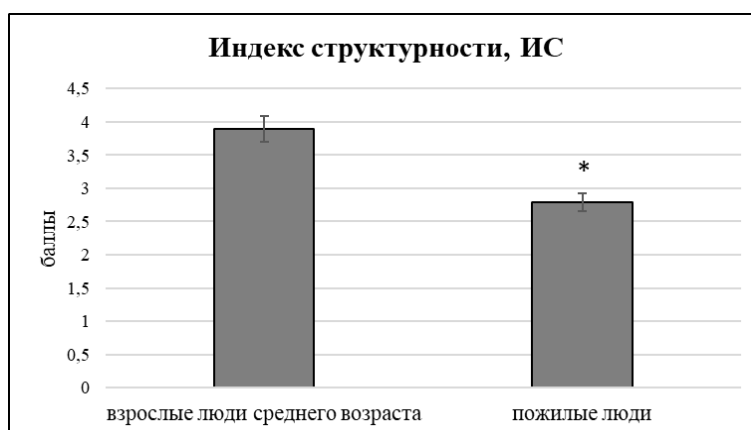


Рис. 2. Индекс структурности в фациях слюны у взрослых людей среднего возраста и пожилых людей (\* – статистическая значимость различий  $p < 0,05$ )

Этот показатель у пожилых людей также обнаруживается на более низких значениях, по сравнению со взрослыми людьми среднего возраста (в 1,39 раза;  $p < 0,05$ ). Данные изменения указывают на то, что метаболические перестройки, возникающие в ходе возрастных изменений, приводят не только к количественному снижению кристаллогенной активности биологической жидкости, так и к упрощению ее формируемых структур. Это свидетельствует о достаточно глубоких сдвигах физико-химических свойств биосубстрата [7, 8].

**Заключение.** На основании проведенного комплексного анализа слюны пожилых людей с помощью методов кристаллоскопии было выявлено снижение таких показателей, как кристаллизуемость и индекс структурности, относительно аналогичных показателей у лиц средней возрастной группы. Полученные результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что возрастная трансформация организма сопровождается глубокими изменениями физико-химических свойств биосубстратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Оганова Р.Г., Вялкова А.И. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний (основные термины и понятия). М., 2000. 18 с.

- Phyo A.Z.Z., Freak-Poli R., Craig H., Gasevic D., Stocks N.P., Gonzalez-Chica D.A., Ryan J. Quality of life and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. 2020. 20(1). P. 1-20.
- Петленко В.П. Основы валеологии. Кн. 2, 1998. 360 с.
- Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. М.: «Слово», 2008. 220 с.
- Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method for evaluating its physicochemical characteristics // Bull. Exp. Biol. Med. 2007. 143(3). P. 385-8. doi: 10.1007/s10517-007-0118-7.
- Шабалин В.Н., Разумова С.Н., Уварова Д.С. Возрастная динамика содержания химических элементов в ротовой жидкости // Российский стоматологический журнал. 2014. №2. С. 41-43.
- Иорданишвили А.К. Ротовая жидкость у взрослых: возрастные особенности физико-химических свойств и микрокристаллизация // Успехи геронтологии. 2019. 32(3). С. 477-482.
- Kovalenko V.V., Tkachenko I.M., Nazarenko Z.Y., Brailko N.M., Romanova J.G., Sheshukova O.V., Vodoriz Y.V. The study of oral fluid dynamic parameters on the background of pathological and physiological dental abrasion // WiadLek. 2019. 72(7). P. 1315-1319.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб, 2002. 320 с.

*E-mail: cryst-mart@yandex.ru)*

© 2023 г. **В.В. Назаров, А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук, **А.В. Суroveгина, Л.Р. Дилеянн**, канд. мед. наук

*Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Нижегородский государственный агротехнологический университет, Нижний Новгород*

### **СВЧ-ДИЭЛЕКТРОМЕТРИЯ И ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ОЖОГОВОЙ РАНЫ**

Целью работы служила разработка и апробация комбинированного метода оценки структурно-функциональных особенностей ожоговой раны и околораневой зоны, включавшей СВЧ-диэлектрometriю и доплерометрию. Выявлено, что сочетанное применение рассматриваемых методов позволяет полноценно охарактеризовать структурно-функциональные особенности анализируемой ткани и их динамику. Это отчетливо проявляется на примере экспериментальной ожоговой раны.

**Ключевые слова:** рана, диэлектрические свойства, микроциркуляция, ближнепольное СВЧ-зондирование, лазерная доплеровская флоуметрия

**V.V. Nazarov, A.K. Martusevich, A.V. Surovegina, L.R. Dilenyan**

### **MICROWAVE DIELECTROMETRY AND LASER DOPPLER FLOWMETRY IN ASSESSING THE CONDITION OF A BURN WOUND**

The aim of the work was to develop and test a combined method for assessing the structural and functional features of a burn wound and the near-wound zone, which included microwave dielectrometry and Dopplerometry. It is revealed that the combined application of the considered methods allows us to fully characterize the structural and functional

features of the analyzed tissue and their dynamics. This is clearly shown by the example of an experimental burn wound.

**Key words:** wound, dielectric properties, microcirculation, near-field microwave sensing, laser Doppler flowmetry.

Представляет интерес раскрытие возможностей современных неинвазивных технологий оценки структурно-функциональных особенностей тканей [1, 2]. В то же время такие высокоинформативные методы, как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, применимы не для всех тканей и имеют целый ряд физических и биомедицинских ограничений (например, невозможность проведения исследования через раневые покрытия или при обилии экссудата, в условиях продолжающегося умеренного кровотечения) [1-3].

На этом основании представляется перспективным изучение диагностического потенциала инновационных неинвазивных универсальных технологий. К ним, в частности, могут быть отнесены ближнепольное резонансное СВЧ-зондирование биологических тканей [2-6] и лазерная доплеровская флоуметрия [7, 8].

**Цель работы** – разработка и апробация комбинированного метода оценки структурно-функциональных особенностей ожоговой раны и околораневой зоны, включавшей СВЧ-диэлектрometriю и доплерометрию.

#### **Материал и методы исследования**

Эксперимент проведен на 30 белых крысах-самцах линии Wistar (возраст – 2,5-3 мес., вес – 200-250 г.). Исследование выполнено на 20 крысах, которым моделировали контактную термическую травму, и 10 здоровых животных. Моделирование травмы производили с использованием устройства собственной конструкции по ранее описанному нами методу [3].

Оценку состояния раны выполняли через 24 и 72 часа после нанесения травмы. Использовали по 3 точки на поверхности раны и околораневой зоны. По каждой из этих групп точек производили усреднение.

Изучение диэлектрических свойств тканей осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса для ближнепольного резонансного СВЧ-зондирования. Основными оцениваемыми показателями при этом служили электрическая проницаемость и проводимость биообъекта.

Исследование состояния микроциркуляции в тканях раны и околораневой зоны осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием аппарата «ЛАКК-02» (ООО «ЛАЗМА», Москва) [7]. Мониторинг интенсивности кровотока по микрососудам выполняли по показателю микроциркуляции, а его регуляторное обеспечение – по амплитуде внешних и внутренних факторов на основании амплитудно-частотного анализа [7]. Все частотные диапазоны были скорректированы для тканей крыс.

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Установлено, что диэлектрические свойства раны и ожоговой зоны существенно изменяются в динамике раневого процесса, значительно отличаются от соответствующего участка кожи здоровых животных (рис. 1).

По основному оценочному параметру – диэлектрической проницаемости – выявлена отчетливая динамика. Так, в тканях раны наибольшее отклонение от контрольного уровня характерного для здоровых животных, обнаружено через 24 часа после нанесения ожога (-66,7%;  $p < 0,01$ ). В дальнейшем показатели возрастают в 1,78 раза ( $p < 0,05$ ), однако не достигают физиологических

значений (-40,6%;  $p < 0,05$ ). Подобные изменения связаны с резким изменением степени гидратации тканей раны.

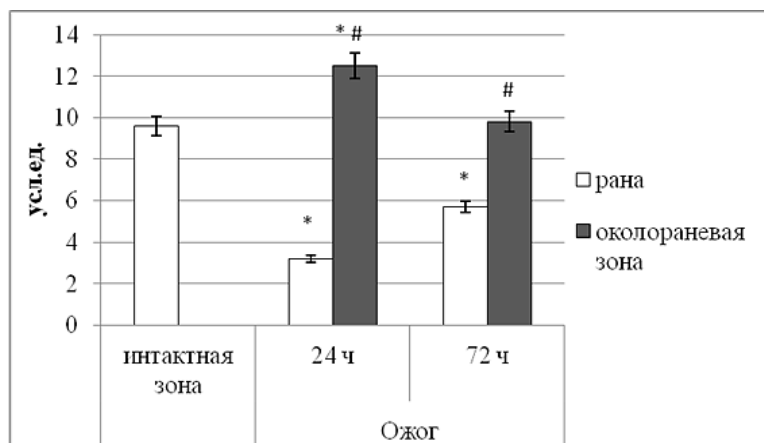


Рис. 1. Уровень диэлектрической проницаемости раны и околораневой зоны в динамике экспериментального ожога («\*» - различия со значением, характерным для интактной зоны, статистически значимы,  $p < 0,05$ ; «#» - различия со значением, характерным для раны, статистически значимы,  $p < 0,05$ )

В околораневой зоне наблюдали иные сдвиги (рис. 1). Через 24 часа после нанесения травмы диэлектрическая проницаемость была зафиксирована на более высоком уровне по сравнению с кожей интактных животных (+30,2%;  $p < 0,05$ ), снижаясь практически до физиологического уровня к завершению третьих суток эксперимента. По нашему мнению, это обусловлено реактивной компенсаторной гиперемией данной зоны.

Аналогичные изменения регистрировали при лазерной доплерометрии тканей раны и околораневой зоны (рис. 2). Так, через сутки после нанесения ожога в поверхностных слоях имело место значительное угнетение интенсивности кровотока по микрососудам, о чем свидетельствовало снижение показателя микроциркуляции в 2,63 раза ( $p < 0,01$ ). Эта тенденция обусловлена формирующимся в рассматриваемый период вазоспазмом [7]. На третьи сутки после ожога активность микроциркуляции умеренно возрастает (в 1,33 раза относительно первых суток;  $p < 0,05$ ), однако составляет лишь 50,8% от интактного уровня ( $p < 0,01$ ).

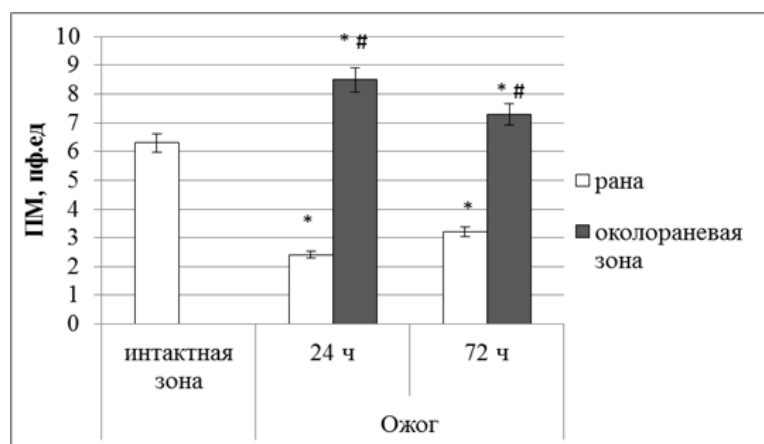


Рис. 2. Показатель микроциркуляции (в перфузионных единицах) в тканях раны и околораневой зоны в динамике экспериментального ожога («\*» - различия со значением, характерным для интактной зоны, статистически значимы,  $p < 0,05$ ; «#» - различия со значением, характерным для раны, статистически значимы,  $p < 0,05$ )

В околораневой зоне фиксировали компенсаторную реакцию микроциркуляторного русла, проявляющуюся в увеличении ПМ (показателя микроциркуляции) по завершении первых суток послеожогового периода (+34,9%  $p < 0,05$ ). В то же время ко второй точке наблюдения данный эффект почти нивелируется, но остается значимым (+15,9%;  $p < 0,05$ ).

Проведенный корреляционный анализ двух вышеуказанных показателей (диэлектрическая проницаемость и показатель микроциркуляции) позволил установить их статистически значимое сопряжение на уровне положительных связи средней силы ( $r = +0,738$ ;  $p < 0,05$ ). Наличие данной корреляции обуславливались регистрацией жидкостной ее составляющей тканей, однако физическая сущность и диагностическая информативность ближнеполюсного СВЧ-зондирования и ЛДФ дифференцирует результат их измерений. В частности, СВЧ-диэлектрометрия в большей степени свидетельствует о структуре ткани (сохранности и динамике состояния морфологического субстрата) [3]. Напротив, ЛДФ преимущественно характеризует функциональное состояние биообъекта [7].

**Заключение.** Проведенные исследования позволяют заключить, что в ранний послеожоговый период (1-е сутки) в тканях раны наблюдается резкое согласованное снижение интенсивности микроциркуляции и диэлектрической проницаемости, постепенно и частично восстанавливаемое к завершению 3 суток после нанесения ожога. В околораневой зоне регистрируется компенсаторная активация кровотока, приводящая к увеличению степени гидратации тканей, что проявляется повышением обоих указанных показателей. Кроме того, показано, что при термической травме формируется регуляторный дисбаланс факторов, обеспечивающих капиллярный кровоток в зоне ожога и окружающих ее тканях, носящий компенсаторный характер и, в отсутствие адекватной коррекции, способствующий угнетению процессов регенерации.

Таким образом, сочетанное применение рассматриваемых методов позволяет полноценно охарактеризовать структурно-функциональные особенности анализируемой ткани и их динамику. Это отчетливо проявляется на примере экспериментальной ожоговой раны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Паршикова С.А., Паршиков В.В. Неинвазивные методы мониторинга раневого процесса (обзор литературы). Перспективы их применения в челюстно-лицевой хирургии у детей // Современные проблемы науки и образования. 2012. №2. С. 64-64.
2. Богомолова Е.Б., Мартусевич А.К., Клеменова И.А. с соавт. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов // Медицина. 2017. Т. 5, №3. С. 58-75.
3. Мартусевич А.К., Янин Д.В., Богомолова Е.Б. с соавт. Возможности и перспективы применения СВЧ-томографии в оценке состояния кожи // Биомедицинская радиоэлектроника. 2017. Т. 12. С. 3-12.
4. Li S., Renick P., Senkowsky J., Nair A., Tang L. (). Diagnostics for wound infections // Advances in wound care. 2021. 10(6). P. 317-327.
5. Колесов С.Н., Воловик М.Г. Современная методология тепловизионных исследований и тепловизионная диагностическая аппаратура // Оптический журнал. 2013. Т. 80, №6. С. 59-67.
6. Турчин И.В. Методы оптической биомедицинской визуализации: от субклеточных структур до тканей и органов // Успехи физических наук. 2016. Т. 186, №5. С. 550-567.
7. Martusevich A.K., Krasnova S.Y., Galka A.G., Peretyagin P.V., Yanin D.V., Kostrov A.V. Estimation of the microcirculatory response to the effect of cold helium plasma // Biophysics. 2019. №64. P. 610-613.
8. Liu J., Xu L., Hu D., Qu Y., Wang G., Wang H. Advances in the research of laser Doppler perfusion imaging in burn wounds // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2014. 30(2). P. 175-178.

*E-mail: cryst-mart@yandex.ru*



© 2023 г. **А.В. Суровегина, А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук, **В.В. Назаров, А.С. Федотова**  
*Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород,*  
*Нижегородский государственный агротехнологический университет, Нижний Новгород*

### **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КРОВИ КРЫС НА ДЕЙСТВИЕ ГЕЛИЕВОЙ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ<sup>7</sup>**

Цель исследования - изучение действия холодной гелиевой плазмы на параметры окислительного метаболизма плазмы крови крыс. Установлено, что холодная гелиевая плазма направленно трансформирует окислительный метаболизм плазмы крови, выступая в качестве агента с умеренными антиоксидантными свойствами. При этом антиоксидантный эффект реализуется в том числе за счет активации супероксиддисмутазы.

**Ключевые слова:** гелий, холодная плазма, плазма крови, окислительный метаболизм, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза

### **A.V. Surovegina, A.K. Martusevich, V.V. Nazarov, A.S. Fedotova** **METABOLIC RESPONSE OF RAT BLOOD TO THE ACTION OF HELIUM COLD PLASMA**

The aim of the study was to study the effect of cold helium plasma on the parameters of oxidative metabolism of rat blood plasma. It has been established that cold helium plasma directionally transforms the oxidative metabolism of blood plasma, acting as an agent with moderate antioxidant properties. At the same time, the antioxidant effect is realized, among other things, due to the activation of superoxide dismutase.

**Key words:** helium, cold plasma, blood plasma, oxidative metabolism, malondialdehyde, superoxide dismutase

Представленные в литературе сведения о целесообразности применения холодной плазмы носят преимущественно эмпирический и феноменологический характер, не раскрывая механизмов ее влияния на организм человека и животных, а также бактериальные клетки [1-7].

В наших предшествующих работах было показано, что в условиях *in vitro* гелиевая холодная плазма модифицирует свободнорадикальные процессы плазмы крови человека [8, 9]. Установлено, что изучаемый агент для образцов биосреды служит антиоксидантным фактором. Следовательно, представляется необходимым оценить влияние холодной плазмы на указанные параметры крови *in vivo*. В связи с этим, целью исследования явилось изучение действия холодной гелиевой плазмы на параметры окислительного метаболизма плазмы крови крыс.

#### **Материал и методы исследования**

Эксперимент выполнен на 20 половозрелых крысах-самцах линии Вистар (масса тела – 200-250 г.), разделенных на 2 группы. Первая (контрольная) группа животных (n=10) была интактной, с ними не проводили никаких манипуляций, кроме однократного получения образцов крови. Животным второй (основной) группы (n=10) проводили курс, включавший 10 ежедневных процедур обработки предварительно эпилированного участка кожи спины (площадь – 10% поверхности тела) потоком гелиевой холодной плазмы. Продолжительность каждой процедуры составляла 1 мин.

Получение холодной плазмы производили с помощью специальной установки, использующей принцип СВЧ-индуцированной ионизации газового потока и разработанной в Институте при-

---

<sup>7</sup> Исследование поддержано Российским научным фондом (грант №22-25-00652).

кладной физики РАН (г. Нижний Новгород). Прибор генерирует низкотемпературную холодную плазму атмосферного давления в среде инертного газа с температурой 30-45 градусов Цельсия.

В плазме крови крыс обеих групп методом Fe-индуцированной биохемилюминесценции определяли максимальную фотовспышку хемилюминесценции ( $I_{max}$ ), рассматриваемую в качестве критерия интенсивности перекисного окисления липидов, и параметр, обратный светосумме хемилюминесценции ( $1/S$ ) и зависящий от количества свободных радикалов в анализируемой среде и общей антиоксидантной активности плазмы крови. Измерения проводили на аппарате БХЛ-06 (фирма «Медозонс», Нижний Новгород). Уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме крови оценивали по методу В.Г. Сидоркина, И.А. Чулошниковой (1993). Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по Т.В. Сироте (1999).

Полученные в ходе исследования данные обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1 for Windows. Проверка на нормальность распределения проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса. Данные представляли в формате  $M \pm m$ . Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Установлено, что курс ежедневной обработки участка кожи спины крыс гелиевой холодной плазмой способствует модификации состояния плазмы крови животных. Так, существенные сдвиги были зарегистрированы в отношении параметров окислительного метаболизма биологической жидкости. В частности, изучаемое воздействие обеспечивает умеренную стимуляцию процессов липопероксидации, о чем свидетельствует увеличение максимальной фотовспышки биохемилюминесценции на 36,5% ( $p < 0,05$ ; рис. 1А). В то же время уровень общей антиоксидантной активности плазмы возрастает более выражено (на 41,6%;  $p < 0,05$ ; рис. 1Б). В совокупности подобные изменения свидетельствуют об антиоксидантном действии холодной гелиевой плазмы.

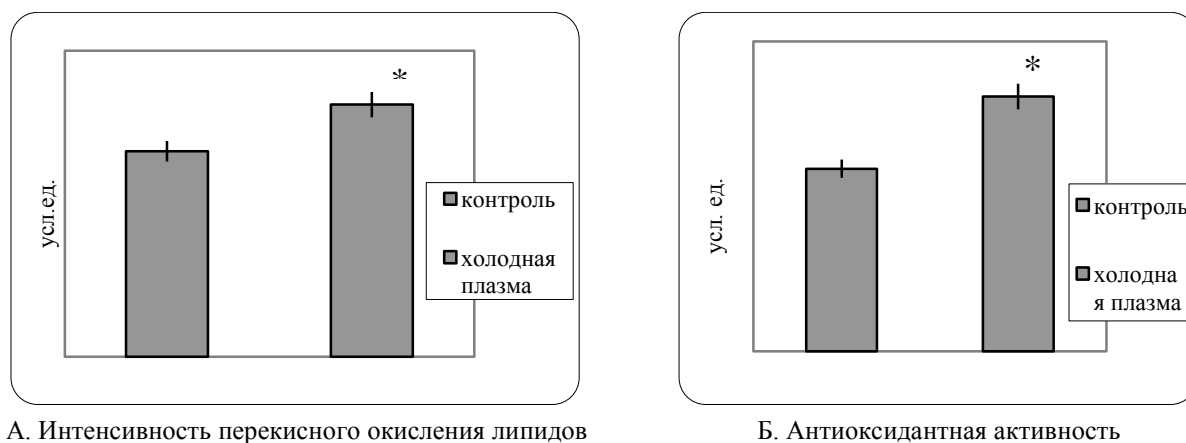


Рис. 1. Параметры индуцированной биохемилюминесценции плазмы крови у интактных и обработанных потоком холодной плазмы крыс («\*» - уровень статистической значимости межгрупповых различий  $p < 0,05$ )

Эта тенденция полностью подтверждается и на основании оценки других параметров, характеризующих состояние окислительного метаболизма (рис. 2). Так, у животных основной группы отмечали снижение концентрации в плазме вторичного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (на 31,7%;  $p < 0,05$ ). Это косвенно указывает на снижение темпов данного процесса. Кроме того, по завершении курса воздействия холодной плазмой регистрировали умеренную активацию одного из основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталитическая активность которой возрастала на 42,0% по сравнению с интактными крысами

( $p < 0,05$ ). Подобная динамика позволяет заключить, что изучаемый фактор может рассматриваться в качестве стимулятора антиоксидантной системы плазмы крови.

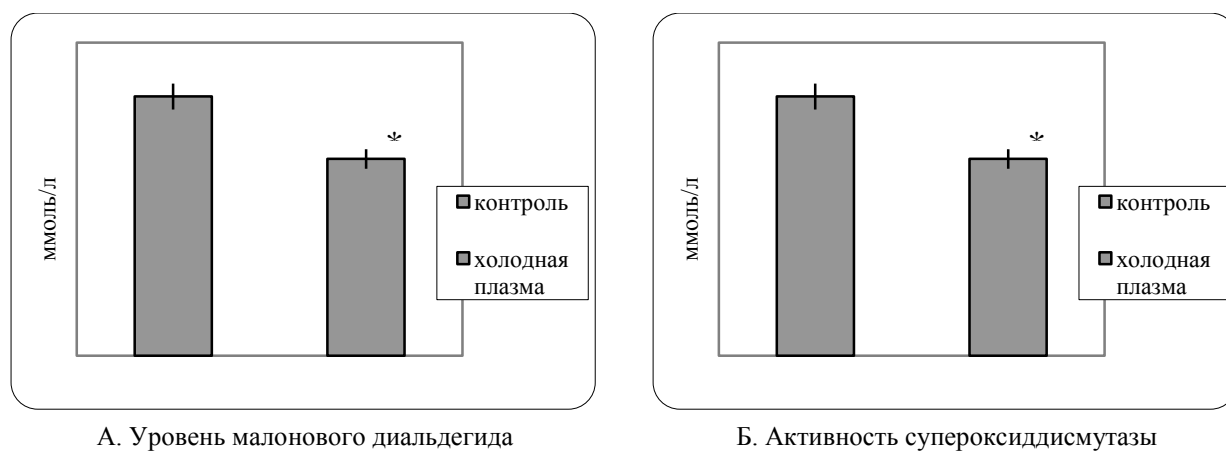


Рис. 2. Параметры окислительного метаболизма плазмы крови у интактных и обработанных потоком холодной плазмы крыс («\*» - уровень статистической значимости межгрупповых различий  $p < 0,05$ )

**Заключение.** Таким образом, холодная гелиевая плазма направленно трансформирует окислительный метаболизм плазмы крови, выступая в качестве агента с умеренными антиоксидантными свойствами. При этом антиоксидантный эффект реализуется в том числе за счет активации супероксиддисмутазы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник А.Н. Плазменная медицина. Томск: Изд-во ТПУ, 2011.
2. Alshraideh N.H., Higginbotham S., Flynn P.B., Alkawareek M.Y., Tunney M.M., Gorman S.P. et al. Eradication and phenotypic tolerance of Burkholderia cenocepacia biofilms exposed to atmospheric pressure non-thermal plasma // International journal of antimicrobial agents. 2016. 47(6). P. 446-450.
3. Kong M.G., Kroesen G., Morfill G., Nosenko T., Shimizu T., Van Dijk J., Zimmermann, J.L. Plasma medicine: an introductory review // New Journal of Physics. 2009. 11(11). 115012.
4. Laroussi M. Low-temperature plasmas for medicine? // IEEE Transactions on plasma science. 2009. 37(6). P. 714-725.
5. Scholtz V., Pazlarova J., Souskova H., Khun J., Julak J. Nonthermal plasma—A tool for decontamination and disinfection // Biotechnology advances. 2015. 33(6). P. 1108-1119.
6. Butscher D., Zimmermann D., Schuppler M., von Rohr P.R. Plasma inactivation of bacterial endospores on wheat grains and polymeric model substrates in a dielectric barrier discharge // Food Control. 2016. №60. P. 636-645.
7. Duske K., Wegner K., Donnert M., Kunert U., Podbielski A., Kreikemeyer B. et al. Comparative in vitro study of different atmospheric pressure plasma jets concerning their antimicrobial potential and cellular reaction // Plasma Processes and Polymers. 2015. 12(10). P. 1050-1060.
8. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Краснова С.Ю. с соавт. Влияние холодной гелиевой плазмы на метаболические и физико-химические параметры крови человека in vitro // Биомедицина. 2018. №2. С. 47-58.
9. Мартусевич А.К. Соловьева А.Г., Янин Д.В. с соавт. Влияние гелиевой холодной плазмы на параметры окислительного метаболизма крови in vitro // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №.3. С. 163-166.

E-mail: [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru)

©2023 г. П.Е. Бородин, Е.А. Бородин, д-р мед. наук  
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

**СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ  
МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ В КРОВИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С COVID-19.  
КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ**

Результаты анализа содержания в крови неврологических больных с COVID-19 провоспалительных интерлейкинов и окисленных форм липидов подтверждают тесную взаимосвязь развития воспаления и окислительного стресса у неврологических больных при присоединении коронавирусной инфекции от содержания в крови провоспалительных интерлейкинов, а именно зависимость содержания в крови продуктов окислительной модификации липидов от содержания провоспалительных интерлейкинов. Эта связь наиболее отчетливо прослеживается в случае интерлейкинов 6 и 10. В отличие от больных с COVID-19 у SARS-Cov2 негативных неврологических больных указанная связь выявляется только в случае противовоспалительного интерлейкина 10.

**Ключевые слова:** неврологические больные, COVID-19, интерлейкины, окисление, липиды, корреляции, регрессия.

©2023 P.E. Borodin, E.A. Borodin

**CONTENT OF INTERLEUKINES AND PRODUCTS OF OXIDATIVE  
MODIFICATION OF LIPIDS IN THE BLOOD OF NEUROLOGICAL PATIENTS  
WITH COVID-19. CORRELATION AND REGRESSION ANALYSIS**

The results of the analysis of the content of pro-inflammatory interleukins and oxidized forms of lipids in the blood of neurological patients with COVID-19 confirm the close relationship between the development of inflammation and oxidative stress in neurological patients with the addition of coronavirus infection from the content of pro-inflammatory interleukins in the blood, namely the dependence of the content of the products in the blood oxidative modification of lipids from the content of pro-inflammatory interleukins. This connection is most clearly seen in the case of interleukins 6 and 10. Unlike patients with COVID-19, in SARS-Cov2 negative neurological patients, this connection is detected only in the case of anti-inflammatory interleukin 10.

**Key words:** Neurological patients, COVID-19, interleukins, oxidation, lipids, correlations, regression.

В качестве важнейших патогенетических механизмов в развитии COVID-19 рассматриваются воспаление и окислительный стресс [1]. Логично предполагать, что эти процессы взаимосвязаны и медиаторы воспалительной реакции могут играть определенную роль в развитии окислительного стресса [2]. Одними из медиаторов воспалительной реакции являются интерлейкины. Ранее нами было опубликовано результаты исследования содержания провоспалительных интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных неврологических больных и больных с присоединившемся COVID-19. В обеих группах больных содержание интерлейкинов и окисленных форм липидов было увеличено по отношению к здоровым людям и были выявлены характерные изменения в содержании интерлейкинов в группах больных, заключающиеся в более высоком содержании провоспалительного интерлейкина 6 и сниженном содержании противовоспалительного интерлейкина 10 в группе больных с COVID-19 по

отношению к SARS-Cov2 отрицательным больным [3]. В настоящей работе приводятся результаты корреляционного и регрессионного анализа в содержании интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных неврологических больных и больных с присоединившимся COVID-19.

**Цель исследования.** С целью выяснения взаимосвязи процессов воспаления и активации окислительных процессов при COVID-19 у неврологических больных провести корреляционный и регрессионный анализ содержания четырех интерлейкинов и окислительно модифицированных липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных неврологических больных и больных с присоединившимся COVID-19.

**Материалы и методы.** В обследуемую группу вошли 32 неврологических больных с ишемическими (18) и геморрагическими (1) инсультами, радикулопатиями (5), полинейропатиями (5), параплегиями (2) люмбоишиалгиями (1), находившиеся на стационарном лечении в неврологическом отделении Амурской областной клинической больницы. 15 больных были SARS-Cov2 отрицательными (контрольная группа) и 17 с COVID-19. Корреляционный и регрессионный анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 12. Были исследованы парные корреляции и рассчитаны коэффициенты парной линейной регрессии между содержанием в крови ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и окислительно модифицированных форм липидов (диеновые конъюгаты, конъюгированные диены и кетодиены, гидроперекиси липидов и компонент антиокислительной системы витамин Е альфа-токоферол) в крови больных.

**Результаты исследования и обсуждение.** Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Корреляции содержания интерлейкинов и продуктов окисления липидов плазмы крови в обследованных группах

ИЛ	Группа	E <sub>204</sub>	E <sub>233</sub>	E <sub>233</sub> /E <sub>204</sub>	E <sub>278</sub>	E <sub>278</sub> /E <sub>204</sub>	ДК	ГЛ	Витамин Е
ИЛ-6	Контроль	0,03	0,35	0,33	0,27	0,16	0,37	0,29	-0,30
	COVID-19	-0,38	0,21	0,53	0,40	0,56	0,21	-0,21	0,14
ИЛ-8	Контроль	0,16	0,11	0,03	-0,13	-0,32	0,11	0,06	-0,33
	COVID-19	-0,46	-0,15	0,11	-0,02	0,28	-,015	-,030	0,18
ИЛ-10	Контроль	0,12	0,51	0,57	0,38	0,29	0,51	0,31	0,68
	COVID-19	0,49*	0,73**	0,81**	0,81**	0,75**	0,73**	0,53*	0,53*
ИЛ-18	Контроль	0,25	0,01	-0,22	-0,03	-0,24	-,001	0,00	0,12
	COVID-19	-0,31	-0,16	0,16	0,06	0,45	-0,16	-0,1	0,59

ИЛ – интерлейкин; E<sub>204</sub> поглощение неокисленных липидов; E<sub>233</sub> поглощение диеновых конъюгатов; E<sub>278</sub> – поглощение конъюгированных диенов и кетодиенов; ДК – диеновые конъюгаты; ГЛ – гидроперекиси липидов; \* Уровень значимости  $p < 0,05$ ; \*\* Уровень значимости  $p < 0,001$

Значимые коррреляции между содержанием в крови интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов, а также витамина Е (коэффициент корреляции  $>0,3$ ) установлены для провоспалительного интерлейкина 6, противовоспалительного интерлейкина 10 и отчасти для интерлейкина 18. Содержание интерлейкина 8 практически не коррелировало с содержанием отдельных продуктов окисления липидов. Обращает на себя внимание, что коэффициенты корреляции в группе больных с COVID-19 были значительно сильнее, чем в контрольной группе. Так в случае интерлейкина 10 большинство корреляций были средней силы ( $>0,5 < 0,7$ ) и сильными ( $>0,7$ ). Поэтому регрессионный анализ для установления количественной зависимости содержания окисленных форм липидов от содержания интерлейкинов в группе больных с COVID-19 мы провели именно для этого интерлейкина. Результаты определения коэффициентов парной линейной регрессии представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Коэффициенты парной линейной регрессии между показателями, отражающими содержание в крови окисленных форм липидов и содержанием интерлейкина 10

Регрессионная статистика		E <sub>233</sub>	E <sub>233</sub> /E <sub>204</sub>	E <sub>278</sub>	E <sub>278</sub> /E <sub>204</sub>	ДК	ГЛ	Вита- мин Е
R-квадрат		0,533	0,663	0,651	0,555	0,532	0,276	0,279
Регрессия (значимость F)		0,0031	0,00039	0,00048	0,0022	0,0030	0,053	0,052
Y- пересечение	Коэффициент	0,0021	0,0482	0,0022	0,0170	0,395	76,2	27,4
	P	0,932	0,032	0,743	0,124	0,932	<0,001	0,034
Переменная X1	Коэффициент	0,0093	0,0101	0,0032	0,0042	1,786	2,68	2,58
	P	0,003	0,0004	0,0005	0,022	0,030	0,053	0,052

Из представленных результатов следует, что с учетом величин коэффициента детерминации (R-квадрат) и оценки достоверности величин коэффициентов регрессии (P), наиболее значимой является зависимость показателя E<sub>233</sub>/E<sub>204</sub>, представляющего отношения содержания диеновых конъюгатов к неокисленным липидам, от содержания в крови интерлейкина 10. Уравнение, отражающее эту зависимость, будет иметь вид:

$$E_{233}/E_{204}=0,0482+[ИЛ-10]*0,0101$$

**Заключение.** Результаты проведенных корреляционного и регрессионного анализа подтверждают тесную взаимосвязь развития воспаления и окислительного стресса у неврологических больных при присоединении коронавирусной инфекции от содержания в крови провоспалительных интерлейкинов, а именно зависимость содержания в крови продуктов окислительной модификации липидов от содержания провоспалительных интерлейкинов. Эта связь наиболее отчетливо прослеживается в случае интерлейкинов 6 и 10. В отличие от больных с COVID-19 у SARS-Cov2 негативных неврологических больных указанная связь выявляется только в случае противовоспалительного интерлейкина 10.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. 2020. Т. 26, №4. С. 244–247.
2. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. №119(4). С. 106-114.
3. Borodin P.E., Borodin E.A., Zabolotskikh T.V., Perelman Ju.M. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 in neurological patients // The 17th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. Heilongjiang University of Chinese Medicine, China, Amur State Medical Academy, Russia, China-Russia union of innovation and development of Chinese medicine. 2022. С. 853-855.

©2023 г. Л.А. Нагиева, М.А. Петренко, Е.А. Бородин, д-р мед. наук  
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

**СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ  
МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С КАТАРАКТОЙ С COVID-19.  
КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ**

Результаты корреляционного и регрессионного анализа подтверждают взаимосвязь развития воспаления и окислительного стресса у больных катарактой при присоединении коронавирусной инфекции, а именно зависимость содержания в крови продуктов окислительной модификации липидов от содержания провоспалительных интерлейкинов. Эта связь наиболее отчетливо прослеживается в случае интерлейкинов 6 и 10. В отличие от больных с COVID-19 у SARS-Cov2 негативных неврологических больных указанная связь не выявляется.

**Ключевые слова:** катаракта, COVID-19, интерлейкины, окисление, липиды, корреляции, регрессия.

©2023 L.A. Nagieva, M.A. Petrenko, E.A. Borodin

**CONTENT OF INTERLEUKINES AND PRODUCTS OF OXIDATIVE  
MODIFICATION OF LIPIDS IN THE BLOOD OF CATARACT PATIENTS  
WITH COVID-19. CORRELATION AND REGRESSION ANALYSIS**

The results of correlation and regression analysis confirm the relationship between the development of inflammation and oxidative stress in patients with cataracts during the addition of coronavirus infection, namely the dependence of the content of lipid oxidative modification products in the blood on the content of pro-inflammatory interleukins. This connection is most clearly seen in the case of interleukins 6 and 10. Unlike patients with COVID-19, this connection is not detected in SARS-Cov2 negative neurological patients.

**Key words:** Cataract, COVID-19, interleukins, oxidation, lipids, correlations, regression.

Воспаление и окислительный стресс принято считать важнейшими патогенетическими механизмами в развитии COVID-19. Медиаторами воспаления могут выступать провоспалительные интерлейкины. Ранее нами было опубликовано результаты исследования содержания провоспалительных интерлейкинов и окисленных форм липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных больных катарактой и больных с присоединившимся COVID-19. В крови больных содержание окисленных липидов было достоверно увеличено по отношению к здоровым людям, а присоединение COVID-19 сопровождалось достоверным дополнительным возрастанием содержания окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов [2].

**Цель исследования.** С целью выяснения взаимосвязи процессов воспаления и активации окислительных процессов при COVID-19 провести корреляционный и регрессионный анализ содержания четырех интерлейкинов и окислительно модифицированных липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных больных катарактой и больных с присоединившимся COVID-19.

**Материалы и методы.** В обследуемую группу вошли 140 больных катарактой, развившейся на фоне хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и др. Из этого числа 111 больных были SARS-Cov2 негативными (контрольная группа) и 29 с COVID-19. Больные находились на стационарном лечении в отделениях офтальмологии Благовещенской городской клинической больницы и Амурской областной клинической больницы. Корреляционный и регрессионный анализ проводили с помощью программного обеспечения STA-

TISTICA 64 12 Были исследованы парные корреляции и рассчитаны коэффициенты парной линейной регрессии между содержанием в крови ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и окислительно модифицированных форм липидов (диеновые конъюгаты, конъюгированные диены и кетодиены, гидроперекиси липидов и компонент антиокислительной системы витамин Е альфа-токоферол) в крови больных.

**Результаты исследования и обсуждение.** Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1.

*Корреляции содержания интерлейкинов и продуктов окисления липидов плазмы крови в обследованных группах*

ИЛ	Группа	E <sub>204</sub>	E <sub>233</sub>	E <sub>233</sub> /E <sub>204</sub>	E <sub>278</sub>	E <sub>278</sub> /E <sub>204</sub>	ДК	ГЛ	Витамин Е
ИЛ-6	Контроль	-0,19	0,01	0,13	-0,01	0,00	0,1	-0,08	-0,14
	COVID-19	-0,26	0,50*	0,56**	0,53**	0,59***	0,50**	0,45*	0,23
ИЛ-8	Контроль	-0,20*	0,14	0,26	-0,06	-0,01	0,14	-0,22	0,15
	COVID-19	0,22	-0,07	-0,18	-0,15	-0,09	-0,07	0,60***	0,43*
ИЛ-10	Контроль	-0,02	-0,05	-0,04	0,01	0,00	-0,05	0,14	0,11
	COVID-19	-0,08	0,52**	0,70***	0,73** *	0,80***	0,53**	0,61*	0,64**
ИЛ-18	Контроль	0,18	-0,05	-0,24	-0,02	-0,13	-0,16	0,16	0,13
	COVID-19	0,13	-0,036	-0,36	-0,31	-0,16	-0,036	-0,17	-0,30

E<sub>233</sub> – поглощение диеновых конъюгатов; E<sub>278</sub> – поглощение конъюгированных диенов и кетодиенов; ДК – диеновые конъюгаты; ГЛ – гидроперекиси липидов; \* Уровень значимости  $p < 0,05$ ; \*\* Уровень значимости  $p < 0,01$ ; \*\*\* Уровень значимости  $p < 0,001$

В контрольной группе значимых корреляций (коэффициент корреляции  $> 0,3$ ) между содержанием в крови интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов, а также витамина Е не установлено. В отличие от этого в группе больных катарактой с присоединившимся COVID-19 выявлены значимые корреляции для всех интерлейкинов, причем для интерлейкина 6 и интерлейкина 10 большинство корреляций были средней силы ( $> 0,5 < 0,7$ ) и сильными ( $> 0,7$ ). Минимальное количество значимых корреляций было характерно для интерлейкина 8. Для установления количественной зависимости содержания окисленных форм липидов от содержания интерлейкинов 6 и 10 в группе больных с COVID-19 мы провели регрессионный анализ. Результаты определения коэффициентов парной линейной регрессии представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2.

*Коэффициенты парной линейной регрессии между показателями, отражающими содержание в крови окисленных форм липидов и содержанием интерлейкина 6*

Регрессионная статистика		E <sub>233</sub>	E <sub>233</sub> /E <sub>204</sub>	E <sub>278</sub>	E <sub>278</sub> /E <sub>204</sub>	ДК	ГЛ	Вита мин Е
Регрессия (значимость F)		0,041	0,020	0,035	0,012	0,041	0,068	0,979
Y-пересечение	Коэффициент R	0,048 0,050	0,0107 0,009	0,0129 0,229	6,19 <0,001	84,8 <0,001	76,5 <0,001	27,4 0,034
Переменная X1	Коэффициент R	0,022 0,020	0,0017 0,035	0,0061 0,012	0,641 0,041	1,72 0,068	0,082 0,979	2,58 0,052



Из представленных результатов следует, что с учетом значимости регрессии (F) и оценки достоверности величин коэффициентов регрессии (P), для большинства определяемых показателей степени окисленности липидов от содержания в крови интерлейкина 6 является значимой. Например, для содержания в крови диеновых конъюгатов, уравнение, отражающее эту зависимость будет иметь вид:

$$[\text{ДК}] = 84,8 + [\text{ИЛ-6}] * 1,72$$

Таблица 3.

*Коэффициенты парной линейной регрессии между показателями, отражающими содержание в крови окисленных форм липидов и содержанием интерлейкина 10*

Регрессионная статистика		E <sub>233</sub>	E <sub>233</sub> /E <sub>204</sub>	E <sub>278</sub>	E <sub>278</sub> /E <sub>204</sub>	ДК	ГЛ	Вита мин Е
Регрессия (значимость F)		0,027	0,274	<0,001	0,274	0,026	0,419	0,495
Y-пересечение	Коэффициент P	0.0421 <0,001	5,23 0,148	0,0139 <0,001	2,16 0,148	8,23 <0,001	90,7 <0,001	83,4 <0,001
Переменная X1	Коэффициент P	0,0018 0,027	-0,634 0,274	0,0018 <0,001	-0,262 0,274	0,359 0,026	0,695 0,419	1,21 0,495

В случае интерлейкина 10 значимая зависимость установлена для диеновых конъюгатов и конъюгированных диенов (E<sub>233</sub>, ДК) и кетодиенов (E<sub>278</sub>).

$$[\text{ДК}] = 8,23 + [\text{ИЛ-10}] * 0,359$$

**Заключение.** Результаты корреляционного и регрессионного анализа подтверждают взаимосвязь развития воспаления и окислительного стресса у больных катарактой при присоединении коронавирусной инфекции, а именно зависимость содержания в крови продуктов окислительной модификации липидов от содержания провоспалительных интерлейкинов. Эта связь наиболее отчетливо прослеживается в случае интерлейкинов 6 и 10. В отличие от больных с COVID-19 у SARS-Cov2 негативных неврологических больных указанная связь не выявляется.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. 2020. Т. 26. №4. С. 244–247.
2. Nagieva L.A., Borodin E.A., Zabolotskikh T.V. Oxidative stress and inflammation during COVID-19 in ophthalmological patients // The 17th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. Heilongjiang University of Chinese Medicine, China, Amur State Medical Academy, Russia, China-Russia union of innovation and development of Chinese medicine. 2022. С. 871-874.

**Е.А. Колесник**, д-р. биол. наук  
*Российский государственный аграрный университет –  
МСХА имени К.А.Тимирязева, Москва*

### **ПОЗИТИВНЫЙ И АНОПТРАЛЬНЫЙ ФАЗОВЫЕ КОНТРАСТЫ КАК МЕТОДЫ МИКРОСКОПИИ В ЦИТОФИЗИОЛОГИИ**

Раскрываются возможности применения в сравнении и сопоставлении методов фазово-контрастной и аноптральной микроскопии в цитофизиологии и морфофизиологии, в том числе, в изучении окрашенных препаратов форменных элементов крови на клеточном, субклеточном уровнях в условиях ультрамикроскопии.

**Ключевые слова:** фазово-контрастный, позитивный фазовый контраст, КФ-5 ЛОМО, аноптральный контраст, МФА-2 ЛОМО, буккальный эпителий, эритроциты, цитофизиология, морфофизиология, ультрамикроскопия.

**E.A. Kolesnik**

### **POSITIVE AND ANOPTRAL PHASE CONTRASTS AS MICROSCOPY METHODS IN CYTOPHYSIOLOGY**

The possibilities of application in comparison and comparison of methods of phase contrast and anoptral microscopy in cytophysiology and morphophysiology, including in the study of stained preparations of shaped blood elements at cellular, subcellular levels under ultramicroscopy are revealed.

**Key words:** phase-contrast, positive phase contrast, CF-5 LOMO, anoptral contrast, MFA-2 LOMO, buccal epithelium, red blood cells, cytophysiology, morphophysiology, ultramicroscopy.

**Введение.** Методы фазовых контрастов применяют в эффективной дифференциальной диагностике на клеточном и субклеточном уровнях всех форменных элементов крови и их предшественников, как в физиологических, так и патофизиологических процессах [1 – 5]. Фазово-контрастным методом изучалась цитофизиология крови в окрашенных мазках [3, с. 10]. Есть данные по изучению окрашенных гистологических срезов в фазово-контрастном микроскопе [5, с. 217, с. 220].

Голландским физиком Ф. Цернике (Frits Zernike) была разработана принципиальная оптическая схема фазово-контрастного устройства, промышленно выпущенная впервые фирмой Карла Цейса в Йене (Германия) и впоследствии названная методом позитивного (положительного) фазового контраста [1, с. 3, с. 12; 2, с. 4; 4, с. 68; 5, с. 216].

Видоизменённую модель фазово-контрастного устройства названного методом аноптрального (негативного, отрицательного) фазового контраста предложил финский учёный физиолог А. Вильска (Alvar Wilska), впервые, устройство было выпущено фирмой Рейхерт (Австрия) [1, с. 3; 3, с. 9; 5, с. 237].

Применяют фазово-контрастное устройство «КФ-5» (ЛОМО, Россия) (рис. 1: 1.1 – 1.3) реализующее высокочувствительный позитивный фазовый контраст [6, с. 417; 7, 8, с. 194] и фазово-темнопольное устройство «МФА-2» (ЛОМО, Россия) (рис. 1: 2.1 – 2.3) осуществляющее аноптральный (негативный, отрицательный) фазовый контраст. [9, 10, с. 195; 11]. Фазовотемнопольное устройство позволяет осуществлять комбинацию фазового контраста с темнопольным эффектом [1, с. 3].



*Рис. 1.: 1.1 Общий вид комплекта фазово-контрастного устройства КФ-5 ЛОМО: представлены с лева на право – микроскоп вспомогательный МИР-4, светофильтр ЗС-2, фазовые объективы, конденсор КФ-5; 1.2 конденсор КФ-5 вид с боку; 1.3 конденсор КФ-5 вид со стороны люка апертурной диафрагмы; 2.1 Общий вид комплекта фазовотемнопольного устройства МФА-2 ЛОМО: представлены с лева на право – микроскоп вспомогательный МИР-4, фазовотемнопольные объективы, конденсор МФА-2; 2.2 конденсор МФА-2 вид с боку; 2.3 конденсор МФА-2 вид со стороны люка апертурной диафрагмы.*

Основа принципа «КФ-5» от ЛОМО была разработана в фирме Карла Цейса в Йене: – было найдено, что контраст зависит от ширины фазового кольца. Чем уже фазовое кольцо, тем выше контраст. Объективы снабжаются двумя фазовыми кольцами различной ширины. Фазовые диафрагмы на пути осветительных лучей имеют два соответствующих кольца и связаны со специальной ирисовой диафрагмой (см. рис. 1: 1.3). Эта диафрагма позволяет последовательно исключать из светового потока краевые лучи сначала до наружного широкого фазового кольца, а затем так, что остаётся действующим лишь узкое внутреннее фазовое кольцо. При полностью открытой ирисовой диафрагме возникает очень светлое, малоконтрастное изображение. После выключения периферийных лучей возникает картина, соответствующая нормальному изображению в фазовом контрасте, а после выключения периферического фазового кольца – довольно тёмное, но значительно более контрастное изображение, чем при обычном (строгом) позитивном фазовом контрасте [5, с. 240].

В зависимости от того, опережает ли свет, прошедший через фазовое кольцо, по своей фазе свет, прошедший мимо кольца, или отстаёт от него, получается либо позитивный фазовый эффект, либо негативный [7, с. 12]. В первом случае частицы объекта с большой оптической толщиной будут темнее частиц с меньшей оптической толщиной, а во втором случае – наоборот [7, с. 12]. Таким образом, в поле зрения будет визуализироваться градиент контраста микроструктур объекта соответствующий изменению фаз колебания волн света [7, с. 12].

«КФ-5» (ЛОМО, Россия) за счёт двойных фазовых колец реализует метод высокочувствительного позитивного фазового контраста с регулируемым уровнем контраста. С помощью управления ирисовой диафрагмой диаметром апертурного люка устройства, возможно плавное изменение уровня позитивного фазового контраста [6, с. 417; 7].

В случае позитивного фазового контраста, фазовая пластинка сдвигает назад фазу дифрагированных колебаний (то есть, световую волну, проходящую через микрообъект) следовательно, объект будет виден менее ярким, чем остальное поле [4, с. 75].

При аноптральном контрасте фазовая пластинка сдвигает назад фазу прямых колебаний (то есть, волну, проходящую через среду в которой помещён микрообъект) следовательно, световая волна, проходящая через микрообъект, имеет опережающую фазу по отношению к волне, проходящей через среду, поэтому объект будет виден более ярким, чем остальное поле [4, с. 75].

**Материалы и методы.** Для оригинальной апробации устройств позитивного «КФ-5» (ЛОМО, Россия) и аноптрального «МФА-2» (ЛОМО, Россия) фазовых контрастов применяли: 1) препарат буккальный эпителий слизистой щеки ротовой полости человека / нативный препарат – мазок в физиологическом растворе /; 2) постоянный препарат: «кровь лягушки» мазок заключён в канадском бальзаме (Россия) / окраска: гематоксилин – эозин /. Микроскопию осуществляли на микроскопе биологическом большом «МББ-1А» (ЛОМО, Россия), со схемой освещения по Кёлеру и светодиодным источником света холодного белого спектра [12 – 14].

**Результаты. Апробация «КФ-5» (ЛОМО, Россия).** За счёт изменения люка (просвета) ирисовой диафрагмы – при переходе от широкого кольца к малому, визуализировалась рельефность, то есть выявлялся объём субклеточных структур цитоплазмы и структура хроматина ядра в клетках буккального эпителия и эритроцитов лягушки. В тоже время, снижалась освещённость структур препаратов. При монохроматизации специальным зелёным светофильтром «ЗС-2» (ЛОМО, Россия) [7] происходило повышение контрастности структур, и снимались хроматические aberrации. Однако, отмечалось некоторое снижение яркости поля зрения.

**Апробация «МФА-2» (ЛОМО, Россия).** Выявлялась объёмность структуры цитоплазмы и ядра клеток. Отмечался выраженный объёмный эффект при отрицательном фазовом контрасте [3, с. 9]. При этом, в отличие от «КФ-5», где рельефность определяла объём структур плазмы и ядра, то есть, объём рельефного типа – при «МФА-2» объёмность проявлялась свечением «изнутри» структур цитоплазмы и ядра за счёт эффекта тёмного поля в оптической схеме фазово-аноптрального метода. В нашем случае и по данным [1, с. 3] применяя «МФА-2» отмечалось значительно меньше ореолов (хроматических aberrаций) вокруг отдельных структур микрообъектов.

**Заключение.** Устройства, реализующие позитивный и аноптральный фазовые контрасты позволяют на клеточном и субклеточном уровнях выявлять особенности строения органоидов клеток. Это обстоятельство открывает широкие перспективы в применении фазово-контрастных и фазовотемнопольных устройств в цитофизиологии и морфофизиологии системы крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Фазово-контрастная микроскопия в медицине / Г. Ганзен, А. Ромингер, К. Михель; ред., авт. предисл. М. Н. Мейсель, пер.с нем. А. Н. Бояркин. М.: Издательство иностранной литературы, 1955. 104 с.
2. Fröhlich K.O. Phasenkontrastmikroskopie in der Medizin / von K.O. Fröhlich. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1955. 148 s.
3. Атлас клеток крови у детей при фазовоконтрастной микроскопии / М.Я. Евтодьева, В.Х. Срабионова, Г.И. Хотеева. М.: Медицина, 1967. 119 с.
4. Франсон М. Фазово-контрастный и интерференционный микроскопы / пер. с фр. М.А. Мазинг; Под ред. Г.Г. Слюсарева. М.: Физматгиз, 1960. 180 с.
5. Аппельт Г. Введение в методы микроскопического исследования / пер. с нем. О.И. Епифановой, С.Г. Комм; под ред. д-ра биол. наук Д.Н. Засухина. М.: Медгиз, 1959. 426 с.
6. Микроскопы / Г.Е. Скворцов, В.А. Панов, Н.И. Поляков, Л.А. Федин; под ред. канд. техн. наук Н.И. Полякова. Л.: Машиностроение, 1969. 512 с.
7. Устройство для наблюдения методом фазового контраста КФ-5. Техническое описание и инструкция по эксплуатации. Л.: ЛОМО, 1979, 24 с.
8. Виноградова Г. Н., Захаров В. В. Основы микроскопии. СПб.: НИУ ИТМО, 2020. 411 с.

9. Устройство для наблюдения объектов фазовотемнопольным методом МФА-2. Описание. Л.: ПРОГРЕСС, 1961. 24 с.
10. Федин Л.А. Микроскопы, принадлежности к ним и лупы Справочная книга. под ред. Г.А. Иоффе. М.: Оборонгиз, 1961. 251 с.
11. Frolov D.N. Microscope Design, Volume 1: Principles. SPIE PRESS: Bellingham, Washington USA, 2022. 594 p.
12. Колесник Е.А. Термин, понятие об адаптационном гомеостазисе, его гипотеза, теория и практика // Системный анализ в медицине (САМ 2022): Материалы XVI международной научной конференции, Благовещенск, 13–14 октября 2022 года / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2022. С. 13-16.
13. Колесник Е.А. Адаптационный гомеостаз в раннем онтогенезе бройлерных кур и его гормональная регуляция в технологической среде жизнедеятельности : специальность 03.03.01 "Физиология": дисс. на соискание ученой степени доктора биологических наук / Колесник Евгений Анатольевич. Казань, 2021. 297 с.
14. Физиология системы крови. Морфо-биохимические исследования крови у сельскохозяйственной птицы: учебное пособие для вузов / В.Г. Вертипрахов, Д.А. Ксенофонтов, Е.А. Колесник, Н.В. Овчинникова; под редакцией В.Г. Вертипрахова. СПб.: Лань, 2023. 108 с.

*E-mail: [evgeniy251082@mail.ru](mailto:evgeniy251082@mail.ru)*

**Е.А. Колесник**, д-р биол. наук

*Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А.Тимирязева, Москва*

### **ПРИНЦИПЫ ФАЗОВО-КОНТРАСТНОГО МЕТОДА МИКРОСКОПИИ В ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

Рассматриваются физические принципы методов фазовых контрастов на основе волновой и геометрической оптики, реализуемые в микроскопии неокрашенных цитологических препаратов и окрашенных препаратов форменных элементов крови. Представлен обзор первоисточников в области фазово-контрастных методов микроскопии в физиологии и медицинских науках.

**Ключевые слова:** фазовый контраст, фазово-контрастная микроскопия, фаза волны, амплитуда волны, дифракция волн, интерференция волн, цитофизиология, морфофизиология.

**E.A. Kolesnik**

### **PRINCIPLES OF PHASE-CONTRAST MICROSCOPY IN PHYSIOLOGY AND MEDICINE**

The physical principles of phase contrast methods based on wave and geometric optics, implemented in the microscopy of unpainted cytological preparations and stained preparations of shaped blood elements, are considered. The review of primary sources in the field of phase-contrast microscopy methods in physiology and medical sciences is presented.

**Key words:** phase contrast, phase contrast microscopy, wave phase, wave amplitude, wave diffraction, wave interference, cytophysiology, morphophysiology.

**Введение.** Значение метода фазовых контрастов заключается в диагностике структурности субклеточных компонентов объекта – как различий в физико-химических свойствах сопредельно локализованных участков объекта [1, с. 10; 2 – 5]. Метод фазовых контрастов является развитием метода тёмного поля с ультрамикроскопией [6], построен на принципах дифракции и интерференции с градиентными интервалами фазы и амплитуды световых волн [3, 6 – 8].

Фазово-контрастные методы высокоэффективны в качественной и количественной микроскопии окрашенных цитологических и гистологических препаратов [1, с. 17 – 25, с. 30; 6, с. 217, с. 220; 9, с. 79 – 83; 10, с. 10].

Исследования методами фазовых контрастов применяют для качественного и количественного изучения концентрации сухого вещества в субклеточных структурах микрообъектов [11, с. 57]. По И. А. Кассирскому – фазово-контрастная микроскопия, наряду с люминесцентной и электронной – направлена на решение проблем микрофизиологии кровяных элементов [10, с. 5]. Отмечается возможность получения стереоскопических изображений клеток крови с помощью метода фазовых контрастов [10, с. 5, с. 7].

**Рассматриваемая проблематика.** Контрастные изображения с большими различиями в яркости структур, получают, когда часть этих структур, поглощая проходящий свет, служащий для получения изображения, уменьшают амплитуду световых колебаний. То есть, так – точно ослабляется яркость отдельных микроструктур и создаётся визуализируемый контраст в строении объекта [1, с. 9, с. 10].

Необходимо подчеркнуть, данный принцип контрастирования характерен как для фазово-контрастной микроскопии неокрашенных объектов, так и при микроскопировании окрашенных структур в светлом поле и микроскопии окрашенных препаратов в условиях фазовых контрастов.

Для методов фазовых контрастов важны такие параметры микрообъектов как: 1. показатель преломления световых волн субклеточными структурами; 2. оптическая плотность субклеточных структур [1, с. 10; 12].

Данные параметры, а именно их градиентные интервалы при реализации методов фазовых контрастов – производят разность фаз и амплитуд световых волн, проходящих через соответствующие субклеточные структуры, в итоге, данные структуры становятся видимыми, контрастными [1, с. 10].

Основа принципа методов фазовых контрастов состоит: 1. в дифракции, то есть, разделении световой волны от источника света в микроскопе структурой самого микрообъекта с последующей интерференцией разделённых когерентных световых волн, то есть сложением их в итоговом изображении микрообъекта – в плоскости изображения микрообъекта.

Фактически, в зависимости от различий в состоянии колебаний (интерферирующих когерентных волн) – разницы в фазах и амплитудах волн (источника света), в зависимости от градации показателя преломления и оптической плотности микроструктур объекта – будет точечное усиление или ослабление яркости, то есть контрастность субклеточных структур в изображении микрообъекта [1, с. 14].

Отклонения при дифракции волн будут определять уровень амплитуды, при этом собственно для световых волн амплитуда является мерой яркости [1, с. 16], то есть наблюдаемого контраста структур в микрообъекте.

Уровень дифракции световой волны объектом микроскопирования будет зависеть от: 1) окрашен ли микрообъект, то есть, его структуры различны по показателям преломления и оптической плотности или не окрашен; 2) при каком методе микроскопии изучается объект? В случае микроскопии окрашенного объекта методом светлого поля – уровень дифракции световых волн будет выше, чем у аналогичного микрообъекта – неокрашенного в тех же условиях микроскопии. Однако, при микроскопии неокрашенного объекта методами фазовых контрастов – фазовые пластинки в составе микрообъективов и фазовые диафрагмы в конденсоре будут увеличивать уровень

дифракции световых волн при формировании итогового (вторичного по Аббе (*Ernst Karl Abbe*) [1, с. 14]) изображения структур микрообъекта. Следовательно, в этом случае будет повышаться разность фаз и соответственно амплитуд волн света при их интерференционном сложении [1, с. 24, с. 25].

Итоговая разность фазы и амплитуды световых волн отразится на существенном возрастании контрастности субклеточных структур, визуализации слабоконтрастных или практически невидимых субклеточных структур в неокрашенном объекте. По правилу параллелограмма происходит сложение векторов интерферирующих когерентных волн с итоговым формированием световых волн с существенной разницей (интервала) фазы и амплитуды по сравнению с запаздывающими световыми волнами вследствие дифракции их фазовыми диафрагмами и пластинками [1, 6, 7, 12].

Следовательно, в окрашенных объектах – микроструктуры методами фазовых контрастов будут (исходя из принципов оптико-геометрического сложения разности фаз и амплитуд световых волн, следовательно, кратно возрастающей интерференции) визуализироваться с существенно большим градиентом контрастности, чем в том же препарате в микроскопии методом светлого поля.

Фактически, физическое, а именно оптико-геометрическое назначение фазовых диафрагм и пластинок при реализации методов фазовых контрастов – аналогично физико-химической абсорбции пигмента микрообъектом при его микроскопировании по методу светлого поля [1, с. 17 – 25] (то есть окрашенного микропрепарата).

Известно, что характеристикой световой волны является амплитуда колебаний, так как энергия (интенсивность) света пропорциональна квадрату амплитуды [11, с. 56; 12, с. 70]. Метод фазовых контрастов позволяет преобразовать фазовые изменения света прошедшего через фазовый (прозрачный) объект в амплитудные изменения [11, с. 56].

Так, обусловленное прозрачной пластинкой запаздывание по фазе определяется толщиной пластинки и показателем преломления вещества, из которого она изготовлена [11, с. 56; 12].

Разность фаз световых волн возникает в случае запаздывания одной световой волны (проходящей через микрообъект) по отношению к другой – свободно проходящей через среду (в которой размещён искомый микрообъект) [12, с. 69, с. 70].

При этом оптическая разность хода:  $\Delta = (n_s - n_m) \times t$ , равна произведению разности показателей преломления объекта ( $n_s$ ) – и окружающей его среды ( $n_m$ ) на расстояние, которое свет должен пройти в этом объекте, то есть на толщину объекта  $t$  [11, с. 56].

Эта формула отражает взаимосвязь фазовых и амплитудных разниц световых волн формирующих итоговое изображение микрообъекта. При этом, если – в одном направлении распространяются два луча с одинаковыми фазами и амплитудами, то эти лучи будут усиливать друг друга, так что по принципу резонанса суммарная яркость будет больше яркости каждого из них в отдельности. Если лучи имеют одинаковую амплитуду, но фазы их строго противоположны, то интерференция таких лучей приведёт к полному гашению света.

**Заключение.** Метод фазовых контрастов реализует фазовый сдвиг на  $\pi/2$  прямых колебаний по отношению к дифрагированным, это позволяет превратить маленькую разность фаз в объекте (разность показателей преломления и (или) толщин – оптических плотностей) – в разность интенсивностей освещённости микроструктур в изображении объекта [12]. При этом два или несколько лучей с разными фазами и амплитудами накладываясь друг на друга, дают промежуточные значения яркости [11, с. 56].

Это принципиально позволяет регулировать степень фазового контраста, соответственно произвольно диагностировать градиент яркости и контрастности отдельных субклеточных структур в визуализируемых цитологических и гистологических объектах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фазово-контрастная микроскопия в медицине / Г. Ганзен, А. Ромингер, К. Михель; ред., авт. предисл. М. Н. Мейсель, пер.с нем. А.Н. Бояркин. М.: Издательство иностранной литературы, 1955. 104 с.
2. Piper T., Piper J. Variable Phase Bright-Field Contrast – An Alternative Illumination Technique for Improved Imaging in Transparent Specimens // *Microscopy and Microanalysis*. 2013. Vol. 19. Issue 1. P. 11-21. doi:10.1017/S1431927612013323.
3. Piper T., Piper J. Variable multimodal light microscopy with interference contrast and phase contrast; dark or bright field // *Journal of Microscopy*. 2014. Vol. 255. Issue 1. P. 30-41. doi:10.1111/jmi.12134.
4. Pospiech M., Javurkova Z., Hrabec P., Starha P., Ljasovska S., Bednar J., Tremlova B. Identification of pollen taxa by different microscopy techniques // *PLoS One*. 2021. Vol. 16(9):e0256808. doi: 10.1371/journal.pone.0256808. PMID: 34469471; PMCID: PMC8409677.
5. Патент №2799424 С1 Российская Федерация, МПК G16В 25/00, А61В 10/00. Способ определения синтетической активности полихроматофильных эритробластов и эритроцитов птиц: № 2023100231: заявл. 10.01.2023: опубл. 05.07.2023 / Е.А. Колесник, М.А. Дерхо; заявитель ФГБОУ ВО "ЮУрГАУ".
6. Аппельт Г. Введение в методы микроскопического исследования / пер. с нем. О.И. Епифановой, С.Г. Комм; под ред. д-ра биол. наук Д.Н. Засухина. М.: Медгиз, 1959. 426 с.
7. Микроскопы / Г.Е. Скворцов, В.А. Панов, Н.И. Поляков, Л.А. Федин; под ред. канд. техн. наук Н.И. Полякова. Л.: Машиностроение, 1969. 512 с.
8. Виноградова Г. Н., Захаров В. В. Основы микроскопии. СПб.: НИУ ИТМО, 2020. 411 с.
9. Fröhlich K. O. Phasenkontrastmikroskopie in der Medizin / von K. O. Fröhlich. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1955. 148 s.
10. Атлас клеток крови у детей при фазовоконтрастной микроскопии / М.Я. Евтодьева, В.Х. Срабионова, Г.И. Хотеева. М.: Медицина, 1967. 119 с.
11. Введение в количественную цитохимию / пер. с англ. Л.С. Агроскин, И.Я. Барский, Я.С. Поляков, Ю. М. Розанов; ред., авт. предисл. В.Я. Бродский, ред. Н.И. Поляков. М.: Мир, 1969. 439 с.
12. Франсон М. Фазово-контрастный и интерференционный микроскопы / перевод с фр. М.А. Мазинг; под ред. Г.Г. Слюсарева. М.: Физматгиз, 1960. 180 с.

*E-mail: [evgeniy251082@mail.ru](mailto:evgeniy251082@mail.ru)*

**Е.А. Игнатьева**

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск*

**ПАРАМЕТРЫ КТ-ДЕНСИТОВОЛЮМЕТРИИ, КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА  
ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Представлены результаты использования возможностей компьютерно-томографической денситоволлюметрии в прогнозировании клинического течения саркоидоза органов дыхания.

**Ключевые слова:** саркоидоз органов дыхания, функция внешнего дыхания, компьютерная томография, денситоволлюметрия, прогнозирование.



**Е.А. Ignatyeva**

**CT-DENSITOVOLUMETRY PARAMETERS AS FACTORS FOR PREDICTION OF THE COURSE OF PULMONARY SARCOIDOSIS**

The results of using the capabilities of computed tomographic densitovolumetry in predicting the clinical course of respiratory sarcoidosis are presented.

**Key words:** respiratory sarcoidosis, external respiratory function, computed tomography, densitovolumetry, prognosis.

Разработка новых технологий диагностики саркоидоза органов дыхания (СОД) на основе широко распространенных в клинической практике функциональных и рентгено-функциональных методов исследования, системы критериев оценки тяжести заболевания с возможностью прогнозирования характера течения заболевания повысит диагностическую значимость уже известных методов исследования.

**Цель.** Оценить возможности компьютерно-томографической денситоволюметрии [3] в прогнозировании клинического течения СОД.

**Материалы и методы.** Обследованы больные саркоидозом органов дыхания в исходной точке (n=101) и по окончании наблюдения через год (n=79). По данным спирометрии форсированного выдоха оценивали функцию внешнего дыхания. Всем пациентам выполнялась двухэтапная инспираторно-экспираторная КТ легких с применением технологии КТ-денситоволюметрии. Параметры используемых методов диагностики оценивались в годичной динамике.

**Результаты.** По истечении срока наблюдения у больных СОД была выявлена отрицательная, положительная рентгенологическая динамика, а также стабильная рентгенологическая картина структурных изменений в легких, характеризующаяся не только изменениями качественных (визуальных) признаков, характерных для СОД рентгенологических паттернов, но и количественными данными параметров КТ-денситоволюметрии [4]. С целью прогнозирования течения заболевания, ретроспективно, по исходным данным пациенты с положительной рентгенологической динамикой и стабильной рентгенологической картиной были объединены в одну группу, вторую группу составили пациенты с отрицательной рентгенологической динамикой. Из совокупности проанализированных параметров были выбраны переменные, наилучшим образом способные прогнозировать у больных ухудшение течения болезни. Путем применения пошагового дискриминантного анализа построено дискриминантное уравнение, включающее спирометрические и денситометрические параметры: пиковую объёмную скорость форсированного выдоха (ПОС, в % от должного), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (в % от должного) и ИИ<sub>2</sub>, рассчитанный по формуле  $ИИ_2 = ИВ_2 / (ИВ_2 + ИС_2)$ .

Построенное дискриминантное уравнение имеет вид:

$$D = -0,370 \times \text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ} (\%, \text{ долж}) - 0,263 \times \text{ПОС} (\%, \text{ долж}) + 42,642 \times \text{ИИ}_2 [5],$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным -53,54.

При D меньше граничного значения дискриминантной функции прогнозируют прогрессирующее течение саркоидоза органов дыхания. Вероятность ошибочного прогноза, рассчитанная при помощи автоматизированной системы для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека, составляет 0,6% [6].

**Заключение.** Использование показателя КТ-денситоволюметрии – инспираторного индекса обоих лёгких, показателей спирометрии – пиковой объёмной скорости выдоха и отношения ОФВ<sub>1</sub> к ЖЕЛ в % от должных значений в качестве независимых предикторов способно с достаточно высокой для практических целей точностью обеспечить прогноз прогрессирующего течения саркоидоза органов дыхания в течение года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis // Chest. 2011;139(1):174-82.
2. Терпигорев С.А., Ильченко В.А. Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов // Альманах клинической медицины. 2014;35:42-8.
3. Игнатъева Е.А., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Диагностика лёгочного саркоидоза методом компьютерно-томографической денситоволюметрии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.49–62.
4. Игнатъева Е.А. Границы нормы и критерии отклонения от нормы некоторых параметров КТ-денситоволюметрии // Материалы XVI международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2022). Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2022. С. 126-130.
5. Пат. №2788810 РФ: Способ прогнозирования прогрессирующего течения саркоидоза органов дыхания / Е.А. Игнатъева, А.В. Ильин, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько, Л.Г. Нахамчен // 24.01.2023
6. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT. 2014: 140 [Ulyanychev NV. Consistency of scientific research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT. 2014: 140].

**А.Б. Пирогов**, канд. мед. наук, **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук, **А.Г. Приходько**, д-р мед. наук  
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск*

**СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИЁМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОПРЯЖЕННОСТИ IL-6  
И НЕЙТРОФИЛОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ В ОТВЕТ  
НА ХОЛОДОВОЕ ИНГАЛЯЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ**

В работе представлены последовательные подходы к изучению особенностей бронхиального воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, что позволяет систематизировать и расширить полученные знания о патофизиологических механизмах течения заболевания.

**Ключевые слова:** диагностика, бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, воспаление, статистические методы исследования.

**A.B. Pirogov, Yu.M. Perelman, A.G. Prikhodko**

**STATISTICAL TECHNIQUES FOR STUDYING THE CONNECTION OF IL-6  
AND NEUTROPHILS IN THE AIRWAYS OF ASTHMA PATIENTS IN RESPONSE  
TO COLD INHALATION EXPOSURE**

The work presents consistent approaches to studying the characteristics of bronchial inflammation in patients with bronchial asthma with cold hyperreactivity of the airways, which allows us to systematize and expand the knowledge learned about the pathophysiological mechanisms of the disease.

**Key words:** diagnosis, bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, inflammation, statistical research methods

Неаллергический фенотип и тяжелое неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) ассоциируются с развитием в дыхательных путях пациентов Th1/ Th17 иммунного ответа, нейтрофилией воспалительного инфильтрата, увеличением уровня провоспалительных цитокинов, модифицирующих структуру респираторного тракта и вызывающих ремоделирование и обструкцию бронхов [1, 2]. Гиперпродукция *IL-17A*, наиболее активного из семейства Th17-цитокинов индуцирующего транскрипцию генов хемокинов, мобилизующих нейтрофилы, обусловлена активацией сигнального пути *IL-6*-gp130/STAT3, стимулирующего дифференцировку наивных CD4+Th0 в субпопуляцию CD4+Th17 [1,3]. Взаимосвязь между экспрессией *IL-6*, *IL-17* и Th17-инициированным нейтрофильным воспалением бронхов у больных БА с реакцией дыхательных путей на воздействие низкой температуры атмосферного воздуха не изучена.

**Цель** исследования заключалась в поиске подходов к изучению *IL-6* и нейтрофилов в респираторном тракте больных БА в ответ на холодовое ингаляционное воздействие.

**Материал и методы.** Объект исследования – больные неатопической БА легкого и среднетяжелого течения, обоого пола (n=133). Критерии включения: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при базовой спирометрии >75% должной величины, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний для проведения функциональных тестов, подписанное информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

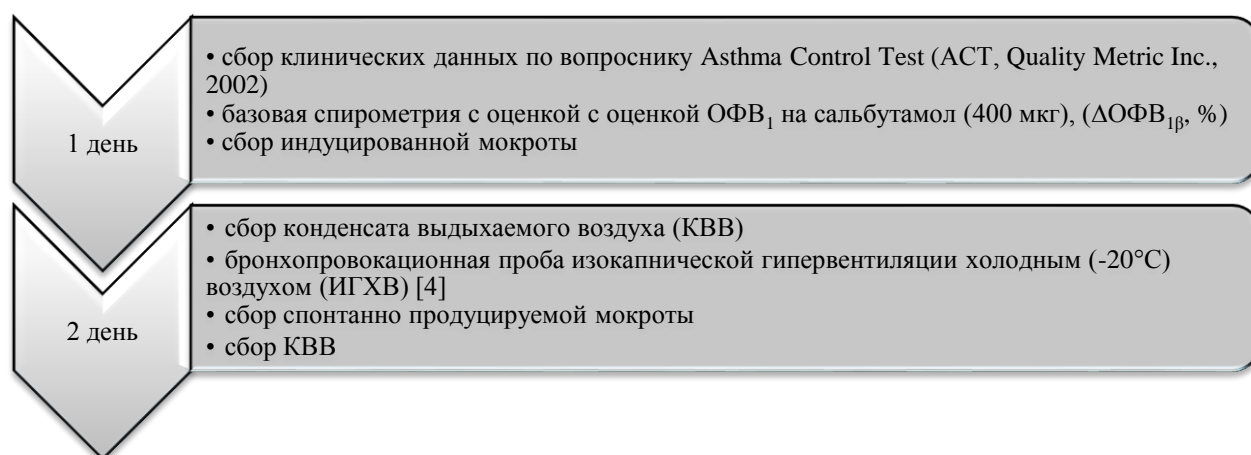


Рис. 1. Дизайн исследования

Спирометрию выполняли на аппарате Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой основных параметров: ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, в % к должной величине. Сбор индуцированной мокроты осуществлялся по стандартной методике. Определяли количество клеток в 1 мкл мокроты, выражая в процентах от общего числа клеточных элементов [2]. Концентрацию *IL-6* в КВВ (в фг/мл) определяли методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ полученного материала проводился с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [5] на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличных от нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ( $M \pm m$ ), а также медианой и квартилями ( $Me[Q1; Q3]$ ). Для всех величин уровень значимости (p) менее 0,05.

**Результаты.** Распределение больных в группы проводилось по результатам инструментальной пробы ИГХВ после верификации больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) по данным спирометрического исследования до и после холодовой бронхопровокации. Первая группа (основная, n=57) представлена больными с гиперреактивностью бронхов на ингаляцию холодного воздуха, вторая группа (сравнения, n=76) – с отсутствием таковой (табл. 1). В 1 группе регистрировалось более значимое снижение среднегрупповых значений показателей бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>) и более низкий АСТ относительно больных 2 группы.

Таблица 1

Клинические и функциональные параметры больных БА

Переменная	Больные 1 группы			Больные 2 группы			значимость различий по Стьюденту (%) / p
	М	m	SD	М	m	SD	
возраст, лет	37,0	1,5	2,94	39,8	1,2	2,24	87,095/ p=0,1291
рост, см	170,1	1,4	4,59	169,2	1,1	2,14	36,589/ p=0,6341
вес, кг	78,2	2,3	4,59	77,5	1,9	3,70	20,511/ p=0,7949
АСТ, баллы	17,6	0,4	0,77	18,7	0,3	0,60	98,914/ p=0,1621
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	71,1	1,25	2,52	75,1	1,0	2,01	98,556/ p=0,0144
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	93,0	2,41	4,85	97,1	2,36	4,72	77,192/ p=0,2281
МОС <sub>50</sub> , % долж.	64,8	3,38	6,80	75,0	3,5	6,99	95,741/ p=0,0426
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	63,5	2,48	4,99	72,0	2,71	5,43	98,914/ p=0,0109
ΔОФВ <sub>1</sub> иГХВ, %	-17,5	1,23	2,47	-2,96	0,47	0,94	100,00/ p<0,0001
ΔОФВ <sub>1β</sub> , %	15,2	2,17	4,38	11,1	1,54	3,07	88,590/ p=0,1141

Примечание: p – значимость межгрупповых различий

Исходно процентное содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте больных 1 группы было больше, чем у лиц 2 группы, тогда как число эозинофилов не имело межгрупповых различий (табл. 2).

Таблица 2

Содержание клеточных элементов в мокроте больных БА

Гранулоциты	1 группа (основная)		2 группа (сравнения)	
	исходно	после ИГХВ	исходно	после ИГХВ
нейтрофилы, %	42,1±2,1	48,2±1,9 p*=0,014	34,5±1,7; p=0,003	40,0±2,3; p*>0,05; p=0,008
эозинофилы, %	14,7±1,6	14,6±1,8; p*>0,05	13,5±1,3; p>0,05	17,7±1,5, p*=0,01; p>0,05

Примечание: p\* – значимость различий исходных параметров и полученных значений после пробы ИГХВ (парный метод).

В ответ на пробу ИГХВ количество нейтрофилов по сравнению с исходным уровнем в 1 группе значимо возросло и превышало показатель во 2 группе, который существенно не менялся (табл. 2). Применение нелинейного регрессионного анализа позволило выявить у больных 1 группы гиперболическую зависимость между степенью выраженности реакции периферических бронхов на холодовой триггер (ΔСОС<sub>25-75</sub>, %) и исходным содержанием нейтрофилов (Н) в мокроте: Н=42+0,53/ΔСОС<sub>25-75</sub> со значимостью 99,4%.

Оценивая содержание уровня IL-6 в конденсате выдыхаемого воздуха у лиц основной группы, мы регистрировали до ИГХВ более высокие медианные значения по отношению к больным

группы сравнения. После острого ингаляционного воздействия холодного воздуха концентрация *IL-6* в группе с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей значительно снижалась, что свидетельствовало о расходовании цитокина в процессе бронхоспазма. Корреляционный анализ показал связь между ответом мелких бронхов на стимул ( $\Delta\text{МОС}_{75}$ ) и содержанием *IL-6* в КВВ после пробы ИГХВ ( $R_s=-0,68$ ;  $p=0,043$ ).

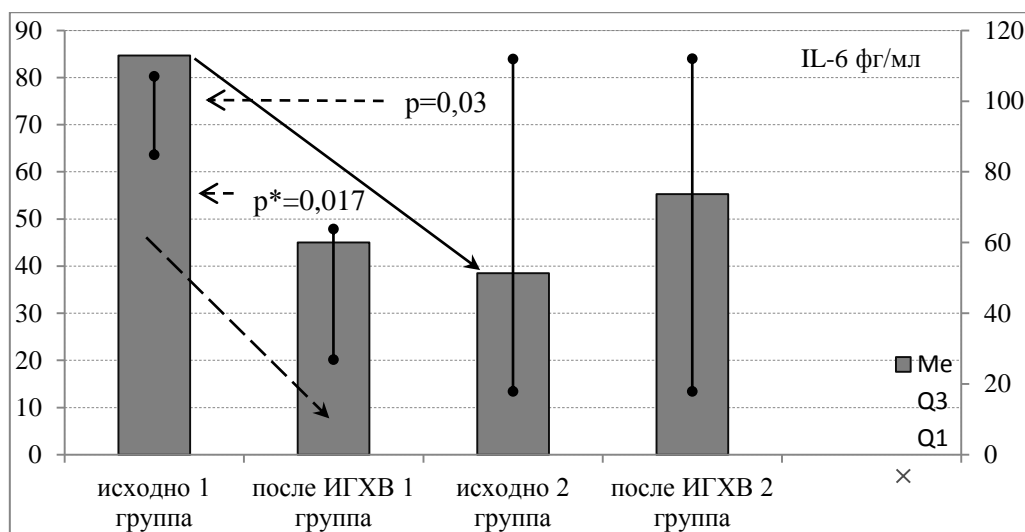


Рис. 1. Медианные значения и квартильный разброс *IL-6* до и после бронхопровокации холодным воздухом.

Снижение уровня *IL-6*, расходуемого на холодовой стимул, у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей было сопряжено с увеличением количества нейтрофилов, инфильтрирующих бронхи. Стимулирующее влияние данного цитокина на нейтрофильный сегмент смешанного паттерна бронхиального воспаления, развивающееся у таких пациентов под воздействием холодowego стимула, с наибольшей вероятностью связано с индукцией экспрессии *IL-17A* и Th17-зависимой нейтрофилией дыхательных путей, что требует дальнейших исследований.

Таким образом, представленные подходы к изучению особенностей бронхиального клеточного и молекулярного воспаления у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, позволят систематизировать и расширить полученные знания о патофизиологических механизмах течения болезни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution // *Allergology International*. 2019; 68(2): 143-149.
2. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах / А.А. Никольский и др. // *Иммунология*. 2021; 42(6):600–614.
3. *IL-6*-gp130-STAT3 in T cells directs the development of *IL-17*+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state / M. Nishihara, et al. // *Int. Immunol*. 2007; 19(6): 695–702.
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.

©2023 г. А.Г. Приходько, д-р мед. наук, Ю.М. Перельман, д-р мед. наук,  
Н.В. Ульянычев, канд. физ.-мат. наук

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск*

## ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ПРЕДИКТОРОВ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ЛИЦ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Представлены подходы к оценке влияния физиологических, социальных (курение) и клинико-биохимических факторов на течение болезни у больных бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей

**Ключевые слова:** диагностика, бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, статистические методы исследования.

**A.G. Prikhodko, Yu.M. Perelman, N.V. Ulyanichev**

### APPROACHES TO STUDYING COURSE PREDICTORS OF BRONCHIAL ASTHMA IN PEOPLE WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

Approaches to assessing the influence of physiological, social (smoking) and clinico-biochemical factors on the course of the disease in patients with bronchial asthma with cold hyperresponsiveness of the airways are presented.

**Key words:** diagnosis, bronchial asthma, airway hyperresponsiveness, statistical research methods.

Существуют противоречивые сведения о связи гиперреактивности дыхательных путей с социальными, физиологическими и клиническими факторами при бронхиальной астме (БА) [1-4].

**Цель:** исследовать подходы к оценке влияния физиологических, социальных (курение) и клинико-биохимических факторов на течение болезни на модели больных БА с холодной гиперреактивностью дыхательных путей.

**Материал и методы.** Исследование носило наблюдательный характер и включало больных с верифицированным диагнозом персистирующей БА [5], обоего пола, в возрасте 18-60 лет. Основными критериями первичного отбора больных для проведения обследования служили: объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при базовой спирометрии >75% должной величины, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний для проведения бронхопровокационных тестов, подписанное информированное согласие. Основным критерием включения больных в дальнейший анализ – наличие верифицированной холодной гиперреактивности дыхательных путей по данным инструментальной бронхопровокационной пробы. Дизайн предусматривал трёхдневное обследование больных (рис. 1). По результатам тестирования в анализ включены 166 больных БА с верифицированной холодной гиперреактивностью дыхательных путей.

Спирометрия выполнялась на аппаратах «Flowscreen» (Эрих Егер, Германия), Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой параметров кривой поток-объем форсированного выдоха. Бронхопровокационные тесты считались положительными при снижении ОФВ<sub>1</sub> на 10% и более от исходной величины [6, 7]. При сборе антропометрических и анамнестических данных особое внимание уделялось росту, весу больного и фактору курения, с расчётом индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) и индекса курения (ИК, пачка/лет). По клиническим данным оценивались одышка по шкале mMRC и уровень контроля над БА по АСТ (в баллах). В периферической крови анализировали число эозинофилов (%), уровень глюкозы (ммоль/л), содержание общего холестерина (ммоль/л) и С-реактивного белка (СРБ, мг/л).

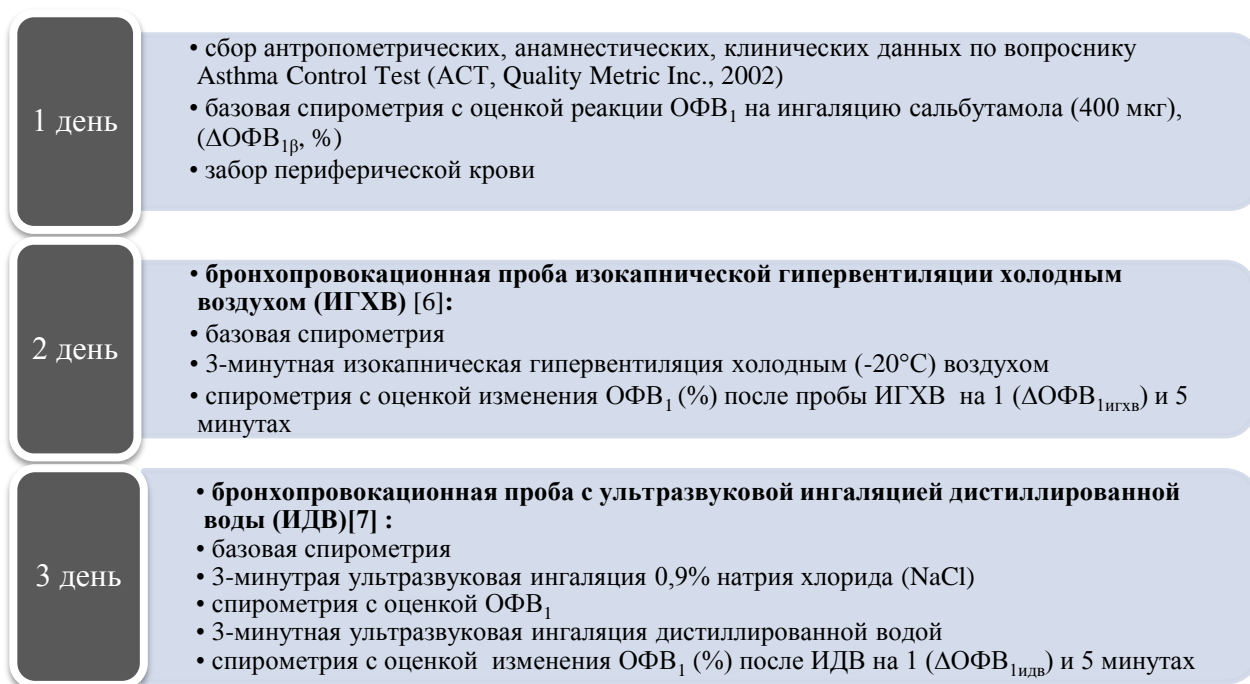


Рис. 1. Дизайн обследования больных БА

Статистический анализ полученного материала проводился с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [8] на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий  $t$  (Стьюдента), при распределении данных, отличных от нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ( $M \pm m$ ), а также медианой и квартилями ( $Me[Q1; Q3]$ ). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию  $\chi^2$  (К. Пирсона) для четырёхпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовали классический корреляционный анализ по Пирсону ( $r$ ), непараметрический по Спирмену ( $R_s$ ), регрессионный и дискриминантный анализ. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости ( $p$ ) менее 0,05.

### Результаты

В результате отбора больных в исследование было включено 166 человек, страдающих БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (табл. 1), в том числе, 57% женщин и 43% мужчин, равнозначных по возрасту ( $p > 0,05$ ). Большинство исследованных лиц (82%) имели низкий контроль над заболеванием, по данным АСТ, у 53% ИМТ превышал область диапазона нормы по критериям ВОЗ, рекомендованным для лиц старше 18 лет, 55% больных курили с ИК 5,5[2;12] пачка/лет. В сыворотке крови у 24% регистрировалось повышенное количество эозинофилов (в среднем по группе  $3,7 \pm 0,29\%$ ), у 41% высокий уровень глюкозы ( $5,3 [4,7; 5,8]$  ммоль/л), у 30% – общего холестерина ( $4,6 [3,8; 5,4]$  ммоль/л), у 23% – высокий уровень СРБ ( $3,0 \pm 0,32$  мг/л). Корреляционный анализ показал тесные взаимоотношения вышеуказанных параметров (рис. 2).

При оценке результатов, представленных в корреляционной матрице, обращает на себя внимание, что степень выраженности реакции дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию ( $\Delta ОФВ_{1игхв}$ ) напрямую зависела не только от исходной проходимости дыхательных путей ( $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1$ ЖЕЛ,  $МОС_{50}$ ,  $СОС_{25-75}$ ) ( $r=0,24 \pm 0,28$ ;  $p < 0,001$ ), уровня контроля (АСТ) над заболеванием ( $R_s=0,18$ ;  $p=0,011$ ), но и была тесно связана с ИМТ больного ( $r=0,21$ ;  $p=0,008$ ). Кроме того, у

этих больных мы наблюдали значимые корреляции между уровнем глюкозы в сыворотке крови и курением сигарет (ИК) ( $R_s=0,17$ ;  $p=0,016$ ), ИМТ ( $r=0,41$ ;  $p=0,0002$ ), уровнем СРБ ( $r=0,49$ ;  $p<0,0001$ ), а также температурой кожного покрова ( $T_n/T_k$ ) во время проведения пробы ИГХВ ( $r=0,24$ ;  $p=0,004$  и  $r=0,24$ ;  $p=0,005$ ).

Переменная	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1 возраст	+	-	+								+		+	+		+	
2 рост		+	+										+				
3 вес			+	-						-			+			+	
4 ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ				+	+	+	+	+					-	-			
5 ОФВ <sub>1</sub>					+	+	+	+			-						
6 МОС <sub>50</sub> ; СОС <sub>25-75</sub>						+	+	+					-	-			
7 ΔОФВ <sub>1</sub> ИГХВ							+	+							+	+	
8 T <sub>n</sub> /T <sub>k</sub>								+			+/+		+				+/+
9 ΔОФВ <sub>1</sub> идв									+								
10 эозинофилы										+							
11 глюкоза											+		+			+	+
12 о. холестерин												+					
13 ИК													+	+			
14 mMRC														+	-		
15 АСТ															+		
16 ИМТ																+	
17 СРБ																	+

Рис. 2. Матрица корреляционных взаимоотношений у больных БА (общая группа).  
Примечание: здесь и далее  $T_n/T_k$  – температура кожного покрова пальцев левой руки до и после пробы ИГХВ (°C); (+) прямая и (-) обратная корреляционная связь.

На рисунке 3 представлена линейная зависимость между изменением ОФВ<sub>1</sub> на холодовую бронхопровокацию, ИМТ (а) и содержанием глюкозы (б) в сыворотке крови больных с холодной гиперреактивностью дыхательных путей. Применение пошагового регрессионного анализа позволило выявить зависимость между степенью выраженности реакции бронхов на холодовый триггер ( $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$ ) и СРБ в сыворотке крови:  $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}} = -16,63 - 5,09 \times \text{СРБ}$  со значимостью 99,93%. Повышенный уровень СРБ в крови соответствовал более значимой реакции бронхов на пробу с холодным воздухом.

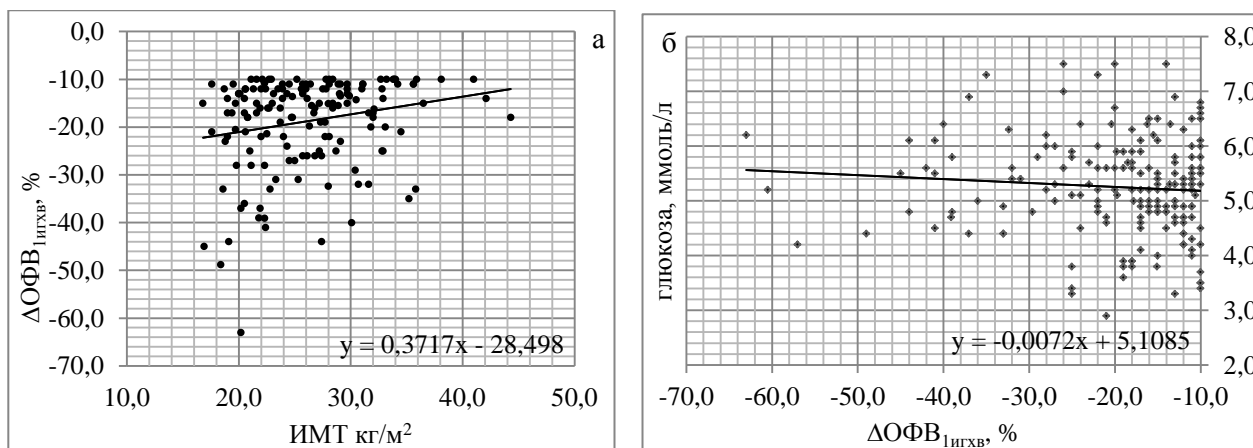


Рис. 3. Характер зависимости между  $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$ , ИМТ (а) и уровнем глюкозы в крови (б)



Таблица 1

Основные анамнестические, клинико-функциональные данные больных БА

Переменная	общая группа	курящие лица (n=91)	не курящие лица (n=75)	p
возраст, лет	34[24; 43]	34[24; 42]	33[23; 44]	0,67
рост, см	170[164; 176]	173,6±0,8	168,1±0,9	<0,001
вес, кг	75[64; 87]	78,0±1,5	73,1±1,7	0,031
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26[23,8; 28,1]	26,35±0,56	25,87±0,68	0,59
АСТ, баллы	16[12; 19]	15[12; 18]	16[12; 20]	0,18
mMRC, баллы	0,9±0,05	0,95±0,04	0,84±0,03	0,047
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	70,9±0,7	69,5±0,90	72,5±0,99	0,024
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	88,7±1,1	86,2±1,5	91,0±1,8	0,038
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	60,3±1,5	57,5±2,1	63,4±2,6	0,07
ΔОФВ <sub>1игхв</sub> , %	-19,0±0,7	-20,1±0,94	-18,0±0,91	0,047
ΔСОС <sub>25-75</sub> , %	-29,2±1,1	-32,0±1,42	-26,7±1,64	0,016
T <sub>н</sub> °С	31,6[29,4; 34]	32,0±0,38	30,3±0,42	0,004
T <sub>к</sub> °С	30,1[27,3; 32]	30,1±0,0,37 p* <0,001	28,8±0,43 p* <0,001	0,048
T <sub>н</sub> -T <sub>к</sub> °С	p* <0,001	2,0±0,22	1,21±0,18	0,007
ΔОФВ <sub>1β</sub> , %	12,1[6; 24,5]	12,6[8,3; 26,6]	13,4[6,0; 23,8]	0,21
ΔОФВ <sub>1идв</sub> , %	-7,3[-15; -1,9]	-7,5[-15; -2,7]	-7,3[-13; -1,0]	0,90

Примечание: p\* – значимость различий показателя между исходными данными и после пробы ИГХВ (парный метод); p – значимость различий между группами курящих и не курящих больных.

Поскольку фактор курения присутствовал более чем у половины больных с холодовой гиперреактивностью и оказывал влияние на биохимические параметры крови, в отдельную группу мы объединили пациентов по наличию или отсутствию данного признака. После распределения оказалось, что курящие больные имели более высокий рост и вес (табл. 1), поскольку в этой группе мужской пол превалировал на женским (63 и 37%, соответственно) в отличие от некурящих пациентов (32 и 68%, соответственно,  $\chi^2=14,24$ ;  $p<0,001$ ). Кроме того, по клиническим данным курившие лица в большей степени испытывали одышку (по шкале mMRC), у них регистрировались более низкие значения показателей проходимости дыхательных путей, также эти больные активнее реагировали на холодовой стимул (табл. 1). Корреляционные взаимосвязи в группе курящих претерпевали некоторые изменения относительно общей группы (рис. 4): так, терялась связь между выраженностью реакции дыхательных путей на холодовой стимул и базовыми показателями функции легких, кроме ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, однако сохранялась зависимость между ΔОФВ<sub>1игхв</sub> и содержанием глюкозы в сыворотке крови ( $r=-0,22$   $p=0,035$ ). Последняя, в свою очередь, продолжала быть тесно связана с ИК ( $R_s=0,34$ ;  $p=0,0011$ ) и уровнем СРБ ( $R_s=0,44$ ;  $p=0,0003$ ). То есть, количество выкуренных сигарет и стаж курения оказывали существенное значение на уровень глюкозы и содержание СРБ в сыворотке крови у астматиков с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. В группе некурящих пациентов из всего спектра анализируемых переменных прослеживалась зависимость между ΔОФВ<sub>1игхв</sub> и ИМТ ( $r=0,19$ ;  $p=0,006$ ), а также между уровнем глюкозы и СРБ ( $R_s=0,54$ ;  $p=0,002$ ).

Далее, мы подвергли больных межгрупповому дискриминантному анализу с целью классификации признаков, ответственных за различия в течении БА у лиц с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Построенное уравнение имело вид:  $D=-7,343 \times \text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ} + 18,149 \times T_{\text{н игхв}} + 31,502 \times \text{глюкоза} - 7,556 \times \text{ИМТ}$ , с вероятностью различий 99,89%,  $D=10,14$  (расстояние Махала-нобиса – 0,92; критерий Фишера различий – 4,98).

Переменная	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1 возраст	+	-	+										+				+
2 рост		+	+														-
3 вес			+	-													+
4 ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ				+	+	+	+						-	-			
5 ОФВ <sub>1</sub>					+	+					-			-			
6 МОС <sub>50</sub> ; СОС <sub>25-75</sub>						+			+					-	+		
7 ΔОФВ <sub>1игхв</sub>							+					-					
8 Т <sub>н</sub> /Т <sub>к</sub>								+			/+						/+
9 ΔОФВ <sub>1идв</sub>									+								
10 эозинофилы										+							
11 глюкоза											+		+				+
12 о. холестерин												+					
13 ИК													+	+			
14 mMRC														+	-		
15 АСТ															+		
16 ИМТ																+	
17 СРБ																	+

Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи в группе курящих больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Следует подчеркнуть, что около 43% больных в обеих группах имели сочетанную с холодовой осмотическую гиперреактивность дыхательных путей ( $p > 0,05$ ), выявленную при бронхопровокационной пробе ИДВ. Выделяя в отдельные две подгруппы таких пациентов – по наличию сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей (СГДП) у курящих и некурящих, мы исследовали у них тяжесть клинических симптомов, функциональные и биохимические параметры заболевания. Медианное значение ИК у больных с СГДП составило 7 [3,3; 12,5] пачка/лет. По отношению к некурящим лицам они значимо отличались по весу и ИМТ, имели более низкие значения величины ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (табл. 2). Кроме того, у этих больных базовый уровень глюкозы (5,6 [5,0; 6,6] ммоль/л), СРБ (2,2 [0,41; 4,9] мг/л) и общего холестерина в сыворотке крови (5,4 ± 0,33 мкмоль/л) были выше, чем у некурящих больных (5,2 [4,5; 5,6] ммоль/л ( $p = 0,011$ ); 0,7 [0,01; 3,8] мг/л ( $p = 0,041$ ); 4,4 ± 0,32 ( $p = 0,037$ ) мкмоль/л, соответственно).

Таблица 2

Основные клиничко-функциональные данные больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей

Переменная	курящие с СГДП (n=39)			не курящие с СГДП (n=32)			p
	М	m	SD	М	m	SD	
возраст, лет	35,0	1,7	3,52	35,8	2,2	4,57	0,76
рост, см	174,5	1,3	2,73	168,1	1,4	2,95	0,0017
вес, кг	82,0	2,4	4,84	69,2	2,8	5,63	0,0008
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1	0,76	1,52	24,4	0,82	1,64	0,017
АСТ, баллы	13,5	0,74	1,51	14,9	0,95	1,95	0,28
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	65,7	1,4	2,85	70,8	1,8	3,69	0,029
ОФВ <sub>1</sub> , % должной	81,9	2,7	5,59	88,6	3,4	6,86	0,12
МОС <sub>50</sub> , % должной	51,3	2,9	6,03	59,2	4,3	8,79	0,12
ΔОФВ <sub>1игхв</sub> , %	-22,2	1,8	3,69	-18,9	1,7	3,53	0,19
ΔМОС <sub>50</sub> , %	-34,7	2,8	5,73	-29,2	2,4	4,87	0,16
ΔОФВ <sub>1идв</sub> , %	-21,2	1,9	3,79	-21,9	2,6	5,27	0,81

Важно подчеркнуть, что у курящих больных с СГДП также сохранялась зависимость между ИК и уровнем глюкозы крови, о чем свидетельствовало построенное экспоненциальное регрессионное уравнение, которое принимало вид:  $ИК = + 0,38 \times \exp(+0,51 \times \text{глюкоза})$ , со значимостью – 98,85% (рис. 5а). В отношении взаимосвязей ИМТ с холодной гиперреактивностью дыхательных путей, первый в большей степени становился зависим от величины реакции мелких бронхов ( $\Delta\text{МОС}_{50\text{нгхв}}$ ):  $ИМТ = +32,0 \times \exp(+0,0047 \cdot \Delta\text{МОС}_{50\text{нгхв}})$ , с высокой значимостью 99,7% (рис. 5б). В результате множественного регрессионного анализа с использованием переменной СРБ, как независимой величины относительно остальных параметров, уравнение принимало вид:  $СРБ = - 3,2 + 0,15 \times \text{возраст} + 0,048 \times \Delta\text{МОС}_{50\text{нгхв}} - 0,15 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{идв}}$  (значимость регрессии 97,16%), что свидетельствовало о важной роли СРБ в формировании бронхиальной реакции на стимулы.

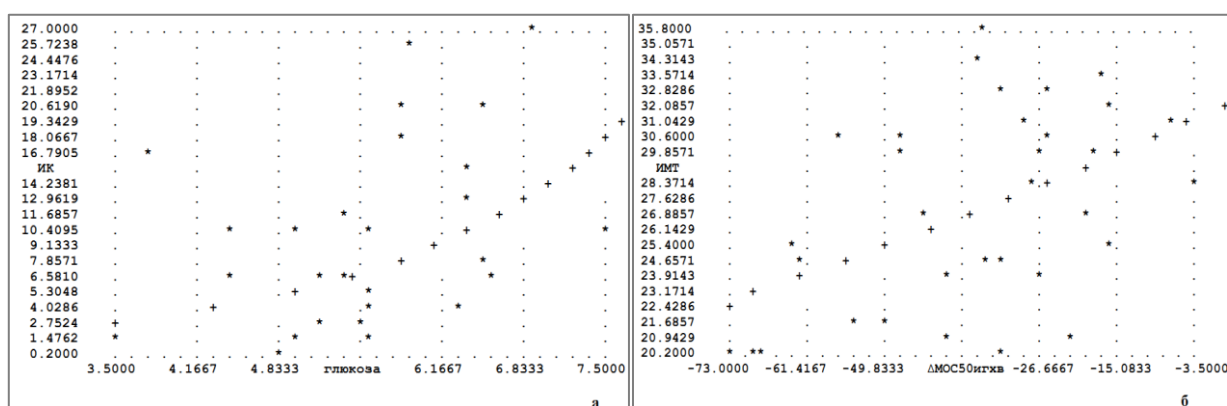


Рис. 5. Характер зависимости между ИК и уровнем глюкозы в сыворотке крови (а) ИМТ и  $\Delta\text{МОС}_{50\text{нгхв}}$  у курящих больных БА с СГДП.

Использование дискриминантного анализа данных, разделённых по признаку курения, способствовало выявлению ключевых параметров, их комбинации, формирующих тяжесть и дальнейшее течение болезни у лиц с СГДП:  $D = 1,75 \times \text{вес} - 0,055 \times \text{МОС}_{50} + 12,136 \times \text{глюкоза} + 0,568 \times \text{СРБ} - 0,628 \times \text{АСТ} - 5,143 \times \text{ИМТ}$ , с вероятностью различий 98,1% и с  $D = 54,8$  (расстояние Махаланобиса – 1,41, критерий Фишера различий – 2,97).

Таким образом, представленный ступенчатый подход в изучении факторов, оказывающих влияние на течение болезни у больных БА, способствует лучшему пониманию патофизиологических механизмов, более обоснованному выбору тактики ведения и лечения пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Validation of the clinical utility of sGaw as a response variable in methacholine challenge testing / J.Parker, A.Tzeng, S.Wayne et al. // *Respirology*. 2023;28(5):437–444. doi: 10.1111/resp.14431
2. Baptist A.P., Busse P.J. Asthma over the age of 65: All's well that ends well // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018;6(3):764-773. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.007
3. Aging increases senescence, calcium signaling, and extracellular matrix deposition in human airway smooth muscle / S.A.Wicher, B.B.Roos, J.J. Teske et al. // *PLoS One*. 2021;16(7):e0254710. doi: 10.1371/journal.pone.0254710
4. Bronchial hyperresponsiveness and obesity in middle age: insights from an Australian cohort / J.A.Burgess, M.C.Matheson, F.Diao et al. // *Eur. Respir. J.* 2017;50(3):1602181. doi:10.1183/13993003.02181-2016
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
7. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
8. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.

Л.Г. Нахамчен<sup>1</sup>, канд. мед. наук, И.Н. Гориков<sup>1</sup>, д-р мед. наук, Н.А. Ишутина<sup>1</sup>, д-р биол. наук, Н.Р. Григорьев<sup>2</sup>, д-р мед. наук, Л.Ю. Ошур<sup>1</sup>, канд. мед. наук, А.В. Прокопенко<sup>2</sup>, канд. мед. наук, Н.М. Хамула<sup>3</sup>, канд. мед. наук, Е.В. Мецеха<sup>3</sup>, М.И. Домке<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск,

<sup>2</sup>Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск,

<sup>3</sup>Амурская областная клиническая больница, Благовещенск

#### **ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ НОСОГЛОТОЧНОГО АСПИРАТА И МОРФОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ БРОНХОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**

Исследовалось содержание среднемолекулярных пептидов в носоглоточном аспирате у доношенных новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы, осложненной хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, обусловленной реактивацией цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации.

**Ключевые слова:** новорожденный, носоглоточный аспират, среднемолекулярные пептиды, бронхиальная астма, цитомегаловирусная инфекция, хроническая плацентарная недостаточность, беременность.

L.G. Nakhamchen, I.N. Gorikov, N.A. Ishutina, N.R. Grigoriev, L.Yu. Oshur,  
A.V. Prokopenko, N.M. Khamula, E.V. Metsekha, M.I. Domke

#### **CHANGES IN THE PROPERTIES OF NASOPHARYNGEAL ASPIRATE AND MORPHOLOGY OF BRONCHIAL MUCOSA IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA OF CYTOMEGALOVIRAL ETIOLOGY DURING PREGNANCY**

The concentration of medium molecular peptides (MMP) in nasopharyngeal aspirate was studied in full-term newborns from mothers with exacerbation of bronchial asthma complicated by chronic compensated (CCPI) and subcompensated placental insufficiency (SCPI) caused by reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of gestation.

**Key words:** newborn, nasopharyngeal aspirate, medium molecular peptides, bronchial asthma, cytomegalovirus infection, chronic placental insufficiency, pregnancy.

Обострение хронических заболеваний органов дыхания у женщин в период беременности сопровождается повышением концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) в носоглоточном аспирате у их новорожденных в первые минуты жизни и указывает на более высокую токсическую нагрузку на формирующуюся бронхолегочную систему внутриутробного пациента [1, 2]. Несмотря на известную роль накопления продуктов тканевой деструкции в околоплодной среде, постоянно контактирующей с фетальными легкими [3], до настоящего времени не раскрыта взаимосвязь между токсическими свойствами назофарингеального аспирата и строением эпителиальной выстилки бронхиального дерева у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы различной степени тяжести, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

**Цель работы** – изучить изменение свойств носоглоточного аспирата и морфологии слизистой бронхов у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы цитомегаловирусной этиологии в период беременности.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследовалось содержание СМП в носоглоточном аспирате у 134 доношенных новорожденных и морфологическое строение слизистой бронхов у 18 погибших в раннем неонатальном возрасте детей от матерей с беременностью, неосложненной и осложненной обострением бронхиальной астмы легкой и средней степени, обусловленного реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации. Первую группу составили 30 доношенных новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности (из них 10 погибли на 3-5 сутки при осложнениях в родах, антенатальной гипоксии, родовой травмы и пневмопатии). Вторая группа состояла из 31 новорожденного, у которых внутриутробное развитие было осложнено бронхиальной астмой легкой степени в стадии ремиссии и ХКПН. В третью группу вошли 27 новорожденных от матерей, перенесших обострение бронхиальной астмы легкой степени, инципированное реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации, и ХКПН. В четвертую группу были включены 25 новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы средней степени цитомегаловирусной этиологии и ХКПН (из них 5 погибли в раннем неонатальном возрасте от врожденных ателектазов, гиалиновых мембран и аспирационного синдрома). Пятая группа была сформирована 21 новорожденным с антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы средней степени тяжести на фоне острой фазы ЦМВИ и ХСПН у их матерей во втором триместре беременности (смерть 3 детей наступила на 3-5 сутки после рождения и была обусловлена развитием ателектазов и гиалиновых мембран в легких).

Верификация обострения ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности осуществлялась посредством определения в сыворотке крови антител IgM и IgG к ЦМВ и индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, а также ДНК ЦМВ в крови и моче. При диагностике внутриутробной ЦМВИ у их потомства использовались аналогичные методы.

Исследование аспирата проводилось в несколько этапов:

1. У детей в первые минуты после рождения до аспирации содержимого носоглотки с кожи лица и носогубного треугольника удалялись элементы околоплодных вод.
2. Присоединяли мягкий полихлорвиниловый зонд к стерильному шприцу.
3. После рождения детей в полость их носа и глотки вводили зонд.
4. Затем медленно шприцем насасывали 25,-3,0 мл биологической жидкости из носоглоточного пространства.
5. Осуществляли центрифугирование полученного аспирата с помощью центрифуги со скоростью 1500 об/мин в течение 10 минут до получения надосадочной жидкости.
6. При исследовании уровня среднемолекулярных пептидов экспресс-методом в центрифужную пробирку наливали 1,0 мл надосадочной части аспирата и 0,5 мл 10% трихлоруксусной кис-

лоты. Затем полученную смесь всхряхивали и центрифугировали 30 минут при 3000 об/мин. Детекция надосадочной части аспирата, освобожденного от грубодисперсных белков, проводили посредством предварительного разведения, при котором к 0,5 мл надосадочной жидкости добавляли 4,5 мл дистиллированной воды. Проводилось измерение на спектрофотометре СФ-24 при длине волны 280 нм (E280) в единицах оптической плотности (ед. оп. пл.).

У погибших новорожденных забирались кусочки бронхов, которые фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезживались в спиртах и заливались в парафин. В крупных, средних и мелких бронхах исследовалось содержимое их просвета, строение слизистой бронхиального дерева и легких. Общий план строения бронхиальной стенки изучали после окрашивания гистологических срезов гематоксилином и эозином, а изменение концентрации кислых гликозаминогликанов в тканях - альциановым синим по Сиддмену.

Работа проводилась с учетом требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” (2013), а также правил надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Министра РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Представленная в журнал работа 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.

Достоверность различия значений сравниваемых показателей между разными выборками устанавливалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия были достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

У новорожденных второй группы по сравнению с первой в аспирате из носа и глотки увеличивалось содержание среднемолекулярных пептидов в 1,11 раза ( $p_1 < 0,001$ ) (табл. 1). В носоглоточном аспирате детей третьей группы в отличие от такового у новорожденных первой и второй групп возрастали показатели молекул средней массы, соответственно, в 1,97 раза ( $p_1 < 0,001$ ) и в 1,76 раза ( $p_2 < 0,001$ ). У новорожденных четвертой группы в сопоставлении с пациентами, входящими в первую и вторую группы регистрировалось увеличение среднемолекулярных пептидов, соответственно, в 2,03 раза ( $p_1 < 0,001$ ) и в 1,81 раза ( $p_2 < 0,001$ ).

Таблица 1

Содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) в носоглоточном аспирате у доношенных новорожденных в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

Исследуемые группы	СМП, ед. оп. пл
Первая	0,330±0,002
Вторая	0,369±0,002 $p_1 < 0,001$
Третья	0,652±0,010 $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$
Четвертая	0,671±0,013 $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$ ; $p_3 > 0,05$
Пятая	0,718±0,011 $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$ ; $p_3 < 0,001$ ; $p_4 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями первой группой;  $p_2$  – с показателями второй группы;  $p_3$  – с показателями третьей группы;  $p_4$  – с показателями четвертой группы.

В то же время не наблюдались значимые различия уровня молекул средней массы в четвертой и третьей группах. Концентрация молекул средней массы в надосадочной части биологической

жидкости в пятой группе в отличие от таковой в носоглоточном аспирате в первой, второй, третьей и четвертой группах бала выше, соответственно, в 2,17 раза ( $p_1 < 0,001$ ), в 1,94 раза ( $p_2 < 0,001$ ), в 1,10 раза ( $p_3 < 0,001$ ) и в 1,07 раза ( $p_4 < 0,001$ ). Рост эндотоксинов в назофарингеальном аспирате может быть обусловлен интенсификацией деструкции плацентарного и внеплацентарного амниона, размножением вирусов и бактерий, с накоплением недоокисленных продуктов обмена веществ плода, а также десквамированных эпителиоцитов, секрета бокаловидных клеток и подслизистых желез бронхов у новорожденных [1, 2].

Слизистая оболочка крупных и средних бронхов у погибших новорожденных первой группы была выстлана многоядным мерцательным цилиндрическим эпителием, в составе которого выявлялись реснитчатые, бокаловидные, промежуточные и базальные клеточные элементы. Редко визуализировались слущенные реснитчатые и бокаловидные клетки. На поверхности мерцательного цилиндрического многоядного эпителия часто обнаруживались нити секрета glanduloцитов и подслизистых желез, содержащие кислые гликозаминогликаны. В подслизистой оболочке выявлялись умеренно расширенные артериолы, венулы и капилляры, а также концевые отделы и выводные протоки желез, заполненные слизью.

В четвертой группе в сопоставлении с первой группой в слизистой главных, долевого и сегментарных бронхов возрастало число бокаловидных клеток, слущенных ресничек, зон гиперплазии эпителиоцитов, а также избыточного скопления секрета, интенсивно окрашенного альциановым синим, в glanduloцитах эпителия и концевых отделов желез. Определялись очаги резко выраженного полнокровия кровеносных сосудов, а в рыхлой волокнистой соединительной ткани – отек и скопления мигрирующих нейтрофилов и макрофагов.

У новорожденных пятой группы в отличие от четвертой частой морфологической находкой в просвете бронхов являлись роговые чешуйки плода, клетки амниона, лейкоциты, лимфоциты и слущенные эпителиоциты. В эпителиальном пласте возрастала частота выявления очагов десквамации реснитчатых, бокаловидных и промежуточных клеток, а также гиперплазии и метаплазии. Встречались единичные участки оголения базальной мембраны. В слизистой оболочке преобладали следующие изменения: сужение концевых отделов подслизистых желез, в которых обнаруживались элементы слизи, содержащей кислые гликозаминогликаны; резко выраженный отек стромы; редукция кровеносного русла; очаговые геморрагии; локусы воспаления, содержащие нейтрофилы и макрофагальные клеточные элементы.

Таким образом, обострение бронхиальной астмы средней степени, ассоциированное с реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации и развитием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с бронхиальной астмой средней степени в стадии обострения, цитомегаловирусного генеза, и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, приводит к накоплению недоокисленных продуктов обмена и деструкции тканей в составе назофарингеального аспирата у их новорожденных. Это может повышать токсическую нагрузку на слизистую оболочку бронхиального дерева у новорожденных и снижать устойчивость их органов дыхания к вирусно-бактериальной агрессии в постнатальном онтогенезе.

### **Выводы**

1. У доношенных новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы средней степени цитомегаловирусной этиологии и ХКПН по сравнению с новорожденными от матерей с неосложненной беременностью и беременностью, осложненной бронхиальной астмой легкой степени в стадии ремиссии и ХКПН, в носоглоточном аспирате в первые минуты жизни возрастает концентрация СМП. Они оказывают токсическое и деструктивное влияние на клетки респираторный эпителий формирующегося бронхолегочного аппарата.

2. В носоглоточном аспирате у новорожденных с антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы средней степени тяжести и ХСПН на фоне острой фазы ЦМВИ у их матерей во втором триместре гестации, в отличие от аспирата новорожденных, матери кото-

рых перенесли обострение бронхиальной астмы легкой степени и ХКПН, возрастает содержание СМП. Негативное воздействие накопления продуктов деструкции во внешней среде способствует их постоянному контакту с эпителиоцитами и glanduloцитами фетальных и неонатальных легких.

3. У погибших доношенных новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы средней степени, ассоциированной с реактивацией ЦМВИ и с ХСПН, в сравнении с потомством, у которого внутриутробное развитие было осложнено бронхиальной астмой средней степени и ХКПН, чаще диагностируется десквамация ресничек, снижение образования слизи, зоны гиперплазии и метаплазии эпителия и зоны “оголения” базальной мембраны, а также скопление слизи в уменьшенных концевых отделах подслизистых желез. Взаимосвязь негативных изменений околоплодной среды и строения дыхательной системы в периоде внутриутробного развития человека позволяет утверждать о важной роли нарушения гемодинамики при ХСПН в развитии гипоксии и накоплении в околоплодной среде СМП. Их токсические свойства инициируют цитодеструктивные и пролиферативные процессы в слизистой бронхиального дерева при обострении хронической бронхолегочной патологии цитомегаловирусной этиологии у женщин во втором триместре гестации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Сорокина Т.С. К патогенезу заболеваний у новорожденных от матерей с хроническим бронхитом // *Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка»*, 2003, Москва, ЦДХ, 20-23 мая. М., 2003. С.63-64.
2. Способ диагностики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных: пат 2342667 RU: МПК G01N 33/68 / Гориков И.Н., Колосов В.П., Самсонов В.П., Нахамчен Л.Г.; заявитель и патентообладатель ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН. №2007136874/15; заявл. 04.10.2007; опубл. 27.12.2008.
3. Нахамчен Л.Г., Приходько В.Б., Сорокина Т.С., Долгова Е.Е., Лукашева Л.А., Павлова А.Е., Жерепа Л.Г. Изменение токсических свойств носоглоточного аспирата у доношенных новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в период беременности // *Материалы трудов участников 9-ой международной выездной конференции русскоязычных ученых во Вьетнаме (Нья Чанг). Nha Trang, 2016. С.10-11.*

**И.Н. Гориков**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, **А.В. Прокопенко**<sup>2</sup>, канд. мед. наук, **Т.Ю. Поздеева**<sup>3</sup>,  
**К.Э. Пчелина**<sup>3</sup>, **С.Н. Гасанова**<sup>2</sup>, канд. биол. наук, **А.Г. Судаков**<sup>3</sup>, канд. мед. наук,  
**С.М. Жарикова**<sup>3</sup>, **О.Е. Коломиец**<sup>3</sup>, **М.С. Витер**<sup>3</sup>, **И.П. Зенина**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск,*

<sup>2</sup>*Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск,*

<sup>3</sup>*Амурская областная клиническая больница, Благовещенск*

#### **СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА У ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Определялись титры антител IgM и IgG к герпесвирусной (ВПГ-1 типа) и цитомегаловирусной (ЦМВМ) инфекциям, а также к сочетанным ЦМВИ и ВПГ-1 типа инфекциям в первом триместре гестации у женщин при рожде-



нии у них детей с врожденным дефектом межпредсердной перегородки и дефектом межжелудочковой перегородки.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, IgM, IgG, первый триместр беременности, противовирусный гуморальный иммунитет, новорожденный, изолированные врожденные пороки сердца.

**I.N. Gorikov, A.V. Prokopenko, T.Yu. Pozdeeva, K.E. Pchelina, S.N. Gasanova,  
A.G. Sudakov, S.M. Zharikova, O.E. Kolomiets, M.S. Viter, I. P. Zenina**

**STATE OF ANTI-VIRAL IMMUNITY DURING EXACERBATION OF HERPESVIRUS AND  
CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS IN THE FIRST TRIMESTER OF GESTATION IN  
WOMEN WITH ISOLATED CONGENITAL HEART DEFECTS IN THEIR NEWBORNS**

The titers of IgM and IgG antibodies to herpesvirus (HSV-1 type) and cytomegalovirus (CMV) infections, as well as to combined CMV and HSV-1 type infections in the first trimester of gestation in women at the birth of children with a congenital atrial septal defect and ventricular septal defect.

**Key words:** herpes infection, cytomegalovirus infection, IgM, IgG, first trimester of pregnancy, antiviral humoral immunity, newborns, isolated congenital heart defects.

В этиологии врожденных пороков сердца важная роль отводится внутриутробным ДНК-вирусным инфекциям [1]. Ассоциация цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций является частой причиной врожденных аномалий развития сердечно-сосудистой системы [2]. При повышении активности инфекционного процесса у беременных отмечается стимуляция антителообразования и более высокая проницаемость гистогематических барьеров для ДНК-вирусов [3]. На фоне более высокой напряженности гуморального противовирусного иммунитета часто развивается угроза невынашивания [4] и тяжелая перинатальная патология [5]. Учитывая кардиотропизм вируса простого герпеса и цитомегаловируса возрастает актуальность исследования гуморального иммунитета, который не только обеспечивает защиту системы “мать-хорион-эмбрион”, но и при повышении агрессивности инфекции способствует нарушению межклеточных отношений на уровне эндотелия и миоцитов формирующейся сердечно-сосудистой системы.

**Цель работы** - изучить состояние противовирусного иммунитета при обострении герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций в первом триместре гестации у женщин с изолированными врожденными пороками сердца у их новорожденных.

**Материалы и методы исследования**

Проводилось исследование специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к ВПГ-1 типа и ЦМВ в сыворотке крови у 147 женщин с неосложненным течением первого триместра беременности, имеющих здоровых новорожденных, а также у пациенток на 6-9 неделях гестации с лабиальным герпесом и назофарингитом, обусловленными обострением ВПГ-1 типа и ЦМВИ, инициирующими развитие изолированных врожденных пороков сердца у их новорожденных. Первая группа состояла из 45 женщин с неосложненным течением беременности и отсутствием перинатальной инфекционной и врожденной патологии у их новорожденных. Во вторую группу были включены 36 пациенток с реактивацией ВПГ-1 типа в первом триместре гестации и развитием у их потомства изолированных врожденных пороков сердца (ДМПП и ДМЖП). Третья группа была представлена 34 пациентками с обострением ЦМВИ на 6-9 неделях гестации, у новорожденных которых диагностировались ДМПП и ДМЖП. В четвертую группу вошли 32 пациентки с реактивацией сочетанной ВПГ-1 типа и ЦМВИ на ранних сроках беременности, у которых родились дети с ДМПП и ДМЖП.

У пациенток в сыворотке крови определялись следующие иммуноферментные маркеры персистирующих инфекций: IgM и IgG к вирусу герпеса - “ВектоВПГ-IgM”, “ВектоВПГ-IgG”, “ВектоВПГ-1-IgG”, “Вектор-ВПГ-1,2 – IgG - авидность”; IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) - “ВектоЦМВ-IgM” и “ЦМВ-IgG-ИФА-БЕСТ”, “ВектоЦМВ– IgG - авидность” (Новосибирская обл., п. Кольцово).

Полученные результаты исследования анализировались с учетом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правил клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

При статистическом исследовании использовалась программа Statistica 10.0. Значимость различий между группами устанавливались с помощью точного критерия Фишера ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

У женщин первой группы не выявлялись IgM к ВПГ-1 типа и IgM к ЦМВ, а также титры антител IgG к ВПГ-1 типа и IgG к ЦМВ 1:400 и более (табл. 1).

Таблица 1

Изменение титров антител IgG к ВПГ-1 типа и антител IgG к ЦМВ в первом триместре беременности у матерей в исследуемых группах (abc)( $\chi^2$ )

Титры антител IgG к ВПГ-1 типа и ЦМВ	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Антитела IgG к ВПГ-1 типа 1:400	-	1	-	-
Антитела IgG к ЦМВ 1:400	-	-	8	1
			-	-
			-	$p_3 < 0,05$
Антитела IgG к ВПГ-1 типа 1:800	-	2	-	5
		-		-
				$p_3 > 0,05$
Антитела IgG к ЦМВ 1:800	-	1	18	3
		-	-	-
			$p_2 < 0,001$	$p_2 > 0,05$
				$p_3 < 0,001$
Антитела IgG к ВПГ-1 типа 1:1600	-	29	-	17
		-		-
				$p_2 < 0,05$
Антитела IgG к ЦМВ 1:1600	-	1	4	15
		-	-	-
			$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,001$
				$p_3 < 0,01$
Антитела IgG к ВПГ-1 типа 1:3200	-	2	-	10
		-		-
				$p_2 < 0,05$
Антитела IgG к ЦМВ 1:3200	-	-	4	13
			-	-
				-
				$p_3 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями первой группой;  $p_2$  – с показателями второй группы;  $p_3$  – с показателями третьей группы.

Во второй группе наиболее часто встречались титры антител IgG к ВПГ-1 типа 1:1600 (80,6%). У пациенток третьей группы по сравнению с женщинами второй группы чаще выявлялись титры антител IgG к ЦМВ 1:800 (52,9%)( $p_2 < 0,05$ ) и не регистрировались различия титров антител

IgG к ЦМВ 1:1600 ( $p_2 > 0,05$ ) и 1:3200 ( $p_2 > 0,05$ ). Четвертая группа отличалась от второй снижением титров антител IgG к ВПГ-1 типа (1:1600) в 1,61 раза ( $p_2 < 0,05$ ) и увеличением титров антител IgG к ВПГ-1 типа (1:3200) в 4,5 раза ( $p_2 < 0,05$ ), а титров антител IgG к ЦМВ (1:1600) в 15 раз ( $p_2 < 0,001$ ). У пациенток четвертой группы в сопоставлении с больными в третьей группе реже диагностировались титры антител IgG к ЦМВ 1: 800 (в 6 раз,  $p_3 < 0,01$ ) и чаще выявлялись титры антител IgG к ЦМВ 1: 3200 (в 3,2 раза,  $p_3 < 0,05$ ). Вышеуказанные показатели указывали на выраженную стимуляцию В-клеточного иммунитета в условиях сочетанной ЦМВ и ВПГ-1 инфекции по сравнению с моно- ВПГ-1 типа и моно-ЦМВИ на ранних сроках гестации. Таким образом, у женщин в первом триместре гестации с обострением микст-герпесвирусной инфекции (ЦМВИ и ВПГ-1 типа) при формировании изолированных врожденных пороков сердца у их потомства чаще обнаруживалась высокая напряженность гуморального противовирусного иммунитета.

Полученные данные подтверждают известную точку зрения Е.Д.Волостной и соавт. (2016)[2] о более выраженном тератогенном эффекте реактивации нескольких вирусов (вируса простого герпеса и цитомегаловируса).

Можно предположить, что сочетанная цитомегаловирусно-герпетическая инфекция у женщин в первом триместре гестации, индуцирующая у потомства формирование изолированных врожденных пороков сердца, на фоне стимуляции антителообразования усиливает цитодеструктивные свойства возбудителей [6] и их тератогенное влияние.

#### **Выводы**

1. У пациенток с обострением лабиального герпеса в первом триместре беременности при изолированных врожденных пороках сердца (ДМПП, ДМЖП) у их новорожденных в отличие от женщин, не имеющих обострения вирусных инфекций, среднетяжелой и тяжелой соматической патологии на ранних сроках гестации, при физиологических показателях здоровья у новорожденных, в сыворотке крови преобладают титры антител IgG к ВПГ-1 типа 1:1600 (80,5%). Это иллюстрирует более высокую напряженность противовирусного иммунитета, который с одной стороны, указывает на повышение противовирусного гуморального иммунного ответа, а с другой, подтверждает интенсификацию репликации возбудителя.

2. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у беременных с клинической картиной назофарингита на 6-9 неделях гестации при обнаружении ДМПП и ДМЖП у их потомства в раннем неонатальном возрасте, по сравнению женщинами, у которых не регистрируются инфекционные заболевания и обострения соматической патологии в период гестационного периода, при рождении здоровых детей, характеризуется выявлением титров антител IgG к ЦМВ 1:800 в 52,9%. Менее часто встречаются титры антител IgG к ЦМВ 1:1600 (11,7%) и антител IgG к ЦМВ 1:3200 (11,7%). Стимуляция антителообразования способствует с одной стороны, усилению противовирусной защиты, а, с другой, стороны, усиливает образование антител, способствующих образованию циркулирующих иммунных комплексов, воздействующих на эндотелиоциты и лейомиоциты стенки, формирующегося миокарда эмбриона.

3. При обострении сочетанной цитомегаловирусно-герпетической инфекции у больных в первом триместре беременности, ассоциированном с формированием ДМПП и ДМЖП у их потомства, в сравнении с пациентками с реактивацией герпесвирусной инфекции на данных сроках гестации при рождении детей с ДМПП и ДМЖП, отмечается усиление противовирусного иммунного ответа в виде роста титров антител IgG к ВПГ-1 типа 1:3200 (28,1%). Более высокая концентрация специфических антител, по-видимому, может инициировать в эмбриональном онтогенезе изменение процесса роста и дифференцировки эндотелия и клеток миокарда.

4. ЦМВИ и ВПГ-1 типа в первом триместре беременности, ассоциированная с формированием ДМПП и ДМЖП у их потомства, в сравнении с моно- ВПГ-1 типа на 6-9 неделях гестации, индуцирующей формирование ДМПП и ДМЖП у их новорожденных, характеризуется снижением числа пациенток с титром антител IgG к ВПГ-1 типа 1:1600 (53,1%) и ростом титров антител IgG к

ВПГ-1 типа 1:3200 (31,2%). Повышение титров антител может указывать на более выраженную репликацию возбудителей инфекции.

5. При сочетанной ЦМВИ и ВПГ-1 типа инфекциях у пациенток на ранних сроках беременности, имеющих новорожденных с ДМПП и ДМЖП, по сравнению с моно-ЦМВИ в первом триместре гестации, приводящей к развитию ДМПП и ДМЖП у их потомства, отмечается рост титров антител IgG к ЦМВ 1:1600 (46,8%) и титров антител IgG к ЦМВ 1:3200 (40,6%). Вышеуказанные изменения синтеза антител В-лимфоцитами с одной стороны, стимулируют процессы инактивации возбудителя, а с другой стороны, аутоиммунную перестройку, способную инициировать повреждение эндотелиальной выстилки и миокарда у эмбриона человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Роль внутриутробных инфекций в механизмах формирования врожденных пороков развития / К.Е.Скляр, Е.М.Маликова, Н.В.Рязанцева и др. // Бюллетень сибирской медицины. 2005. №1. С.80-84.
2. Волостная Е.Д., Бобровский И.Н, Бобровский И.Н, Горячев А.Н. Анализ влияния внутриутробных инфекций на формирование врожденных пороков развития // Научно-методический электронный журнал. 2016. Т.11. С.1041-1045.-URL.: [http:// e-koncept.ru/2016/86225htm](http://e-koncept.ru/2016/86225htm).
3. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение: пособие для врачей женских консультаций. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 32 с.
4. Сухих Г.Т., Дадалян Л.Г., Ванько Л.В., Калафати Т.И., Сидельникова В.М. Диагностическая и прогностическая ценность специфического иммунного ответа к вирусу цитомегалии у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности // Акуш. и гин. 1992. №3. С.30-33.
5. Глинских Н.П., Порываева А.П., Александрова Н.Н., Некрасова Т.С. Особенности течения беременности и исходы родов при урогенитальной герпетической инфекции // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. №21. С.66-70.
6. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. 2003. №1. С.12-20.

**И.Н. Гориков<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, **А.Г. Судаков<sup>3</sup>**, канд. мед. наук, **Т.Ю. Поздеева<sup>3</sup>**, **К.Э. Пчелина<sup>3</sup>**,  
**О.Е. Коломиец<sup>3</sup>**, **А.В. Прокопенко<sup>2</sup>**, канд. мед. наук, **И.Ю. Макаров<sup>2</sup>**, д-р мед. наук,  
**Н.В. Меньщикова<sup>2</sup>**, канд. мед. наук, **С.Н. Гасанова<sup>2</sup>**, канд. биол. наук,  
**Т.А. Баталова<sup>2</sup>**, д-р биол. наук, **М.С. Витер<sup>3</sup>**, **С.М. Жарикова<sup>3</sup>**, **И.П. Зенина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск,

<sup>2</sup>Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск,

<sup>3</sup>Амурская областная клиническая больница”, Благовещенск

#### **РЕНТГЕНОФЛЕБОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЦЕНТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВИРУСИНДУЦИРОВАННЫМИ ИЗОЛИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

Изучались рентгенофлебографические показатели плаценты у новорожденных с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефектом желудочковой перегородки (ДМЖП).

**Ключевые слова:** плацента, котиледоны, контрастирование кровеносного русла, первый триместр беременности, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, новорожденный, изолированные врожденные пороки сердца.

I.N. Gorikov, A.G. Sudakov, T.Yu. Pozdeeva, K.E. Pchelina, O.E. Kolomiets,  
A.V. Prokopenko, I.Yu. Makarov, N.V. Menshchikova, S.N. Gasanova, T.A. Batalova,  
M.S. Viter, S.M. Zharikova, I.P.Zenina

**X-RAY PHLEBOGRAPHIC INDICATORS OF THE PLACENTA IN NEWBORNS WITH VIRUS-INDUCED ISOLATED CONGENITAL HEART DEFECTS**

X-ray phlebographic parameters of the placenta were studied in newborns with atrial septal defect (ASD) and ventricular septal defect (VSD).

**Key words:** placenta, cotyledons, bloodstream contrast, first trimester of pregnancy, herpes simplex virus, cytomegalovirus, newborn, isolated congenital heart defects.

Обострение герпесвирусной (ВПГ-1 типа) и цитомегаловирусной инфекций (ЦМВИ) у женщин в первом триместре гестации часто сопровождается развитием врожденной кардиальной патологии у их новорожденных [1].

На ранних сроках беременности, осложненных вирусной инфекцией, часто диагностируются нарушения взаимоотношений между плацентой и формирующимся эмбрионом в результате более выраженных структурных изменений ворсинчатого хориона [2] и развития очагов воспаления, влияющих на процессы роста и дифференцировки клеток органов-мишеней [3].

Учитывая первостепенное значение инфекционных агентов в развитии плацентарного воспаления и пороков развития, возрастает актуальность исследования кровоснабжения провизорного органа при кардиальной патологии у потомства с внутриутробным развитием, осложненным реактивацией ДНК-вирусной инфекции у их матерей в первом триместре гестации.

**Цель работы** - изучить рентгенофлебографические показатели плаценты у новорожденных с вирусиндуцированными изолированными врожденными пороками сердца.

**Материалы и методы исследования**

Изучались ангиографические показатели плаценты у 115 доношенных новорожденных от матерей с беременностью, неосложненной и осложненной ВПГ-1 типа, ЦМВИ и сочетанной ЦМВИ и ВПГ-1 типа инфекцией на ранних сроках гестации. В первую группу (сравнения) были включены 30 плацент от здоровых новорожденных с антенатальным анамнезом, неотягощенным инфекционными заболеваниями и обострением соматических заболеваний. Во вторую группу вошли 30 плацент от новорожденных с ДМПП и ДМЖП, у матерей которых диагностировалась реактивация ВПГ-1 типа на ранних сроках гестации. Третья группа состояла из 28 плацент от новорожденных с ДМПП и ДМЖП от матерей, перенесших обострение ЦМВИ в первом триместре беременности. Четвертая группа была представлена 27 плацентами от новорожденных с ДМПП и ДМЖП и внутриутробным развитием, осложненным реактивацией сочетанной ЦМВИ и ВПГ-1 типа инфекцией в первом триместре гестации.

**Критерии включения:** здоровые доношенные новорожденные от матерей с неосложненным течением беременности; новорожденные с изолированными пороками сердца (дефект межпредсердной перегородки, ДМПП и дефект межжелудочковой перегородки, ДМЖП) от матерей с реактивацией моно-ВПГ-1 типа и ЦМВИ, а также с обострением микст- вирусной (ВПГ-1 типа и ЦМВИ) на 6-9 неделях гестации; отсутствие в анамнезе у новорожденных, перенесенных их матерью в первом триместре беременности, острой респираторной вирусной патологии, краснухи, гепатита А, В и С, обострения персистирующих вирусно-бактериальных инфекций, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем; масса

новорожденных менее 4000 граммов; отсутствие маркеров множественных врожденных пороков развития, генетической патологии (болезнь Дауна, синдром Патау, Робена и т.д.); согласие женщин на рентгенофлебографический анализ их плаценты.

*Критерии исключения:* новорожденные, матери которых перенесли первичную ВПГ-1 типа и ЦМВИ; дети раннего неонатального возраста от матерей с многоплодной и индуцированной беременностью; пороки сердца у новорожденных при множественных врожденных аномалиях развития 2 и более органов или систем, которые ассоциируются с генетическими заболеваниями; крупные новорожденные; новорожденные от матерей с сахарным диабетом и пороками развития органов (сердца, легких, почек, печени); отсутствие согласия у матерей на проведение ангиографии плаценты.

Диагноз инфекционного заболевания устанавливали у пациенток на 6-9 неделях гестации при обследовании в поликлинике и гинекологическом стационаре. При этом в сыворотке крови определялись антитела IgM и IgG к вирусу герпеса - "ВектоВПГ-IgM" и "ВектоВПГ-IgG", "ВектоВПГ-1-IgG", "Вектор-ВПГ-1,2 - IgG - авидность"; иммуноглобулины IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) - "ВектоЦМВ-IgM" и "ЦМВ-IgG-ИФА-БЕСТ", "ВектоЦМВ- IgG - авидность" (Новосибирская обл., п. Кольцово). Во всех случаях выделялась ДНК-возбудителей в моче.

Изучение ангиографических особенностей строения котиледонов, а также венозного русла осуществлялось после проведения дозированного введения контрастной массы (свинцовый сурик на олифе 1:3) в вену пупочного канатика и кровеносные сосуды плаценты [4]. На рентгенофлебограммах плаценты, полученных с помощью аппарата РУМ-20 М с УРИ "Сапфир" (Россия), обращалось внимание на количество котиледонов с различным контрастированием сосудистого русла.

Полученные результаты исследования анализировались с учетом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правил клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

Статистические исследования осуществлялись с использованием программы Statistica 10.0. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и их обсуждение**

В плацентах у новорожденных второй группы в сопоставлении с первой группой наблюдалось снижение общего числа котиледонов в 1,26 раза ( $p_1 < 0,05$ ) и котиледонов с четко визуализированным сосудистым руслом в 2,14 раза ( $p_1 < 0,001$ ), а также увеличивалось количество неконтрастированных анатомических форм в 1,93 раза ( $p_1 < 0,001$ ) (табл. 1). В третьей группе в отличие от первой группы обнаруживалось более низкое общее количество котиледонов (в 1,59 раза,  $p_1 < 0,001$ ) и анатомических форм с четко контурируемыми сосудами (в 5,8 раза,  $p_1 < 0,001$ ) на фоне увеличения числа слабо контрастированных форм (в 1,3 раза,  $p_1 < 0,01$ ) и неконтрастированных котиледонов в 1,67 раза ( $p_1 < 0,05$ ). Плаценты третьей группы отличались от таковых во второй группе снижением общего числа котиледонов (в 1,26 раза,  $p_2 < 0,01$ ) и хорошо васкуляризированных котиледонов (в 2,72 раза,  $p_2 < 0,01$ ).

В четвертой группе в сравнении с первой и со второй снижалось общее число котиледонов, соответственно, в 1,53,  $p_1 < 0,001$  и в 1,21 раза,  $p_2 < 0,001$ , реже встречались котиледоны с хорошо визуализированными сосудами (в 10 раз,  $p_1 < 0,001$  и в 4,6 раза,  $p_2 < 0,001$ ) и слабо контрастированные анатомические формы (в 1,42 раз,  $p_1 < 0,01$  и в 1,6 раза,  $p_2 < 0,01$ ). При этом возрастало число котиледонов с редукцией сосудистого русла (в 2,63 раз,  $p_1 < 0,001$  и в 1,6 раза,  $p_2 < 0,05$ ). Более частой находкой на рентгенофлебограммах в четвертой группе плацент в отличие от третьей являлось падение общего количества котиледонов в 1,21 раза ( $p_3 < 0,05$ ), их хорошо васкуляризированных форм (в 1,71 раза,  $p_3 < 0,05$ ) на фоне увеличения котиледонов с неконтрастированными кровеносными сосудами (в 1,58 раза,  $p_3 < 0,01$ ). Вышеуказанные ангиографические изменения указывали на менее эффективный внутриплацентарный кровоток, который инициирует развитие гипоксии у

потомства в период органогенеза сердца при реактивации сочетанной ЦМВИ и ВПГ-1 типа инфекции у их матерей на ранних сроках гестации. Доказано, что инфекционные заболевания у женщин в первом триместре беременности способствуют нарушению структуры их эмбриональных миоцитов, морфологии интерфазного ядра, а также его митотического и хромосомного аппарата [5].

Таблица 1

Изменение количества котиледонов в плаценте с различным контрастированием кровеносных сосудов в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

Исследуемые группы	Количество котиледонов с различным контрастированием кровеносных сосудов			
	Общее количество	С хорошо контрастированными сосудами	Со слабо контрастированными сосудами	С неконтрастированными сосудами
Первая	33,2±2,00	21,0±1,95	9,0±0,57	3,3±0,46
Вторая	26,3±1,63 $p_1 < 0,05$	9,8±0,86 $p_1 < 0,001$	10,1±0,74 $p_1 > 0,05$	6,4±0,63 $p_1 < 0,001$
Третья	20,8±1,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	3,6±0,38 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	11,7±0,79 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	5,5±0,75 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Четвертая	17,1±0,76 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	2,1±0,22 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	6,3±0,82 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	8,7±0,64 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями первой группы;  $p_2$  – с показателями второй группы;  $p_3$  – с показателями третьей группы.

Таким образом, в патогенезе формирования изолированных пороков развития сердца у новорожденных от матерей с обострением сочетанной ЦМВИ и ВПГ-1,2 типа у женщин в первом триместре беременности, важная роль отводится редукции кровотока в плацентарных котиледонах, обусловленной угнетением ангиогенеза, а также вазоспазмом и тромбозом.

**Выводы.** У доношенных новорожденных с ДМПП и ДМЖП от матерей, перенесших в первом триместре беременности обострение сочетанной ЦМВИ и ВПГ-1 типа инфекции в сравнении с детьми раннего неонатального возраста с неосложненным внутриутробным развитием, с пациентами, у которых выявлялись изолированные врожденные пороки сердца и антенатальный анамнез был отягощен моно- ВПГ-1 типа и моно-ЦМВИ у их матерей на ранних сроках гестации, чаще регистрируется снижение общего количества котиледонов, хорошо и слабо васкуляризированных форм, а также увеличение неконтрастированных котиледонов. Это способствует замедлению доставки к эмбриону и плоду кислорода и метаболитов, а также выведению недоокисленных продуктов их обмена веществ в межворсинчатое пространство, что способствует изменению нормального вектора процессов роста и дифференцировки эндотелиоцитов, миокардиоцитов и клеток соединительной ткани миокарда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова И.П., Карнеева Ж.Н., Коннова О.А. О рабочей классификации и структуре диагноза цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста // Инфекционные болезни. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. 2016. №3 (16). С.42-48.
2. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практическое руководство. СПб: Элби СПб, 2002. 352 с.

3. Скляр К.Е. Клинико-патогенетические аспекты формирования врожденных пороков развития при внутриутробных инфекциях у новорожденных детей: автореф. дис...канд. мед. наук. Томск, 2005. 24с.
4. Беков Д.Б., Нехворский А.И., Садовников Г.П., Сиротенко Г.З. Устройство для инъекции сосудов анатомических препаратов: авторское свидетельство СССР на изобретение №253300/30.09.1969. Бюл. 34 UPL:<https://pat-ents.su/2-253300-ustrojstvo-dlya-inekicii-sosudov-anatomickihpreparatov.html>.
5. Ильинских И.Н., Новицкий В.В., Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Ткаченко С.Б. Инфекционная кариопатология / под ред. Н.Н.Ильинских. Томск: Изд-во Томского ун-та, 2005. 168 с.

Л.Г. Нахамчен<sup>1</sup>, канд. мед. наук, И.Н. Гориков<sup>1</sup>, д-р мед. наук, Н.А. Ишутина<sup>1</sup>, д-р биол. наук, И.В. Довжикова<sup>1</sup>, д-р биол. наук, А.В. Прокопенко<sup>3</sup>, канд. мед. наук, А.В. Бушманов<sup>2</sup>, канд. тех. наук, С.Н. Гасанова<sup>3</sup>, канд. биол. наук, О.Е. Коломиец<sup>4</sup>, С.М. Жарикова<sup>4</sup>, И.П. Зенина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

<sup>2</sup>Амурский государственный университет, Благовещенск

<sup>3</sup>Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

<sup>4</sup>Амурская областная клиническая больница, Благовещенск

#### РОЛЬ ЭНДОТОКСЕМИИ В ИЗМЕНЕНИИ ЭХОСТРУКТУРЫ И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

Оценивались изменения концентрации среднемолекулярных пептидов, эхоструктуры и кровоснабжения головного мозга у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени в стадии обострения цитомегаловирусной этиологии и развитием хронической компенсированной плацентарной недостаточности.

**Ключевые слова:** новорожденный, среднемолекулярные пептиды, головной мозг, перивентрикулярная ишемия, вентрикуломегалия, передняя мозговая артерия, бронхиальная астма, хроническая плацентарная недостаточность, беременность.

L.G. Nakhamchen, I.N. Gorikov, N.A. Ishutina, I.V. Dovzhikova, A.V. Prokopenko, A.V. Bushmanov, S.N. Gasanova, O.E. Kolomiets, S.M. Zharikova, I.P. Zenina  
**THE ROLE OF ENDOTOXEMIA IN CHANGES IN THE ECHOSTRUCTURE AND BLOOD SUPPLY OF THE BRAIN IN NEWBORN FROM MOTHERS WITH MILD BRONCHIAL ASTHMA IN THE ACUTE STAGE**

Changes in the concentration of medium molecular peptides, echostructure and blood supply to the brain in newborns from mothers with mild bronchial asthma in the stage of exacerbation of cytomegaloviral etiology and the development of chronic compensated placental insufficiency were assessed.

**Key words:** newborn, medium molecular peptides, brain, periventricular ischemia, ventriculomegaly, anterior cerebral artery, mild bronchial asthma in the acute stage, chronic placental insufficiency, pregnancy.



Хроническая бронхолегочная патология у женщин во время беременности ассоциируется с нарушением состояния центральной нервной системы у их потомства [1, 2]. Диагностика изменений функциональных и морфологических показателей головного мозга часто осуществляется с помощью его ультразвукового исследования [3]. Несмотря на важную роль гипоксического и токсического механизмов в патогенезе тканевой гипоксии и гемодинамических расстройств у новорожденных от матерей с хроническими заболеваниями бронхолегочного аппарата в период гестации, до настоящего времени не установлены критерии поражения структур головного мозга и церебральных кровеносных сосудов в раннем неонатальном возрасте у потомства с внутриутробным развитием, осложненным бронхиальной астмой легкой степени у их матерей во время беременности.

**Цель работы** – оценить роль эндотоксемии в изменении экоструктуры и кровотока головного мозга у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени в стадии обострения.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследовались концентрация СМП, показатели экоструктуры и кровоснабжения головного мозга у 30 доношенных новорожденных от матерей с неосложненной беременностью и у 32 – с беременностью, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, ассоциированной с реактивацией ЦМВИ во втором триместре беременности.

Верификация реактивации ЦМВИ у женщин в период гестации осуществлялась с помощью иммуноферментного обнаружения антител IgM к ЦМВ и IgG к цитомегаловирусу, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65% (реагенты "ЗАО "Вектор-Бест", г.Новосибирск), а также молекулярно-генетического анализа с выделением ДНК ЦМВ в крови и моче. При диагностике врожденной цитомегаловирусной инфекции в сыворотке пуповинной крови определялись антител IgM и IgG к ЦМВ ("ЗАО "Вектор-Бест", г. Новосибирск), а также ДНК- ЦМВ в биологических средах.

При ультразвуковом анализе структур головного мозга и кровотока в передней мозговой артерии использовали аппарат "Mindray DC-7" (Китай).

При проведении настоящего исследования соблюдались требования Хельсинкской Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000г. и "Правила клинической практики в Российской Федерации", утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г №226.

Определение достоверности различий значений между сравниваемыми параметрами разных выборок осуществлялось с использованием t критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты и их обсуждение**

В первой группе у доношенных новорожденных при неосложненном внутриутробном развитии состояние здоровья по шкале Апгар было на 1 минуте  $8,2 \pm 0,11$  баллов, а на 5 минуте - в  $8,6 \pm 0,12$  баллов. У всех обследованных детей при рождении в сыворотке крови из вены пуповины не обнаруживались антитела IgM к ЦМВ, а также не выделялась ДНК ЦМВ в биологических средах. Титры антител IgG к ЦМВ 1:400 определялись в сыворотке крови у 90% новорожденных и были меньше, по сравнению с таковыми у их матерей.

У новорожденных отмечался нормальный мышечный тонус, сухожильные и физиологические рефлексы. Регистрировалось нормальное функциональное состояние дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Период адаптации у детей протекал без особенностей, к груди они были приложены сразу при рождении. В сыворотке пуповинной крови среднемолекулярные пептиды составляли  $0,278 \pm 0,01$  ед. оп. пл. (табл. 1) При эхографическом исследовании у 4 пациентов на 2-3 сутки после рождения выявлялись нечеткие маркеры перивентрикулярной ише-

мии и у 1 – легкая венстрикуломегалия боковых желудочков. IR в передней мозговой артерии равнялся  $0,69 \pm 0,01$  отн. ед. Между содержанием среднемолекулярных пептидов и сосудистым сопротивлением в передней мозговой артерии обнаруживалась слабая позитивная корреляционная зависимость ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

*Изменение содержания среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке пуповинной крови и сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии (IR ПМА) у новорожденных в исследуемых группах ( $M \pm m$ ).*

Показатели	Исследуемые группы	
	Первая группа	Вторая группа
IR в ПМА, отн. ед.	$0,69 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$
СМП, ед. оп. пл	$0,278 \pm 0,01$	$0,294 \pm 0,01$ $p_1 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – уровень значимости различий с показателями первой группы.

У новорожденных второй группы отмечалась более низкая оценка по шкале Апгар по сравнению с первой группой (на 1-й минуте -  $7,4 \pm 0,15$  баллов ( $p < 0,05$ ) и на 5-й минуте –  $7,9 \pm 0,13$  баллов ( $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что у 100% пациентов, с антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы, ассоциированной с острой фазой ЦМВИ у их матерей во втором триместре гестации, и с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, отмечались ультразвуковые изменения головного мозга. Церебральная ишемия легкой степени сопровождалась синдромами двигательных нарушений и гипервозбудимости, а церебральная ишемия средней степени тяжести чаще проявлялась развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома и синдрома угнетения. Клинические маркеры поражения центральной нервной системы чаще диагностировались на фоне положительного IgM (у 2), гипербилирубинемии (у 9) и тимомегалии (у 3). При этом возрастала концентрация среднемолекулярных пептидов в крови пупочного канатика по сравнению с контролем в 1,05 раза ( $p < 0,05$ ).

Отмечалось усиление прямой корреляционной связи между уровнем среднемолекулярных пептидов и величиной IR в передней мозговой артерии ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,05$ ). Вышеуказанные лабораторные и клинические признаки позволяют утверждать о важной роли эндотоксемии и инфекта в стимуляции иммунного ответа, изменении экоструктуры и кровоснабжения фетального головного мозга [3].

### Выводы

1. У доношенных новорожденных с внутриутробным развитием, осложненным бронхиальной астмой легкой степени в стадии обострения, обусловленной реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, в сравнении со здоровыми новорожденными от матерей с неосложненной беременностью, отмечается увеличение концентрации среднемолекулярных пептидов, маркеров незрелости, перивентрикулярной ишемии и легкой венстрикуломегалии, которые регистрируются на фоне повышения сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии. Клинически это проявляется церебральной ишемией легкой и средней степени тяжести на фоне роста эндотоксемии, инфицирования, гипербилирубинемии и увеличения размеров вилочковой железы. Эти факторы усиливают негативное влияние гипоксии, вирусов и токсинов на эндотелиоциты кровеносных сосудов, а также на клетки коры и подкорковых структур, участвующих в регуляции функции внешнего дыхания, иммунного и гормонального ответа на внутриутробный стресс.

2. У потомства от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с острой фазой ЦМВИ, и хронической компенсированной плацентарной дисфункцией, в отличие от новорожденных, матери которых не имели осложнений в период гестации, устанавливается прямая корреляция между уровнем эндотоксемии и повышением сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии. Эта зависимость отражает важную роль эндотоксемии в регуляции церебрального кровотока, а также в антигенной стимуляции и активации эндотелия кровеносных сосудов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одиреев А.Н., Бушманов А.В., Баталова Т.А., Гасанова С.Н. Состояние центральной нервной системы у новорожденных от матерей, перенесших обострение хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии // Материалы XVII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2022) / под общ. ред. В.П. Колосова, Благовещенск, 2022. С.149-153.
2. Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Резник В.И. Состояние здоровья новорожденных от матерей с обострением хронического необструктивного и обструктивного бронхита в период беременности // Дальневосточный мед. журнал. 2009. №14. С.35-37.
3. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов. -3-е изд. испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.

Л.Г. Нахамчен<sup>1</sup>, канд. мед. наук, И.Н. Гориков<sup>1</sup>, д-р мед. наук, Н.Р. Григорьев<sup>2</sup>, д-р мед. наук, И.А. Андриевская<sup>1</sup>, д-р биол. наук, Н.А. Ишутина<sup>1</sup>, д-р биол. наук, И.В. Довжикова<sup>1</sup>, д-р биол. наук, А.В. Прокопенко<sup>2</sup>, канд. мед. наук, А.В.Бушманов<sup>3</sup>, канд. тех. наук

<sup>1</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

<sup>2</sup>Амурский государственный университет, Благовещенск,

<sup>3</sup>Амурский государственный университет, Благовещенск

#### ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Изучались показатели сосудистого сопротивления в правой маточной артерии, секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина А и иммуноглобулина М у женщин во втором триместре беременности, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции, по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью.

**Ключевые слова:** беременность, бронхиальной астма, цитомегаловирусная инфекция, правая маточная артерия, секреторный иммуноглобулин А, иммуноглобулин А, иммуноглобулин М, хроническая плацентарная недостаточность, аппроксимация кривой.

L.G. Nakhamchen, I.N. Gorikov, N.R. Grigoriev, I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina,  
I.V. Dovzhikova, A.V. Prokopenko, A.V. Bushmanov

**PREDICTORS OF FORMATION OF CHRONIC COMPENSATED PLACENTAL  
INSUFFICIENCY IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED  
BY EXACERBATION OF MILD BRONCHIAL ASTHMA  
OF CYTOMEGALOVIRAL ETIOLOGY**

The indicators of vascular resistance in the right uterine artery, secretory immunoglobulin A, immunoglobulin A and immunoglobulin M in women in the second trimester of pregnancy complicated by exacerbation of mild bronchial asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection, compared with women with uncomplicated pregnancy were studied.

**Key words:** pregnancy, bronchial asthma, cytomegalovirus infection, right uterine artery, secretory immunoglobulin A, immunoglobulin A, immunoglobulin M, chronic placental insufficiency, curve fitting.

Реактивация персистирующей вирусной инфекции при обострении бронхиальной астмы выступает как триггер в развитии заболевания [1]. В патогенезе бронхолегочной патологии важная роль отводится дисбалансу гуморального звена иммунитета [2], который характеризуется изменением спектра иммуноглобулинов, участвующих в формировании иммунных комплексов [3]. При взаимодействии циркулирующих иммунных комплексов с рецепторами на поверхности эндотелиоцитов изменяется структурно-функциональное состояние стенки кровеносных сосудов и возрастает риск развития хронической плацентарной недостаточности [4].

Несмотря на участие иммунных факторов в регуляции сосудистого тонуса, до настоящего времени не показано их значение в регуляции сосудистого сопротивления в маточных артериях во втором триместре гестации у пациенток с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с острой фазой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН) в период ремиссии инфекционного заболевания.

**Цель работы** – выявить предикторы формирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности во втором триместре беременности, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени цитомегаловирусной этиологии.

**Материалы и методы исследования**

Исследовались содержание sIgA, IgA, IgM и кровотоков в правой маточной артерии у 60 пациенток во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной бронхиальной астмой легкой степени в стадии обострения, обусловленного реактивацией ЦМВИ.

Ретроспективно выделялись две группы. Первая группа была представлена 30 ЦМВ-серонегативными женщинами. Во вторую группу вошли 30 пациенток с обострением бронхиальной астмы легкой степени, инициированным острой фазой ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к формированию ХКПН в третьем триместре беременности.

При верификации обострения ЦМВИ у больных с обострением бронхиальной астмы легкой степени использовали иммуноферментный и молекулярно-генетический анализ. В сыворотке крови выявлялись антитела IgM и IgG к ЦМВ и антитела IgM и IgG ВПГ-1,2 с помощью наборов “ЦМВ-IgM-стрип”, “ЦМВ-IgG-стрип”, “ВПГ-1,2-IgM-стрип”, “ВПГ-1,2-IgG-стрип” и “ВектоВПГ-1-IgG-стрип” (ЗАО “Вектор-Бест”, г. Новосибирск); индекс авидности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 с использованием наборов “ВекторЦМВ-IgG-авидность” и “ВекторВПГ-1,2-IgG-авидность” (ЗАО “Вектор-Бест”, г. Новосибирск). ДНК ЦМВ и ВПГ выделялась в крови и моче.

В сыворотке крови определялось содержание секреторного sIgA (мг/л) (IgA секреторный-ИФА-БЕСТ, Вектор-Бест, г. Новосибирск), IgA (мг/мл) и IgM (мг/мл) (ЗАО Вектор-Бест, г. Новосибирск), а иммуноглобулины IgA и IgM (мг/мл) с помощью реагентов “IgA общий-ИФА-БЕСТ” и “IgM общий-ИФА-БЕСТ” (ЗАО “Вектор-Бест”, г. Новосибирск).

Исследование кровотока в правой маточной артерии у пациенток во втором триместре беременности осуществлялось с помощью аппарата “АЛОКА SSD -1700” (Япония) с датчиком 5 МГц. При расчетах величины систоло-диастолического отношения (СДО) использовалось отношение величины максимальной систолической (А) к конечной диастолической (В) скорости кровотока:  $СДО = (А/В \text{ в отн. ед.})$ .

В настоящей работе учитывались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правила клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации №200н от 1 апреля 2016 г.

Статистическое исследование проводилось с использованием пакета программ Statistica 10.0. Различия между исследуемыми группами устанавливались с помощью t - критерия Стьюдента. Зависимость между показателями выявлялась посредством корреляционного анализа и метода аппроксимации кривой (пакет программ CurveFitting (Maple) [5]. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

У женщин первой группы в сыворотке крови концентрация sIgA составляла  $4,31 \pm 0,27$  мг/л, IgA –  $2,37 \pm 0,06$  мг/мл, IgM –  $1,11 \pm 0,06$  мг/мл, а СДО в ПМА –  $2,04 \pm 0,034$  отн. ед. (табл. 1). При корреляционном анализе между иммунологическими показателями первой группы и сосудистым сопротивлением в ПМА не обнаруживалась зависимость. Во второй группе по сравнению с первой возрастала концентрация sIgA – в 1,37 раза ( $p_1 < 0,001$ ), отражающая повышение уровня местного гуморального иммунитета [2]. Регистрировалось увеличение IgA в 1,11 раза ( $p_1 < 0,05$ ) и IgM – в 2,09 раза ( $p_1 < 0,001$ ), указывающее на развитие дисиммуноглобулинемии. При этом наблюдалось повышение величины СДО в ПМА в 1,34 раза ( $p_1 < 0,001$ ), иллюстрирующее снижение кровоснабжение фетоплацентарного комплекса у женщин с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН в период ремиссии инфекционного заболевания. Между сопротивлением в правой маточной артерии и иммунными показателями выявлялись различные корреляционные связи: с sIgA - умеренная обратная ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,01$ ), с уровнем IgA – слабая отрицательная ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ) и с IgM – слабая позитивная зависимость ( $r = +0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

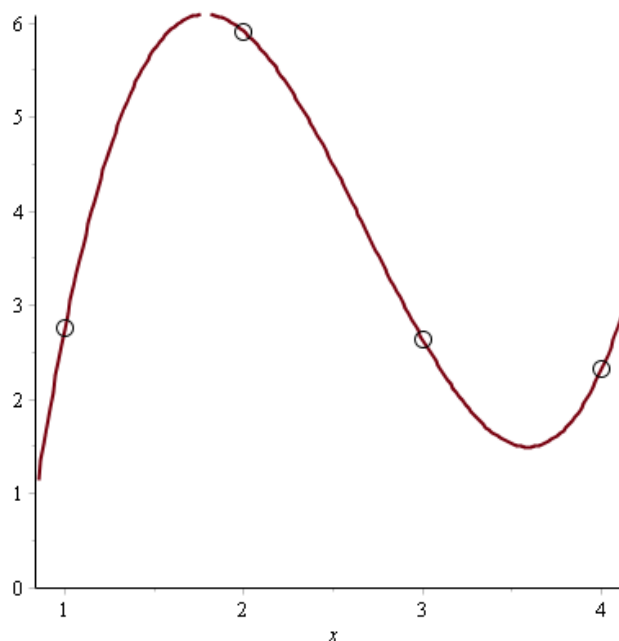
Таблица 1

*Изменение содержания в сыворотке периферической крови sIgA, IgA, IgM и сосудистое сопротивление в правой маточной артерии (ПМА) на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах ( $M \pm m$ ).*

Показатели	Исследуемые группы	
	Первая группа	Вторая группа
sIgA, мг/л	$4,31 \pm 0,27$	$5,91 \pm 0,37$ $p_1 < 0,001$
IgA, мг/мл	$2,37 \pm 0,06$	$2,64 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$
IgM, мг/мл	$1,11 \pm 0,06$	$2,32 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$
СДО в ПМА, отн. ед.	$2,04 \pm 0,03$	$2,75 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – уровень значимости различий с показателями первой группы.

У больных второй группы с помощью метода аппроксимации кривой обнаруживалась зависимость между уровнем sIgA, IgA, IgM и величиной СДО в правой маточной артерии, которая выражалась формулой:  $f(X) = -1.6 \cdot x^3 + 12.6 \cdot X^2 + 30 \cdot X - 16.2$ , а графически документировалась кривой (рис. 1).



*Рис.1. Взаимосвязь СДО в правой маточной артерии, sIgA, IgA и IgM у женщин во втором триместре гестации с обострением бронхиальной астмы легкой степени, инициированным реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности в период ремиссии заболевания.*

Таким образом, во втором триместре беременности при обострении бронхиальной астмы легкой степени, обусловленным реактивацией ЦМВИ, обнаруживаются тесные иммуногемодинамические отношения. Фундаментальной основой этих взаимоотношений является постоянное взаимодействие иммуноглобулинов с Fc- рецепторами на мембране эндотелиальных клеток, а также циркулирующих иммунных комплексов с соответствующими рецепторными приборами на эндотелиоцитах кровеносных сосудов [2].

### **Выводы**

1. Обострение бронхиальной астмы легкой степени у женщин во втором триместре беременности на фоне реактивации ЦМВИ, приводящей к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре гестации, в сопоставлении с неосложненным течением беременности у женщин на 21-24 неделях гестации, приводит к увеличению содержания в сыворотке периферической крови sIgA, IgA, IgM и росту СДО в правой маточной артерии. Вышеуказанные изменения гуморального иммунитета способствуют рецептор-зависимой активации эндотелия и росту сосудистого сопротивления в маточной артерии.

2. Во втором триместре гестации обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести, инициированное реактивацией ЦМВИ, повышающей риск развития хронической компенсированной формы плацентарной дисфункции, по сравнению с неосложненной беременностью, важная роль отводится установлению корреляционных связей между СДО в правой маточной артерии, sIgA, IgA и IgM, которые графически иллюстрируются с помощью метода аппроксимации кривой. Установление новых межсистемных иммуно-гемодинамических отношений раскрывает одно из звеньев патогенеза хронической недостаточности плаценты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б. Патогенетические аспекты персистенции латентной герпесвирусной инфекции у больных бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология, 2017. Т.18, №1. С.29-32.
2. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. ISBN 978-5-02-023237-2.
3. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпесвирусной инфекцией // Дальневосточный мед. журнал. 2008. №1. С.54-56.
4. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Шаповалова Е.А., Аржанова О.Н., Дымарская Ю.Р., Лаврова О.В., Семенова Т.В., Столпнер Э.Г. Особенности состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т.64, Вып 5. С.36-42.
5. Маркина Н.В., Степанова О.А., Шамаева Т.Н., Болотов А.А. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 108 с. URL: <https://www.books-up.ru/ru/book/uchebnoe-posobie-po-statisticheskoy-obrabotke-mediko-biologicheskikh-dannyh-11852324>.

© 2023 г. Л.Г. Манаков, д-р мед. наук, Е.В. Полянская, канд. эконом. наук  
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

**МЕТОДЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА В ОЦЕНКЕ СОЦИАЛЬНО-  
ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ  
НА ТЕРРИТОРИИ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ**

Представлен анализ показателей продолжительности жизни населения Дальневосточного федерального округа и степени её зависимости от социально-экономических факторов с использованием методов корреляционного анализа.

**Ключевые слова:** продолжительность жизни; социально-экономическое развитие; валовой региональный продукт; денежные доходы; уровень бедности населения; коэффициент Джини; коэффициент фондов; анализ динамических рядов; корреляционный анализ; Дальневосточный федеральный округ.

**L.G. Manakov, E.V. Polyanskaya**

**METHODS OF CORRELATION ANALYSIS IN ASSESSING SOCIO-ECONOMIC  
FACTORS OF LIFE EXPECTANCY OF THE POPULATION IN THE TERRITORY  
OF THE RUSSIAN FAR EAST**

An analysis of life expectancy indicators for the population of the Far Eastern Federal District and the degree of its dependence on socio-economic factors using correlation analysis methods is presented.

**Key words:** life expectancy; socio-economic development; gross regional product; cash income; poverty level of the population; Gini coefficient; R/P 10%; analysis of time series; correlation analysis; the Far Eastern Federal District.

**Введение.** Одним из ключевых показателей, характеризующих состояние общественного здоровья и уровень жизни населения, базовых индикаторов социально-экономического благополучия, является ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) [1], которая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рассматривается в качестве интегрального критерия здоровья и в социальном контексте служит не только показателем здоровья, но и качества жизни в том или ином регионе [2]. Смертность и продолжительность жизни населения определяются широким спектром факторов, среди которых важнейшее влияние имеют экономические, социальные, природно-климатические и экологические, генетические, образ жизни и поведения, качество оказания медицинской помощи и политика в области охраны здоровья. Именно эти факторы обуславливают значительные региональные различия в уровнях смертности, а их вариация - различия в продолжительности жизни населения в разных регионах России [1, 3, 4, 5].

**Цель:** анализ динамики показателей продолжительности жизни населения, как одного из основных индикаторов общественного здоровья, и оценка степени ее зависимости от комплекса социально-экономических факторов Дальневосточного региона.

**Материал и методы:** Проведён комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований по оценке показателей ожидаемой продолжительности жизни и основных параметров социально-экономического развития в субъектах Дальневосточного федерального округа за период 2000-2021 годы с использованием метода анализа динамических рядов и оценка степени взаимосвязи этих параметров на основе методов корреляционно-регрессионного анализа. Эпидемиологическая и статистическая оценка демографических и социально-экономических параметров региона и их анализ проведены по данным государственного статистического мониторинга



с использованием базы данных федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат). Статистический анализ результатов осуществлялся с использованием современных информационных технологий и компьютерных программ (MS Excel-2016). Оценка значимости коэффициентов регрессии и корреляции выполнялась с помощью t-критерия Стьюдента, при этом разность считалась достоверной при  $t > 2$ , что соответствует вероятности безошибочного прогноза 95,0% и более. Критерием достоверности различий исследуемых параметров считался уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Результаты многолетнего мониторинга динамики показателей ожидаемой продолжительности жизни населения на территории Дальневосточного федерального округа демонстрируют разнонаправленную, но в целом положительную динамику. За период 2000-2019 годы (до пандемии) темп роста продолжительности жизни населения ДФО составил 13,1%, а в Российской Федерации – 14,1%. При этом абсолютный прирост продолжительности жизни на территории региона составил 8,6 лет, а на территории РФ в целом – 9,7 лет. Наиболее интенсивный рост ОПЖ наблюдался среди мужчин по сравнению с женщинами. Это объясняется более низким исходным уровнем показателей ОПЖ среди мужчин по сравнению с женщинами, различия которых в среднем составляют 11,8 лет ( $p < 0,001$ ). Также наблюдается и значительный разрыв, как в показателях ОПЖ городского и сельского населения, который в среднем за период 2000-2021 гг. составляет соответственно  $66,84 \pm 0,62$  и  $64,40 \pm 0,56$  лет ( $p = 0,0060$ ), так и в темпах их роста (табл. 1).

Таблица 1.

Статистические критерии различий показателей продолжительности жизни населения среди различных категорий населения за период 2000-2021 годы

Статистические показатели и критерии	РФ	ДФО	В том числе			
			Мужчины	Женщины	Город	Село
Значение показателя	$68,83 \pm 0,65$	$66,25 \pm 0,61$	$60,64 \pm 0,67$	$72,41 \pm 0,47$	$66,82 \pm 0,62$	$64,40 \pm 0,56$
Стандарт. отклонен. ( $\sigma$ )	2,97	2,80	3,08	2,14	2,86	2,55
Коэффициент вариации	4,32%	4,23%	5,07%	2,95%	4,28%	3,96%
t-критерий Стьюдента	t = 2,89		t = 14,38		t = 2,90	
p-value	p = 0,0060		p = 0,0000		p = 0,0060	

Рассчитано авторами по данным «Естественное движение населения Российской Федерации за 2000-2020 годы» // Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики. Режим доступа: <http://www.gks.ru/>, свободный.

Показатели смертности и продолжительности жизни населения в России имеют значительную территориальную дифференциацию, поскольку регионы расположены в различных климатогеографических условиях, имеют разный потенциал природных ресурсов и уровень экономического благосостояния, которое ведет к углублению различий в условиях жизнедеятельности населения и увеличению диспропорций демографических процессов. При этом среднегодовой (за период 2000-2019 гг.) показатель продолжительности жизни населения различается между субъектами ДФО на 5,7 лет. Еще более значительными различиями характеризуется динамика показателей продолжительности жизни по субъектам ДФО, анализ которой показывает их значительную вариацию, достигающих 3-х кратных значений (табл. 2).

В итоге за период с 2000 по 2021 годы темп роста продолжительности жизни населения в Дальневосточном федеральном округе составил 6,5%, а в РФ – 7,1%, в том числе, среди мужчин – 8,7% и 10,5% соответственно ( $p < 0,05$ ), среди женщин – 3,4% и 3,3%, среди городского населения – 7,1%, а среди сельского населения – 1,2% и 7,7% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2.

Уровень и динамика показателей продолжительности жизни на территории  
Дальневосточного федерального округа в 2000-2019 годы

Показатели	РС(Я)	КК	ПК	ХК	АО	МО	СО	ЕАО	ЧАО
Среднегодовой показатель (лет)	67,3±0,6	66,3±0,5	66,4±0,6	65,7±0,6	64,5±0,6	65,6±0,5	65,3±0,6	63,5±0,6	61,6±0,7
Среднегодовой темп прироста, %	0,708	0,555	0,602	0,659	0,625	0,500	0,667	0,588	0,252
Динамика, %	+14,8	+11,6	+12,6	+13,8	+13,1	+10,5	+14,0	+12,3	+5,3
Абсолютный прирост, лет	9,9	7,6	8,4	9,0	8,4	6,8	9,1	7,8	3,2

Рассчитано авторами по данным «Естественное движение населения Российской Федерации за 2000-2020 годы» // Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики. Режим доступа: <http://www.gks.ru/>, свободный.

Корреляционный анализ между показателями динамики социально-экономических параметров региона и показателями продолжительности жизни населения ДФО демонстрирует их выраженную зависимость (табл. 3), что вполне закономерно и объяснимо: в течение последних двух десятилетий наблюдается активный рост практически всех индикаторов социально-экономического развития, как региона, так и на уровне РФ в целом, а показатели продолжительности жизни имели позитивную динамику в период с 2006 по 2019 годы (в данный анализ не были включены республика Бурятия и Забайкальский край, вошедшие в состав ДФО только в 2018 году).

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа показателей динамики ожидаемой продолжительности жизни и социально-экономических показателей в субъектах Дальневосточного федерального округа за период 2000-2021 годы

Субъекты ДФО	Социально-экономические детерминанты ОПЖ									
	ВРП		Денежные доходы		Уровень бедности		Коэффициент Джини		Коэффициент фондов	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
РСЯ	0,8995	p<0,001	0,9547	p<0,001	-0,5448	0,0087	0,5545	0,0074	0,5990	0,0041
КК	0,8794	p<0,001	0,9155	p<0,001	-0,7291	0,0001	0,1234	0,5844	0,4316	0,0507
ПК	0,8770	p<0,001	0,9485	p<0,001	-0,7447	p<0,001	0,7088	0,0002	0,6692	0,0009
ХК	0,8851	p<0,001	0,9482	p<0,001	-0,7972	p<0,001	0,1135	0,6151	0,1980	0,3897
АО	0,7872	p<0,001	0,9090	p<0,001	-0,7751	p<0,001	0,9315	p<0,001	0,8979	p<0,001
МО	0,7865	p<0,001	0,8701	p<0,001	-0,5755	0,0050	0,0665	0,7668	0,1755	0,4466
СО	0,9286	p<0,001	0,9304	p<0,001	-0,6630	0,0007	0,5701	0,0056	0,6724	0,0008
ЕАО	0,8605	p<0,001	0,8792	p<0,001	-0,3766	0,0841	-0,3024	0,1714	-0,2090	0,3632
ЧАО	0,6627	0,0019	0,6339	0,0015	-0,0035	0,9874	0,0712	0,7526	0,4703	0,0314
<b>ДФО</b>	<b>0,9184</b>	p<0,001	<b>0,9521</b>	p<0,001	<b>-0,6521</b>	<b>0,0010</b>	<b>0,5836</b>	<b>0,0054</b>	<b>0,5880</b>	<b>0,0050</b>
<b>РФ</b>	<b>0,8723</b>	p<0,001	<b>0,9406</b>	p<0,001	<b>-0,6513</b>	<b>0,0010</b>	<b>0,4549</b>	<b>0,0382</b>	<b>0,4208</b>	<b>0,0574</b>

Источник: рассчитано авторами по: Регионы России. Социально-экономические показатели. 2000-2021: Стат. сб. / Росстат. <https://rosstat.gov.ru> Условные обозначения; г – коэффициент корреляции Пирсона; р – уровень статистической значимости.

Наиболее выраженная зависимость на территории ДФО определяется между динамикой денежных доходов населения и продолжительностью жизни, проявляющаяся прямой, сильной корреляционной связью ( $r=0,9521$ ). Причем, на территории ДФО эта зависимость более значительна, по сравнению с территорией РФ в целом ( $r = 0,9184$  и  $r = 0,8723$ , соответственно, при  $p < 0,001$ ).

**Закключение.** Результаты анализа позволили выявить выраженную дифференциацию показателей продолжительности жизни населения и социально-экономического развития в субъектах

Дальневосточного региона и их динамики, определяемые особенностями и значительными различиями уровня их социально-экономического потенциала.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: социальные факторы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. Т. 26, № 6. С. 336-339.
2. Возрастные и нозологические особенности смертности населения России на фоне западноевропейских государств в 1990-2009 гг. / В.Г. Семенова, О.Б. Окунев, В.В. Антонюк, Г.Н. Евдокушкина // Социальные аспекты здоровья населения. 2012. №2 (26) [Электронный научный журнал] URL: <http://vestnik.mednet.ru>
3. Бойцов С.А., Самородская И.В., Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: экономические факторы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. Т. 24, №6. С. 335-339
4. Взаимосвязь социально-экономических факторов и показателей смертности населения / И.В. Самородская, О.Л. Барбараш, Н.В. Кондрикова, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. 2017. Т. 20, №1. С. 10-14
5. Интегральная оценка влияния социально-экономических, экологических факторов на общую смертность населения / В.П. Чашин, Р.А. Аскаров, И.А. Лакман, З.Ф. Аскарова // Экология человека. 2020. № 4. С. 4-11

E-mail: [lgmanakov@yandex.ru](mailto:lgmanakov@yandex.ru), [polanska2011@yandex.ru](mailto:polanska2011@yandex.ru)

© 2023 г. **Шешегов П.М.**, д-р мед. наук, **Сливина Л.П.**, д-р мед. наук,  
**Зинкин В.Н.**, д-р мед. наук, **Шевченко А.А.**

*Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия*

#### **ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА КОНТУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ**

Контузионные повреждения подразделяются на периферические и центральные. В первом случае страдают орган слуха и головной мозг. Во втором случае развивается аффектотравма при отсутствии морфологического органного повреждения. Необходимо совершенствование диагностики и врачебной экспертизы контузионных повреждений

**Ключевые слова:** контузионная травма, клиника, диагностика, экспертиза.

#### **P.M. Sheshegov, L.P. Slivina, V.N. Zinkin, A.A. Shevchenko MEDICAL EXAMINATION OF CONTUSION INJURIES DEPENDING ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS**

Contusion injuries are divided into peripheral and central. In the first case, the hearing organ and the brain suffer. In the second case, affectotrauma develops in the absence of morphological organ damage. It is necessary to improve the diagnosis and medical examination of such contusion injuries

**Key words:** contusion, air-contusion injury, clinic, medical examination.

Контузия – это ушиб (от лат. *contusio*). Ушиб возникает при воздействии на какую-либо часть тела удара тупым тяжелым предметом (куски бетона, кирпичи, деревянные конструкции, падение и т.п.) или как следствие действия непосредственно воздушной ударной волны (ВУВ). Экспертная диагностика таких повреждений не затруднена, так как при ушибах имеются кровоподтеки, кровоизлияния, повреждения целостности кожных покровов, переломы костей и др. явные признаки тупой травмы.

Само понятие контузии объемное, и оно включает в себя ряд моментов, затрудняющих его диагностику и экспертную оценку повреждения. В связи с этим возникают трудности в оказании медицинской помощи, сортировке, эвакуации и в подавляющем большинстве случаев остаются нерешенными вопросы экспертизы.

Проблема контузионных повреждений приобрела актуальность в современных условиях при проведении боевых действий [1, 2]. В связи с изменением тактики ведения боевых операций, появлением новых видов вооружения и боевой техники изменилась структура санитарных потерь. Среди пораженных стали преобладать минно-взрывные повреждения. Основными причинами контузионных повреждений являются поражения ВУВ и высокоинтенсивными акустическими импульсами (АИ) [3–6].

**Цель работы:** дать характеристику контузионных повреждений в современных условиях ведения боевых операций и показать особенности диагностики и врачебной экспертизы аффектотравмы.

#### **Особенности контузионной травмы в современных условиях**

Еще в 1946 г. В.И. Воячком было предложено разделить воздушно-контузионное поражение на центральные и периферические.

*Периферические воздушно-контузионные поражения.* При такой форме страдают орган слуха и головной мозг, реже изолированно, чаще совместно. Принято выделять следующие формы поражения патологии при ударно-акустическом воздействии [7–9]:

- баротравма – это механическое повреждение анатомических структур органа слуха, как правило, наружного и/или среднего отдела уха, в результате воздействия избыточного давления фронта ВУВ. Она приводит к развитию кондуктивной тугоухости;
- акутравма – это поражение органа слуха в результате воздействия на него высокоинтенсивного АИ, приводящего к развитию острой сенсоневральной тугоухости;
- акубаротравма – это одновременное совместное воздействие ВУВ и высокоинтенсивного АИ (свыше 160 дБ).

Перечисленные нозологические формы поражения органа слуха широко известны клиницистам, существует классификация этих поражений, разработана тактика лечения в зависимости от формы и тяжести полученного повреждения. Лечение раненых с указанными повреждениями проводится в оториноларингологическом стационаре [10, 11].

При периферической воздушно-контузионной травме развиваются нарушения со стороны головного мозга, что проявляется в виде клинической картины закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ). Она может протекать по типу сотрясения или ушиба головного мозга. Пораженные с ЗЧМТ проходят лечение в неврологическом стационаре [12, 13]. При сочетанном поражении органа слуха и центральной нервной системы больные госпитализируются в профильное отделение в зависимости от клиники и тяжести травмы.

В современных условиях доля легкораненых с периферической воздушно-контузионной травмой составляет 20%. Из них изолированная акубаротравма встречается в 10%, сочетание акубаротравмы с ЗЧМТ – 70%, а в остальных случаях были сочетанные поражения (осколочные ранения, поражение органа зрения, переломы костей). Диагностика и врачебная экспертиза воздушно-

контузионной травмы не представляла затруднений. При повреждении органа слуха легкой и средней степени тяжести, а также ЗЧМТ при положительной динамике лечения и восстановлении слуховой функции раненые возвращались в строй. При более длительном лечении им предоставляется отпуск по болезни на 30 суток или направляют в санаторно-курортных учреждениях [14].

*Центральное воздушно-контузионное поражение.* Данную форму называют аффектогенным или нейродинамическим повреждением. Особенностью ее является отсутствие морфологического органного повреждения. При аффектотравмах поражающий фактор, обусловивший развитие контузионных синдромов, часто не пропорционален силе их воздействия. Такое поражение проявляются преимущественно слухоречевыми расстройствами: сурдомутизм (глухота, немота), расстройства речи и голоса (афазия, дизартрия, дисфония и т.д.).

Для аффектотравмы характерны нарушения, возникающие в центральной и вегетативной нервной системе в виде расстройства функций ЛОР органов, органа зрения, чувствительности, двигательного аппарата, вазомоторной функции и пр. Все это может сопровождаться наступившими в результате контузии отклонениями в психической сфере, трофике тканей, расстройствами центральной регуляции этих органов.

Пациенты с воздушно-контузионным травмой центрального характера жалуются на головную боль, снижение остроты зрения, слуха, шум высокочастотного характера в ушах, наличие слухоречевых расстройств, чувство онемения на стороне поражения, потливость, возникновение болевых ощущений на стороне поражения без наличия ушибов, ранений, нарушение сна. Следует отметить, что такие раненые хорошо помнят предшествующие события и хорошо описывают состояние после получения травмы. Возникает дезориентация от нескольких секунд до 5–10 минут, сильная головная боль, звон в ушах, тошнота, рвота, головокружение, нарушение зрения, слухоречевые нарушения, кровотечение из носа, ушей. Примерно 50% пораженных отмечают потерю сознания. При осмотре анатомических повреждений не выявляют. Таким больным выставляется предварительный диагноз: «ЗЧМТ, сотрясение головного мозга, акубаротравма». Все эти нарушения преходящие и постепенно происходит их исчезновение, то есть выздоровление.

Диагноз ЗЧМТ должен быть сформулирован неврологом или нейрохирургом впервые 3 суток поражения. Однако особенности боевой обстановке не всегда позволяют эвакуировать пораженного и произвести квалифицированный врачебное обследование в указанный срок. Поэтому часто у таких раненых, даже у которых на момент получения травмы были симптомы ЗЧМТ, выставляется диагноз: «Астеноневротическое состояние или астено-вегетативный (астеноцефалгический) синдром» [15].

Нередки случаи одновременного проявления в клинической картине контузии симптомов центрального и периферического поражения. При акубаротравме наблюдается не соответствие жалоб и клинической картины данным аудиологического исследования. При восприятии шепотной речи в 2-3 м, пороги слуха на аудиограмме остаются в пределах 10-15 дБ, что ставит в тупик врача оториноларинголога. Считаем, что такие случаи надо оценивать как общее контузионное поражение, когда страдают и центр и периферия.

Военнослужащие с центральной воздушно-контузионной травмой относятся к категории легко раненых и эвакуируются в госпитали данного профиля, где проходят лечение в соответствующих поражениям отделениях (оториноларингологическое, неврологическое, терапевтическое). В структуре общей заболеваемости аффектотравма занимает около 8–10%. Однако, не во всех госпиталях, куда поступают на лечение такие раненые, им может быть оказана специализированная психиатрическая, психоневрологическая, психологическая помощь и проводится только симптоматическая терапия. При военно-врачебной экспертизе таких пораженных возникают трудности, так как имеющиеся психосоматогенные поражения не классифицируются как контузионное поражение

ние. Последние в МКБ 10 отсутствуют, а кодируются как заболевание или синдром в рубрике «Психические расстройства и расстройства поведения».

Контузионные освидетельствуются по статье 28 Расписания болезней, хотя они должны быть осмотрены психиатром и освидетельствоваться по статьям 14 и 17 Расписания болезней Постановления Правительства РФ от 04.07.2013 №565. При выраженной астении, цефалгии им предоставляется отпуск по болезни на 30 суток или реабилитационное санаторно-курортное лечение. Отсутствие в диагнозе «травма» не позволяет на таких пораженных распространить льготы, социальные и страховые выплаты, которые предусмотрены для лиц, получивших контузию, травму, увечье в боевых условиях.

#### **Заключение**

Контузионное повреждение возникает в результате воздействия на организм механических факторов (удары, падения, ВУВ, АИ и др.). В современных условиях при ведении боевых действий основной причиной таких повреждений является ударно-акустическое воздействие. Тяжесть поражения зависит от мощности и вида взрыва, удаленности, степени защиты и др. Взрывная травма вызывает центральное и/или периферическое контузионное поражение. Аффектотравму необходимо также считать контузионным поражением и классифицировать ее по ведущему синдрому. В лечении центральной воздушно-контузионной травмы обязательно должны принимать участие психиатры и психологи. Требуется совершенствование диагностики и врачебной экспертизы таких повреждений.

В специальных операциях доля пораженных от действия ВУВ и высокоинтенсивных АИ становится преобладающей, что требует разработки и внедрения в экипировку военнослужащих средств защиты от некомпенсированной ударно-акустической нагрузки. Одним из таких направлений является создание шлема на основе современных материалов. В нем для связи надо использовать гарнитуру костной проводимости. Он обеспечит путем экранирования костного и воздушного путей эффективную защиту головы и органа слуха от ударно-акустических импульсов, образующихся при стрельбе и взрывах [16–19].

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Минно-взрывная травма / Э.А. Нечаев, А.И. Грицанов, Н.Ф. Фомин, И.П. Миннуллин. Санкт-Петербург, 1994. СПб.: «Альд», 1994. 488 с.
2. Нечаев Э.А., Миннуллин И.П., Фомин Н.Ф. Минно-взрывные поражения – глобальная проблема человечества // Медицина катастроф. 2010. №2 (70). С. 34–36.
3. Импульсный шум при стрельбе из стрелкового оружия и средств ближнего боя как фактор военного труда / И.М. Ахметзянов, В.Н. Зинкин, С.М. Логаткин и др. // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 6. С. 52–57.
4. Источники высокоинтенсивного шума и инфразвука в Вооруженных силах Российской Федерации (часть первая) / О.А. Балык, П.М. Шешегов, В.В. Харитонов др. // Вопросы оборонной техники. Серия 16: Технические средства противодействия терроризму. 2018. №3-4 (117–118). С. 139–147.
5. Особенности акустической обстановки при эксплуатации объектов вооружения и военной техники в Вооруженных силах Российской Федерации / В.В. Дворянчиков, И.М. Ахметзянов, Г.В. Миронов и др. // Вестник Рос. военно-мед. академии. 2018. №3 (63). С. 105–110.
6. Иванов Н.И., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Биомеханические механизмы действия низкочастотных акустических колебаний на человека // Российский журнал биомеханики. 2020. Т. 24, № 2. С. 216–231.
7. Зинкин В.Н. Биофизические основы действия акустических колебаний // Системный анализ в медицине (САМ 2016): Материалы X междунар. науч. конф. Благовещенск, 2016. С. 13–17.

8. Профессиональные заболевания ЛОР-органов: руководство / В.Б. Панкова, И.Н. Федина; под общ. ред. И.В. Бухтиярова, Н.А. Дайхеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 544 с.
9. Зинкин В.Н., Солдатов С.К., Шешегов П.М. Особенности патологического действия авиационного шума на орган слуха инженерно-технического состава авиации // Вестник оториноларингологии. 2007. № 6. С. 25–29.
10. Современные подходы и перспективные направления профилактики и лечения повреждения органа слуха шумом высокой интенсивности у военнослужащих / В.В. Дворянчиков, М.С.Кузнецов, А.Е. Голованов и др. // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, №1. С. 43–48.
11. Современные подходы и перспективные направления в лечении острой сенсоневральной тугоухости акутравматического генеза / Кузнецов М.С., Морозова М.В., Дворянчиков В.В. и др. // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85, № 5. С. 88–92.
12. Синявский В.В. Клинико-диагностические особенности сочетания минно-взрывной черепно-мозговой травмы и бароакустической травмы слухового анализатора // Проблемы экологической и медицинской генетики. 2020. Т. 160, № 4. С. 117–126.
13. Федорковский С.А., Мироненко Т.В., Манацкова М.Ю. Клинические особенности минно-взрывной травмы с повреждением головного мозга // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 1. С. 264–267.
14. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Проблемы экспертизы воздействия высокоинтенсивного шума на специалистов Военно-Воздушных Сил // Военно-мед. журнал. 2012. №1. С. 51–54.
15. Отдаленные последствия минно-взрывной травмы на нейрофизиологическое состояние головного мозга / Э.М. Бахадова, С.М. Карпов, А.Э. Апагуни и др. // Фундаментальные исследования. 2014. №2. С. 28–33.
16. Обоснование использования средств защиты от вредного действия импульсного шума при стрельбе из стрелкового оружия и средств ближнего боя / В.Н. Зинкин, И.М. Ахметзянов, С.М.Логаткин и др. // Вопросы оборонной техники. Серия 16: Технические средства противодействия терроризму. 2012. № 3–4. С. 64–71.
17. Профилактика неблагоприятного действия шума на здоровье военнослужащих (часть вторая) / О.А.Балык, П.М. Шешегов, В.В. Харитонов и др. // Вопросы оборонной техники. Серия 16: Технические средства противодействия терроризму. 2018. № 5–6 (119–120). С. 141–150.
18. Основные направления профилактики шумовой патологии в Вооруженных силах Российской Федерации / В.В.Дворянчиков, И.М.Ахметзянов, И.В.Миронов и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 3 (63). С. 26–32.
19. Зинкин В.Н. Шешегов П.М., Сливина Л.П. Обоснование выбора средств индивидуальной защиты от шума для инженерно-авиационных специалистов государственной авиации // Безопасность труда в промышленности. 2020. № 7. С. 54–59.

*E-mail:* [sheshegoff.pavel@yandex.ru](mailto:sheshegoff.pavel@yandex.ru).

О.А. Ананина<sup>1</sup>, канд. мед. наук, Л.Д. Жуйкова<sup>2</sup>, д-р мед. наук,

Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>, д-р мед. наук, Л.В. Пикалова<sup>1</sup>, Г.А. Кононова<sup>1</sup>, А.С. Жуйкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск

## ОЦЕНКА ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ (DALY) И ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА ОТ СМЕРТНОСТИ РАКА РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Рассматривается задача расчета показателя DALY-год жизни с поправкой на инвалидность населения Томской области от рака молочной железы, тела матки, шейки матки и яичников за 2012- 2021 годы. По величинам DALY с учетом валового регионального продукта оценивают косвенный экономический ущерб (80% всего ущерба) из-за нетрудоспособности или безвременной смерти женщин от рака.

**Ключевые слова:** потерянные годы жизни, смертность, инвалидность, метод DALY, рак репродуктивной системы, Томская область.

### O.A. Ananina, L.D. Zhuikova, L.A. Kolomiets, L.V. Pikalova, G.A. Kononova, A.S. Zhuikova ASSESSMENT OF LOST HEALTHY LIFE YEARS (DALY) AND ECONOMIC DAMAGE FROM MORTALITY REPRODUCTIVE SYSTEM CANCER IN TOMSK REGION FEMALE POPULATION

The problem of calculating the indicator DALY-year of life adjusted for the disability of the Tomsk region population from breast cancer, uterine body cancer, cervix cancer and ovaries cancer in 2012-2021 is considered. The DALY values, taking into account the gross regional product, estimate the indirect economic damage (80% of the total damage) due to disability or untimely death of women from cancer.

**Key words:** life lost years, mortality, disability, DALY method, reproductive system cancer, Tomsk region.

Существует множество методов комплексной оценки здоровья, в т.ч. индекс DALY (Disability Adjusted Life Years – количество потерянных лет здоровой жизни) - наиболее известный и часто применяемый показатель в разных странах мира. Это интегральный показатель, который объединяет время, потерянное в результате преждевременной смерти (YLL - years life lost - годы потерянной жизни в результате преждевременной смертности) и время, прожитое в состоянии менее оптимального здоровья, называемое «инвалидностью» (YLD - years lost due to disability - годы жизни, потерянной вследствие нарушений здоровья (без учета смертельных исходов)). Единичное значение DALY рассматривается как один потерянный год «здоровой жизни» [1]. В системе здравоохранения важна оценка не только уровня здоровья, но и эффективности финансовых затрат, прямого экономического ущерба (20%): расходы на профилактику, лечение и реабилитацию; страхование и социальное обеспечение больных; научные исследования и медицинское обследование и косвенного экономического ущерба (80%): преждевременная смерть больного (75%) в трудоспособном или детском возрасте и инвалидности (5%).

**Цель:** оценить потерянные годы жизни в связи со смертностью и инвалидизацией населения от рака молочной железы, тела матки, шейки матки и яичников за 2012- 2021 годы женского населения Томской области

**Материалы и методы исследования:** использовались данные Территориального органа государственной статистики по Томской области и Росстата: численность и половозрастная струк-



тура населения, ожидаемая продолжительность жизни Томской области, отчетные формы С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2012-2021гг. Томской области. Расчеты величин DALY проводились с помощью компьютерной программы «ONCO DALY» [2].

Расчет количества потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности и инвалидности от злокачественных новообразований (ЗНО) проводился по упрощенной методике расчета DALY, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [1] с 2012 г. Значение DALY для конкретной причины, возраста и периода наблюдения, рассчитывалось как сумма его компонентов —  $YLL$  и  $YLD$ :

$$DALY(c, a, t) = YLL(c, a, t) + YLD(c, a, t) \quad (1)$$

Чтобы провести сравнение показателя DALY и его составляющих для Томской области с мировыми значениями и значениями по России, был проведен расчет  $YLL$  с использованием мирового стандарта потерянных лет жизни.

Величина  $YLD$  по Томской области ассоциирована с процентным вкладом  $YLD$  в составляющую показателя DALY для каждого вида ЗНО, установленного в ходе мирового исследования глобального ракового бремени [1].

Расчет экономического ущерба (ЭУ) преждевременной смерти от опухолей молочной железы и гинекологических раков (шейки матки, тела матки и яичников) проведен путем умножения абсолютного суммарного значения  $DALY(c, s, a, t)$  для возрастных групп от 15 до 85+ лет на величину валового регионального продукта (ВРП) на душу населения Томской области в 2012-2021гг. по формуле:

$$\text{ЭУ} = DALY(c, s, a, t) * \text{ВРП}_i, \quad (2)$$

где  $DALY(c, s, a, t)$  – абсолютное значение суммарного DALY, ( $c$  - причина,  $a$  - возраст,  $s$  - пол,  $t$  - расчетный год).  $\text{ВРП}_i$  - величина валового регионального продукта в  $i$ -году [3]. Уровень статистической значимости изменения показателей в динамике оценивался с помощью метода линейной регрессии.

**Результаты.** В Томской области за 2012–2021 гг. потери DALY в абсолютных единицах от рака репродуктивной системы составили 60560,3, от гинекологического рака (С53, С54, С56) 32 249,8, от рака молочной железы (С50) – 28 310,5. В динамике наблюдалось снижение абсолютных потерь с 6744,0 до 5465,0 ( $p=0,012$ ) при раке репродуктивной системы, с 3 505,8 до 3 140,6 ( $p=0,012$ ) при опухолях женских половых органов, с 3238,2 до 2324,3 ( $p=0,001$ ) - при раке молочной железы (РМЖ). В трудоспособном возрасте (16-54 г.) в динамике при раке репродуктивной системы потери снизились с 2884,7 до 2293,1 ( $p=0,011$ ), при опухолях половых органов с 1728,6 до 1414,7 ( $p=0,036$ ), при РМЖ - с 1156,1 до 878,4 ( $p=0,042$ ).

Потери «здоровой жизни» на одну женщину при раке репродуктивной системы составили 20,8 года, в трудоспособном возрасте – 36,3 года, при гинекологических раках составили 21,9 года, в трудоспособном возрасте – 37,0 года, при РМЖ - 19,6 года и 35,3 года. Экономический же ущерб в динамике вырос (за счет ежегодного роста валового регионального продукта на душу населения) при раке репродуктивной системы с 2361,2 до 3610,2 ( $p = 0,009$ ), при злокачественных опухолях половых органов с 1 227,4 до 2 074,7 тыс. рублей ( $p = 0,002$ ), при раке молочной железы - с 1 133,7 до 1 535,5 тыс. рублей ( $p= 0,060$ ) (Рис. 1).

В трудоспособном возрасте экономический ущерб вырос, но статистически не значимо при раке репродуктивной системы с 1010,0 до 1514,8 ( $p=0,163$ ) при гинекологических раках и при раке молочной железы, с 605,21 до 934,54 тыс. рублей ( $p = 0,183$ ) и с 404,8 до 580,3 ( $p=0,313$ ) соответ-

ственно. Доля экономического ущерба в трудоспособном возрасте в структуре всех потерь при ЗНО половых органов снизилась с 49,3% до 45,0% ( $p = 0,149$ ), при РМЖ повысилась с 35,7% до 37,8% ( $p = 0,588$ ), но статистически значимого уровня не имели.

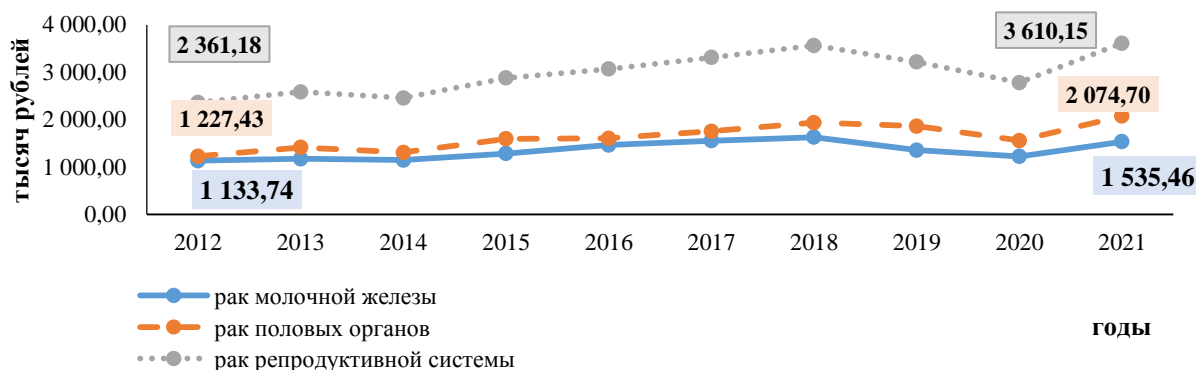


Рис. 1 Экономический ущерб, обусловленный смертностью от рака репродуктивной системы, рака молочной железы и половых органов (шейки матки, тела матки, яичников) женского населения Томской области

**Заключение.** Здоровье органов репродуктивной системы женщины - молочной железы, шейки и тела матки, яичников – непосредственно влияет на функцию деторождения. В Томской области лидирующий в структуре онкологической заболеваемости рак молочной железы место имеет удельный вес 20,8%, гинекологические раки - 15,3%, в структуре смертности –11,0 % , и 13,2% соответственно. Таким образом, в Томской области у женщин в структуре онкозаболеваемости долевое участие опухолей репродуктивной системы составляет 36,1%, в структуре смертности от ЗНО - 24,2%, что обуславливает значительные социально-экономические потери и требует повышенного внимания со стороны департамента здравоохранения [ 4, 5].

Высокая доля смертности злокачественных новообразований опухолей половых органов, по сравнению с раком молочной железы, отражено в большей потере «здоровых лет жизни», рассчитанных методом DALY. Наблюдаются большие потери величин DALY в трудоспособном возрасте при гинекологических раках (1414,69 единиц в 2021 г.), превышающие показатели при раке молочной железы практически в 1,6 раза. Ущерб в 2021 г. от всех раков репродуктивной системы составил 3610,15 млн рублей, при опухолях половых органов составил 2 074,70 (57,5%) млн рублей, рака молочной железы – 1 535,46 (42,5%) млн рублей. Доля экономического ущерба в трудоспособном возрасте от всего ущерба при гинекологических раках составляет 45,0% и превышает долю ущерба при раке молочной железы – 37,8%. Различия показателей между опухолями половых органов и раком молочной железы можно объяснить более благоприятным прогнозом для женщин с раком молочной железы, связанной с эффективными скрининговыми мероприятиями в рамках диспансеризаций, медосмотров. Полученные данные могут быть использованы в целях определения приоритетов в мероприятиях по противораковой борьбе органов здравоохранения, в анализе эффективности финансовых затрат системы здравоохранения [6, 7, 8, 9].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. WHO methods and data sources for global burden of disease 2000-2019. Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE/2020.3. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/globalhealthestimates/ghe2019\\_daly-methods.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/globalhealthestimates/ghe2019_daly-methods.pdf) (Cited: 2023 June 15)

2. А.с. регистрации программы для ЭВМ 2022664458, 29.07.2022. Заявка № 2022663161 от 13.07.2022. «ONCO DALY»/ О.А. Ананина, Л.Д. Жуйкова, Е.Е. Лунева, Л.В. Пикалова, А.С. Сиротина // Федеральная служба по интеллектуальной собственности.
3. Cancers: What Are the Costs in Relation to Disability-Adjusted Life Years? A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Garlasco, M.C. Nurchis, V. Bordino et al. // Int J Environ Res Public Health. 2022. Т. 19, №8. Р. 4862. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084862>.
4. Качество жизни как интегральный показатель эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки / О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец // Онкогинекология. 2021. №4 (40). С. 58-62. DOI: 10.52313/22278710\_2021\_4\_58
5. Распространенность онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока / Л.Д. Жуйкова, Е.Л. Чойнзонов, О.А. Ананина и др. // Здоровье Российской Федерации. 2023. Т. 67, №1. С. 64-71. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71
6. Оценка социально-экономического ущерба, связанного со смертностью от рака органов дыхания в Томской области в 2005-2016 гг. / Л.Д. Жуйкова, Е.Л. Чойнзонов, О.А. Ананина и др. // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20, №4. С. 21-29. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-21-29
7. Ананина О.А., Жуйкова Л.Д. Применение метода DALY для оценки потерянных лет жизни от смертности и инвалидизации рака тела матки на примере Томской области // Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2022) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2022. С. 168-171.
8. Оценка потерянных лет жизни (DALY) и экономический ущерб от преждевременной смерти по причине злокачественных новообразований шейки матки, тела матки и яичников населения Томской области / Л.Д. Жуйкова, О.А. Ананина, А.С. Сиротина и др. // Современная онкология. 2022. Т. 24, №4. С. 494-498. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201709
9. Ананина О.А., Коломиец Л.А., Жуйкова Л.Д., Чуруксаева О.Н., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Пикалова Л.В., Мосолков В.Ю. Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области // Опухоли женской репродуктивной системы. 2023. №19(1). С. 120-128. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-120-128

E-mail: [ananina.olga@bk.ru](mailto:ananina.olga@bk.ru).

**С.Ц. Манжикова<sup>1</sup>**, канд. техн. наук, доцент; **М.А. Габитова<sup>1</sup>**, Адил Икбал<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Киргизско-Российский Славянский Университет, Бишкек

<sup>2</sup>Университет АДАМ, Бишкек

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИТУАЦИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СЛОЖИВШЕЙСЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, В РФ, КИРГИЗСТАНЕ И ПАКИСТАНЕ**

Представлены результаты сравнительного анализа ситуации с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), имеющей место в РФ, Киргизстане и Пакистане. Получены оценки существующих корреляционных зависимостей между такими показателями как заболеваемость ТБ/ВИЧ, заболеваемость ВИЧ, смертность от ТБ и смертность от ВИЧ.

**Ключевые слова:** заболеваемость туберкулезом, заболеваемость туберкулезом и ВИЧ, корреляционный анализ, достоверность корреляции, регрессионное моделирование, коэффициент детерминации, Стратегии Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией.

**S.Ts. Manzhikova, M.A. Gabitova, Adil Iqbal**

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SITUATION WITH TUBERCULOSIS DEVELOPED UNDER THE INFLUENCE OF HIV IN THE RUSSIAN FEDERATION, KYRGYZSTAN AND PAKISTAN**

The results of a comparative analysis of the situation with TB associated with HIV infection (TB/HIV) occurring in the Russian Federation, Kyrgyzstan and Pakistan are presented. Estimates of the existing correlations between such indicators as TB/HIV incidence, HIV incidence, TB mortality and HIV mortality have been obtained.

**Key words:** incidence of TB and/or TB/HIV, correlation analysis, correlation validity, regression modeling, coefficient of determination, Strategies of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria.

**Введение.** Результаты анализа текущей ситуации по туберкулезу (ТБ) в Кыргызстане, РФ и Пакистане, представленные в документах ВОЗ [1 - 4], тесно связывают стратегии борьбы с ТБ с необходимостью принять во внимание нарастающую угрозу ВИЧ-инфекции и появление сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ.

В данной работе делается попытка представить текущую ситуацию, более отягощенную нарастанием эпидемии ВИЧ появлением ко-инфекции ТБ/ВИЧ с применением открытых статистических данных. Одновременно проведение соответствующего анализа потребовало от нас преобразования предоставляемых данных к унифицированным форматам, используемым в медицине и здравоохранении. Таким образом, локально данной работой решается и задача ВОЗ “усовершенствовать механизмы управления данными, методы руководства и процессы обработки данных в целях содействия осуществлению национальных стратегий, соблюдению стандартов и политики в области данных здравоохранения; обеспечить ...совместимость данных, доступ к данным, обмен данными и совместное использование данных” [4].

**Данные и методы их анализа**

В рамках исследования использованы материалы из Отчетов и документов ВОЗ [1 -4], Министерства здравоохранения Киргизской Республики и его организаций [5, 6], публикации о проблеме взаимного влияния и взаимодействия инфекций ТБ и ВИЧ в российских научных медицинских журналах [7, 9, 10] и в научных статьях, опубликованных в международных изданиях [8, 11, 12]. Исходные статистические данные представлены в работе в трех соответствующих таблицах, а результаты их обработки в виде графиков, которые приводятся ниже.

**Заключение**

Сравнительный анализ текущей ситуации по ТБ и ко-инфекции ТБ/ВИЧ в Кыргызстане, Пакистане и РФ позволяет сформулировать следующие выводы:

1) Заболеваемость ТБ/ВИЧ остается на уровне до 3 в КР (рис.1), до 6 в Пакистане (рис. 4) и на уровне 11-12 в РФ (рис. 7) на 100 тыс. населения. Однако во всех трех странах заболеваемость ВИЧ значительно превышает заболеваемость ТБ/ВИЧ: так, в КР она выходит на уровень 13 (рис.1), в Пакистане почти на 115 (рис.4) и в РФ доходит до 70 на 100 тыс. населения.

2) Графики (рис. 3, 6, 8) показывают существенное превышение смертности от ВИЧ/СПИД инфекции над заболеваемостью ТБ/ВИЧ: - для Кыргызстана на 1,5 в 2021 г.; - для Пакистана на 6 в 2021 г.; - для РФ в 2018 г. на 2 на 100 тыс. населения.

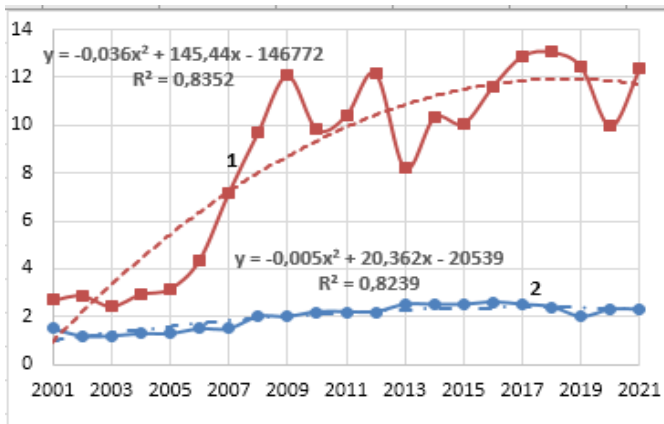


Рис.1. Число заболеваний ВИЧ (1) и ТБ/ВИЧ (2) на 100 тыс. населения Киргизстана

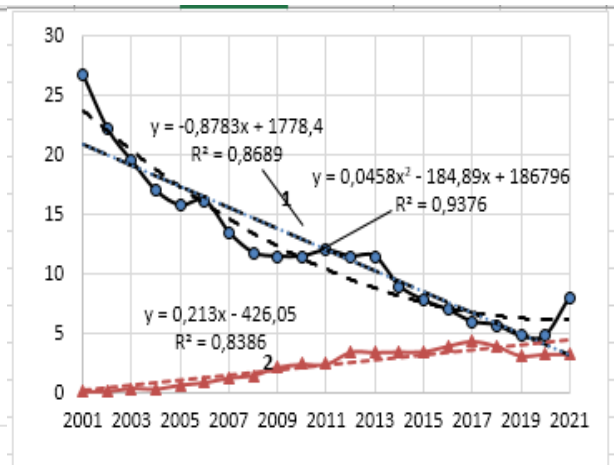


Рис.2. Смертность от ТБ (1) и ВИЧ (2) в Киргизстане на 100 тыс. населения

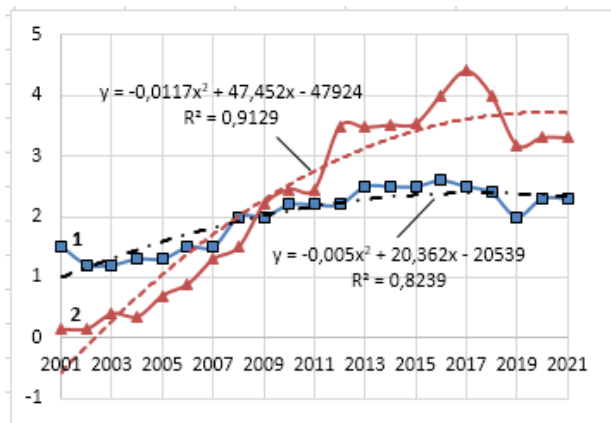


Рис.3. Заболеваемость ТБ/ВИЧ (1) и смертность от ВИЧ (2) в Киргизстане на 100 тыс. населения

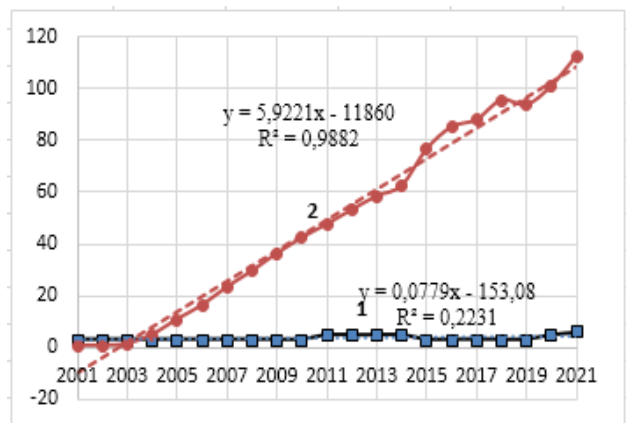


Рис.4. Заболеваемость ТБ/ВИЧ (1) и ВИЧ (2) в Пакистане на 100 тыс. населения

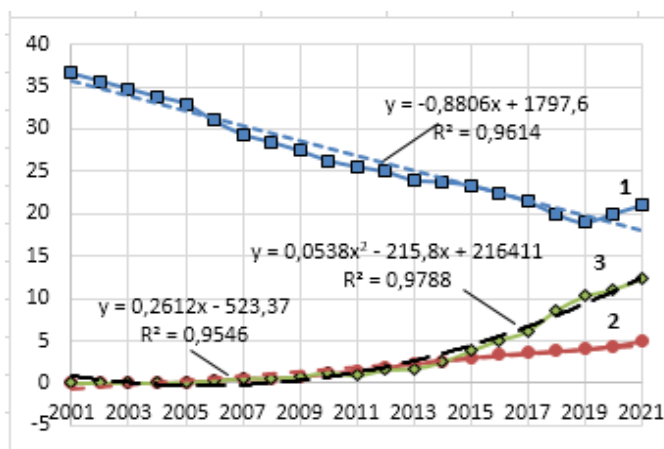


Рис.5. Смертность от ТБ (1) и от ВИЧ-инфекции (2) и (3) для Пакистана на 100 тыс. населения

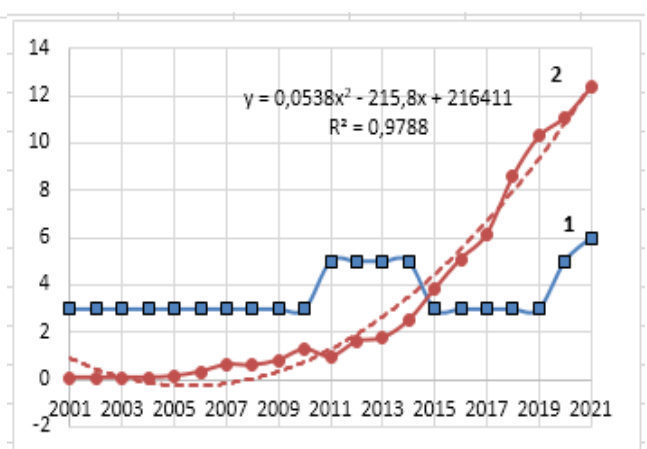


Рис.6. Заболеваемость ТБ/ВИЧ (1) и смертность от ВИЧ (2) на 100 тыс. населения Пакистана

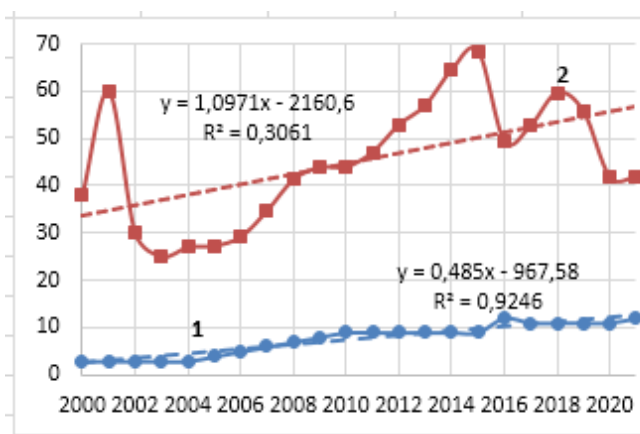


Рис. 7. Динамика заболеваемости ВИЧ (1) и ТБ/ВИЧ (2) на 100 тыс. населения РФ с 2000 по 2021 г.

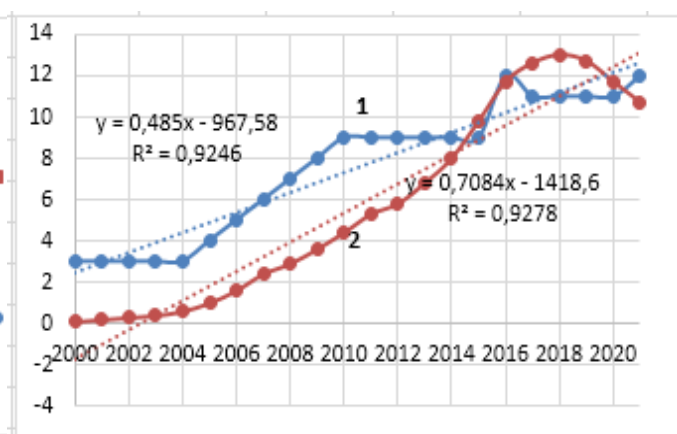


Рис. 8. Заболеваемость ТБ/ВИЧ (1) и смертность от ВИЧ (2) на 100 тыс. населения РФ

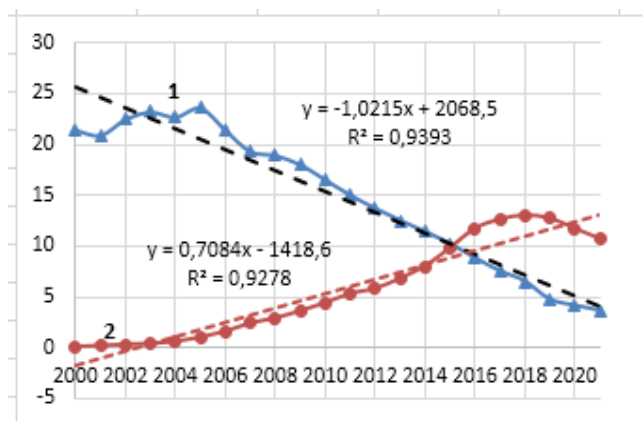


Рис. 9. Смертность от ТБ (1) и от ВИЧ (2) на 100 тыс. населения РФ

3) Смертность от ТБ во всех трех странах снижается в год примерно на 0,88 в КР (рис.3), на 0,88 в Пакистане (рис. 5) и на 1,02 в РФ (рис. 9) на 100 тыс. населения. Но смертность от ВИЧ возрастает в год примерно на 0,21 в КР (рис. 3), на 0,26 – в Пакистане (рис. 5) и на 0,71 – в России на 100 тыс. населения. Более того, в КР и Пакистане есть тенденция к превышению смертности от ВИЧ над смертностью от ТБ, а в РФ это превышение уже случилось примерно 2015 г. и остается на значении около 10 на 100 тыс. населения в 2021 г.

Обработанные данные позволили визуально представить текущую ситуацию с ТБ и ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, что следует рассматривать как полезный вклад в решение задачи совершенствования и доступности статистических данных, анализ которых может способствовать корректированию национальных программ здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Tuberculosis profile: Russian Federation. WHO, 2021. Режим доступа: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22RU%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22RU%22) (дата обращения: 20.07.2023).
2. Tuberculosis profile: Kyrgyzstan. WHO, 2021. Режим доступа: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22KG%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22KG%22) (дата обращения: 20.07.2023).

3. Tuberculosis profile: Pakistan. WHO, 2021. Режим доступа: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?inputs\\_entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22PK%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs_entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22PK%22) (дата обращения: 20.07.2023).
  4. Стратегия Глобального фонда (2023 – 2028 гг.) для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией. Режим доступа: [https://www.theglobalfund.org/media/11693/strategy\\_globalfund2023-2028\\_narrative\\_ru.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/11693/strategy_globalfund2023-2028_narrative_ru.pdf) (дата обращения: 20.06.2023).
  5. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Киргизской Республике на 2022 г. Статистика - Республиканский Центр "СПИД" МЗ КР (aidscenter.kg) Режим доступа: <https://aidscenter.kg/statistika/?lang=ru> (дата обращения: 25.06.2023).
  6. Саттарова Г.Ж., Нурматов З.Ш., Суранбаева Г.С. Анализ смертности от ко-инфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С в Киргизской Республике // Здоровоохранение Кыргызстана. 2023. №1, С.115-120. doi.10.51350/zdravkg2023.1.2.16.115.120.
  7. Манжикова С.Ц. Аналитический мониторинг текущей ситуации с туберкулезом в Киргизской Республике // Материалы XVI междунар. научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2022) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2022. С. 162-168.
  8. Svetlana Ts. Manzhikova, Adil Iqbal, Humna Mustafa. Evidence-based analysis of the situation with tuberculosis in Kyrgyzstan and Pakistan. Режим доступа: View of Evidence-based analysis of the situation with tuberculosis in Kyrgyzstan and Pakistan (delapress.com) (дата обращения: 28.07.2023).
  9. Цыбикова Э.Б., Сон И.М., Владимиров А.В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулез и болезни легких. 2020. №98(6). С. 15-21. Режим доступа: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21> (дата обращения: 28.05.2023).
  10. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. 2021. Т. 99, №5. С. 15-24. Режим доступа: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24> (дата обращения: 24.06.2023).
  11. UNAIDS: Pakistan. Данные. 2022. Режим доступа: <https://unaids.org/en/keywords/pakistan?page=2> (дата обращения: 24.07.2023).
  12. Analysis of tuberculosis treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients in Bahawalpur / M. Atif, Z. Anwar, R. Kaneez Fatima и др. Pakistan. Режим доступа: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-018-3473-8> (дата обращения: 24.05.2023).
- E-mail: [m Svetlana\\_88@mail.ru](mailto:m Svetlana_88@mail.ru), [mariia.gab01@gmail.ru](mailto:mariia.gab01@gmail.ru), [ma6608603@gmail.com](mailto:ma6608603@gmail.com)*

Э.А. Мордовский<sup>1</sup>, д-р. мед. наук, А.В. Баранов<sup>2</sup>, кан. мед. наук, А.Л. Санников<sup>1</sup>, д-р. мед. наук,

<sup>1</sup>Северный государственный медицинский университет, Архангельск

<sup>2</sup>Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар

### **ФАКТОРЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ КОЛИЧЕСТВО ДНЕЙ ВРЕМЕННОЙ УТРАТЫ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАБОТАЮЩИХ ГРАЖДАН В ТЕЧЕНИЕ КАЛЕНДАРНОГО ГОДА**

Количество дней временной утраты трудоспособности (ВУТ) вследствие заболеваний может быть опосредовано не только клиническим статусом работающего, но и индивидуальными характеристиками его социального положения, уровнем грамотности в вопросах здоровья. Отрицательная биномиальная регрессия с нулевым за-

вышением использована для выделения факторов, опосредующих количество дней ВУТ вследствие заболеваний в течение календарного года в группе работающих жителей Архангельской области и Республики Коми молодого и среднего возраста (18-59 лет).

**Ключевые слова:** временная утрата трудоспособности, занятые, грамотность в вопросах здоровья, отрицательная биномиальная регрессия с нулевым завышением.

**E.A. Mordovsky, A.V. Baranov, A.L. Sannikov**

**FACTORS MEDIATING THE NUMBER OF DAYS LOST DUE TO SICKNESS  
ABSENCE FOR WORKING CITIZENS DURING THE YEAR**

The number of days lost due to sickness absence (SA) during the year can be mediated by the clinical status of an employed citizens, as well as by the individual characteristics of their social status and health literacy (HL). Zero-Inflated Negative Binomial (ZINB) regression was used to identify factors mediating the number of days lost due to SA during the year in a group of working residents of the Arkhangelsk Oblast of young and middle age (18-59 years).

**Key words:** temporary disability, employed citizens, health literacy, zero-inflated negative binomial regression.

**Введение.** Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) является причиной значительного по масштабу социально-экономического ущерба [1-3]. Гипотеза исследования предполагала, что не только клинический статус, но и ряд иных факторов, характеризующих социальное положение граждан (в т.ч. семейное положение, уровень образования и благосостояния), а также уровень грамотности в вопросах здоровья («наличие у человека знаний, мотивации и умений, позволяющих получать, понимать, оценивать и использовать информацию, связанную со здоровьем для ... принятия решений..., связанных с оказанием медицинской помощи...» [4]) (ГВЗ) могут опосредовать количество дней временной утраты трудоспособности (ВУТ) работающих граждан в течение календарного года.

**Цель** – установить факторы, опосредующие количество дней ВУТ вследствие заболеваний в течение календарного года в группе работающих жителей Архангельской области и Республики Коми молодого и среднего возраста (18-59 лет).

**Материалы и методы.** Выполнено социологическое исследование методом анкетирования в группе 1075 респондентов – пациентов медицинских организаций первичного звена здравоохранения Архангельской области и Республики Коми (N = 20) молодого и среднего возраста (18-59 лет), получавших медицинскую помощь в связи с лечением заболеваний (800 чел., 74,4%), а также обратившихся в медицинские организации по поводу, не связанному с диагностикой или лечением, и не имевшие клинически выраженных симптомов заболеваний (275 чел., 25,6%). В качестве инструмента сбора данных использован авторский вопросник, который включал в себя адаптированную для российской аудитории версию европейского вопросника HLS<sub>19</sub> по измерению грамотности в вопросах здоровья (ГВЗ) (HLS<sub>19</sub> – Q22-RU) [5]. Расчеты индекса общей ГВЗ выполнены по методу К. Sørensen [6]. Работающие респонденты (708 чел., 65,9%) самостоятельно указывали в анкете количество дней ВУТ вследствие заболеваний в течение календарного года (в т.ч. уточнялся факт проведения экспертизы ВН). Минимальное количество дней ВУТ, которое отметили респонденты, оказалось равным 0, а максимальное – 90. Отрицательная биномиальная регрессия с нулевым завышением (англ. *zero-inflated negative binomial regression*, ZINBR) использована для выделения факторов (в т.ч. семейное положение, наличие в семье детей, уровень образования, самооценка



уровня благосостояния, наличие в анамнезе хронического заболевания, отягощающего жизнедеятельность) и ковариат (в т.ч. возраст респондента в годах, индекс общей ГВЗ), ассоциированных с количеством дней ВУТ вследствие заболевания в течение календарного года; в т.ч. нулевая модель (счетная, англ. *count model*) позволила отобрать переменные, ассоциированные с количеством дней ВУТ, а инфляционная логит-модель (англ. *logit model*) – переменные, ассоциированные с фактом принадлежности респондентов к группе, не имевших дней ВУТ в течение календарного года. Выбор метода ZINBR обусловлен значительным удельным весом респондентов, отметившим, что не имели дней ВУТ, подтвержденных экспертизой ВН (т.е. значение зависимой переменной было равно «0»). При этом уровень статистической значимости (p) теста Vuong всех моделей ZINBR был выше 0,05. Значения коэффициента b моделей ZINBR были преобразованы в относительные шансы (ОШ).

**Результаты.** Из 708 работающих (занятых) респондентов подавляющее большинство (697 чел., 98,4%) указали точное количество дней ВУТ в течение года. Анкеты остальных респондентов (11 чел., 1,6%) были исключены из дальнейшего анализа. Вероятность ошибки первого типа теста отношения правдоподобий (англ. *likelihood ratio test*) всех полученных моделей ZINBR была менее 0,001 (т.е. они описывали набор данных удовлетворительно). 508 (72,9%) респондентов отметили, что имели хотя бы 1 день ВН по болезни в течение года, предшествовавшего исследованию; и нулевые модели позволили определить переменные, связанные с их количеством (табл. 1).

Таблица 1

Переменные	Категории	Отрицательная биномиальная регрессия с нулевым завышением (ZINB)			
		Нулевая модель		Логит-модель	
		коэффициент b (95% ДИ)	p	коэффициент b (95% ДИ)	p
Пол (vs. женщины)	мужчины	-0,09 (-0,15; -0,03)	0,003	-0,09 (-0,33; 0,51)	0,676
Возраст	каждый доп. год жизни	0,006 (0,004; 0,008)	< 0,001	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,005
Семейное положение (vs. одинокий)	состоит в браке	-0,14 (-0,20; -0,08)	< 0,001	0,36 (0,05; 0,76)	0,018
	сожитительство	0,28 (0,21; 0,35)	< 0,001	-0,53 (-1,09; 0,02)	0,058
Наличие детей в семье (vs. есть дети)	нет детей	-0,20 (-0,27; -0,13)	< 0,001	0,53 (0,10; 0,97)	0,015
Уровень образования (vs. среднее)	среднее профессиональное	0,26 (0,17; 0,34)	< 0,001	-0,66 (-1,18; -0,14)	0,013
	высшее	0,06 (-0,03; 0,14)	0,211	-0,42 (-0,95; 0,11)	0,121
Самооценка уровня благосостояния (vs. «очень низкое положение»)	«низкое положение»	-0,26 (-0,43; -0,10)	0,002	-0,25 (-1,58; 1,08)	0,715
	«среднее положение»	-0,37 (-0,53; -0,22)	< 0,001	-0,14 (-1,38; 1,10)	0,822
	«высокое положение»	-0,42 (-0,58; -0,27)	< 0,001	-0,14 (-1,39; 1,11)	0,826
	«очень высокое положение»	-0,37 (-0,54; -0,20)	< 0,001	0,06 (-1,28; -1,40)	0,929
Хроническое заболевание, отягощающее жизнь (vs. отсутствует)	имеется	0,36 (0,30; 0,41)	< 0,001	-0,39 (-0,79; -0,05)	0,012
Индекс общей ГВЗ, баллы	каждый дополнительный балл	-0,02 (-0,03; -0,01)	< 0,001	0,03 (0,01; 0,06)	0,011

В их числе: (1) пол (мужчины vs. женщины,  $OШ = \exp(-0,09) = 0,91$ ), (2) возраст (каждый дополнительный год,  $OШ = \exp(0,006) = 1,006$ ), (3) семейное положение (состоит в браке vs. одинокий,  $OШ = \exp(-0,14) = 0,87$  и сожительство vs. одинокий,  $OШ = \exp(0,28) = 1,32$ ), (4) наличие детей в семье (нет детей vs. есть дети,  $OШ = \exp(-0,20) = 0,82$ ), (5) уровень образования (среднее профессиональное vs. среднее,  $OШ = \exp(0,26) = 1,30$ ), (6) самооценка уровня благосостояния («низкое положение» vs. «очень низкое положение»,  $OШ = \exp(-0,26) = 0,77$ ; «среднее положение» vs. «очень низкое положение»,  $OШ = \exp(-0,37) = 0,69$ ; «высокое положение» vs. «очень низкое положение»,  $OШ = \exp(-0,42) = 0,66$ ; «очень высокое положение» vs. «очень низкое положение»,  $OШ = \exp(-0,37) = 0,69$ ); (7) наличие в анамнезе хронического(их) заболевания(ий), значительно отягощающего(их) жизнедеятельность ( $OШ = \exp(0,36) = 1,43$ ), (8) индекс общей ГВЗ (каждый дополнительный балл,  $OШ = \exp(-0,02) = 0,98$ ).

В перечне факторов, определяющих принадлежность работающих северян к группе лиц, не имевших в течение календарного года случаев ВУТ (и, соответственно, дней ВН): (1) возраст (каждый дополнительный год,  $OШ = \exp(-0,02) = 0,98$ ), (2) семейное положение (состоит в браке vs. одинокий,  $OШ = \exp(0,36) = 1,43$ ), (3) наличие детей в семье (нет детей vs. есть дети,  $OШ = \exp(0,53) = 1,70$ ), (4) уровень образования (среднее профессиональное vs. среднее,  $OШ = \exp(-0,66) = 0,52$ ), (5) наличие в анамнезе хронического(их) заболевания(ий), значительно отягощающего(их) жизнедеятельность ( $OШ = \exp(-0,39) = 0,68$ ), (6) индекс общей ГВЗ (каждый дополнительный балл,  $OШ = \exp(0,03) = 1,03$ ).

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают гипотезу исследования, - количество дней ВУТ работающих граждан в течение года опосредовано не только их возрастом и клиническим статусом (например, наличием в анамнезе хронического(их) заболевания(ий), значительно отягощающего(их) жизнедеятельность), но и факторами, характеризующими социальное положение (в т.ч. семейным положением, наличием детей в семье, уровнем образования и благосостояния), а также ГВЗ. Учитывая масштаб социально-экономического ущерба от ЗВУТ, в первичном звене здравоохранения целесообразно проводить дополнительную профилактическую работу с работающими гражданами, образующими «группу риска» избыточного количества дней ВН в течение года (женщины, одинокие, имеющие среднее профессиональное образование и низкий уровень благосостояния, имеющие в анамнезе хронические заболевания, а также низкие значения индекса общей ГВЗ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Проворова А.А. Оценка социально-экономического ущерба вследствие заболеваемости занятого населения арктического региона // Проблемы развития территории. 2020. Т. 109, № 5. С. 117–133.
2. Лебедева-Несевря Н.А., Костарев В.Г., Никифорова Н.В., Цинкер М.Ю. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности работающего населения: федеральные и региональные показатели и тенденции 2005–2014 гг. // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 11. С. 1054–1059.
3. Колосов В.П., Курганова О.П., Перельман Ю.М., Полянская Е.В., Манайков Л.Г., Шибалов П.В. и др. Прогнозная оценка эффективности вакцинопрофилактики острых респираторных инфекций среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода // Системный анализ в медицине: Материалы XVI междунар. науч. конф. Благовещенск, 2022. С. 177–181.
4. Comparative report on health literacy in eight EU member states. The European Health Literacy Project 2009–2012. Maastricht, HLS-EU Consortium; 2012.
5. Лопатина М.В., Попович М.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Адаптация европейского вопросника HLS19 по измерению грамотности в вопросах здоровья для России // Экология человека. 2021. № 1. С. 57–64.

6. Sørensen K., Pelikan J.M., Róthlin F., Ganahl K., Slonska Z., Doyle G. et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU) // Eur. J. Public Health. 2015. Vol. 25, № 6. P. 1053-1058.

*E-mail: isphamea@yandex.ru*

© 2023 г. **Е.И. Буданова**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, **В.Р. Медведев**<sup>2</sup> канд. мед. наук,  
**Л.К. Тушнова**<sup>2</sup> канд. техн. наук, **Н.В. Еркин**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», г. Обнинск,  
<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», МО РФ, г. Санкт-Петербург, <sup>3</sup>ГБОУ «Школа № 2117», Москва

### **ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КУРСАНТОВ В ДИНАМИКЕ ОБУЧЕНИЯ В ВОЕННОМ ВУЗЕ**

Рассматривается системный анализ формирования качества жизни курсантов в динамике обучения в военном вузе, на основе изучения ценностных ориентаций, значимых потребностей, показателей здоровья для ранней диагностики преморбидных состояний и выявления факторов повышенного риска возникновения дезадаптивных состояний у курсантов в процессе обучения в военном ВУЗе.

**Ключевые слова:** интегральный показатель качества жизни, комплексный подход, нормирование показателей качества жизни, приоритетные факторы качества жизни курсантов.

**E.I. Budanova, V.R. Medvedev, L.K. Tushnova, N.V. Erkin**

### **FEATURES OF THE FORMATION OF THE QUALITY OF LIFE OF CADETS IN THE DYNAMICS OF TRAINING AT A MILITARY UNIVERSITY**

The article considers a systematic analysis of the formation of the quality of life of cadets in the dynamics of training at a military university, based on the study of value orientations, significant needs, health indicators for early diagnosis of premorbid conditions and identification of factors of increased risk of maladaptive conditions in cadets during training at a military university.

**Key words:** integral quality of life indicator, integrated approach, normalization of quality of life indicators, priority factors of cadets' quality of life.

**Введение.** В связи с усложнением военного труда и повышением требований к уровню профессиональной подготовки военных специалистов возрастает стоимость подготовки военных кадров. На сегодняшний день только прямые финансовые затраты, отпускаемые государством на подготовку одного военного специалиста, исчисляются миллионами рублей. Тем не менее, в силу определенных причин, и в первую очередь, отсутствия или недостаточного развития у курсантов необходимых психологических или психофизиологических характеристик, определяющих возможность формирования профессионально важных качеств и способности к быстрой адаптации к условиям военной службы, ежегодно происходит отчисление курсантов из вузов страны [1].

Одной из причин отчисляемости курсантов является недостаточное качество профессиональной психологической пригодности поступающих в вузы курсантов. Максимальный процент

отчислений из военно-учебных заведений в процессе обучения дают курсанты, которые составляют группу риска в плане затяжной военно-профессиональной адаптации. Помимо экономических потерь, связанных с отчислением курсантов из вузов, государство несет определенные убытки также из-за увольнения из рядов Вооруженных Сил высококлассных специалистов, которые уже закончили обучение [3].

Как показывает статистика, в настоящее время имеется проблема диагностики и профилактики начальных проявлений дезадаптации, связанных с неудовлетворенностью жизнью, социальными отношениями, компонентным составом качества жизни (КЖ). Кроме того, пока еще и недостаточно изучаются личностные характеристики курсантов в предвыпускной период [2].

**Основная часть.** В связи с этим нами проведено исследование качества жизни курсантов 2-5 курсов с применением специально разработанного опросника. Вопросы касались оценок уровня жизни, учебно-профессиональных отношений, состояния здоровья и самочувствия курсантов и членов их семей, социальной защищенности, духовности, отношения к здоровому образу жизни и вредным привычкам, экологическому состоянию региона, в котором расположена часть.

Опросник предварялся инструкцией по его заполнению. При ответе на вопросы курсанты должны были оценить свое отношение к определенному событию или состоянию от 1 (минимальная оценка) до 7 (максимальная оценка) баллов. Уровень самооценки качества жизни у подавляющего большинства курсантов достаточно высок. Однако при сравнении этого показателя у курсантов различных курсов наблюдается его снижение к концу периода обучения. При изучении самочувствия курсантов существенной динамики самооценки состояния здоровья не выявлено, однако также прослеживается тенденция к её снижению к 5-му курсу. Физическую подготовленность курсанты оценили достаточно высоко, при этом отмечается отрицательная тенденция этого показателя во время обучения (табл. 1).

Таблица 1

*Самооценка курсантами удовлетворенности качеством жизни, состоянием здоровья и физической подготовленностью*

Курс	Удовлетворенность жизнью (усл. балла)	Самооценка состояния здоровья (усл. балла)	Оценка физподготовленности (усл. балла)
2-й	5,36	5,79	5,52
3-й	5,32	5,88	5,60
4-й	6,07	5,87	6
5-й	5,54	5,69	5,54

Высокие показатели свидетельствуют о правильном понимании курсантами роли физической активности в поддержании высокой работоспособности и состояния здоровья будущего военного специалиста. Здоровье для них является необходимым условием реализации основных потребностей, интересов и целей. В структуре жизненных ценностей состояние здоровья занимает ведущее 1-е место (табл. 2).

При изучении психического здоровья курсантов по методике «Адаптивность» у основной массы опрошенных отмечается средний (35,2-67,8%) и высокий уровень (24,9-48,1%) нервно-психической устойчивости (НПУ). При этом показатель устойчивости значительно не меняется на протяжении всего периода обучения. Однако при изучении уровня агрессивности отмечается увеличение показателей агрессивности и враждебности к 5-му курсу (с 15,6 % до 22,1%). Это может свидетельствовать об увеличении роли жизненных проблем в предвыпускной период.

Таблица 2

Ранги основных жизненных ценностей курсантов

Жизненные ценности	Сумма баллов	Ранг
Состояние здоровья	2,1±0,1	1
Семья	3,2±0,2	2
Материальный достаток	3,5±0,1	3
Профессиональный рост	4,6±0,1	4
Гражданское право и законность	4,8±0,1	5
Физическая активность	5,4±0,1	6
Экологическое состояние среды	5,9±0,1	7
Социокультурное общение	7,4±0,2	8

**Заключение.** Обнаруженная негативная тенденция показателей качества жизни, в процессе обучения в военном ВУЗе, усугубляется в предвыпускной период. По нашему мнению, это указывает на то, что изучение профессиональной адаптации исключительно важно, и в начальный период обучения, и на заключительной стадии курсантской жизни необходимо больше внимания уделять проблемам личности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Евдокимов В.И., Сивашенко П.П. Сравнительный анализ медико-статистических показателей заболеваемости военнослужащих по контракту военно-морского флота и сухопутных войск России (2003–2018 гг.) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. №1. С. 35-38.
2. Косолап А. В. Особенности адаптации курсантов к обучению в военном институте в зависимости от показателей самоотношения // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2022. №1. С. 29-33.
3. Опекина Т.П. Когнитивные предикторы психологического благополучия и удовлетворенности жизнью мужчин-курсантов военных вузов // Вестник Костромского государственного университета. 2020. №3. С. 54-61.

E-mail: [erkina\\_elena@mail.ru](mailto:erkina_elena@mail.ru)

© 2023 г. **Е.И. Буданова<sup>1</sup>**, канд. мед. наук, **В.Р. Медведев<sup>2</sup>** канд. мед. наук,  
**Л.К. Тушнова<sup>2</sup>** канд. техн. наук, **Н.В. Еркин<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», г. Обнинск,

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», МО РФ, г. Санкт-Петербург, <sup>3</sup>ГБОУ «Школа № 2117», г. Москва

#### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СОТРУДНИКОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОТИВОПОЖАРНОЙ СЛУЖБЫ МЧС РОССИИ

Рассматривается медико-социальная характеристика качества жизни сотрудников государственной противопожарной службы МЧС России, на основе изучения ценностных ориентаций, значимых потребностей, показателей здоровья для ранней ди-

агностики преморбидных состояний и выявления факторов повышенного риска возникновения дезадаптивных состояний у данного контингента специалистов.

**Ключевые слова:** качество жизни, нормирование показателей качества жизни, интегральная оценка, формализация экспертных суждений.

**E.I. Budanova, V.R. Medvedev, L.K. Tushnova, N.V. Erkin**  
**MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF THE QUALITY OF LIFE  
OF EMPLOYEES OF THE STATE FIRE SERVICE OF THE MINISTRY OF  
EMERGENCY SITUATIONS OF RUSSIA**

The medical and social characteristics of the quality of life of employees of the state fire service of the Ministry of Emergency Situations of Russia are considered, based on the study of value orientations, significant needs, health indicators for early diagnosis of pre-morbid conditions and identification of factors of increased risk of maladaptive conditions in this contingent of specialists.

**Key words:** quality of life, normalization of quality of life indicators, integral assessment, formalization of expert judgments.

**Введение.** Анализ развития чрезвычайных ситуаций за последние годы показывает, что наиболее распространенными источниками возникновения техногенных катастроф на территории России продолжают оставаться пожары и взрывы. По данным МЧС, ежегодно в нашей стране происходит более 300 тысяч пожаров, при которых погибает около 20 тысяч и получают ранения 12 тысяч человек [1]. Высокая «цена» и ответственность за выполнение социально значимых задач, наличие экстремальных факторов в профессиональной деятельности, значительная стоимость подготовки, предъявляют повышенные требования к функциональным резервам организма и здоровью специалистов экстремальных профессий, к которым относятся пожарные. Во время тушения пожара у спасателей отмечается крайняя степень нервно-психического напряжения, связанного с высоким уровнем ответственности за тактические решения и исход боевой задачи, с наличием угрозы для собственной жизни и ответственностью за безопасность других лиц [2, 3].

Основная часть. С целью изучения профессиональной адаптации, оценки состояния здоровья и качества жизни (КЖ) профессиональных спасателей проведено исследование на базе Учебно-го центра Федеральной противопожарной службы МЧС России. В ходе работы были обследованы слушатели повышения квалификации, пожарных г. Москвы и Московской области. В качестве методик использованы опросники агрессивности и враждебности Басса-Дарки, многоуровневый личностный (МЛЮ) «Адаптивность», специально разработанный определения КЖ, диагностики уровня субъективного контроля (УСК).

Средний возраст мужчин, начинающих службу в Государственной противопожарной службе, составил (27,3±3) года, средний возраст пожарных на момент обследования – (34±5,1) год, при этом 83 % личного состава – принимали участие в осуществлении аварийно-спасательных работ. Опрос показал, что продлить контракт службы еще на один срок желают 71 % спасателей; не желают – 8 %; затруднились ответить – 21 %.

В ходе исследования было установлено, что у 10% респондентов диагностируются различные нарушения состояния здоровья на фоне выраженной нервно-психической неустойчивости, повышенного уровня агрессивности и враждебности. Вследствие высокой интенсивности и напряженности деятельности систематически испытывают разную степень утомления более 10% опрошенных, что приводит к чрезмерному и быстрому истощению функциональных резервов организма, особенно при отсутствии навыков психосаморегуляции. Результаты показателей отдельных шкал МЛЮ «Адаптивность» представлены в табл.

Таблица

Личностные характеристики пожарных

Название шкалы	Баллы
Личностный адаптационный потенциал	4,2 ± 0,1
Нервно-психическая устойчивость	5,3 ± 0,2
Коммуникативные способности	5,1 ± 0,1
Моральная нормативность	5,1 ± 0,3

Для более полной характеристики личности спасателей были изучены их характерологические особенности с помощью опросника УСК. Полученные результаты позволили установить степень принятия пожарными ответственности за осознание смысла собственной жизни и формирование целостной системы ценностных ориентаций, а также прогнозировать уровень социальной ответственности и социально-психологическую зрелость личности. У 40 % слушателей были определены низкие показатели интернальности, что может говорить о том, что данный человек не уверен в себе и нуждается в помощи и поддержке со стороны окружающих, являясь недостаточно самостоятельным в решении различного рода жизненных задач, в том числе и в области производственных отношений.

Исследование показало уменьшение удельного веса профессиональных спасателей с I (удовлетворительным) уровнем адаптации с ростом продолжительности службы, что связано с нарушением адаптационных механизмов с увеличением стажа работы по специальности и интенсивности профессиональной деятельности (рис. 1).

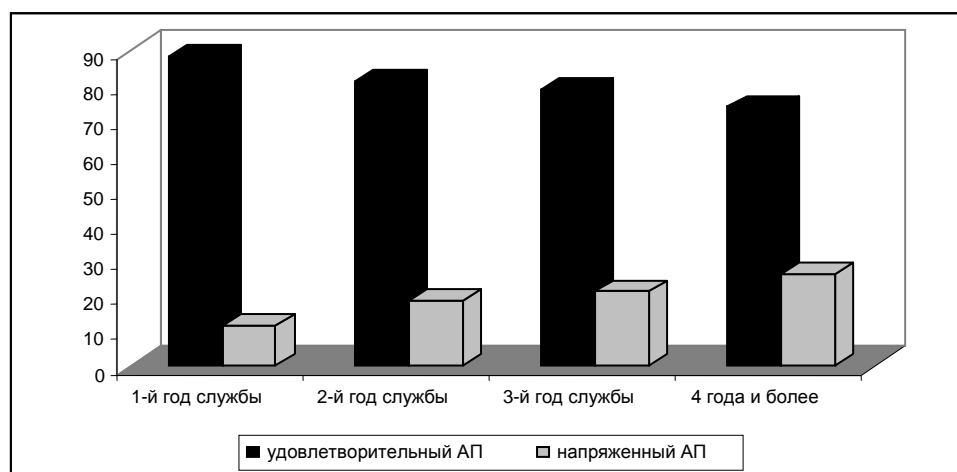


Рис.1. Изменение величины адаптационного потенциала пожарных в зависимости от срока службы (%)

Психологический дискомфорт, проявляющийся в снижении показателей личностного адаптационного потенциала, в значительной степени определяет негативную оценку КЖ пожарных, среди этих лиц 80,2 % оценили качество своей жизни как низкое. Эти респонденты не удовлетворены своим социальным статусом, взаимоотношениями с сослуживцами и родственниками, что создает глубокий когнитивный диссонанс и отражается на эмоциональной составляющей их жизни. В конечном итоге это приводит к различным психосоматическим расстройствам и сказывается на состоянии здоровья пожарных [1]. Чувство неудовлетворенности, недостаток положительных

чувств не могут не отразиться на личностном развитии спасателей. Только 38,9 % пожарных согласились с утверждением, что их личностный потенциал имеет тенденцию к росту, с их готовностью к профессиональному и личностному совершенствованию. Около 30 % обследованных лиц не могут справиться с негативными чувствами и переживаниями, что выражается в снижении интереса к своей служебной деятельности и безынициативностью.

Заключение. Выявленные в работе закономерности с учетом опыта отечественных специалистов, занимающихся вопросами психогигиены и психопрофилактики, позволили рекомендовать при проведении медико-психологической реабилитации со спасателями дифференцированный подход с учетом имеющейся психосоматической патологии, их личностных особенностей и стажа работы в экстремальных условиях. В процессе планирования и проведения мероприятий психофизиологической коррекции специалистами должны учитываться уровень снижения профессионально важных качеств и наличие характерологических изменений личности. Проводимые мероприятия должны способствовать не только нивелированию негативных психоэмоциональных и психосоматических нарушений, но и восстановлению профессиональной работоспособности пожарных на требуемом уровне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алёхин А.Н. Этапы психической адаптации человека к экстремальным условиям профессиональной деятельности // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2009. №3. С.76-81.
2. Алимova Э.К., Абзалов Р.Ф. Пожар как важнейший фактор угрозы человечеству (том 2). М.: ООО «Издательство ТРИО», 2017. 234 с.
3. Першина К.В. Специфика социально-психологической адаптации сотрудников МЧС // Мир педагогики и психологии: международный научно-практический журнал. 2021. №6. С.35-36.

*E-mail: erkina\_elena@mail.ru*

© 2023 г. Л.П. Сливина<sup>1</sup>, д-р мед. наук, В.Н. Зинкин<sup>1</sup>, д-р мед. наук,

П.М. Шешегов<sup>1</sup>, д-р мед. наук, А.А. Шевченко<sup>1</sup>, В.В. Харитонов<sup>2</sup>, канд. тех. наук

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия,

<sup>2</sup>Филиал «Взлёт» Московского авиационного института (государственного технического университета), г. Ахтубинск, Астраханская область, Россия

#### **ЗАЩИТА НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЙОНАХ АВИАЦИОННЫХ ОБЪЕКТОВ, ОТ ВЛИЯНИЯ ШУМА НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА**

Аэродромы являются источником интенсивного шума на приаэродромной территории. Акустическое загрязнение окружающей среды приводит к рискам и повышению заболеваемости населения, что является причиной социального напряжения. Для снижения негативного влияния шума на населения должны использоваться защитные мероприятия.

**Ключевые слова:** аэродромы, шум, население, заболевания, риски, защита.



L.P. Slivina<sup>1</sup>, V.N. Zinkin<sup>1</sup>, P.M. Sheshegov<sup>1</sup>, A.A. Shevchenko<sup>1</sup>, V.V. Kharitonov<sup>2</sup>

**PROTECTION OF THE POPULATION LIVING IN AREAS OF AVIATION FACILITIES FROM THE EFFECTS OF NOISE ON HUMAN HEALTH**

Airfields are a source of intense noise in the aerodrome area. Acoustic pollution of the environment leads to risks and increased morbidity of the population, which is the cause of social tension. Protective measures should be used to reduce the negative impact of noise on the population.

**Key words:** airfields, noise, population, diseases, risks, protection.

Шум занимает ведущее место среди неблагоприятных факторов производственной среды, а его воздействие приводит к снижению работоспособности, увеличению общей и профессиональной заболеваемости [1]. Авиация и авиационная промышленность занимают ведущее место по источникам шума, что обусловлено широким использованием авиационного транспорта в народном хозяйстве, перевозке населения, поддержании обороноспособности страны и др. [2–4].

Эксплуатация аэродромов сопровождается шумовым и электромагнитным воздействием, а также химическим загрязнением атмосферного воздуха и приаэродромной территории (ПАТ), что создает риск здоровью населения, проживающего на ней [5–7].

Федеральным законодательством на ПАТ аэродромов устанавливается выделение семи подзон, в которых вводятся ограничения использования объектов недвижимости и осуществления деятельности. Особое внимание представляет седьмая подзона, в которой предусмотрено выполнение требований законодательства в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Для определения границ санитарно-защитной зоны (СЗЗ) разработаны методические рекомендации [8], но они не распространяются на аэродромы государственной и экспериментальной авиации. Кроме того, этим документом границы СЗЗ устанавливаются только по шумовому воздействию.

**Цель:** показать особенности определения границ СЗЗ седьмой подзоны ПАТ в зависимости от ведомственной принадлежности аэродромов.

**Источники авиационного шума на ПАТ**

На территории РФ расположены 247 активно функционирующих аэропортов (без учета военных аэродромов), из которых 38 % расположены в черте населенных пунктов и оказывают вредное акустическое воздействие на население. Во многих регионах работа по контролю шума на жилой территории не проводится [9]. Основным источником авиационного шума (АШ) на ПАТ являются воздушные суда (ВС) за счет работы силовой установки (основные и дополнительные двигатели). В наземных условиях при подготовке ВС к полету, взлете, наборе высоты доминирует шум двигателя. Во время полета и при посадке превалирует аэродинамический шум за счет обтекания воздухом планера. АШ имеет ряд особенностей: широкополосный, высокоинтенсивный, непостоянный, наличие инфразвуковой составляющей. Спектр АШ может иметь несколько максимумов, в зависимости от типа ВС, но в большинстве случаев максимум его находится в области высоких частот (4 – 6 кГц). Существенное влияние на интенсивность АШ на ПАТ оказывают метеосостояния (ветер, осадки, температура воздуха).

**Критерии определения санитарно-защитной зоны приаэродромной территории**

СЗЗ – специальная территория с особым режимом использования, которая устанавливается вокруг объектов и производств, являющихся источниками воздействия на среду обитания и здоровье человека. Она обеспечивает уменьшение воздействия загрязнения на атмосферный воздух и территорию до значений, установленных гигиеническими нормативами, и является защитным барьером, обеспечивающим уровень безопасности населения при эксплуатации объекта.

*Гражданская авиация.* При определении седьмой подзоны для гражданской авиации учитываются такие факторы как типы эксплуатируемых ВС и их тактико-технические данные, особенности организации полетов, ландшафт аэродрома, график полетов ВС (с учетом дневного и ночного периода суток) и др. При определении границ СЗЗ необходимо руководствоваться требованиями [8], которые предписываются следующие критерии:

- границы СЗЗ устанавливаются по уровня шума: 1) эквивалентному скорректированному уровню дневного шума ( $L_{экв.д}=55$  дБА) за период с 7.00 до 23.00; 2) эквивалентному скорректированному уровню ночного шума ( $L_{экв.н}=45$  дБА) за период с 23.00 до 7.00; 3) эквивалентному средневзвешенному суточному шуму ( $L_{экв.дн}$ ), который характеризует хроническое воздействие;

- при проведении мониторинга АШ, должны быть использованы ВС гражданской авиации, на долю которых приходится не менее 80% взлетно-посадочных операций.

В тоже время методическими рекомендациями [8] не предусмотрено:

- установление границ СЗЗ по уровню химического загрязнения и электромагнитного воздействия;

- его нельзя применять для установления (изменения) границ седьмой подзоны аэродромов государственной и экспериментальной авиации.

*Государственная авиация.* Государственная авиация в РФ – авиация, используемая для осуществления военной, пограничной, полицейской, таможенной и другой государственной функции, а также для выполнения мобилизационно-оборонных и оборонно-спортивных задач. Кардинальным отличием ее от гражданской авиации являются типы ВС (истребители, истребители-бомбардировщики, фронтовые бомбардировщики, стратегические, военно-транспортные и вертолеты), которые по своей энерговооруженности превосходят ВС гражданской авиации. В большинстве случаев каждый тип ВС базируется на отдельном аэродроме, что обусловлено спецификой учебно-боевой деятельности. Загруженность аэродромов нестационарная и зависит от предназначения авиационного подразделения: боевое дежурство, учебно-летная подготовка, летно-испытательная и др. [10, 11]. К особенностям организации аэродромов государственной авиации надо отнести наличие зоны сброса топлива, зоны (полигон) испытания оружия, зона демонстративных полетов и др.

Предлагаем для определения границы СЗЗ для ПАТ аэродромов государственной авиации разработать методические рекомендации. Они должны разрабатываться для конкретного аэродрома и согласовываться с территориальной администрацией и филиалом Роспотребнадзора, то есть организациями в чьем ведомстве находятся территория аэродрома. В этом документе необходимо в качестве критерием использовать:

- для определения границ шумового воздействия использовать эквивалентный и максимальный уровни звука (дневное время соответственно 55 и 75 дБА и ночное время – соответственно 45 и 65 дБА);

- запретить полеты ночью ВС на режимах работы двигателей, при которых уровни звука превышают допустимые на ПАТ;

- необходимо проводить исследования уровня химического загрязнение и электромагнитного воздействия.

#### **Состояния здоровья населения, проживающего на ПАТ**

Гигиеническая оценка акустической обстановки на ПАТ показала, что особенно негативное влияние на акустическую обстановку наблюдается в проекции взлета и посадки ВС. При их снижении по глиссаде образуется широкополосный низкочастотный шум с инфразвуковой (ИЗ) составляющей, на что указывает максимум уровня звукового давления (УЗД) в диапазоне 31,5–500 Гц. УЗД этого шума превышают предельно допустимый уровень в звуковом диапазоне от 125 до 8000

Гц (80 дБА). В области инфразвука УЗД были ниже предельно допустимый уровень (100 дБ Лин). Наиболее высокие УЗД образуются от самолетов ВВС (истребительной и дальней авиации) [7]. Максимальный уровень шума в жилых кварталах достигает 90–92 дБА, эквивалентный уровень – 75–85 дБА. Круглосуточное движение ВС создает акустические условия, при которых средние максимальные уровни значительно (на 10–20 дБА) превышают фоновые. В течение суток наименьшие почасовые эквивалентные уровни звука наблюдаются в период с 1.00 до 4.00 ч, наибольшие – с 7.00 до 18.00.

Повышенная акустическая нагрузка на население, проживающего на ПАТ способствует росту социального напряжения вплоть до обращения в судебные инстанции. Наиболее напряженная обстановка в обществе отмечается в Челябинске, Воронеже, Москве, Перми [12]. Доля обращений граждан на действие АШ в ряде субъектов РФ превышает 70 % от общего количества жалоб на воздействие физических факторов. Влиянию АШ в РФ подвергаются несколько миллионов человек. Люди предъявляют жалобы на нарушение сна, головную боль, шум в ушах, головокружение, тошноту, тахикардию, раздражительность, проблемы с концентрацией внимания и памятью, вибрацию грудной и брюшной стенок, что может быть причиной необоснованного чувства страха, и др. Среди населения выявлен рост общей и хронической заболеваемости. Отмечаются также более высокие показатели заболеваемости по классу болезней нервной системы (вегетососудистые нарушения, инсульты) и сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) [13, 14].

#### **Риск заболеваний населения, имеющих этиопатогенетическую связь с АШ**

Риск для неспецифических эффектов от шума на ПАТ был равен 4,2 и превышал допустимый уровень (до единицы), а для специфического эффекта от шума (опасности развития тугоухости) – 0,574, то есть был ниже приемлемого уровня. Проведенный корреляционный анализ позволил установить прямую сильную зависимость (коэффициент корреляции 0,83–0,93) между заболеваемостью населения и шумовым воздействием. Доля влияния шума в заболеваемости взрослого населения увеличена в 3 раза [15].

Риск развития патологии от АШ более высокий по сравнению с шумом от автомобильного и железнодорожного транспорта, что можно объяснить наличием в спектре АШ высоких, низких и инфразвуковых частот. Установлено, что наиболее неприятные эмоции у человека появляются при звуках в диапазоне 2–5 кГц [2, 7].

#### **Мероприятий для снижения акустической нагрузки на население**

Для обеспечения охраны здоровья населения и снижения риска заболеваний от АШ необходимо для авиационных объектов (аэродромы, аэропорты, авиационные заводы, ремонтные авиационные базы, летные учебные заведения) [11, 16]:

- разработать ССЗ для ПАТ независимо от ведомственной принадлежности авиационного объекта;
- постоянно проводить эпидемиологические исследования заболеваемости населения, проживающего на ПАТ;
- организовать мониторинг уровня шума на ПАТ;
- использовать шумозащитные экраны, стеклопакеты в жилых помещениях и т.д.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Зинкин В.Н. Современные проблемы производственного шума // Защита от повышенного шума и вибрации: Сборник докладов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2015. С. 34-54.
2. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Современные проблемы шума в авиации // Проблемы безопасности полетов. 2014. № 6. С.3-25.

3. Фундаментальные и прикладные аспекты авиационной медицинской акустики / С.К. Солдатов, В.Н.Зинкин, А.В. Богомолов, и др. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2019. 216 с.
4. Fundamental and applied aspects of preventing the adverse effects of aviation noise / I.M. Zhdanko, V.N.Zinkin, S.K. Soldatov et al. // Human Physiology. 2016. Vol. 42, No. 7. Pp. 705-714.
5. Методика установления (изменения) седьмой подзоны приаэродромной территории: Методические рекомендации МР 2.5/ 4.3.0258-21. М., 2021. 28 с.
6. Обоснование методических подходов к определению границ санитарно-защитных зон приаэродромной территории по уровню шумового воздействия / С.П. Драган, С.В. Дроздов, С.К.Солдатов и др. // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55, №5. С. 85-93.
7. 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.
8. Обоснование рекомендаций по определению санитарно-защитной зоны приаэродромной территории аэродромов государственной авиации / В.Н. Зинкин, С.П. Драган, Л.П. Сливина и др. // Noise Theory and Practice. 2023. Т. 9, № 1 (32). С. 29-49.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия, 2014. 191 с.
10. Драган С.П., Дроздов С.В., Солдатов С.К. и др. Обоснование методических подходов к определению границ санитарно-защитных зон приаэродромной территории по уровню шумового воздействия // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55, № 5. С. 85-93.
11. Обоснование рекомендаций по определению границы санитарно-защитной зоны приаэродромной территории аэродромов государственной авиации / Зинкин В.Н., Драган С.П., Сливина Л.П. и др. // Noise Theory and Practice. 2023. Т. 9. № 1 (32). С. 29-49.
12. Солдатов С.К., Зинкин В.Н. Авиационный шум как причина экологических и социальных проблем // Системный анализ в медицине (САМ 2015): Материалы IX международной научной конференции. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2015. С. 172-176.
13. Покучаева Е.И. Здоровье населения и гигиеническая безопасность территории, прилегающей к аэропортам: автореф. дис...д-ра мед. наук. М., 2008. 47 с.
14. Зинкин В.Н., Солдатов С.К., Шишов А.А. и др. Состояние здоровья и заболеваемость населения, подвергающегося кумулятивному воздействию авиационного шума // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. 2014. № 3 (252). С. 12-14.
15. Фокин М.В., Новиков С.М., Беспалов М.С. и др. Оценка риска для здоровья населения от воздействия авиационного шума // Гигиена и санитария. 2009. № 5. С. 29–32.
16. Богомолов А.В., Зинкин В.Н., Драган С.П., Солдатов С.К. Антропоэкологические аспекты безопасности эксплуатации аэродромов, аэропортов и авиационных предприятий // Национальная безопасность / Nota Bene. 2016. № 1 (42). С. 56-62.

*E-mail: zinkin-vn@yandex.ru*

©2023 г. М.П. Дьякович, д-р биол. наук

Ангарский государственный технический университет,

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск

## МЕТОДЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА В ЗАДАЧЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ РАННИХ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИНИЛХЛОРИДОМ И ПОЛИВИНИЛХЛОРИДОМ

Рассматриваются некоторые вопросы применения факторного, дискриминантного и регрессионного методов анализа для модели влияния экспозиционной токсической нагрузки на производственно-обусловленные нарушения здоровья стажированных работников, контактирующих с винилхлоридом и поливинилхлоридом. Были выделены важнейшие для диагностики нарушений предикторы (гепатотропный и нейрометаболический факторы, а также фактор центрального проведения нервных импульсов).

**Ключевые слова:** профессиональная заболеваемость, дискриминантный, регрессионный и факторный анализ, ранняя диагностика, работники, экспозиционная токсическая нагрузка винилхлоридом и поливинилхлоридом.

M. P. Diakovich

## METHODS OF SYSTEM ANALYSIS IN THE PROBLEM OF ESTABLISHING PREDICTORS OF EARLY HEALTH DISTURBANCES IN WORKERS EXPOSED TO VINYL CHLORIDE AND POLYVINYL CHLORIDE

Some issues of applying factorial, discriminant and regression methods of analysis for the model of the influence of exposure toxic load on occupational health disorders of probationary workers in contact with vinyl chloride and polyvinyl chloride are considered. The most important predictors for diagnosing disorders were identified (hepatotropic and neurometabolic factors, as well as the factor of central conduction of nerve impulses).

**Key words:** occupational morbidity, discriminant, regression and factor analysis, early diagnosis, workers, exposure toxic load of vinyl chloride and polyvinyl chloride.

**Введение.** По данным Управления Роспотребнадзора по Иркутской области показатель профессиональной заболеваемости колеблется последние пять лет от 1,91 до 2,53 на 10 тысяч работающих, превышая показатели по РФ в 2,3-2,9 раз [1, 2]. Одной из приоритетных задач медицины труда является совершенствование системы медицинского обслуживания работников тех производств, где существует риск профессиональной и производственно-обусловленной патологии. АО Саянскхимпласт – крупнейшее предприятие области, занимающее лидирующее место по объемам производства поливинилхлорида (ПВХ) в РФ. За 40 лет существования производства совершенствование технологий привело к снижению концентраций винилхлорида (ВХ) и ПВХ в рабочей зоне практически до уровня гигиенических нормативов, что обуславливает в настоящее время малый профессиональный риск по химическому фактору.

Но проблема негативного влияния указанных веществ на работников остаётся из-за наличия у работников определённой токсической экспозиционной нагрузки (ТЭН). Клинические и нейрофизиологические исследования 42 стажированных работников подтвердили нейротропное воздействие ТЭН и выявили особенности состояния нервной системы в виде астенических расстройств с когнитивным компонентом, синдрома вегетативной дисфункции с полинейропатией, кардиоваскулярными нарушениями, выраженность которых имели прямую зависимость от ТЭН

[3]. Важнейшей задачей медицины труда является выявление ранних проявлений заболеваний профессионального генеза. Системный подход к решению этой задачи позволит профилактировать негативные явления в здоровье работников на основе повышения качества проведения периодических медицинских осмотров с учетом научно-обоснованных рекомендаций. К методам исследования систем, содержащих множество разнородных показателей, относятся факторный, дискриминантный и регрессионный анализ, успешно себя зарекомендовавшие в медицине [4,5].

**Целью исследования** является применение методов системного анализа для проверки гипотезы о влиянии ТЭН на развитие нарушений здоровья работников АО Саянскхимпласта, экспонированных ВХ, ПВХ.

**Результаты исследований и заключение.** В ходе факторного анализа результатов медицинского обследования было установлено, что наибольшую факторную нагрузку имеют содержание мочевой кислоты в сыворотке крови (0,66), содержание в моче метаболитов антипирина (0,64) и глюкоронидов (0,63), активность в сыворотке крови гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) (0,63), объединяемые в фактор №1 («гепатотропный фактор»); содержание в сыворотке крови общего холестерина (0,75) и бетта-глобулинов (0,73), время активности нейронов таламических структур (0,74), объединяемые в фактор № 2 («нейрометаболический фактор»); замедление времени проведения от нижних отделов ствола до коры головного мозга (время центрального проведения) (0,81), замедление времени постсинаптической активации задних рогов спинного мозга (0,65), латентность компонента Р1 слухового вызванного потенциала (0,61), объединяемые в фактор №3 («фактор центрального проведения нервных импульсов»).

Дальнейшее применение дискриминантного анализа позволило рассчитать дискриминантные функции, а также статистические характеристики показателей, полученных в ходе машинного эксперимента, представленные в таблице 1.

Таблица 1.

№	Переменная	Коэффициенты	M± m
1	2	3	4
1	Содержание мочевой кислоты	0,039	333,9±11,9
2	Сумма метаболитов антипирина	0,372	64,1±4,2*
3	Глюкурониды	9,468	0,9±0,1
4	Активность гаммаглутамилтрансферазы	-0,068	29,3±2,5*
5	Содержание общего холестерина	-4,936	5,1±0,2*
6	Содержание бетта-глобулина	5,631	9,4±0,4
7	Время активности нейронов таламических структур	6,165	18,7±0,3
8	Проведение от нижних отделов ствола до коры головного мозга (время центрального проведения)	10,030	5,8±0,4
9	Замедление времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры	1,406	20,6±0,3
10	Замедление времени постсинаптической активации задних рогов спинного мозга	26,343	14,1±0,2
11	Латентность компонента Р1 слухового вызванного потенциала	0,020	229,3±11,8*
12	Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности	11,548	1,0±0,1*
13	Индекс атерогенности	13,824	4,5±0,4
14	Содержание липопротеидов высокой плотности	2,257	29,9±1,4
15	Активность глутаматдегидрогеназы	1,747	5,0±0,5*
16	Меркаптуровые кислоты	0,609	10,3±1,4

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
17	Показатель астенического состояния	0,720	37,1±1,9*
18	Когнитивный потенциал	3,571	8,5±0,4*
19	Интегральный индекс ЭЭГ	-1,303	2,52±0,7
20	Латентность компонента N2 слухового вызванного потенциала	-0,002	330,1±10,0*
21	Латентность компонента P2 слухового вызванного потенциала	0,056	405,7±10,7*
	Константа	-441,946	

Примечание: \* - различия показателей с реальной группой достоверны ( $p < 0.05$ )

Предполагаемая классификация оказалась в основном средне эффективной - 75% обследованных лиц были отнесены к модельному дискриминантному классу. Взятые в рассмотрение переменные, хотя и имеют высокую факторную нагрузку, не объясняют все существующие отличия между многомерными объектами. Несмотря на то, что сопоставимость среднегрупповых показателей, полученных в результате натуральных и машинных экспериментов, не однозначна, сопоставимость достигает 50%. Выделенные факторы послужили основой для построения моделей множественного линейного регрессионного анализа в качестве предикторов. В качестве результирующего признака выступали переменные, характеризующие нарушения в отдельных системах организма работников, экспонированных ВХ и ПВХ. Факторные переменные, взятые для регрессионных моделей, проверялись на мультиколлинеарность. Модель множественной регрессии имела вид:

$$Y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m + \varepsilon \quad (1)$$

где - факторные, независимые переменные;

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m$  - коэффициенты при независимых переменных;

$\alpha$  - свободный член;

$\varepsilon$  - случайная составляющая модели.

Результирующим признаком модели был выбран когнитивный потенциал, как показатель воздействия ТЭН на стажированных работников производства ВХ, ПВХ. Описание отклика и предикторов модели представлено в таблице 2.

Таблица 2

Предикторы	$\alpha$	$\beta$
	12,98	
Активность гаммаглутамилтрансферазы		0,04
Содержание мочево́й кислоты		0,22
Содержание общего холестерина		-0,01
Содержание бетта-глобулина		0,63
Сумма метаболитов атипирина		0,17
Глюкорониды		-0,36
Время активности нейронов таламических структур		-0,27
Проведение от нижних отделов ствола до коры головного мозга (время центрального проведения)N13- N20		-0,14
Латентность компонента P1 слухового вызванного потенциала		0,11
Латентность компонента N2 слухового вызванного потенциала		-0,08
Латентность компонента P2 слухового вызванного потенциала		0,08

Статистическая характеристика модели (коэффициент детерминации  $R^2 = 0,5$ , корректность модели по F- критерию  $2,37(p < 0,043)$ , стандартная ошибка оценки  $1,44$ ) свидетельствует о том, что ее качество является удовлетворительным. Коэффициент детерминации, который измеряет долю общей вариации переменной отклика, объясняемую воздействием факторов в модели, свидетельствует о том, что совокупность независимых переменных на 50% объясняет вариацию результирующих признаков. Корректность модели в целом устанавливалась с помощью F-критерия Фишера при стандартном уровне значимости  $0,05$ . Как видно из данных расчетов, модель можно считать корректной.

Таким образом, результаты многомерного статистического анализа позволили выделить важнейшие предикторы нарушений здоровья стажированных работников контактирующих с ВХ и ПВХ, которыми являются гепатотропный и нейрометаболический факторы, а также фактор центрального проведения нервных импульсов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии условий и охраны труда в Иркутской области в 2021 году и мерах по их улучшению. Иркутск, Министерство труда и занятости Иркутской области, 2022. -70с.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2022 году». Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области. Иркутск, 2023. – 366с.
3. Клинические и нейрофизиологические особенности здоровья работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлорида/ Е.В. Катаманова и др.//Гигиена и санитария. 2016. №95(12): С.1167-1171.
4. Веремчук Л.В., Минеева Е.В. Определение диапазонов ответной реакции функции внешнего дыхания на воздействие факторов климато-техногенной среды города Владивостока у больных с бронхиальной астмой. Материалы XII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2018) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2018. С.102-105.
5. Linear discriminant analysis of phenotypic data for classifying autism spectrum disorder by diagnosis and sex/ Z. Jacokes et al.//Frontiers in neuroscience. 2022. N16. P.1-15.

*E-mail: [marik914@rambler.ru](mailto:marik914@rambler.ru)*



## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Адил Икбал 155  
 Алёхин М.Д. 64, 66, 68, 70  
 Ананина О.А. 152  
 Андриевская И.А. 139  
 Баранов А.В. 159  
 Баталова Т.А. 132  
 Бельская Л.В. 26  
 Бойко А.С. 68  
 Бородин Е.А. 16, 100, 103  
 Бородин П.Е. 100  
 Буданова Е.И. 163, 165  
 Бушманов А.В. 136, 139  
 Васягин С.Н. 10  
 Веремчук Л.В. 6  
 Витер М.С. 128, 132  
 Габитова М.А. 155  
 Галактионова М.В. 64, 66  
 Гасанова С.Н. 128, 132, 136  
 Голосовский М.С. 10, 13  
 Гориков И.Н. 124, 128, 132, 136, 139  
 Григорьев Н.Р. 124, 139  
 Диленян Л.Р. 93  
 Довжикова И.В. 136, 139  
 Домащенко С.С. 64, 66, 68  
 Домке М.И. 124  
 Донцов В.И. 19, 23  
 Дьякович М.П. 173  
 Еркин Н.В. 163, 165  
 Жарикова С.М. 128, 132, 136  
 Жуйкова А.С. 152  
 Жуйкова Л.Д. 152  
 Зенина И.П. 128, 132, 136  
 Зинкин В.Н. 147, 168  
 Игнатъева Е.А. 112  
 Ишутина Н.А. 124, 136, 139  
 Колесник Е.А. 106, 109  
 Коломиец Л.А. 152  
 Коломиец О.Е. 128, 132, 136  
 Кононова Г.А. 152  
 Корватовская С.А. 30  
 Коршунов А.С. 26  
 Кривоногов А.В. 70  
 Крутько В.Н. 19, 23, 87  
 Луговая Е.А. 34  
 Луцковский М.Ю. 70  
 Макаров И.Ю. 132  
 Малый А.К. 64, 66  
 Манаков Л.Г. 144  
 Манжикова С.Ц. 57, 155  
 Маркова А.М. 60  
 Мартусевич А.К. 90, 93, 97  
 Медведев В.Р. 10, 163, 165  
 Меньщикова Н.В. 132  
 Меркулова А.Г. 13  
 Мецеха Е.В. 124  
 Мордовский Э.А. 159  
 Нагиева Л.А. 103  
 Нагребецкая Ю.В. 30  
 Назаров В.В. 90, 93, 97  
 Нахамчен Л.Г. 124, 136, 139  
 Окунь Д.Б. 79  
 Орленкович Л.Н. 38  
 Ошур Л.Ю. 124  
 Панов В.Г. 30  
 Перельман Ю.М. 114, 118  
 Пескарёва В.П. 68  
 Петренко М.А. 103  
 Петряева М.В. 72  
 Пикалова Л.В. 152  
 Пирогов А.Б. 84, 114  
 Поздеева Т.Ю. 128, 132  
 Полянская Е.В. 144  
 Потемкина Н.С. 60, 87  
 Потураев С.Е. 70  
 Прилоус С.В. 68  
 Приходько А.Г. 84, 114, 118  
 Прокопенко А.В. 124, 128, 132, 136, 139  
 Пчелина К.Э. 128, 132  
 Рыбченко А.А. 34  
 Санников А.Л. 159  
 Сливина Л.П. 147, 168  
 Соломатин Д.В. 26  
 Судаков А.Г. 128, 132  
 Суwegeина А.В. 90, 93, 97  
 Тимкин П.Д. 16  
 Тужилкин А.Н. 90  
 Тушнова Л.К. 163, 165  
 Ульянычев Н.В. 42, 50, 118  
 Ульянычева В.Ф. 42, 50  
 Федотова А.С. 90, 97  
 Халявкин А.В. 60  
 Хамула Н.М. 124  
 Харитонов В.В. 168  
 Хлопотов Р.С. 76  
 Шабанов Г.А. 34  
 Шевченко А.А. 147, 168  
 Шешегов П.М. 147, 168  
 Штукатур С.В. 68  
 Юдин А.Б. 10

МАТЕРИАЛЫ  
XVII международной научной конференции  
«Системный анализ в медицине» (САМ 2023)

12-13 октября 2023 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 ООО «ИПК «ОДЕОН», г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75  
Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 15,23. Тираж 300.  
Подписано к печати 15.10.2023.