

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ XVIII МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ



**СИСТЕМНЫЙ
АНАЛИЗ В
МЕДИЦИНЕ**

10-11 октября 2024 года

Благовещенск 2024

ББК 5с51я43
УДК 61:519.715(082)
М 33

Печатается по решению организационного комитета XVIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2024).

Материалы XVIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2024) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2024. 139 с. ISBN 978-5-905864-29-2. DOI: 10.36604/conference-SAM-2024

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 978-5-905864-29-2

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

© Оформление: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2024.

СОДЕРЖАНИЕ

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Гармаев Б.З., Атутов Е.Б., Коровин Е.Ю. Поиск экстремумных точек пульсовых сигналов методом количественного анализа непрерывных Вейвлет-спектров	5
Панов В.Г., Сахаутдинова Р.Р. Линейные и нелинейные логистические модели в одной задаче классификации	9
Тимкин П.Д., Бородин Е.А. Исследование взаимодействия дексаметазона с TRPM8 методами молекулярной динамики	13
Гармаев Б.З., Атутов Е.Б., Коровин Е.Ю. Оценка корректности установки датчиков при многоканальной регистрации сигналов артериального давления	16
Веремчук Л.В. Воздействие тяжелых металлов на иммунную систему больных с заболеваниями органов дыхания	19
Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Интерлейкины- 4, -13 и -17а как маркеры Th2 и Th17 типов иммунного ответа у больных бронхиальной астмой интермиттирующего и легкого персистирующего течения	24
Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Статистические подходы к изучению цитокинов линии Th17 – И-17а и И-17f на модели больных среднетяжелой бронхиальной астмой	28
Бородин П.Е., Бородин Е.А., Перельман Ю.М. Содержание в крови провоспалительных интерлейкинов при COVID-19 в различных группах неврологических больных	32
Бородин П.Е., Бородин Е.А., Перельман Ю.М. Содержание окисленных форм липидов при COVID-19 в различных группах неврологических больных	35
Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Коваленко И.С. Системный анализ вклада жирных кислот в воспалительный процесс при бронхиальной астме	39
Игнатьева Е.А., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Нахамчен Л.Г. Способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами больных саркоидозом органов дыхания	43
Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы при церебральной ишемии I степени у новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии	49
Гориков И.Н., Прокопенко А.В. Строение внеплацентарных оболочек у женщин с микст-герпесвирусной инфекцией, приводящей к развитию многоводия	53
Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г. Функциональная характеристика сердечной деятельности у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с цитомегаловирусной инфекцией	57
Шульга А.С. Биохимические предикторы развития кардиоваскулярной патологии у пациентов молодого возраста с COVID-19	61

СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПОДДЕРЖКИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Семичевская Н.П. Моделирование информационно-аналитической подсистемы в системе эпидемиологического мониторинга	66
Акилова И.М. Разработка программного обеспечения «Самотестирование для скрининг-диагностики расстройств депрессивного и тревожного спектра»	70
Акилова И.М., Тягло К.Р. Разработка Android-приложения для скрининг-тестирования неврологической оценки пациента в остром периоде инсульта	74
Петряева М.В. Развиваемая база знаний в области кардиологии для медицинских облачных сервисов	78
Безруков Н.С., Ильин А.В. Способ поиска изменений типа «матового стекла» в легких по данным компьютерной томографии	82
Супрун Е.Н., Королев А.В., Супрун С.В. Нейросети в прогнозировании неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей	86
Колесник Е.А. О применении цветных светофильтров из стандартного оптического стекла в цитофотометрии со светлопольной микроскопией	93
Алехин М.Д. Базовая стратегия дистанционного контроля упражнений на стрельбище для ачери-биатлона с помощью технологии Биораскан	96
Алехин М.Д. Прикладная тактика дистанционного мониторинга для парного волейбола на снегу с помощью технологии Биораскан	98

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Вассерман Е.Л. Медицина в эпоху цифровых технологий и искусственного интеллекта: смена парадигмы и некоторых приоритетов	101
Евсеева Г.П., Супрун С.В., Козлов В.К. Применение метода кластерного анализа при определении региональных нормативных величин элементного статуса у детей Хабаровского края	104
Виткина Т.И., Черенков Д.Н. Оценка загрязнения воздуха города Владивостока эфирами фталевой кислоты с применением модуля множественной регрессии	107
Донцов В.И., Крутько В.Н. Системный анализ методов оценки скорости старения человека по показателями возрастной смертности	111
Донцов В.И., Крутько В.Н. Системный анализ изменения продолжительности жизни и скорости старения в истории и особенности для России в XX веке	116
Потемкина Н.С., Крутько В.Н. Устойчивое питание – миф или реальность?	120
Буданова Е.И., Медведев В.Р., Тушнова Л.К. Здоровый образ жизни и двигательная активность в системе жизненных ценностей учащейся молодежи	125
Буданова Е.И., Медведев В.Р., Тушнова Л.К. Взаимосвязь здоровьесберегающего поведения и успешности обучения курсантов в военном вузе	129
Матвийчук А.А. Совместимость членов команд спасателей как необходимое условие безопасности их профессиональной деятельности	134

©2024 г. **Б.З. Гармаев**, канд. физ.-мат. наук; **Е.Б. Атутов**, канд. физ.-мат. наук;
Е.Ю. Коровин, канд. физ.-мат. наук
Томский государственный университет, Томск

ПОИСК ЭСТРЕМУМНЫХ ТОЧЕК ПУЛЬСОВЫХ СИГНАЛОВ МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА НЕПРЕРЫВНЫХ ВЕЙВЛЕТ-СПЕКТРОВ¹

В работе рассматривается методика количественного анализа непрерывных вейвлет-спектров пульсовых сигналов. В предложенной методике показывается алгоритм анализа непрерывных вейвлет-спектров с разными вейвлет-функциями с целью оценки их пригодности для поиска экстремумов пульсовых сигналов. В результате показано, что в задаче поиска экстремумов пульсового сигнала с помощью непрерывного вейвлет-анализа наиболее точным является вейвлет Хаара.

Ключевые слова: непрерывный вейвлет-анализ, вейвлет-функция, выбор базиса, поиск экстремумов, пульсовой сигнал.

Garmaev B.Z., Atutov E.B., Korovin E.Yu.

Tomsk State University, Tomsk

SEARCH FOR EXTREMUM POINTS OF PULSE SIGNALS BY QUANTITATIVE ANALYSIS OF CONTINUOUS WAVELET SPECTRA

The paper deals with the technique of quantitative analysis of continuous wavelet spectra of pulse signals. The proposed technique shows an algorithm for analyzing continuous wavelet spectra with different wavelet functions in order to evaluate their suitability for finding extrema of pulse signals. As a result, it is shown that the Haar wavelet is the most accurate in the problem of finding extrema of pulse signal using continuous wavelet analysis.

Key words: continuous wavelet analysis, wavelet function, basis selection, extremum search, pulse signal.

При анализе биомедицинских сигналов требуется нахождение точек экстремумов и точек перегиба исследуемой кривой, как признаков начала или окончания физиологических событий. В большинстве алгоритмов это реализовано с помощью дифференцирования, что при наличии шума в сигнале приводит к задачам регуляризации операции дифференцирования, на практике сводящихся к сглаживанию исходных данных в физическом пространстве или подавлению шумов в спектре измеряемых данных. Это приводит к усложнению алгоритмов.

В медицинских исследованиях зачастую требуется анализ биомедицинских сигналов имеющих значительную длину, измеряемых иногда сутками. При обработке длинных записей важную роль играет быстроедействие методов или возможность использования метода в режиме реального времени, что требует поиска нересурсоемких алгоритмов. В большинстве

¹ Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант №23-29-00686, <https://rscf.ru/project/23-29-00686>.

биомедицинских сигналов требуется нахождение в основном временных параметров, а амплитуды дифференциального сигнала чаще всего достаточно лишь оценить, так как чаще всего рассматриваются относительные величины. Это упрощает алгоритм, так как не требуется соблюдать точность нахождения амплитуд дифференциальной кривой.

В последнее время широкое распространение для анализа нестационарных сигналов получил непрерывный вейвлет-анализ. Все преимущество вейвлет-анализа заключается в возможности выбора базиса среди большого количества вейвлетов. Каждый вейвлет имеет характерные особенности, как во временном, так и в частотном пространстве, поэтому с помощью разных вейвлетов можно полнее выявить и подчеркнуть те или иные свойства анализируемого сигнала. Анализ непрерывного вейвлет-спектра обычно ограничивается визуальным анализом проекции на оси масштаб-время [1], что при смене вейвлета приводит к многочисленным визуальным изменениям неподдающиеся анализу. Для анализа визуальных изменений требуется методика количественного анализа непрерывных вейвлет-спектров. В данной работе будет показана методика количественного анализа непрерывных вейвлет-спектров и основанное на ней обоснование выбора анализирующей вейвлет-функции для использования ее в задаче локализации точек экстремумов пульсового сигнала.

Для корректного анализа временных параметров сигнала требуется выбрать вейвлет-функцию, акцентируя внимание на корректности передачи временной структуры пульсового сигнала и простоту ее интерпретации [2-4]. Поэтому целесообразно найти вейвлет-функцию, которая максимально адекватно передает положения точек экстремумов сигнала и ее производной. Были сравнены в действии разные вейвлеты на модельных пульсовых сигналах. Уменьшая количество подходящих анализирующих вейвлетов, получим анализирующую вейвлет-функцию, которая наилучшим образом передает локальную структуру сигнала. Для этого исследовались вейвлет-спектры модельных сигналов и определялись погрешности нахождения расположения точек экстремумов и диапазон масштабов, где данные точки находятся с малой погрешностью. Проанализировав наборы вейвлет-спектров синусоиды, построенных на основе разных вейвлет-функций, было предложено для дальнейшего исследования выбрать три вейвлет-функции: вейвлет Хаара и два гауссовых вейвлета первого порядка.

Выбранные три вейвлет-функции были использованы для анализа вейвлет-спектров пульсограммы практически здорового человека. Вейвлет-спектр с вейвлетом Хаара (Haar) имеет вертикальную структуру, позволяющую определять структуру пульсового сигнала на большем количестве масштабов. В то же время, на вейвлет-спектрах с гауссовыми вейвлетами структуры визуально очень похожи и имеют нулевые значения непараллельные оси масштаба. На вейвлет-спектрах невозможно оценить точность нахождения и количество масштабов, на которых эти точки находятся с минимальной погрешностью, поэтому были проанализированы вейвлет-коэффициенты на отдельных масштабах. На рис. 1 представлена единичная волна пульсового сигнала с графиками вейвлет-коэффициентов для вейвлета Хаара и двух вейвлетов Гаусса. Вейвлет-коэффициенты даны для десяти масштабов от 0.005 (линия 1) до 0.05 секунд (линия 10), и значения вейвлет-коэффициентов растут с их увеличением.

Видно, что точки экстремумов сигнала определяются нулевыми значениями вейвлет-коэффициентов, также как и на производной сигнала. Таким образом, можно определять

точки экстремума на сигнале с помощью нулевых точек на разных масштабах вейвлет-спектра.

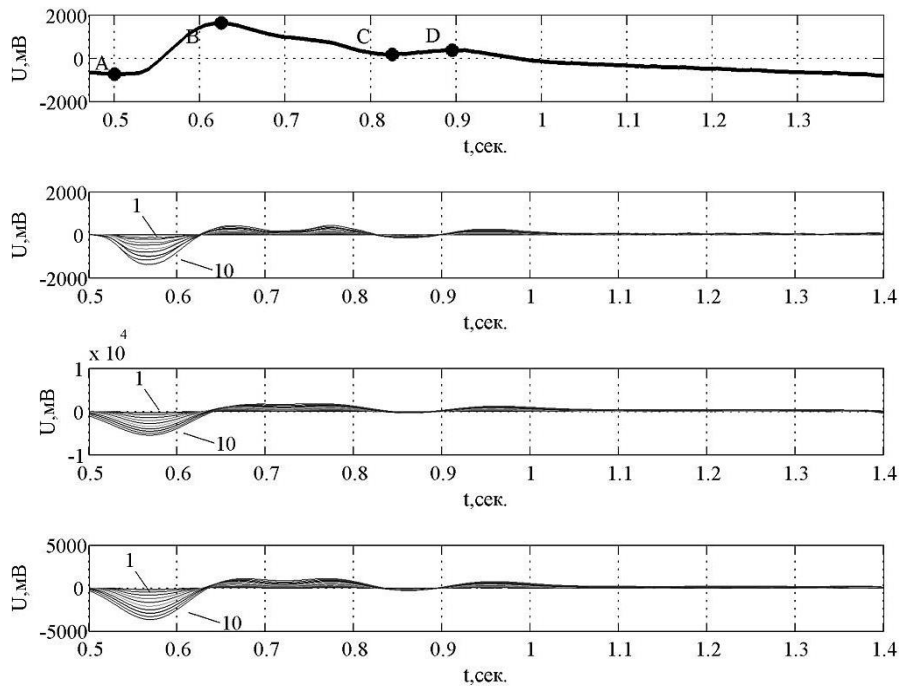


Рис. 1 Вейвлет-коэффициенты единичной волны пульсового сигнала на масштабах от 0.005 (линия 1) до 0.05 секунд (линия 10) для вейвлета Хаара, вейвлета Гаусса и комплексного вейвлета Гаусса (сверху вниз).

На рис. 2 показаны графики вейвлет-коэффициентов возле точки А - максимума пульсового сигнала $t=0.625$ сек. Графики даны с точностью в один шаг дискретизации равного 0,005 сек.

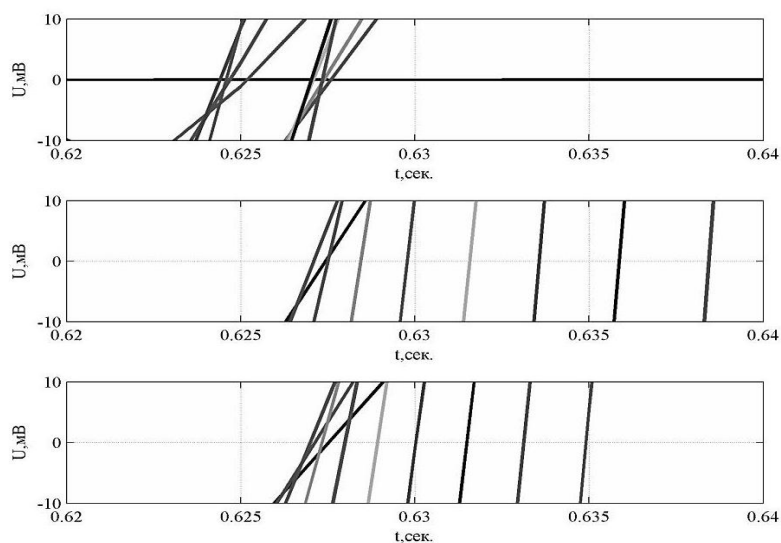


Рис. 2 Вейвлет-коэффициенты на масштабах от 0.005 до 0.05 секунд для вейвлета Хаара, вейвлета Гаусса и комплексного вейвлета Гаусса (сверху вниз) в районе точки максимума $t=0.625$ сек.

Видно, что при использовании функции Хаара нулевые точки вейвлет-коэффициентов, которые определяют точку экстремума пульсового сигнала, на всех десяти масштабах рас-положены возле точки А ($t= 0.625$ сек.) с точностью меньше одного шага дискретизации. В то время вейвлет-коэффициенты, найденные на основе функции Гаусса, имеют нулевые значения, отклоняющиеся от точки А ($t= 0.625$ сек.) при увеличении масштаба, что будет при-водить к увеличению погрешности определения точки экстремума исходного сигнала.

В предложенной методике показывается алгоритм анализа непрерывных вейвлет-спектров с разными вейвлет-функциями с целью оценки их пригодности для поиска экстремумов. Важным моментом в данной методике является переход с анализа трехмерных вейвлет-спектров к анализу двухмерных вейвлет-коэффициентов на разных масштабах. Такой переход показывает, как работает вейвлет-анализ внутри трехмерных вейвлет-спектров (анализируемые в основном визуально) и позволяет автоматизировать анализ сигналов. Это же позволяет уже численно оценить точность нахождения экстремумов при использовании конкретного вейвлета. В результате показано, что в задаче поиска экстремумов сигнала с помощью непрерывного вейвлет-анализа наиболее точным является вейвлет Хаара.

Данную методику можно использовать в задачах, где возможна приемлемая количественная оценка точности работы непрерывного вейвлет-преобразования [5]. Это позволит анализировать трехмерные вейвлет-спектры не только качественно (визуально), но и количественно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бороноев В.В., Гармаев Б.З., Лебединцева И.В.* Особенности непрерывного вейвлет-преобразования пульсовых сигналов // Оптика атмосферы и океана. 2007. Т.20. №12. С. 1142-1146.
2. *Бороноев В.В., Гармаев Б.З.* Метод непрерывного вейвлет преобразования в задаче выделения информативных точек пульсового сигнала // Биомедицинские радиоэлектроника. 2009. №3. С. 44-49.
3. *Бороноев В.В., Гармаев Б.З.* Особенности вейвлет-образов пульсовых сигналов при нарушении гемодинамики // Изв. ВУЗов. Физика. 2010. Т. 53, Вып. 9/3. С. 192-193.
4. *Бороноев В.В., Гармаев Б.З.* Исследование статистической модели информативных точек пульсовой волны // Вестник Бурятского государственного университета. 2012. №3. С. 217-219.
5. *Гармаев Б.З., Бороноев В.В.* Численное дифференцирование биомедицинских сигналов с помощью вейвлет-преобразования // Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]. 2017. №2. -URL: <http://jre.cplire.ru/jre/feb17/9/text.pdf>

E-mail: bair.garmaev@gmail.com

© 2024 г. **В.Г. Панов**, канд. физ.-мат. наук; **Р.Р. Сахаутдинова**, канд. мед. наук
ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья
рабочих предприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург

ЛИНЕЙНЫЕ И НЕЛИНЕЙНЫЕ ЛОГИСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В ОДНОЙ ЗАДАЧЕ КЛАССИФИКАЦИИ

В работе рассмотрена задача построения классифицирующей модели для определения наличия миомы матки на основе некоторых патологий буккального эпителия. Показано, что нелинейная модель логистической регрессии (относительно логита отклика) от 3-4 переменных обладает значительно лучшими свойствами, чем линейная модель от всех переменных (8 типов клеточных патологий).

Ключевые слова: клеточные патологии буккального эпителия, миома, линейные и нелинейные модели классификации, логистическая регрессия, ROC-анализ, метрики качества бинарного классификатора.

Panov V.G., Sahautdinova R.R.

*Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
Yekaterinburg, Russia*

LINEAR AND NONLINEAR LOGISTIC MODELS IN A CLASSIFICATION PROBLEM

The paper considers the problem of building a classification model to determine the presence of uterine myoma on the basis of some pathologies of buccal epithelium. It is shown that a nonlinear logistic regression model (relative to the response logit) of 3-4 variables has significantly better properties than a linear model from all variables (8 types of cellular pathologies).

Key words: buccal epithelium cellular pathologies, myoma, linear and nonlinear classification models, logistic regression, ROC analysis, binary classifier quality metrics.

Введение

В медико-биологических исследованиях задачи классификации и прогноза играют важную роль, являясь естественным этапом, связывающим поисковую работу с её приложениями [1-3]. Построение эффективной классифицирующей модели позволяет не только получить возможность оценки вероятности исходов данного опыта, но и составить представление о важности тех переменных, на основании которых построена эта модель. Заметим, что при построении такой модели критерием качества необязательно являются классические характеристики качества регрессионных моделей (например, коэффициент дискриминации, информация Акаике, MAE и другие характеристики). В ситуации прогнозирования/классификации с бинарным откликом более предпочтительны те или иные метрики оценки качества бинарного классификатора, применяемые в ROC-анализе [4-6].

Постановка задачи

Ниже будет рассмотрена задача построения эффективного бинарного классификатора для выявления миомы матки по данным о клеточных патологиях буккального эпителия [7,

8]. В качестве последних были взяты следующие патологии, обнаруженные при проведении микроядерного теста: *микроядра* (ацентрические хромосомные фрагменты и отдельные целые хромосомы, «потерянные» во время митоза), *протрузии* различных типов (образования, похожие на микроядра, но связанные с ядром клетки мостиком нуклеоплазмы), *двухъядерные клетки* (имеют два изолированных ядра), *перинуклеарная вакуоль* («впячивание» ядерной оболочки), *конденсация ядра* (кариопикноз, – изменение ядра, сопровождающееся уменьшением его размера не менее чем в 2 раза), *вакуолизация ядра* (образование округлых неокрашенных полостей в ядре в результате лизиса хроматина), *вакуолизация цитоплазмы* (цитоплазма приобретает пенный вид из-за образования вакуолей), *кариолизис* (изменение ядра в клетке, сопровождающееся потерей способности к окрашиванию хроматина с последующим полным его исчезновением). При этом изменения в буккальном эпителии будут рассматриваться в связи с наличием/отсутствием миомы матки, которая могла быть обнаружена посредством УЗИ при периодическом медицинском осмотре.

В качестве обследуемой выборки были выбраны работницы трех цехов и управления одного промышленного предприятия. При этом в цехах имеется воздействие химических токсикантов, обладающих канцерогенным, мутагенным и аллергическим действием, концентрации которых, однако, не превышает уровней ПДК в воздухе рабочей зоны. Для работниц управления такого воздействия нет, вследствие чего они могут быть приняты в качестве контрольной группы при оценке влияния химической нагрузки в цехах. Заметим также, что из 47 обследованных женщин миома была обнаружена у 10, причем все они работали в цехах.

В данном исследовании рассматривается вопрос о возможной связи патологий буккального эпителия и миомы матки. А именно, описанные выше клеточные патологии принимаются в качестве косвенных показателей, которые могут отражать наличие/отсутствие миомы. Таким образом, эти показатели можно рассматривать в качестве независимых переменных, от значений которых зависит бинарная переменная «миома» («0» – отсутствие миомы, «1» – её наличие). Возникающую задачу бинарной классификации можно решать множеством методов, но в данной работе будет рассмотрен только классический метод логистической регрессии.

А именно, в качестве прогностической модели бинарной классификации с помощью логистической регрессии рассматривается модель с линейной зависимостью логита отклика от заданных переменных (1) или с линейной зависимостью и добавлением перекрестных членов (2):

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)} \quad (1)$$

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + \dots + b_{n-1n}x_{n-1}x_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + \dots + b_{n-1n}x_{n-1}x_n)} \quad (2)$$

Оценка качества модели производилась по величине коэффициента псевдо- R^2 McFadden'a (далее обозначается pR^2). Отметим, что для этой характеристики качества модели логистической регрессии величина pR^2 в пределах 0.2–0.4 считается показателем очень хорошего качества модели.

Результаты

Поскольку в данном случае независимых переменных сравнительно немного (всего 8) были проведены вычисления величины pR^2 для всех возможных моделей вида (1) и (2) с различным числом задействованных в модели переменных (от 3 до 8). Оказалось, что даже для всех восьми переменных качество модели (1) недостаточно высокое (от 0.097 для трех переменных до 0.136 для всех переменных). Это показывает, что обычная логистическая модель (1) имеет недостаточное качество для проведения бинарной классификации. В частности, чувствительность и специфичность соответствующих тестов, построенных из наилучших моделей (1) для 3–8 переменных находится в диапазоне 0.70–0.78, а площадь AUROC под ROC-кривой меняется от 0.72 до 0.78.

Ситуация значительно улучшается для модели (2). Уже для трёх переменных коэффициент pR^2 оказывается равным 0.57 для набора переменных «микроядра», «перинуклеарная вакуоль», «вакуолизация цитоплазмы», чувствительность и специфичность равны 0.900 и 0.828, а AUROC = 0.940. Следовательно, эта модель бинарной классификации вполне достаточна для качественного разделения случаев наличия/отсутствия миомы по перечисленным патологиям буккального эпителия. Тем не менее, для подтверждения важности рассмотрения именно нелинейной модели (2) приведем наилучшую модель вида (2) для четырех переменных (в смысле максимума коэффициента pR^2). Эта модель зависит от переменных «микроядра», «двухъядерные клетки», «вакуолизация ядра», «вакуолизация цитоплазмы», коэффициент McFadden'a этой модели равен 0.938, чувствительность равна 0.99, а специфичность – 0.97, AUROC = 0.998. Практически эта модель полностью разделяет случаи наличия/отсутствия миомы в нашей выборке по найденным наборам клеточных патологий. Это позволяет использовать найденные наборы трех и четырех переменных для построения эффективных классификаторов наличия/отсутствия миомы.

В следующей таблице представлены некоторые характеристики рассмотренных моделей бинарных классификаторов на основе логистической регрессии (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика модели	Модель (1) от 8-ми переменных	Модель (2) от 3-х переменных	Модель (2) от 4-х переменных
pR^2	0.136	0.570	0.938
AUROC	0.781	0.940	0.998
Вероятность отсечения	0.249	0.216	0.474
Чувствительность	0.800	0.900	0.998
Специфичность	0.724	0.828	0.971
F ₁ -метрика	0.615	0.75	0.952
Точность (PPV)	0.500	0.643	0.909
Индекс Юдена	0.524	0.726	0.966

Обсуждение результатов

При построении модели классификатора или модели прогноза желательно получение возможно более простой модели, удовлетворяющей требованиям качества. В данном случае мы рассмотрели модели бинарного классификатора вида (1) и (2), т.е. линейную и нелинейную зависимость логита отклика от заданного набора независимых переменных, ко-

торые представляют восемь типов клеточных патологий буккального эпителия. Естественная попытка получения бинарного классификатора по формуле (1) оказывается недостаточной даже при усложнении этой модели до восьми независимых переменных. В то же время усложнение модели (1) добавлением перекрестных произведений приводит к значительному улучшению характеристик классификатора (2), при том, что число независимых переменных может оставаться минимальным – 3 или 4. Аналогичным образом можно усложнить модель (2), добавляя квадраты независимых переменных, что делает модель ещё лучше, однако трактовка такой модели представляется более дискуссионной.

Таким образом, в некоторых случаях может оказаться, что переход от линейной модели (1) к модели с перекрестными членами (2) приводит не просто к некоторому улучшению модели (1), а к кардинальному улучшению её качества, которое невозможно получить, даже значительно увеличивая число независимых переменных в простой линейной модели (1). Это означает, что бинарный классификатор, описывающий такую ситуацию и хорошо аппроксимируемый моделью (2), является существенно нелинейным, и это обстоятельство необходимо учитывать при анализе результатов таких экспериментов и составлении планов последующих работ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bonnett L.J., Snell K.I.E., Collins G.S., Riley R.D.* Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings // *BMJ*. 2019. 365:k1737. DOI: 10.1136/bmj.k1737.
2. *Лучинин А.С., Лянгузов А.В.* Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения // *Качественная клиническая практика*. 2022. №2. С. 13-20. DOI: 10.37489/2588-0519-2022-2-13-20.
3. *Лучинин А.С.* Прогностические модели в медицине // *Клиническая онкогематология*. 2023. №16(1). С. 27-36. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36.
4. *Ковалев А.А., Кузнецов Б.К., Ядченко А.А., Игнатенко В.А.* Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях // *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020. №4. С. 105-113.
5. *Старовойтов В.В., Голуб Ю.И.* Сравнительный анализ оценок качества бинарной классификации // *Информатика*. 2020. Т. 17, №1. С. 87-101. DOI: 10.37661/1816-0301-2020-17-1-87-101.
6. *Горяинова Е.Р., Слепнёва Т.И.* Методы бинарной классификации объектов с номинальными показателями // *Журнал НЭА*. 2012. №2(14). С. 27-49.
7. *Игнатов В.Н., Орлова Ю.Г., Матвеева Т.А., Безрукова Ю.В.* Прогнозирование соматических и стоматологических заболеваний с помощью микроядерного теста буккального эпителия ротовой полости // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2022. №2. С. 316-317.
8. *Касимова С.К., Ломтева Н.А., Кондратенко Е.И., Кузина Т.В., Сазбанова А.Д.* Цитогенетические нарушения в клетках буккального эпителия студентов разных этнических групп // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. №6. DOI: 10.17513/spno.30453. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30453> (дата обращения: 11.09.2024).

E-mail: vpanov@ecko.uran.ru.

©2024. П.Д. Тимкин, Е.А. Бородин, д-р мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА С TRPM8 МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Исследование посвящено открытию новых потенциальных механизмов действия глюкокортикоидов в процессе гиперреактивности бронхов, индуцированных гиперэкспрессией TRPM8. Использовался пакет программного обеспечения AutoDock для моделирования межмолекулярных взаимодействий и Gromacs для анализа полученных комплексов с использованием молекулярно-динамической симуляции. Результаты жесткого межмолекулярного докинга демонстрируют образование стабильного комплекса в топологии антагониста. Молекулярно-динамическая симуляция подтвердила стабильность образовавшегося комплекса с течением времени, а также закрытое состояние молекулярной поры у TRPM8, что свидетельствует о возможном антагонистичном характере взаимодействий. Проведенная работа, позволит в дальнейшем определить новый сигнальный путь для глюкокортикоидов при гиперреактивности бронхов.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, TRPM8, дексаметазон, межмолекулярный докинг, молекулярная динамика, гиперреактивность бронхов.

Timkin P.D., Borodin E.A.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

STUDY OF DEXAMETHASONE INTERACTION WITH TRPM8 USING MOLECULAR DYNAMICS METHODS

The study is dedicated to discovering new potential mechanisms of glucocorticoid action in bronchial hyperreactivity induced by TRPM8 overexpression. The AutoDock software package was used for modeling intermolecular interactions, and GROMACS was used for analyzing the obtained complexes through molecular dynamics simulation. Results of rigid-body docking demonstrate the formation of a stable complex in antagonist topology. Molecular dynamics simulation confirmed the stability of the formed complex over time and the closed state of the molecular pore in TRPM8, indicating a possible antagonistic nature of the interactions. This work will help identify a new signaling pathway for glucocorticoids in bronchial hyperreactivity.

Key words: glucocorticoids, TRPM8, dexamethasone, molecular docking, molecular dynamics, bronchial hyperreactivity.

Белок TRPM8 представляет собой ионный канал, обеспечивающий ток ионов Ca²⁺ и Na⁺ в клетку. Данный канал является гомотетрамером, каждая субъединица которого содержит шесть трансмембранных доменов [1]. Основной функцией данного канала является ощущение холода. Активация канала происходит при определенных температурах (10-28°C) или при взаимодействии с химическими агентами, имеющими сродство к рецептору.

Также имеются данные о наличии данного канала в эпителии легочной ткани и на лейкоцитах, в том числе, не контактирующих с внешней средой. Функциональное назначение данных каналов в изолированных от внешней среды тканях по сей день остается открытым вопросом. Одной из возможных функций данных белков, может быть, участие в молекулярных сигнальных путях, ассоциированных с гиперреактивностью бронхов. Их гипотетическая функция также, возможно, связана и с использованием глюкокортикоидов для терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы. Имеется предположение о возможном связывании глюкокортикоидов с TRPM8 [2-4].

Цель исследования. Использовать методы молекулярной динамики для исследования взаимодействия дексаметазона с TRPM8.

Материалы и методы. Информация о трехмерных структурах белка (TRPM8) и лиганда (дексаметазон) были импортированы из баз данных AlphaFold и Pubchem. Данное исследование проводилось с использованием пакета программного обеспечения для моделирования молекулярных взаимодействий AutoDock [5]. Полученные комплексы позже подготавливались для проведения молекулярно-динамической симуляции в программном обеспечении Gromacs [6]. Симуляция проводилась длительностью в 50 нс с использованием силового поля Charm.

Результаты и обсуждение

Моделирование молекулярных взаимодействий продемонстрировало образование одного стабильного кластера, с образованием водородных связей между аминокислотным остатком аспарагин в 802 положение (рисунок 1). В данном комплексе игнорируется взаимодействие с аминокислотой тирозин 745, являющейся ключевой аминокислотой в сайте связывания.

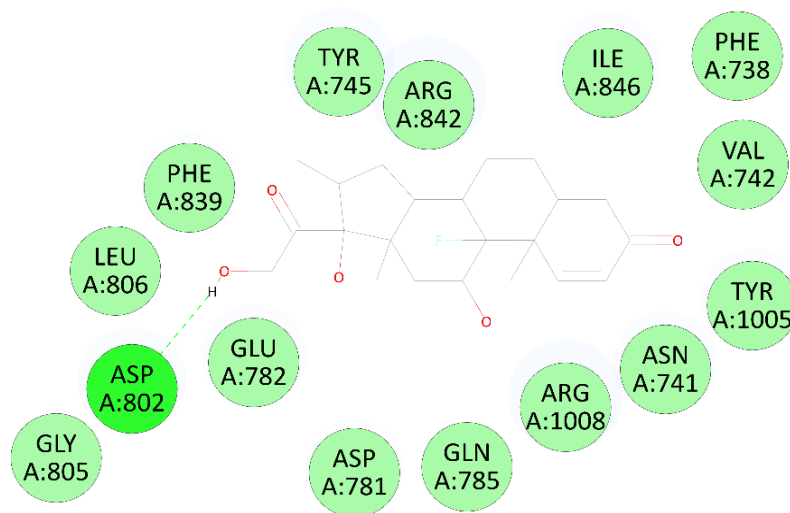


Рис. 1 – Двухмерная визуализация взаимодействия TRPM8 с дексаметазоном в сайте связывания

На рисунке 2 представлен полученный после симуляции комплекс и построен график RMSF (среднеквадратичная подвижность остова белка), на котором были рассчитаны положения аминокислотных остатков с течением времени.

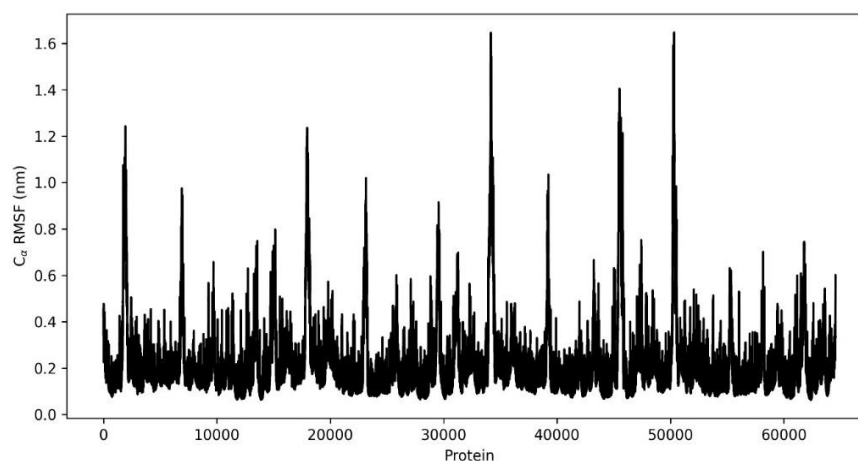


Рис. 2 – График RMSF демонстрирующий стабильность образованного белкового комплекса с течением времени

Заключение. Результаты исследования демонстрируют особенности молекулярного связывания дексаметазона с рецептором TRPM8 из полученных результатов. Можно сделать вывод о том, что глюкокортикоиды по всей видимости могут не просто образовывать стабильные комплексы, но еще и выполнять роль ингибиторов данных каналов. По всей видимости, ингибирование TRPM8 на этапе гиперреактивности бронхов приводит к замедлению провоспалительных процессов через альтернативный и еще неизученный путь. Дальнейшее изучение нового пути позволит в будущем подбирать глюкокортикоиды для терапии, основываясь на уровне экспрессии этого белка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bidaux G., Sgobba M., Lemonnier L., Borowiec A.S., Noyer L., Jovanovic S., Zholos A.V., Haider S. Functional and modeling studies of the transmembrane region of the TRPM8 channel // *Biophys J.* 2015; 109 (9):1840–1851. DOI: 10.1016/j.bpj.2015.09.027
2. Borodin E., Leusova N., Chupalov A., Timkin P., Timofeev E., Kolosov V., Perelman J. The strategy for searching of potential ligands for TRPM8 based on use of deep neural networks and intermolecular docking // *Eur Respir J.* 2021 58: PA2383. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2383
3. Jakubec D., Skoda P., Krivak R., Novotny M., Hoksza D. PrankWeb 3: Accelerated ligand-binding site predictions for experimental and modelled protein structures // *Nucleic Acids Res.* 2022; 50 (W1). DOI: 10.1093/nar/gkac389
4. Jendele L., Krivak R., Skoda P., Novotny M., Hoksza D. PrankWeb: A web server for ligand binding site prediction and visualization // *Nucleic Acids Res.* 2019; 47 (W1). DOI: 10.1093/nar/gkz424
5. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. AUTODOCK4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility // *J Comput Chem.* 2009; 30 (16):2785–2791. DOI: 10.1002/jcc.21256
6. Abraham M.J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J.C., Hess B., Lindahl E. “GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers,” *SoftwareX*, 1–2 19–25 (2015)

©2024 г. **Б.З. Гармаев**, канд. физ.-мат. наук; **Е.Б. Атутов**, канд. физ.-мат. наук;
Е.Ю. Коровин, канд. физ.-мат. наук
Томский государственный университет, Томск

ОЦЕНКА КОРРЕКТНОСТИ УСТАНОВКИ ДАТЧИКОВ ПРИ МНОГОКАНАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ СИГНАЛОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ²

В работе приводится оценка корректности установки датчиков артериального давления при многоканальной регистрации сигналов. Рассматривается предположение о возможности оценки корректности регистрации по амплитуде пульсового сигнала. Показана необходимость при оценке корректности установки датчиков учитывать коэффициенты корреляции и частотные характеристики регистрируемых сигналов.

Ключевые слова: пульсовой сигнал, воспроизводимость, регистрация, корректность.

Garmaev B.Z., Atutov E.B., Korovin E.Yu.

Tomsk State University, Tomsk

ESTIMATION OF CORRECTNESS OF SENSOR INSTALLATION AT MULTICHANNEL REGISTRATION OF BLOOD PRESSURE SIGNALS

The paper presents the estimation of correctness of installation of blood pressure sensors at multichannel registration of signals. The assumption about the possibility of estimating the correctness of registration by the amplitude of the pulse signal is considered. The necessity to take into account correlation coefficients and frequency characteristics of the registered signals when estimating the correctness of sensor installation is shown.

Key words: pulse signal, reproducibility, registration, correctness.

В Институте физического материаловедения СО РАН создан аппарат многоканальной записи пульсового сигнала – сигналов артериального давления [1-2]. Аппарат разрешен и рекомендован Министерством здравоохранения Республики Бурятия для использования в медицинских и научных учреждениях региона и внедрен в ряде медицинских учреждений Бурятии. Это накладывает некоторые требования на оценку корректности работы данного аппарата. Так, регистрация пульсового сигнала производится двумя браслетами с расположенными на них тремя датчиками, что делает установку датчиков на лучевой артерии, зависящей от человеческого фактора. Диагностика осуществляется сопоставлением между собой характеристик шести пульсовых сигналов. Вследствие этого, возникает необходимость оценки корректности регистрации пульсовых сигналов, так как неправильная регистрация хоть одного из пульсовых сигналов может привести специалиста-врача к некорректному выводу. В данной работе предлагается оценка корректности регистрации по анализу характеристик пульсового сигнала.

² Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант №23-29-00686, <https://rscf.ru/project/23-29-00686>.

Исследования проводились с помощью аппарата многоканальной записи пульсового сигнала. Записи производились синхронно с шести датчиков пульса, установленных на запястье обеих рук человека. Датчики пульса устанавливаются на лучевой артерии. Частота дискретизации пульсовой волны составляла 200 Гц, длина реализаций – 100 сек.

Пульсовый сигнал это квазипериодический биомедицинский сигнал и состоит из единичных волн с повторяющимися формами, что позволяет предположить возможность оценки корректности регистрации по амплитуде единичных волн. На рисунке 1 показан пример пульсовых сигналов, где третий сигнал имеет меньшую амплитуду. Пульсовые сигналы отделены друг от друга сверху вниз, чтобы можно было оценить их форму и амплитуды единичных волн. Первые три пульсовых сигнала зарегистрированы на левой руке, а следующие три на правой руки.

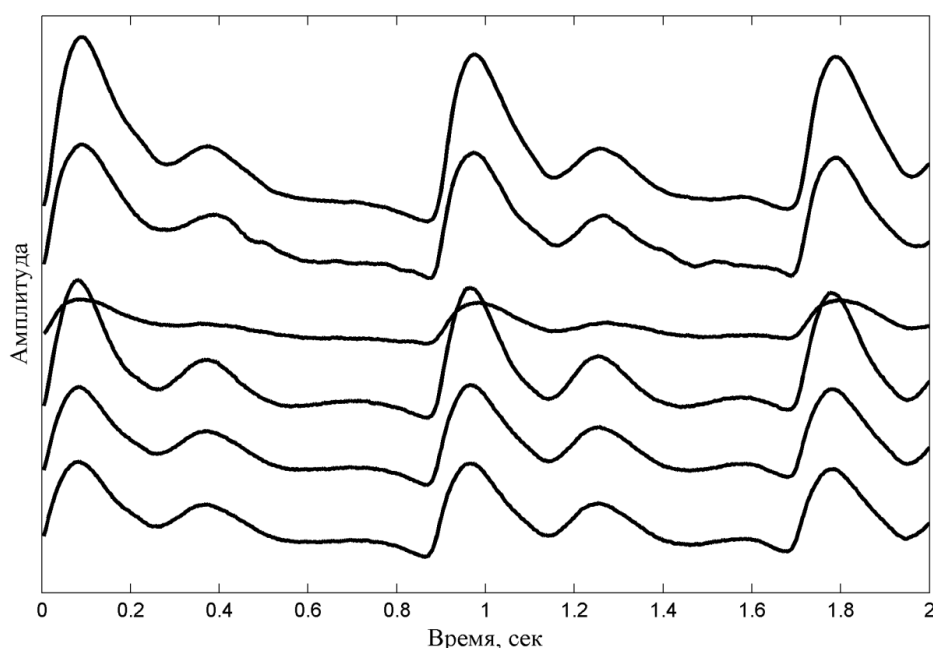


Рис. 1 – Пример пульсовых сигналов одновременно зарегистрированных у одного человека, где третий сигнал имеет маленькую амплитуду

Для проверки предположения о возможности оценки корректности регистрации по амплитуде единичных волн были оценены коэффициенты корреляции Пирсона этого сигнала с пятью другими сигналами. Коэффициенты корреляции этих сигналов равны 0.824, 0.81, 0.764, 0.778, 0.757 соответственно. При этом коэффициенты корреляции между собой остальных сигналов имеют значения выше 0.925. Так как коэффициенты корреляции достаточно высоки, то это не позволяет нам судить о некорректности регистрации третьего пульсового сигнала.

Для дальнейшей проверки предположения были исследованы функции когерентности сигналов, которые по аналогии с коэффициентом корреляции несут информацию о степени корреляции, но только в частотной области, и могут служить мерой линейности связи между сигналами. Наличие аддитивного и/или мультипликативного шума при регистрации сигналов, а также нелинейность канала распространения сигнала, приводит к уменьшению значений функции когерентности, в то время как при отсутствии шума и иде-

альной линейности системы функция когерентности равна 1.

На рисунке 2 показаны функции когерентности первого пульсового сигнала, имеющего достаточную амплитуду, с остальными сигналами. Как видно из представленного рисунка, в частотном диапазоне от 0,6 Гц до 17 Гц функции когерентности принимают значения, близкие к 1. Это означает совпадение гармонических составляющих в указанном диапазоне частот спектров шести пульсовых сигналов, зарегистрированных в разных точках на лучевых артериях человека.

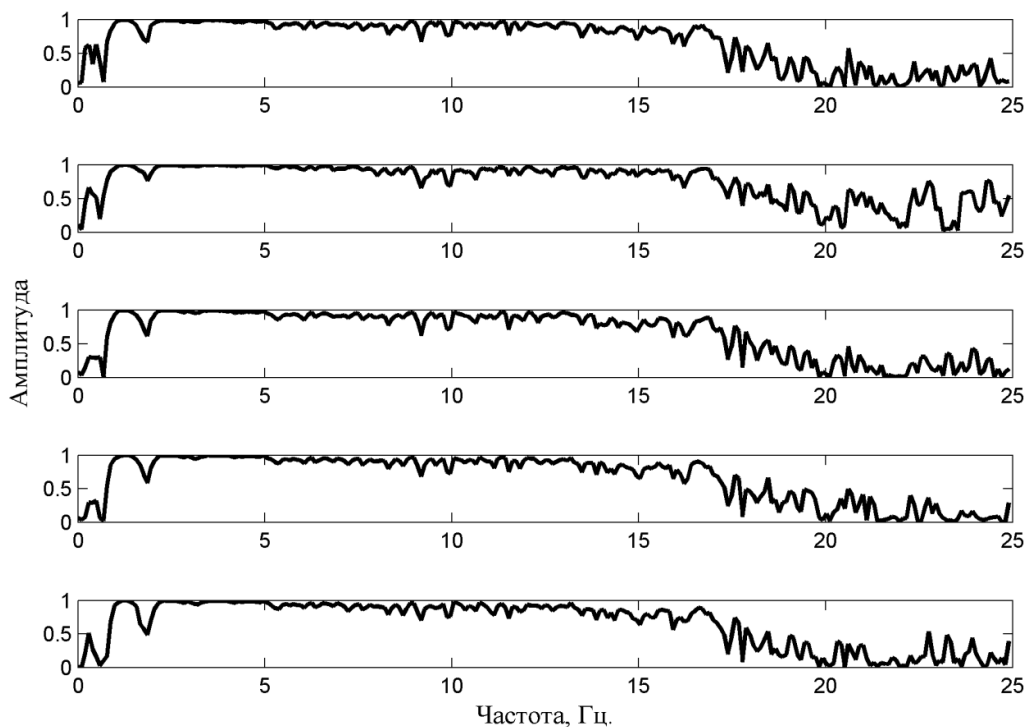


Рис. 2 – Функции когерентности первого пульсового сигнала с остальными пульсовыми сигналами

Таким образом, в работе показано, что при оценке корректности многоканальной регистрации пульсовых сигналов помимо амплитуды единичных волн необходимо учитывать корреляцию регистрируемых сигналов во временной и частотной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boronoev V.V., Garmaev B.Z. Wavelet-based Detection Method for Physiological Pressure Signal Components // Proceedings of ICSTPEA. 2014. pp. 23-24. DOI: 10.1109/ICSTPEA.2014.6893256.*
2. *Boronoyev V.V., Garmaev B.Z., Lebedintseva I.V. The features of continuous wavelet transform for physiological pressure signal // Proceedings of SPIE. 2008. Vol. 6936, 693611. DOI: 10.1117/12.783357.*

E-mail: bair.garmaev@gmail.com

Л.В. Веремчук, д-р биол. наук

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Согласно расчету покомпонентных и интегральных показателей интенсивности действия тяжелых металлов и сопоставления их с ПДК, определены триггерные факторы и критерии их воздействия на иммунную систему населения г. Владивостока.

Ключевые слова: иммунная система, воздействие тяжелых металлов

Veremchuk L.V.

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok

THE EFFECT OF HEAVY METALS ON THE IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES

According to the calculation of component-specific and integral indicators of heavy metal exposure intensity and their comparison with maximum permissible concentrations (MPC), trigger factors and criteria of their impact on the immune system of the population in Vladivostok were determined.

Key words: immune system, heavy metal exposure.

Введение

Тяжелые металлы в воздушной среде представляют серьезную опасность для человека из-за своей токсичности и высокой концентрации. Токсичность тяжелых металлов зависит от уровня их опасности, концентрации – количества их в окружающей среде и дозы, с которой они поступают в организм. В зависимости от состояния здоровья, нозологии и региональной концентрации тяжелых металлов в воздухе, не все органы человека одинаково реагируют на их токсичное действие [2, 7, 8, 9, 10]. Иммунные клетки в организме присутствуют везде: на коже, слизистых оболочках, дыхательной системе и т.д. - это местный иммунитет, первый «щит» на пути внешнего стресса [7, 8, 11]. Чувствительность иммунной системы к тяжелым металлам в воздушной городской среде различна. Это обстоятельство обуславливает формирование в организме донозологических изменений иммунной реактивности, которые, с одной стороны, являются маркерами неблагополучия условия обитания, а с другой – обеспечивают основу последующего развития патологии, хронизации или утяжеления уже имеющихся заболеваний. [7].

Существующие гигиенические нормативы (ПДК) определяют пороговые критерии воздействия тяжелых металлов на весь организм в целом. [5] Как и в каких пределах, токсичные металлы действуют на отдельные органы в зависимости от состояния пока не совсем ясно. Поэтому определение критериев, при которых возникает ответная реакция иммунной системы, поможет установить начало негативной реакции системы на региональные концентрации загрязненных районов городской среды.

Материалы и методы

Использованы опубликованные материалы по загрязнению воздушной среды пылевыми взвешьями с отсорбированными на них тяжелыми металлами, собранные в наиболее загрязненных районах г. Владивостока (2011-2013 гг.) [6]. Ретроспективно в пространственно-временном аспектах осуществлялось сопоставление состояния иммунной системы по 47 параметрам клеточного иммунитета у больных с заболеванием бронхиальной астмы (БА – 61 чел), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ – 54 чел.) и здоровых лиц (контрольная – 60 чел.) с пылевыми взвешьями, на которых абсорбировались 8 тяжелых металлов. По правилам Мертца они определены по возрастанию токсичности (Fe-0, Cu-0, Mn-3, Cr-2, Co-2, Ni-2, Zn-2, Pb-1) и сопоставлены с величиной ПДК, измеренной в мг/м³. [1].

С помощью модуля «Множественной корреляции» в программе STATISTICA 10 были определены корреляционные связи r при $p < 0,05$ (между 8 тяжелыми металлами с 47 показателями иммунной системы), при детализации которых были установлены критерии реакции иммунной системы на воздействие тяжелых металлов. Анализ корреляционных связей проводился в трех обследуемых группах пациентов: с бронхиальной астмой (БА), с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и контрольная (практически здоровые лица). Количество (n) воздействующих на иммунную систему тяжелых металлов в воздухе, а также число реакций (n_p) иммунных показателей на внешнее воздействие указывали на характер их взаимоотношений.

Для определения триггерного и доминантного действия техногенных воздушных загрязнителей на иммунную систему использовался интегральный показатель $D\%$, который оценивал интенсивность действия тяжелых металлов. Расчет показателя $D\%$ проводился в корреляционной матрице величиной (8×47) путем суммирования статистически значимых корреляционных связей $\sum r$ при $p < 0,05$ с последующим соотношением к максимально возможной сумме всех связей $\sum r$ при $r = 1,0$. Показатель $D\%$ рассматривался в двух аспектах: 1) $D_n\%$ - покомпонентное действие (матрица 1×47), характеризующее интенсивность и доминантность влияния компонента тяжелых металлов на показатели иммунной системы; 2) $D_{ин}\%$ - интегральная реакция иммунной системы на действие комплекса тяжелых металлов (матрица 8×47) для каждой группы пациентов (БА, ХОБЛ и здоровые), что позволило выявить межгрупповое различие интенсивности ответной реакции иммунной системы на тяжелые металлы.

Расчет критериальных диапазонов корреляционных связей (r) проводился на основании детализации модуля «Множественной корреляции» в (STATISTICA 10), в результате чего определялись абсолютные величины весового содержания тяжелых металлов в городском воздухе ($M \pm m$ при $p < 0,05$), влияющие на иммунную систему человека. Полученные величины диапазонов были приняты нами за критерии действия тяжелых металлов на реакцию иммунной системы.

Результаты определения содержания тяжелых металлов относительно их опасности, уровня ПДК [5], а также критериев их действия на иммунную систему здорового населения и больных бронхолегочной патологией представлены в таблице 1.

Триггерная интенсивность действия $D_n\% \geq 2$ – высокая покомпонентная интенсивность действия; $D_n\% \geq 1$ – умеренная интенсивность покомпонентного действия; $D_n\% \leq 1$ – минимальная интенсивность покомпонентного действия.

Таблица 1

Критерии действия тяжелых металлов в воздушной среде г. Владивостока на иммунную систему здорового населения и больных бронхолегочной патологии

Тяжелые металлы-токсичность по Мертицу /ПДК (мг/м ³)	Критерии M±m (мг/м ³)	Кол-во реакций (n _p)	Покомпонентный D _n %	Критерии M±m (мг/м ³)	Кол-во реакций (n _p)	Покомпонентный D _n %	Критерии M±m (мг/м ³)	Кол-во реакций (n _p)	Покомпонентный D _n %
<i>Fe-0/0,04</i>	Fe 0,017-0,027	3	0,2	Fe 0,012±0,001	1	0,06	Fe 0,013-0,034	2	0,09
<i>Ni-2/0,001</i>	Ni 0,0003-0,0005	3	0,16	Ni 0,0003±0,0001	1	0,05			
<i>Mn-3/0,01</i>	Mn 0,005-0,006	5	0,24	Mn 0,006±0,0005	1	0,06	Mn 0,005-0,009	2	0,09
<i>Cu-0 /0,002</i>				Cu 0,001-0,003	4	0,25	Cu 0,001-0,004	3	0,13
<i>Cr-2/0,0015</i>	Cr 0,0004-0,0005	5	0,23	Cr 0,0005-0,0006	2	0,12	Cr 0,0007±0,00006	1	0,04
<i>Co-2 /0,001</i>				Co 0,00002-0,0001	3	0,2	Co 0,00005-0,00014	2	0,09
<i>Pb-1/0,001</i>	Pb 0,0008-0,001	2	0,1	Pb 0,001-0,0011	3	0,2	Pb 0,001±0,00014	1	0,04
<i>Zn-2 /0,05</i>				Zn 0,008±0,0007	1	0,06	Zn 0,024-0,046	3	0,10
	n=5	n _p =18	D _{инн} % 0,93	n=8	n _p =16	D _{инн} % 0,87	n =7	n _p =14	D _{инн} % 0,69

Примечание. Критерии при одной иммунологической реакции представлены величиной M±m. При нескольких (≥1) иммунологических реакций критерии представлены в диапазоне колебания от меньшей (M-t) и большей (M+t) величин весового состава тяжелых металлов в воздухе.

Количество воздействующих внешних факторов и ответной реакции иммунной системы показали различие характера взаимоотношений в трех обследуемых группах. Наибольшее число воздействующих тяжелых металлов отмечено у больных с ХОБЛ (n=8), наименьшее – у больных с БА (n=5). По числу ответных реакций иммунных показателей на металлы максимум приходится на больных с БА (n_p=18), у пациентов с ХОБЛ (n_p =15), у здоровых (n_p =14).

Выделение триггерных факторов проводилось на основе анализа величин показателей интенсивности реакции иммунной системы на воздействие воздушных загрязнителей, выраженных покомпонентным (D_n%) и интегральным (D_{инн}%) показателями (табл. 1). Согласно интегральному показателю (D_{инн}%) наибольшее патогенное воздействие тяжелые металлы оказывают на иммунную систему больных ХОБЛ (D_{инн}%=0,95), несколько снижена интенсивность действия у больных БА (D_{инн}%=0,93), наименьший показатель интенсивности воздействия у здоровых пациентов (D_{инн}%=0,58).

Анализ величины покомпонентного показателя $D_n\% \geq 0,2$ у больных БА выделил триггерные металлы патогенного действия с разным уровнем токсичности (Fe-0, Mn-3, Cr-2), а для больных ХОБЛ – два (Cu-0, Co-2). В контрольной группе все покомпонентные показатели имели $D_n\% \leq 0,13$ (табл. 1).

При рассмотрении расчетных критериев воздействия тяжелых металлов на иммунную систему отмечена тенденция сужения критериального диапазона реакции у больных БА и ХОБЛ, максимальный диапазон характерен для контрольной группы (табл. 1). Величины расчётных критериев воздействующих тяжелых металлов, как правило, находятся в пределах ПДК. Незначительное превышение ПДК в атмосфере города Cu и Pb вызывает патогенную реакцию у населения города (табл. 1).

Обсуждение результатов

Исходя из того, что тяжелые металлы, масса атомов которых составляет свыше 5г/см^3 , попадают в организм человека через лёгкие, они оказывают влияние на здоровье человека 24 часа в сутки 365 дней в году [3, 4]. Важное значение для здоровья человека имеет уровень токсичности, концентрации, экспозиции, валентности иона и природы лигандов, с которыми данный элемент связан в комплексном соединении в организме. В результате тяжелые металлы подразделяются на «эссенциальные» (необходимые для человека) – Fe, Si, Co, Zn; «бенефициальные» (полезные) – Cr, Ni, Mn; «токсичные» (ядовитые) – Pb. [1].

Характер действия тяжелых металлов на иммунную систему в обследуемых трех группах пациентов (БА, ХОБЛ, контрольная) указывают на избирательность ответной реакции иммунной системы у больных БА. Подобную тенденцию можно объяснить наличием атопии и развитием избирательной аллергической реакции на воздействие отдельных тяжелых металлов [2, 4, 8]. У больных ХОБЛ иммунная система реагирует на весь представленный спектр тяжелых металлов за исключением Si, Co, Pb с более слабой интенсивностью. Полученные результаты согласуются с мнением многих авторов, которые объясняют развитие патологической реакции иммунной системы на воздействие токсичных частиц наличием стойкого экспираторного ограничения воздушного потока не связанного с атопией [2, 3, 8]. Действие тяжелых металлов на иммунитет здоровых лиц показал достаточную активность ответной реакции, однако в сравнении с иммунным ответом у больных БА и ХОБЛ она ниже по характеру и интенсивности действия (табл. 1). В результате можно сделать вывод, что тяжелые металлы имеют патогенный эффект действия на иммунитет всего населения г. Владивостока, при этом у больных этот эффект значительно усиливается.

Для выделения триггеров использовался анализ величины покомпонентного показателя $D_n\%$, который указывал на интенсивность действия компонента тяжелого металла на параметры иммунной системы в каждой группе пациентов. Реакцию иммунной системы на действие «эссенциальных» (Fe-0, Cu-0, Co-2) и бенефициальных (Mn-2, Cr-2) можно объяснить тем, что содержание данных металлов в воздухе влияет на изменение концентрации аналогичных микроэлементов в организме человека, являющихся составной частью ферментативных систем, а следовательно влияет на перенос кислорода, энергии, передвижении электронов через мембраны клеток, синтез и передачу наследственной информации, незаменимыми в жизненно важных процессах [7, 10, 11].

В результате для больных бронхиальной астмой наибольшим аллергическим эффектом обладают содержащиеся в воздухе г. Владивостока Mn, Cr, имеющие повышенную токсичность, по Мерцу соответствуют второму и третьему уровню токсичности. Избыточное содержание нетоксичного металла Fe, попадающего в организм человека через дыхательные пути, кожу и др. проводники, нарушает концентрацию этого микрокомпонента в организме человека, участвующего в функционировании различных иммунных ответов [7].

Иммунная система у больных ХОБЛ достаточно чувствительна ко многим тяжелым металлам, содержащимся в воздушной среде г. Владивостока. Однако преимущественный эффект с максимальной покомпонентной интенсивности триггерного действия ($D_n\% \geq 0,2$) оказывают (Co-2, Pb-1, Cu-0), причем Си и Pb в атмосфере г. Владивосток превышают ПДК (табл. 1).

Заключение. На основании полученных результатов установлено, что иммунная система у больных с БА, ХОБЛ и в контрольной группе активно и интенсивно реагирует на действие тяжелых металлов в зависимости от патологии, причем наибольшее патогенное действие оказывают ксенобиотики у больных БА и наименьшее – в группе здорового населения. Проведенное обследование иммунной системы у больных с заболеваниями органов дыхания и здорового населения города, проживающих в условиях различного уровня загрязнения атмосферы тяжелыми металлами и их оксидами, показало, что патогенное функционирование иммунных процессов в организме происходит даже при содержании загрязнителей ниже нормативных показателей ПДК (за исключением Си и Pb).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барашков Г.К.* Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника. М.: Изд-во БИНОМ, 2011. 512 с.
2. *Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.М.* Выбор функциональных методов исследования органов дыхания в оценке риска воздействия городской среды на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №68. С.23-28.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
5. ГН 2.1.6.1338-03 Гигиенические нормативы Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных местностей.
6. *Голохваст К.С.* Атмосферные взвеси городов Дальнего Востока России. Владивосток: Дальневост. федерал. ун-т, 2013. 178 с.
7. *Карамова Л. М., Ларионова Т. К., Башарова Г. Р.* Критерии экологической безопасности тяжелых металлов в крови человека // Медицина труда и промышленная экология. 2010. №6. С. 21–23.
8. *Кондратьева Е.В., Веремчук Л.В., Виткина Т.И.* Воздействие пылевых фракций воздушной среды на иммунную систему пациентов бронхолегочной патологией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. №88. С.27-34.

9. Health impact assessment of air pollution in megacity of Tehran, Iran. / *K. Naddafi, M.S. Hassanvand, M. Yunesian et al.* // *Iranian J. Environ. Health Sci Eng.* 2012. 9(1): 28.

10. *Ojo Adeola Abosede, Ilara Mokin* Review on heavy metals contamination in the environment // *European Journal of Earth and Environment* Vol. 4, No. 1, 2017. ISSN 2056-5860.

11. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. / *J Monisha, T Tenzin, A Naresh, VM Blessy et al.* // *Interdisciplinary Toxicology.* 2014;7(2):60-72.

E-mail: veremchuk_lv@mail.ru

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

Ю.М. Перельман, д-р мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ- 4, -13 И -17А КАК МАРКЕРЫ Th2 И Th17 ТИПОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕГО И ЛЕГКОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ

В работе представлены исследовательские подходы к изучению биологически активных молекул, ответственных за форму воспаления у больных с интермиттирующей и легкой персистирующей бронхиальной астмой, которые позволяют систематизировать информацию и расширить представления о патофизиологических механизмах течения болезни.

Ключевые слова: диагностика, бронхиальная астма, воспаление, статистические методы исследования.

A.B. Pirogov, A.G. Prihodko, Yu.M. Perelman

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

INTERLEUKINS-4, -13, AND -17A AS MARKERS OF Th2 AND Th17 TYPES OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH INTERMITTENT AND MILD PERSISTENT ASTHMA

The work presents research approaches to studying biologically active molecules responsible for the type of inflammation in patients with intermittent and mild persistent asthma. These approaches allow for systematizing information and expanding understanding of the pathophysiological mechanisms of the disease progression.

Key words: diagnostics, asthma, inflammation, statistical research methods.

Важность изучения легкой бронхиальной астмы (БА), составляющей 50-75% всех случаев заболевания, связана с тем, что она не исключает риск утраты контроля над симптомами и возможность развития угрожающих жизни обострений [1]. Так как у взрослых пациентов прослеживается зависимость легкого течения БА от частоты перенесенных в детстве инфекционных поражений респираторного тракта и/или проявлений атопии [1],

определенный интерес представляет выявление баланса между цитокинами, контролирующими Th2 иммунный ответ, ассоциированный с аллергией, и цитокинами линии Th17, индуцирующими выработку нейтрофильных хемокинов, накопление и увеличение выживаемости нейтрофилов, как факторов противоинфекционного иммунитета [2] при повреждении дыхательных путей вирусными или бактериальными агентами.

Цель работы. Определить подходы к изучению маркеров Th2- и Th17-типов иммунного ответа посредством оценки содержания IL-4, IL-13 и IL-17A у больных интермиттирующей и легкой персистирующей БА.

Материал и методы. Объектом исследования являлись больные с установленным диагнозом интермиттирующей (n=16) и легкой персистирующей формы (n=53) БА, составившие 1 и 2 группы наблюдения, соответственно. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

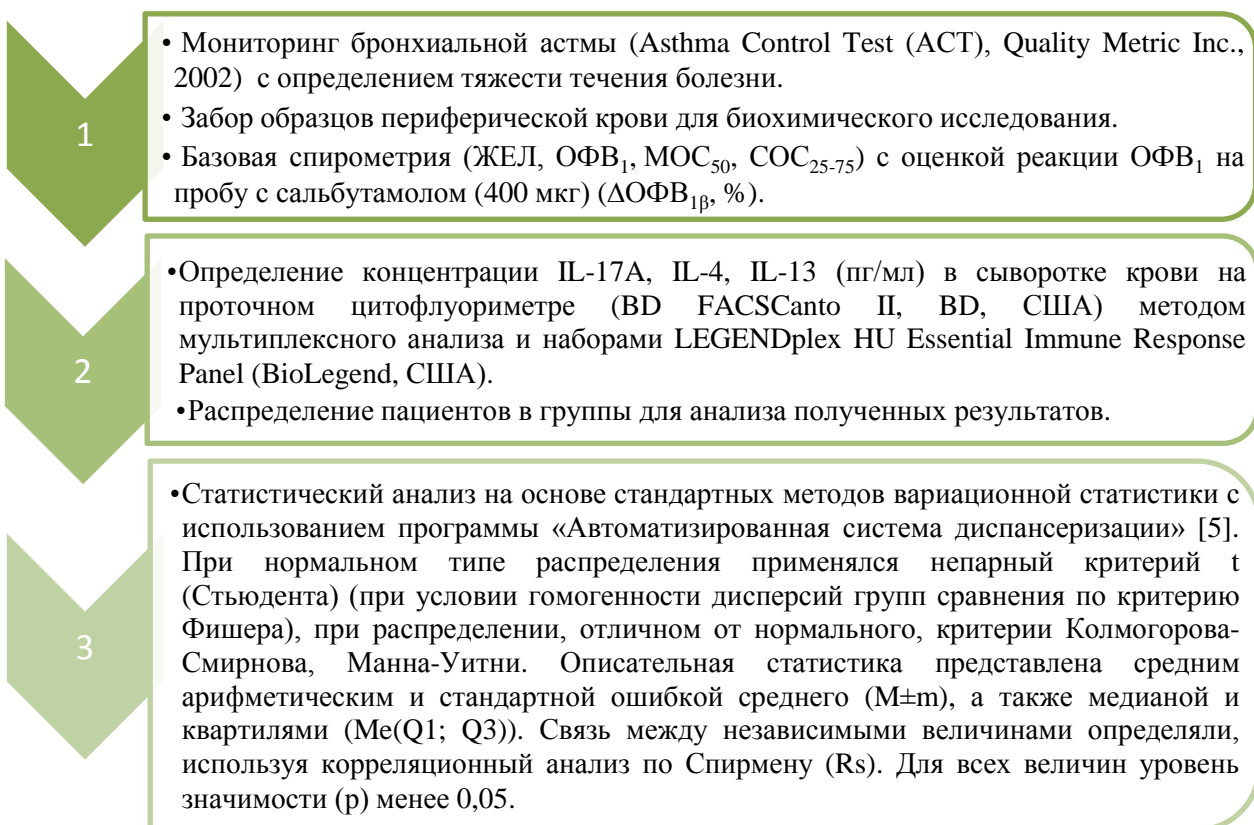


Рис. 1 – Дизайн клинического исследования.

Результаты исследования

Больные с интермиттирующим течением были моложе по возрасту пациентов с легким персистирующим течением астмы (табл. 1), половина больных имели избыточный вес (50 и 55% больных, $\chi^2=0,002$; $p>0,05$).

Анализируемые спирометрические параметры по совокупности критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса в обеих выборках соответствовали нормальному типу распределения, критерий Фишера свидетельствовал о соблюдении равенства дисперсий.

Таблица 1

Клинико-физиологические параметры пациентов БА

Переменная	1 группа	2 группа	Значимость различий (p)
Возраст, лет	21(21;47)	42(29;54)	p=0,012
Индекс массы тела, кг/м ²	24,2(23,6;26,9)	26,4(21,6;31,1)	p=0,353
Курящие лица (%)	20	25	$\chi^2=0,0002$; p>0,05
АСТ, баллы	21,0±1,0	18,0±1,0	p=0,423

Как и следовало ожидать, у больных 1 группы регистрировались более высокие значения параметров бронхиальной проходимости (табл. 2), но проверка ОФВ₁ на обратимость обструкции не выявила значимых межгрупповых различий: ΔОФВ_{1p} составил 5,0 (-1,0; 10,0) и 7,5 (3,5; 12,0)%, соответственно (p=0,656). В обеих группах отмечалась высокая вариабельность данного параметра.

Таблица 2

Данные базовой спирометрии

Переменная	1 группа (M±m)	2 группа (M±m)	Значимость различий (p)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	79,9±2,62	76,3±1,32	p=0,203
ОФВ ₁ , % долж.	103,7±4,09	90,4±2,01	p=0,003
МОС ₅₀ , % долж.	89,9±8,03	69,5±3,19	p=0,006
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	85,2±7,75	67,4±3,36	p=0,019

Содержание IL-4 и IL-13 в сыворотке крови больных 1 группы было более высоким, чем во 2 группе (табл. 3), значимых межгрупповых различий в содержании IL-17A не выявлено. У больных 1 группы прослеживалась тесная связь между IL-4 и IL-13 (Rs=0,69; p=0,018), ответственными за воспаление Т-хелперов 2-го типа (Th2). Преобладание содержания в периферической крови больных БА интермиттирующей формы IL-4 и IL-13 – регуляторных Th2 цитокинов, инициирующих аллергическое воспаление дыхательных путей, свидетельствовало об атопическом характере болезни, а также о большей вероятности возникновения обострений, вызванных контактом с аллергеном.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови

Статистическое значение	1 группа			2 группа		
	IL-4	IL-13	IL-17A	IL-4	IL-13	IL-17A
Min	2,90	1,72	0,04	0,08	0,38	0,02
Q1	3,76	4,90	0,14	1,16	2,12	0,06
Me	9,04	8,90	0,20	3,46	3,92	0,16
Q3	15,80	14,28	0,88	10,82	8,00	0,33
Max	86,80	29,08	1,18	47,10	30,06	5,08
Значимость различий между группами (p)				p=0,029	p=0,030	p=0,734

В отличие от пациентов 1 группы, у больных 2 группы мы наблюдали прямую зависимость между концентрацией ИЛ-13 в сыворотке крови и основными скоростными параметрами бронхиальной проходимости, регистрируемыми при спирометрическом исследовании: ОФВ₁ (Rs=0,47; p=0,002), МОС₅₀ (Rs=0,37; p=0,019) и СОС₂₅₋₇₅ (Rs=0,36; p=0,023). Корреляция показала, что более низкому уровню ИЛ-13 в сыворотке крови соответствовало более низкое исходное значение ОФВ₁. Полученное в результате нелинейного регрессионного анализа уравнение имеет вид:

$$ОФВ_1 = 81 + 0,07 \times ИЛ-13, \text{ значимость регрессии } 99,75\%.$$

Построена диаграмма рассеивания данных, линия тренда после аппроксимации и экспоненциального приближения представлена степенной регрессией (рис. 2).

Как известно, ИЛ-13 у больных БА напрямую повышает чувствительность к сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, стимулирует выработку эпителиальными клетками секретиромых муцинов и индуцирует фиброз [3], вовлекая другие биологически активные молекулы в формирование иммунного ответа. Далее, учитывая данные сведения, а также полученный объем информации по цитокинам, применив регрессионный анализ, нами выведено регрессионное уравнение между ИЛ-13 и ИЛ-17А, свидетельствующее о сложном нелинейном взаимоотношении этих параметров:

$$ИЛ-13 = 4,5 + 5,3 \times \arctg ИЛ-17А, \text{ значимость регрессии } 97,28\%.$$

Это подтверждало сопричастность цитокинов Th17 типа в иммунном ответе, частично связанном триггерной ролью инфекционного процесса в механизм развития бронхиальной обструкции и бронхоспазма.

Заключение. Представленные подходы к статистическому анализу результатов исследования интерлейкинов 4, -13 и -17А позволили определить данные молекулы в качестве маркеров Th2 и Th17 типов иммунного ответа у больных бронхиальной астмой интермиттирующего и легкого персистирующего течения.

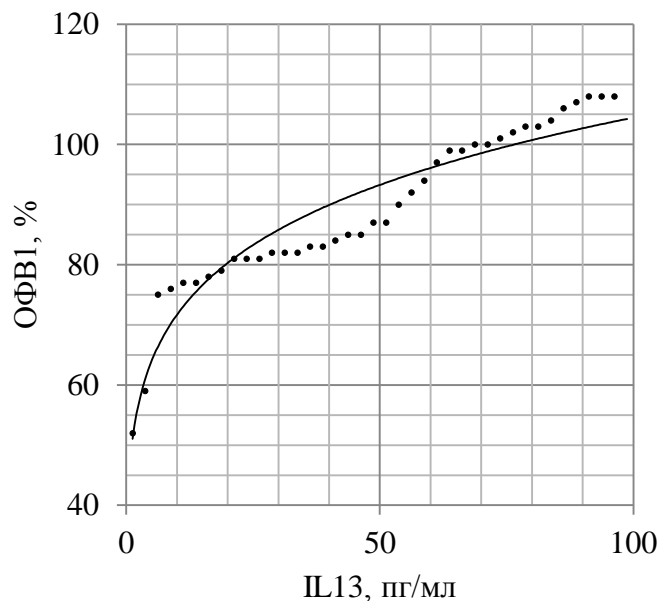


Рис. 2 – Зависимость между ОФВ₁ (% долж.) и ИЛ-13 (пг/мл) в сыворотке крови

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 99-106. doi: 10.36604/1998-5029-2020-77-99-106.
2. Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения // Астма и аллергия. 2019. №3. С. 3-7.
3. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // *Cells*. 2022. Vol. 11, N 17: 2764. doi: 10.3390/cells11172764.
4. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.

© 2024 г. А.Б. Пирогов, канд. мед. наук; А.Г. Приходько, д-р мед. наук;

Ю.М. Перельман, д-р мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ЦИТОКИНОВ ЛИНИИ Th17 – IL-17A И IL-17F НА МОДЕЛИ БОЛЬНЫХ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Представлены статистические подходы к изучению цитокинов линии Th17 IL-17A и IL-17F на модели больных среднетяжелой бронхиальной астмой, что позволяет обобщить накопленные наблюдения, а также сделать ряд выводов о форме и биологических закономерностях течения заболевания.

Ключевые слова: диагностика, бронхиальная астма, статистические методы исследования.

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman Yu.M.

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

STATISTICAL APPROACHES TO STUDYING Th17 CYTOKINES – IL-17A AND IL-17F IN A MODEL OF PATIENTS WITH MODERATE ASTHMA

Statistical approaches to studying Th17 cytokines IL-17A and IL-17F in a model of patients with moderate asthma are presented. This allows for generalizing accumulated observations and making conclusions about the nature and biological patterns of the disease course.

Key words: diagnostics, asthma, statistical research methods.

Гиперпродукции при бронхиальной астме (БА) интерлейкинов (IL) IL-17A и IL-17F принадлежит не только приоритетная роль в рекрутировании, накоплении и активации нейтрофилов, но и контроль над мобилизацией макрофагов, ферментативной активностью, секрецией слизи и реактивностью гладкой мускулатуры бронхов [1]. Если IL-17A рассмат-

ривается первичным эффекторным цитокином линии Th17, то с полиморфизмом гена IL-17F (H161R) связывают развитие хронического воспалительного процесса в легких и предрасположенность к ХОБЛ [2]. Поскольку повышенная экспрессия IL-17A и IL-17F в ответ на инфекционные и антигенные стимулы приводит к нарастанию тяжести БА, небезынтересно проследить баланс данных цитокинов в организме пациентов при утрате контроля над симптомами астмы.

Цель работы. Определить статистические подходы к изучению цитокинов линии Th17 IL-17A и IL-17F на модели больных среднетяжелой БА.

Материал и методы

Объектом исследования служили больные БА средней степени тяжести, обоего пола, в возрасте $54,4 \pm 2,1$ лет. Критерии включения – возраст старше 18 лет, документально подтвержденный клинический диагноз БА, средняя степень тяжести, Asthma Control Test (ACT) < 24 баллов, базисная терапия комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)/длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА). Последовательность накопления данных для анализа представлена на рис. 1.

Первый этап работы включал объективизацию симптомов БА с их количественной оценкой в баллах по вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002). Второй этап предусматривал забор периферической крови для биохимических исследований, проведение спирометрического исследования на аппарате Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) с регистрацией параметров кривой поток-объем форсированного выдоха (ЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₅₀, СОС₂₅₋₇₅) по стандартной методике и проведением бронходилатационной пробы с β_2 -агонистом короткого действия (сальбутамол, 400 мкг), общей плетизмографии (PowerCube BODY+; Гансхорн, Германия) с определением бронхиального сопротивления во время выдоха (Raw ex), общей емкости легких (TLC), остаточного объема легких (RV).

В сыворотке периферической крови методом мультиплексного анализа измеряли концентрацию IL-17A и IL-17F (пг/мл), используя набор LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США).



Рис. 1 – Дизайн исследования

На третьем этапе проводили статистический анализ с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [3]. При условии нормальности рядов и гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Фишера применяли непарный критерий t Стьюдента, при распределении данных, не имеющих нормального распределения – критерий Манна-Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианой и квартилями ($Me[Q1; Q3]$). Связь между независимыми (случайными) величинами определялась путем проведения корреляционного анализа по Спирмену (R_s). Для всех величин критический уровень значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Распределение больных в группы проводилось после подсчета индивидуальных сумм баллов АСТ: 1 группу наблюдения составили 21 пациент с частично контролируемым течением, 2 группу – 20 пациентов с неконтролируемым течением болезни ($21,4 \pm 0,6$ и $14,4 \pm 0,9$ баллов, соответственно, $p=0,004$).

По результатам базовой спирометрии (рис. 2) и общей плетизмографии характер вентиляционных нарушений отражал генерализованный тип бронхиальной обструкции: $ОФВ_1/ЖЕЛ$ в группах составил $68,1 \pm 2,1$ и $67,8 \pm 1,9\%$, соответственно ($p=0,930$), Raw_{ex} $127[93; 152]$ и $113[81; 220]\%$ долж., соответственно ($p=0,837$), RV $116[108; 138]$ и $123[90; 134]\%$ долж., соответственно ($p=0,978$). Обратимый компонент обструкции, определяемый по изменению $ОФВ_1$ в тесте с β_2 -агонистом короткого действия, присутствовал в обеих группах, но не имел значимых различий $14,6 \pm 3,1$ и $12,8 \pm 3,9\%$, соответственно ($p > 0,05$).

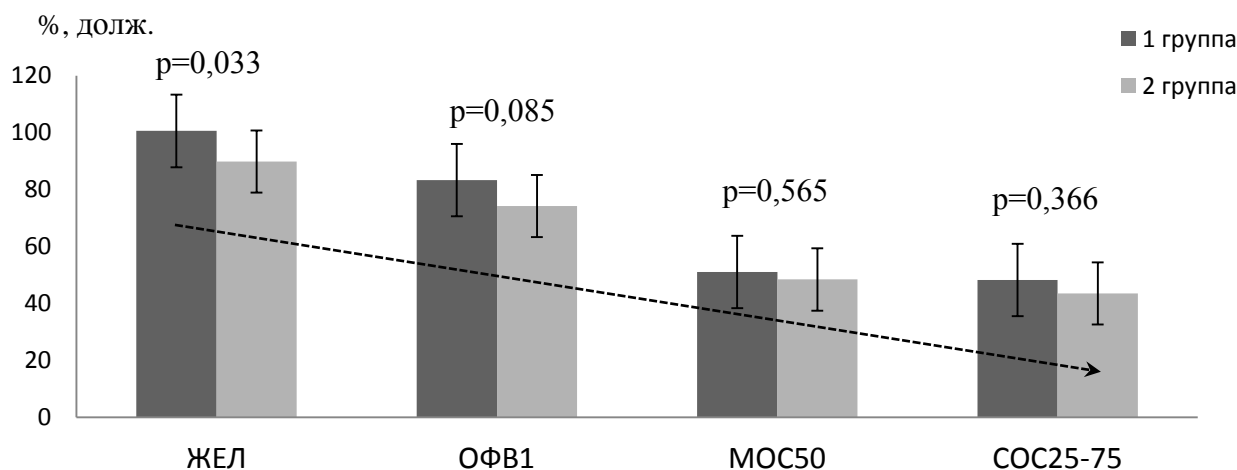


Рис. 2 – Функция внешнего дыхания по данным спирометрии

Анализ результатов исследуемых цитокинов на гомогенность выборки показал ее неоднородность по изучаемым параметрам. Показатели асимметрии, эксцесса, критерии Колмогорова-Смирнова и Пирсона отрицали нормальность ряда, по совокупности используемых критериев выборки по $IL-17A$, $IL-17F$ имели негауссовый тип распределения. Медианные значения и межквартильный размах по $IL-17A$ в сыворотке крови составили $0,18[0,06$ и $0,62]$ с разбросом минимальных/максимальных значений $0,01/3,54$ пг/мл; по концентрации $IL-17F$ – $1,12[0,32; 4,80]$ с разбросом минимальных/максимальных значений $0,04/161,8$ пг/мл.

Диаграммы рассеивания индивидуальных значений для каждой группы представлены на рис. 3-4. При графическом представлении данных и их аппроксимации форма линия тренда оказалась для всех моделей наиболее близка логарифмической. Межгрупповые медианные значения IL-17A не имели значимых различий, составляя 0,16[0,06; 0,46] и 0,18[0,05; 0,63] пг/мл в 1 и 2 группе, соответственно ($p=0,997$). Различие медианной величины по IL-17F было более значимым – 0,4[0,26; 4,42] и 1,64[0,92; 5,18] пг/мл, соответственно ($p=0,048$).

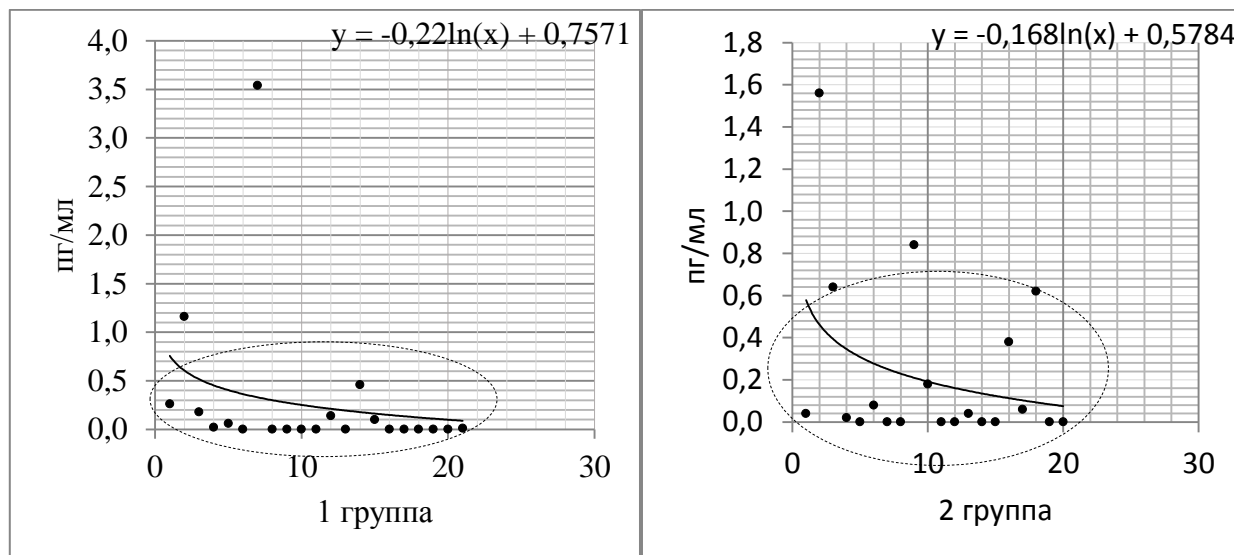


Рис. 3 – Диаграмма рассеивания индивидуальных значений IL-17A

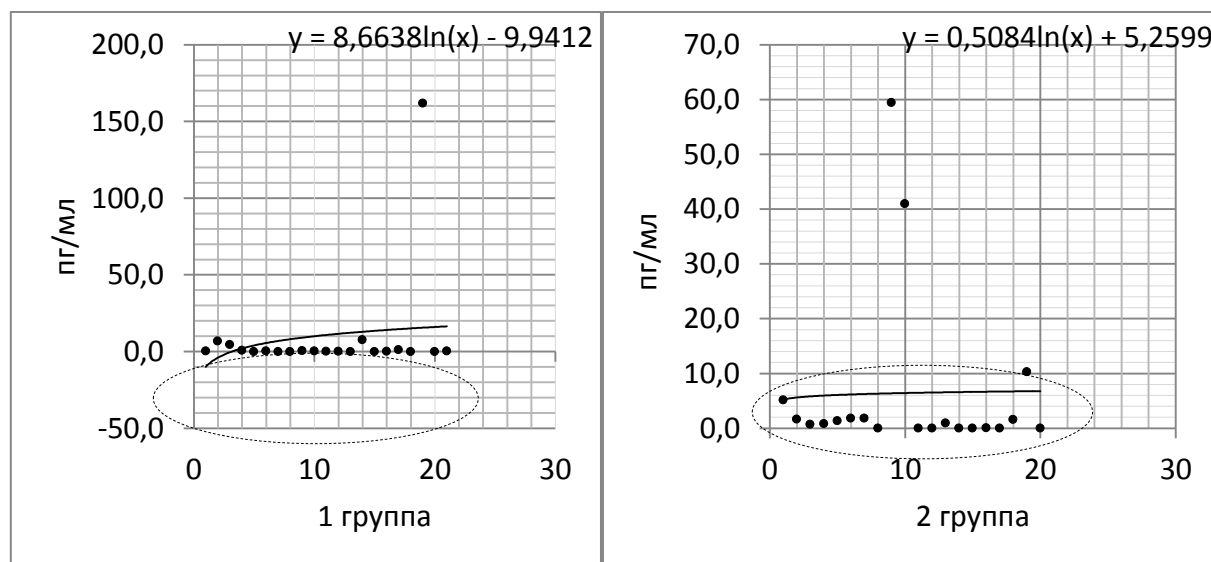


Рис. 4 – Диаграмма рассеивания индивидуальных значений IL-17F

При исследовании зависимости между двумя случайными величинами путем применения ранговой корреляции по Спирмену получена тесная связь между наиболее чувствительным параметром бронхиальной проходимости Raw ex и IL-17A ($R_s=0,50$; $p=0,031$), тогда как IL-17F зависел от TLC, отражающей воздухонаполненность легких ($R_s=-0,52$;

$p=0,008$) и ЖЕЛ ($R_s=-0,56$; $p=0,003$). Наблюдаемые взаимосвязи прослеживались не только на общей группе больных, но и у лиц 2 группы, с неконтролируемым течением болезни ($R_s=0,81$; $p=0,003$, $R_s=-0,72$; $p=0,006$ и $R_s=-0,63$; $p=0,022$), соответственно.

Анализ профиля Th17 цитокинов у больных БА средней степени тяжести показал, что утрата контроля над болезнью сопряжена с увеличением содержания в организме пациентов IL-17F. Утяжеление течения астмы, обусловленное влиянием IL-17F, могло быть связано с ролью данного цитокина в индукции поддержания и усугубления хронического течения воспаления бронхов, в большей степени, его нейтрофильно-макрофагального компонента, ассоциированного с развитием Th17 и/или Th1/Th17 иммунного ответа, увеличением уровня провоспалительных цитокинов, стимулирующих обструкцию с ремоделированием дыхательных путей.

Таким образом, представленные статистические подходы позволяют выполнить системный анализ роли изученных цитокинов в формировании Th17 и/или Th1/Th17 иммунного ответа во взаимосвязи с нарушениями функции легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lindén A., Dahlén B.* Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44. P. 1339–1331.
2. *Hizawa N., Kawaguchi M., Huang S.-K., Nishimura M.* Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease // *Clin. Exp. Allergy.* 2006. Vol. 36. №9. P. 1109–1114.
3. *Ульянычев Н.В.* Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.

©2024. П.Е. Бородин¹, Е.А. Бородин¹, д-р мед. наук; Ю.М. Перельман², д-р мед. наук

¹ Амурская Государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск

² Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ COVID-19 В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В крови неврологических больных, как SARS-Cov2 негативных, так и с COVID-19, достоверно увеличено содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10 по отношению к здоровым людям. Наиболее информативны изменения в содержании ИЛ-6, которое достоверно выше у больных с COVID-19, как по отношению к здоровым людям, так и к SARS-Cov2 негативным больным и в наибольшей степени выражено в группе больных с инсультами.

Ключевые слова: неврологические больные, COVID-19, воспаление, интерлейкины.

Borodin P.E., Borodin E.A., Perelman Yu.M.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

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

CONTENT OF PROINFLAMMATORY INTERLEUKINS IN THE BLOOD DURING COVID-19 IN VARIOUS GROUPS OF NEUROLOGICAL PATIENTS

In the blood of neurological patients, both SARS-CoV-2 negative and those with COVID-19, there is a significant increase in the levels of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, IL-18, and the anti-inflammatory cytokine IL-10 compared to healthy individuals. The most informative changes were observed in IL-6 levels, which were significantly higher in patients with COVID-19 compared to both healthy individuals and SARS-CoV-2 negative patients, and were most pronounced in the group of patients with strokes.

Key words: neurological patients, COVID-19, inflammation, interleukins.

Воспалительная реакция представляет важный патогенетический механизм в развитии COVID-19 [1], нередко сопровождающегося развитием неврологических осложнений [2]. Ранее нами было установлено увеличение содержания провоспалительного интерлейкина 6 (ИЛ-6) и снижение содержания противовоспалительного интерлейкина 10 (ИЛ-10) в крови неврологических больных с COVID-19 по отношению к SARS-Cov2 негативным больным [3].

Цель исследования. Выяснить интенсивность воспалительной реакции у неврологических больных на фоне COVID-19 в зависимости от характера заболевания.

Материалы и методы исследования. В исследовании принял участие 101 неврологический больной. У 45 больных был выявлен COVID-19, 56 были SARS-Cov2 негативными. Контрольная группа включала 54 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Неврологические больные дополнительно были разбиты на три группы: больные с инсультами (27 ишемических и 3 геморрагических), 37 больных с заболеваниями ЦНС (энцефалопатии, параплегии, хроническая головная боль), 33 больных с заболеваниями периферической нервной системы (радикулопатии, полинейропатии, люмбоишиалгии). Содержание в плазме крови интерлейкинов определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и обсуждение. Результаты определения ИЛ в плазме крови в обследованных группах приведены в таблице 1.

У неврологических больных вне зависимости от присоединения COVID-19 содержание в крови всех определяемых интерлейкинов выше, чем у здоровых людей. Сильнее всего выражено возрастание содержания провоспалительного ИЛ-6, которое увеличено по отношению к здоровым людям в 6 раз в группе SARS-Cov2 негативных больных и 11 раз в группе больных с COVID-19. За исключением содержания ИЛ-6, которое у больных с COVID-19 в 2 раза выше в сравнении с SARS-Cov2 негативными больными, содержание в крови других интерлейкинов не различается между неврологическими больными с присоединившимся COVID-19 и SARS-Cov2 негативными.

Таблица 1.

Содержание ИЛ при Covid-19 в различных группах неврологических больных

Группы	№ п/п	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ИЛ-18 (пг/мл)
Здоровые люди (n=54)	1	2,35±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	156±16
SARS-Cov2 негативные (контроль) (n=56)	2	13,8±3,14 P _{2,1} <0,001	20,7±4,91 P _{2,1} 0,001	8,11±1,06 P _{2,1} =0.003	3212± P _{2,1} 0,001
COVID-19 (n=45)	3	27,0±6,39 P _{3,1} 0,001 P _{3,2} =0,007	18,9±2,72 P _{3,1} 0,001 P _{3,2} =0,748	6,38±0,80 P _{3,1} =0,004 P _{3,2} =0.211	302±28 P _{3,1} 0,001 P _{3,2} =0.802
Контроль Инсульты (n=14)	4	19,1±4,44	20,6±3,08	8,76±2,72	367±59
COVID-19 Инсульты (n=16)	5	53,4±14,4 P _{4,5} =0,035	17,8±1,87 P _{4,5} =0,448	6,91±1,27 P _{4,5} =0,544	378±60 P _{4,5} =0,803
Контроль Заболевания ЦНС (n=21)	6	3,57±0,66 P _{4,6} =0,004	12,7±6,79 P _{4,6} =0,303	5,37±0,90 P _{4,6} =0,253	247±34 P _{4,6} =0,090
COVID-19 Заболевания ЦНС (n=16)	7	15,8±5,86 P _{6,7} =0,049 P _{5,7} =0,025	18,8±5,19 P _{6,7} =0,462 P _{5,7} =0,860	5,13±0,87 P _{6,7} =0,677 P _{5,7} =0,257	255±24 P _{6,7} =0,836 P _{5,7} =0,070
Контроль Заболевания периферической нервной системы (n=23)	8	5,27±1,15 P _{4,8} =0,009 P _{6,8} =0,209	26,9±10,8 P _{4,8} =0,579 P _{6,8} =	9,61±1,89 P _{4,8} =0,706 P _{6,8} =0,125	322±66 P _{4,8} =0,619 P _{6,8} =0,318
COVID-19 Заболевания периферической нервной системы (n=10)	9	8,25±2,48 P _{8,9} =0,237 P _{5,9} =0,007 P _{7,9} =0,247	19,8±2,45 P _{8,9} =0,524 P _{5,9} =0,730 P _{7,9} =0,890	8,20±2,48 P _{8,9} =0,938 P _{5,9} =0,641 P _{7,9} =0,253	263±47 P _{8,9} =0,477 P _{5,9} =0,146 P _{7,9} =0.872

Из всех определяемых интерлейкинов достоверные изменения между выделенными подгруппами неврологических больных характерны только для ИЛ-6, которое выше у больных с COVID-19 по отношению к SARS-Cov2 негативным больным. У больных с инсультами оно увеличено в 1,8 раза, у больных с заболеваниями ЦНС в 4,4 раза, а у больных с заболеваниями периферической нервной системы в 1,6 раза.

Также выявлены достоверные изменения в содержании ИЛ-6 между подгруппами неврологических больных, как SARS-Cov2 негативных, так и с COVID-19. Самое высокое содержание этого интерлейкина установлено в группе больных с инсультами, и оно достоверно в 3-6 раз выше, чем в группах с заболеваниями ЦНС и периферической нервной системы. Различий между двумя последними группами не установлено.

Среди обследованных больных были трое с геморрагическими инсультами, у которых содержание ИЛ-6 было в 2 раза выше, чем его среднее содержание у больных с ишемическими инсультами.

Выводы. В крови неврологических больных, как SARS-Cov2 негативных, так и с COVID-19, достоверно увеличено содержание провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10 по отношению к здоровым людям. Наиболее информативны изменения в содержании ИЛ-6, которое достоверно выше у больных с COVID-19, как по

отношению к здоровым людям, так и к SARS-Cov2 негативным больным и в наибольшей степени выражено в группе больных с инсультами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кукес 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. *Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG.* Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // Can J Neurol Sci. 2021. Jan;48(1):66-76.
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.

©2024. **П.Е. Бородин**¹; **Е.А. Бородин**¹, д-р мед. наук; **Ю.М. Перельман**², д-р мед. наук

¹ *Амурская Государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск*

² *Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск*

СОДЕРЖАНИЕ ОКИСЛЕННЫХ ФОРМ ЛИПИДОВ ПРИ COVID-19 В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Установлены различия в содержании в крови окисленных липидов между подгруппами больных с инсультами, заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы при COVID-19. У больных с заболеваниями ЦНС присоединение COVID-19 приводит к дополнительному увеличению содержания диеновых конъюгатов и витамина Е. У больных с инсультами содержание в крови гидроперекисей липидов выше, чем у больных с заболеваниями ЦНС и периферической нервной системы.

Ключевые слова: неврологические больные, COVID-19, окислительный стресс.

Borodin P.E., Borodin E.A., Perelman Yu.M.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

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

CONTENT OF OXIDIZED FORMS OF LIPIDS DURING COVID-19 IN VARIOUS GROUPS OF NEUROLOGICAL PATIENTS

Differences in the content of oxidized lipids in the blood were established between subgroups of patients with strokes, central nervous system (CNS) diseases, and peripheral nervous system diseases during COVID-19. In patients with CNS diseases,

the addition of COVID-19 leads to a further increase in the levels of diene conjugates and vitamin E. In patients with strokes, the blood content of lipid hydroperoxides is higher than in patients with CNS and peripheral nervous system diseases.

Key words: neurological patients, COVID-19, oxidative stress.

Окислительный стресс представляет важных патогенетический механизм в развитии COVID-19 [1], нередко сопровождающийся развитием неврологических осложнений [2]. Ранее нами было установлено повышенное содержание окислительно модифицированных липидов в крови неврологических больных по отношению к здоровым людям, но присоединение COVID-19 практически не оказало влияния [3].

Цель исследования. Выяснить интенсивность окислительного стресса у неврологических больных на фоне COVID-19 в зависимости от характера заболевания.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 111 больных с неврологической патологией. У 47 из них был выявлен COVID-19, 64 были SARS-Cov2 негативными. Контрольная группа включала 26 человек без клинических признаков острых и хронических заболеваний. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Неврологические больные дополнительно были разбиты на три подгруппы: больные с инсультами (27 ишемических и 3 геморрагических), 43 больных с заболеваниями центральной нервной системы (энцефалопатии, параплегии, хроническая головная боль), 38 больных с заболеваниями периферической нервной системы (радикулопатии, полинейропатии, люмбоишиалгии). В плазме крови определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов: диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233 нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278 нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным E233нм/E204нм и 278нм/E204нм [4]. Кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe²⁺ [5].

Результаты исследования и обсуждение

Результаты определения содержания продуктов окисления липидов в плазме крови в обследованных группах представлены в таблице 1.

В крови всех обследованных неврологических больных вне зависимости от наличия у них COVID-19 содержание диеновых конъюгатов и конъюгированных триенов и кетодиенов выше в 1,3-1,5, гидроперекисей липидов выше в 3 раза, а содержание витамина E в 1,7-1,8 раза ниже чем у здоровых людей и не различается между группой неврологических больных без COVID-19 и группой с присоединившимся COVID-19.

В то же время при сопоставлении полученных результатов по индивидуальным подгруппам между SARS-Cov2 негативными больными и больными с COVID-19 установлены некоторые различия. В подгруппах больных с инсультами единственное различие состояло в большем содержании неокисленных липидов у лиц с присоединившимся COVID-19. В подгруппах с заболеваниями центральной нервной системы содержание диеновых конъюгатов было выше 1,5 раза, а витамина E в – 1,9 раза у больных с COVID-19. В подгруппах с заболеваниями периферической нервной системы статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 1.

Содержание окисленных форм липидов при Covid-19 в различных группах
неврологических больных

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК нмоль/мл	ГЛ нмоль/мл	Витамин Е мкг/мл
Здоровые люди (n=26)	1	0,586± 0,046	0,030± 0,035	0,057± 0,0076	0,013± 0,002	0,0212± 0,0025	5,69±0,6 65	27,5±1,7 3	114±4,44
SARS-Cov2 негативные (контроль) (n=64)	2	0,695± 0,024 P _{2,1} = 0,243	0,044± 0,0055 P _{2,1} < 0,001	0,074± 0,0081 P _{2,1} < 0,001	0,0165± 0,0018 P _{2,1} < 0,001	0,028± 0,0030 P _{2,1} < 0,001	7,71± 1,02 P _{2,1} < 0,001	74,8± 10,4 P _{2,1} < 0,001	63,7±2,4 P _{2,1} < 0,001
COVID-19 (n=47)	3	0,547± 0,0026 P _{3,1} = 0,585 P _{3,2} = 0,262	0,052± 0,0067 P _{3,1} = 0,002 P _{3,2} = 0,281	0,090± 0,015 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,441	0,020± 0,0028 P _{3,1} = 0,006 P _{3,2} = 0,350	0,034± 0,0051 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,607	10,1±1,71 P _{3,1} = 0,002 P _{3,2} = 0,281	70,7±3,54 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,705	67,8±4,0 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,972
Контроль Инсульты (n=16)	4	0,626± 0,031	0,056± 0,0057	0,090± 0,015	0,020± 0,0028	0,034± 0,0051	10,12± 1,85	80,0± 9,37	49,5±6,9
COVID-19 Инсульты (n=14)	5	0,479± 0,027 P _{4,5} = 0,001	0,049± 0,0046 P _{4,5} = 0,545	0,108± 0,0125 P _{4,5} = 0,387	0,020± 0,0040 P _{4,5} = 0,890	0,044± 0,0078 P _{4,5} = 0,267	9,48± 0,893 P _{4,5} = 0,757	82,3± 4,98 P _{4,5} = 0,834	51,4±6,9 P _{4,5} = 0,843
Контроль За- болевания ЦНС (n=21)	6	0,620± 0,050 P _{4,6} = 0,920	0,030± 0,0055 P _{4,6} = 0,087	0,067± 0,0144 P _{4,6} = 0,266	0,0132± 0,0027 P _{4,6} = 0,062	0,028± 0,006 P _{4,6} = 0,495	5,71± 1,055 P _{4,6} = 0,045	54,2±4,07 P _{4,6} = 0,026	40,8±6,11 P _{4,6} = 0,354
COVID-19 Заболевания ЦНС (n=22)	7	0,531± 0,031 P _{6,7} = 0,140 P _{5,7} = 0,213	0,046± 0,0036 P _{6,7} = 0,019 P _{5,7} = 0,567	0,096± 0,010 P _{6,7} = 0,108 P _{5,7} = 0,462	0,0189± 0,0015 P _{6,7} = 0,076 P _{5,7} = 0,558	0,037± 0,0026 P _{6,7} = 0,198 P _{5,7} = 0,381	8,82± 0,694 P _{6,7} = 0,019 P _{5,7} = 0,569	59,9±7,07 P _{6,7} = 0,126 P _{5,7} = 0,003	79,6±5,21 P _{6,7} = <0,001 P _{5,7} = 0,005
Контроль Заболевания перифериче- ской нервной системы (n=27)	8	0,715± 0,038 P _{4,8} = 0,077 P _{6,8} = 0,200	0,046± 0,011 P _{4,8} = 0,490 P _{6,8} = 0,236	0,055± 0,0012 P _{4,8} = 0,072 P _{6,8} = 0,534	0,015± 0,0034 P _{4,8} = 0,287 P _{6,8} = 0,0690	0,021± 0,0042 P _{4,8} = 0,065 P _{6,8} = 0,334	8,0± 2,10 P _{4,8} = 0,454 P _{6,8} = 0,285	91,5± 22,7 P _{4,8} = 0,648 P _{6,8} = 0,202	46,3±5,7 P _{4,8} = 0,753 P _{6,8} = 0,519
COVID-19 Заболевания перифериче- ской нервной системы (n=27) (n=11)	9	0,670± 0,080 P _{8,9} = 0,624 P _{5,9} = 0,043 P _{7,9} = 0,130	0,071± 0,027 P _{8,9} = 0,362 P _{5,9} = 0,405 P _{7,9} = 0,337	0,100± 0,023 P _{8,9} = 0,105 P _{5,9} = 0,783 P _{7,9} = 0,862	0,024± 0,0078 P _{8,9} = 0,281 P _{5,9} = 0,651 P _{7,9} = 0,485	0,036± 0,0085 P _{8,9} = 0,124 P _{5,9} = 0,505 P _{7,9} = 0,961	13,6±4,69 P _{8,0} = 0,294 P _{5,9} = 0,883 P _{7,9} = 0,714	62,2±3,6 P _{8,9} = 0,543 P _{5,9} = 0,003 P _{7,9} = 0,316	61,4±6,5 P _{8,9} = 0,091 P _{5,9} = 0,303 P _{7,9} = <0,001

Мы сопоставили результаты в группах SARS-Cov2 негативных больных и больных с наличием этого вируса в зависимости от характера заболевания. В контрольной группе у

больных с инсультами содержание диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов было в 1,8 раза выше, чем у больных с заболеваниями ЦНС. Подгруппа больных с заболеваниями периферической нервной системы не отличалась по содержанию в крови окисленных форм липидов и витамина Е от подгрупп больных с инсультами и заболеваниями центральной нервной системы. В группах больных COVID-19 у больных с инсультами по отношению к больным с заболеваниями ЦНС и периферической нервной системы было в 1,4 увеличено содержание гидроперекисей липидов. Единственное различие между группами с заболеваниями ЦНС и периферической нервной системы состояло в большем содержании витамина Е в первой группе.

Выводы. Несмотря на то, что содержание в крови окисленных липидов, увеличенное у неврологических больных по отношению к здоровым людям, не различается между всеми обследованными SARS-Cov2 негативными больными и больными с COVID-19, при детальном анализе выявлены различия между подгруппами больных с инсультами, заболеваниями центральной нервной системы и периферической нервной системы. У больных с заболеваниями ЦНС присоединение COVID-19 приводит к дополнительному увеличению содержания диеновых конъюгатов и витамина Е. У больных с инсультами содержание в крови гидроперекисей липидов выше, чем у больных с заболеваниями ЦНС и периферической нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кукес 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. *Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG.* Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // Can J Neurol Sci. 2021 Jan;48(1):66-76.
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.
4. *Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M.* Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // Der Pharma Chemica. 2015, 7 (11), С.186-192.
5. *Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А.* Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших на протяжении жизни рацион, обогащенный соей // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №4. С. 73-77.

Т.И. Виткина, д-р биол. наук; **Т.П. Новгородцева**, д-р биол. наук;

Н.В. Бочарова, канд. биол. наук; **И.С. Коваленко**, аспирант

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ВКЛАДА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

С применением показателя интегральной сопряженности (D) исследована интенсивность взаимодействия жирных кислот (ЖК) плазмы с воспалительными медиаторами при бронхиальной астме (БА). Установлено, что нарушение метаболизма моно- и полиненасыщенных ЖК вносит дизрегуляцию в работу цитокинового звена иммунной системы, что способствует развитию и хронизации системной воспалительной реакции у больных БА.

Ключевые слова: оценка интегральной сопряженности, бронхиальная астма, цитокины, жирные кислоты

Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kovalenko I.S.

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok

SYSTEMIC ANALYSIS OF THE CONTRIBUTION OF FATTY ACIDS TO THE INFLAMMATORY PROCESS IN BRONCHIAL ASTHMA

The intensity of interaction of plasma fatty acids (FA) with inflammatory mediators in asthma was studied using the integral conjugacy index (D). It has been established that the violation of the metabolism of mono- and polyunsaturated fatty acids introduces dysregulation into the work of the cytokine link of the immune system, which contributes to the development and chronization of the systemic inflammatory response in patients with asthma.

Key words: assessment of integral conjugacy, asthma, cytokines, fatty acids.

Введение. Иммунный ответ при бронхиальной астме характеризуется запуском множества сигнальных путей, обеспечивающих поддержание и интенсификацию системной воспалительной реакции. Как показывают исследования последних лет, важная роль в регуляции как адаптивных, так и врожденных иммунных реакций принадлежит метаболизму липидов. Липидные медиаторы служат центральными контроллерами сигнальных процессов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [1-4]. Липидный метаболизм является ключевым регулятором иммунокомпетентных клеток, при этом селективные липидные метаболиты интегрируют сигналы окружающей среды и взаимодействие с внутриклеточными сигнальными процессами. Это обуславливает необходимость детализации вклада отдельных компонентов липидома для выделения наиболее весомых регуляторов системного воспаления. В связи с чем, целью исследования явился системный анализ вклада жирных кислот в формирование воспаления у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы. В исследование включено 97 человек с частично контролируемой бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести. БА диагностировали в соот-

ветствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2019), международной классификации болезней 10-го пересмотра. Возраст пациентов в среднем составлял 44 ± 16 лет. У всех пациентов было взято информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В плазме крови ИФА методом определяли содержание цитокинов (IL)-2, IL-10 (наборы Вектор-Бест, Россия), IL-4, IL-6, IL-17A, фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (IFN)- γ (наборы ООО «Цитокин», Россия). Методом газовой хроматомасс-спектрометрии на приборе GHMS-QP 2020 (Shimadzu, Япония) в плазме периферической крови определяли состав жирных кислот по уровням метиловых эфиров.

При расчете интегральных взаимодействий использовали программу «Statistica 10.0» с отбором парных корреляций r при $p < 0,05$. Для расчета показателя D использовали статистически значимые корреляционные связи r ($p < 0,05$), фактическая величина которых суммировалась и соотносилась к максимальной сумме корреляционных связей при $R=1,0$.

$$D = \frac{\sum_1^n r}{\sum_1^N R},$$

где: D – показатель интегральной сопряженности (в у.е.); n – количество корреляционных связей ($p < 0,05$); r - величина фактической корреляционной связи ($p < 0,05$); N – максимальное число предполагаемых корреляционных ячеек в матрице; R – максимальная величина корреляционной связи, равная 1,0.

Результаты и обсуждения. Проведен системный анализ вклада жирных кислот (ЖК) и их производных в формирование воспалительной реакции у больных БА. Определен показатель интегральной сопряженности (D), характеризующий интенсивность отклика цитокинового профиля на модификацию состава ЖК у больных БА. Как показал анализ результатов, БА характеризуется превалированием вектора взаимодействия исследуемых параметров, направленного на провоспалительный модуль. Интегральный индекс D демонстрирует наивысший корреляционный уровень связи с IL-17 (0,77), что говорит о неблагоприятном влиянии наблюдаемой модификации профиля жирных кислот.

Активация иммунного ответа Th-17 типа является основой к хронизации патологии и повышению устойчивости к терапевтическому воздействию. О важности роли ЖК в регуляции иммунного ответа свидетельствует и величина индекса D для IL-10 (0,69). Изменение синтеза этого цитокина формирует баланс про- и противовоспалительных факторов, и его снижение может привести к реполяризации Т-хелперного типа клеточной реакции. Высокое значение индекса для INF- γ (D=0,69) демонстрирует тот факт, что при астме легкого течения Th1 тип иммунного ответа также поддерживается ЖК.

Важный медиатор иммунной реакции IL-4, усиление синтеза которого при БА является неблагоприятным прогностическим признаком, также активно взаимодействует с составом жирных кислот (D=0,69). Несколько меньшим уровнем D (0,62) характеризуется важнейший провоспалительный цитокин IL-6. Он создает предпосылки для активации синтеза воспалительных цитокинов, реполяризации Т-хелперного иммунного ответа, гиперстимуляции врожденного и адаптивного звеньев иммунитета. Из исследуемых цитокинов в меньшей степени зафиксирован ответ для цитокина адаптивного иммунного ответа – IL-2 (D=0,08).

Интегральная оценка взаимодействия ЖК профиля и медиаторов иммунной системы показала, что наибольший отклик был характерен для индексов, отражающих нарушение состава ЖК. Максимальный уровень D (0,86) был зафиксирован для суммарного показателя ПНЖК семейства n-6 (Sum20-22n-6), обуславливающего патогенный эффект увеличения доли n-6 ПНЖК при БА. Анализ интегрального воздействия для ЖК индексов, характеризующих соотношение про- и противовоспалительных процессов, демонстрирует превалирование вклада в формирование цитокинового профиля представителей семейства n-6. В сравнительном аспекте видно, что D для Sum20-22 n-3 и Sum n-3 составляет 0,14, в то время как для Sum n-6 достигает 0,71. Индекс, характеризующий баланс ПНЖК семейств n-6 и n-3 (Sum20-22n-6/Sum20-22n-3) достаточно высок (D=0,72). Интенсивность воспалительного ответа поддерживает и высокий показатель насыщенных (D=0,62) и мононенасыщенных ЖК (D=0,67).

Один из самых значительных интегральных откликов получен для показателя 18:1n-9/18:0 (D=0,84). Данный индекс отражает метаболические превращения насыщенной стеариновой кислоты в мононенасыщенную олеиновую кислоту, что характеризует интенсивность образования ЖК с противовоспалительными свойствами [3, 5]. Как показывает анализ результатов, у лиц с БА обсуждаемый индекс снижается относительно контрольной группы.

Методы регуляции иммунного ответа зависят как от характеристик ЖК, так и от концентрации и их соотношения [6, 7]. Значимым фактором, формирующим иммунорегуляторные свойства жирных кислот, является их степень насыщения, которая влияет как на биоэнергетику, так и на клеточную сигнализацию [8, 9]. Жирные кислоты n-3 семейства не только участвуют в образовании специализированных проразрешающих медиаторов [10], но и подавляют экспрессию провоспалительных факторов и предотвращают гипериммунный ответ, что является решающим фактором в регуляции воспаления [11-13]. Состав жирных кислот оказывает влияние на иммунную систему через формирование свойств текучести клеточных мембран, что в свою очередь определяет активность рецепторного аппарата и дальнейшие внутриклеточные сигнальные пути [14, 15]. ЖК могут напрямую регулировать как синтез, так и активность антиоксидантных ферментов. Все это определяет важность оценки взаимодействий иммунной системы и жирных кислот в хроническом воспалительном процессе при БА.

Заключение. На основании системного анализа установлен вклад жирных кислот в формирование воспаления при легкой БА. Наибольший отклик иммунной системы выявлен на интенсивность формирования n-6 ЖК с провоспалительными свойствами и на активность образования олеиновой кислоты. Взаимосвязь соотношений ЖК с иммунными медиаторами в наибольшей степени обнаружена для IL-17A, IL-10, IL-4, IL-6. Таким образом, показано, что нарушение метаболизма моно- и полиненасыщенных жирных кислот вносит дизрегуляцию в работу цитокинового звена иммунной системы, что способствует развитию и хронизации системной воспалительной реакции у больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Association of activity of eicosanoid synthesis and cytokine expression in asthma complicated with obesity / Yu.K.Denisenko, T.P.Novgorodtseva, M.V.Antonyuk et al. // American

Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020. T. 201, № S. C. A1329.

2. Arachidonic and oleic acid exert distinct effects on the DNA methylome / *G.A. Silva-Martinez, D. Rodriguez-Rios et al* // *Epigenetics*. 2016. Vol. 11. P. 321-334.
3. Docosahexaenoic acid and oleic acid induce altered DNA methylation of individual CpG loci in Jurkat T cells / *J.E.Perez-Mojica, K.A.Lillycrop, C.Cooper et al.* // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2020.158:102128. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102128.
4. *Zhang, L., Lu Q., Chang C.* Epigenetics in health and disease // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2020. Vol. 1253. P. 3-55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1.
5. Update on Anti-Inflammatory Molecular Mechanisms Induced by Oleic Acid / *C. Santa-María, S. López-Enríquez, S. Montserrat-de la Paz, I. Geniz, M.E. et al.* // *Nutrients*. 2023. Vol. 1, N 1. doi: 10.3390/nu15010224.
6. *Ganss R.* Maternal metabolism and vascular adaptation in pregnancy: the PPAR // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 28. P. 73-84.
7. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression / *Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva, T.I. Vitkina et al.* // *ROMJ*. 2022. Vol. 11, Issue 4. eISSN: 2304-3415. doi:10.15275/rusomj.2022.0401.
8. *Pontis S., Ribeiro A., Sasso O., Piomelli D.* Macrophage-derived lipid agonists of PPAR-alpha as intrinsic controllers of inflammation // *Crit. Rev. Biochem. Mol Biol*. 2016. Vol. 51. P. 7-14.
9. Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets / *S. Ma, Y. Ming, J. Wu, et al.* // *Cell Mol Immunol*. 2024. Vol. 21. P. 419-435. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01148-8>
10. *Hidalgo M.A., Carretta M.D., Burgos R.A.* Long chain fatty acids as modulators of immune cells function: contribution of FFA1 and FFA4 receptors // *Front. Physiol*. 2022. Vol. 12, N 668330. doi: 10.3389/fphys.2021.668330
11. Fatty acid epoxides in the regulation of the inflammation / *O.Y. Kytikova, Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva et al.* // *Biomed Chem*. 2022. Vol 3; N 68. P.177-189. doi:10.18097/PBMC20226803177.
12. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma / *O.Yu. Kytikova, Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva, et al.* // *ROMJ*. 2023. T. 12, №2. C. 201.
13. Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival / *H.G. Rodrigues, F. Takeo Sato, R. Curi, M.A. Vinolo* // *Eur. J. Pharmacol*. 2016. Vol. 785. P. 50-58. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.098.
14. Значение жирных кислот в развитии митохондриальной дисфункции при бронхиальной астме / *Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева, Т.И. Виткина Т.И. и др.* // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 10-2. С. 205-209.
15. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology / *T.P.Novgorodtseva, T.A.Gvozdenko, T.I.Vitkina et al.* // *ROMJ*. 2019. T. 8, № 1. C. 106.

Е.А. Игнатьева, канд. мед. наук; **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук;

А.Г. Приходько, д-р мед. наук; **Л.Г. Нахамчен**, канд. мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

На основании оценки функционального состояния легких у больных саркоидозом органов дыхания с помощью двухэтапной компьютерной томографии и спирометрии разработан способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами данной категории больных.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, прогнозирование эффективности лечения, глюкокортикостероиды.

Ignatieva E.A., Perelman Yu.M., Prikhodko A.G., Nakhamchen L.G.

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

METHOD FOR PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF GLUCOCORTICOID TREATMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS

Based on the assessment of lung function in patients with pulmonary sarcoidosis using two-phase computed tomography and spirometry, a method for predicting the effectiveness of glucocorticoid therapy in this patient category has been developed.

Key words: pulmonary sarcoidosis, treatment effectiveness prediction, glucocorticoids.

Саркоидоз – гранулематозное заболевание, клиническая картина, течение и ответ на терапию которого очень вариабельны и непредсказуемы, что затрудняет обоснование выбора тактики лечения [1, 2, 3].

Около 50% больных саркоидозом органов дыхания (СОД) нуждаются в своевременном лечении. Терапия саркоидоза ориентирована на уменьшение клинических проявлений болезни и минимизацию структурных изменений, влекущих за собой нарушения функции пораженных органов и приводящих к снижению качества жизни больных [4]. Консенсус ATS/ERS/WASOG [5] предлагает назначение больным СОД с персистирующей легочной инфильтрацией и прогрессирующим снижением функции легких длительных курсов системных глюкокортикостероидов (ГКС). Однако, у части больных в годичной динамике наблюдается отсутствие эффекта от проводимой ГКС-терапии, ухудшение состояния с прогрессированием болезни.

Цель. Разработать способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами больных саркоидозом органов дыхания

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 47 больных СОД, получавших преднизолон или метипред в дозировках от 5 до 40 мг (35 женщин и 12 мужчин, средний возраст 48,3±3,5 лет). Диагноз установлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, Федеральными клиническими реко-

мендациями, критериями WASOG. В перечень критериев исключения вошли: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, активный туберкулез, рак легкого и прочие заболевания органов дыхания в активной фазе, беременность и кормление грудью.

Дизайн исследования включал в себя: клиничко-анамнестическое тестирование, в том числе с использованием Российского универсального опросника количественной оценки приверженности к лечению [6], оценку вентиляционной функции легких методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (niddMedi intechnik AG, Швейцария) с анализом параметров поток-объем форсированного выдоха, определение воздухонаполненности легких методом общей плетизмографии на бодиплетизмографе PowerCube Body+ (Ganshorn, Германия), двухэтапную компьютерную томографию органов грудной клетки на сканерах Canon Aquilion Lightning 160 и Activion 16 (Toshiba, Япония) на уровне максимального вдоха и выдоха с последующей трехмерной реконструкцией изображений.

Сканирование проводили от верхушки до основания легкого в положении пациента на спине без введения контрастного препарата. Толщина среза при исследовании составила 1 мм, шаг реконструкции – 1 мм. Полученные изображения анализировали с помощью программного обеспечения Vitrea Lung Density Analysis. Для количественной оценки использовался денситометрический диапазон от -850 HU и ниже (верхний диапазон плотности), соответствующий плотности воздуха. По трехмерным моделям, основанным на автоматической денситоволюметрии, оценивали следующие объемные параметры, измеряемые в мл: суммарная инспираторная воздухонаполненность обоих легких (ИБ2); суммарная экспираторная воздухонаполненность обоих легких (ЭВ2).

Для настоящей работы использовалась та часть опросника, которая позволяет оценить важность лекарственной терапии и готовность к лекарственной терапии каждого пациента (табл. 1). После заполнения опросника рассчитывали приверженность к лекарственной терапии (Cd, в %) по формуле:

$$Cd = [1 : [(30 : Md) \times (60 : Gd)]:2] \times 100, \tag{1}$$

где Md – важность лекарственной терапии, в баллах; Gd – готовность к лекарственной терапии, в баллах.

Таблица 1.

Оценка приверженности к лекарственной терапии

Вопросы	Варианты ответов и соответствующие им баллы					
2/1. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?	Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее, несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
	1	2	3	4	5	6
3/2. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?	Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее, несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
	1	2	3	4	5	6

Продолжение таблицы 1

4/3. Врач назначил вам несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?	Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
	1	2	3	4	5	6
6/4. Хроническая болезнь имеет свои проявления. Насколько важно для вас не ощущать эти проявления?	Совершенно не важно	Почти не важно	Скорее не важно, чем важно	Скорее важно, чем не важно	Достаточно важно	Очень важно
	1	2	3	4	5	6
14/5. Прием лекарств может вызывать неприятные ощущения. Насколько сложно для вас будет переносить такие ощущения?	Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
	1	2	3	4	5	6
16/6. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
17/7. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
18/8. Врач назначил несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
20/9. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут вызывать неприятные ощущения, в том числе и те, что вы у себя уже наблюдаете. Будете ли вы принимать такие лекарства?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
21/10. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальную жизнь. Будете ли вы после этого принимать такие лекарства?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6

Примечание. Результаты ответов на вопросы №1-5 характеризуют важность для пациента лекарственной терапии; то же на вопросы №6-10 – готовность пациента к лекарственной терапии.

Статистическую обработку проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики. Для оценки достоверности различий использовали парный и непарный критерии t (Стьюдента), непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-

Смирнова. Для сравнения количественных признаков при небольшом объеме выборки использовали критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. Для всех величин значение p менее 0,05 считалось значимым. С целью построения прогностических моделей определяли дискриминантную функцию с вероятностью различий не менее 95% и выводили дискриминантное уравнение [7].

Результаты исследования. У пациентов с СОД нарушения функции внешнего дыхания в большей степени связаны с гетерогенностью обструкции на уровне мелких бронхов, о чем свидетельствуют признаки гиперинфляции – так называемые «воздушные ловушки», определяемые при экспираторном КТ-сканировании. В группе, пациенты которой лечились ГКС, значения показателей воздухонаполненности, измеренные методом бодиплетизмографии, статистически значимо снизились на фоне лечения, при этом отмечено повышение показателя количественной КТ-экспираторной воздухонаполненности на фоне достоверного увеличения инспираторной воздухонаполненности, вероятно, связанного с регрессом паренхиматозных структурных изменений в процессе лечения ГКС.

Ретроспективно, по исходным параметрам, пациенты были разделены на две группы: с отрицательной рентгенологической динамикой спустя год наблюдения и лечения ($n=12$) и с положительной или стабильной визуальной динамикой данных КТ через год ($n=35$) и положительной динамикой воздухонаполненности легких (по данным общей плетизмографии). Объединение последних в одну группу было связано с тем, что у пациентов со стабильной рентгенологической динамикой регистрировалась положительная динамика по количественным показателям КТ-денситоволюметрии. Далее был проведен дискриминантный анализ всех исходных (полученных до лечения) количественных характеристик пациентов сравниваемых групп. Это позволило выявить параметры, наилучшим образом отличающие сравниваемые группы, такие как средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25-75 % жизненной емкости легких ($СОС_{25-75}$) и приверженность лекарственной терапии, в баллах (Cd). Сгенерировано дискриминантное уравнение:

$$D = +15,743 \times СОС_{25-75} \text{ (в л/с)} - 37,512 \times Cd \text{ (в баллах)}, \quad (2)$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением равным -7,47.

Данное уравнение позволило предложить способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами больных СОД.

Сущность способа заключается в определении у больных СОД дискриминантной функции, по отношению которой к граничному значению прогнозируют эффективность терапии ГКС.

Способ содержит следующие приемы:

1. Методом спирометрии определяют среднюю объемную скорость форсированного выдоха на уровне 25-75% жизненной емкости легких (в л/с).
2. Заполняют часть опросника КОП-25п, которая позволяет оценить важность лекарственной терапии (Md , в баллах) и готовность к лекарственной терапии (Gd , в баллах) каждого пациента (табл. 1).
3. Рассчитывают приверженность к лекарственной терапии (Cd , в %) по формуле: $Cd = [1 : [(30 : Md) \times (60 : Gd)]:2] \times 100$, где; Md – важность лекарственной терапии, в баллах; Gd – готовность к лекарственной терапии, в баллах.

4. При уровне $Cd \leq 50\%$, значению Cd присваивают 1 балл, при $Cd > 50\%$ – 2 балла.

5. Используя дискриминантное уравнение (2).

6. Сравнивают величину дискриминантной функции с ее граничным значением, равным $-7,47$. При величине D , равной граничному значению дискриминантной функции или больше, прогнозируют неэффективность лечения ГКС больного СОД, при D меньше граничного значения дискриминантной функции прогнозируют эффективность терапии ГКС.

Вероятность правильного прогноза составляет 91%.

Предлагаемый способ прогнозирования иллюстрируют следующие примеры.

Пример 1. Пациент С., 32 года. Клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия. Наблюдается у пульмонолога в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Из анамнеза: болен саркоидозом органов дыхания в течение 5 лет, диагноз верифицирован. На момент первичного наблюдения предъявлял жалобы на одышку при нагрузке (подъем на 4 этаж), периодическое нарушение сна, слабость и ночную потливость. Прием преднизолона закончен 5 месяцев назад. По данным спирометрии, $СОС_{25-75} = 2,36$ л/с.

При компьютерной томографии в обоих легких, преимущественно в верхних и средних отделах, выявлены мелкоочаговые уплотнения с перилимфатическим типом расположения, преимущественно перибронховаскулярным. Паратрахеальные лимфатические узлы справа увеличены до 12 мм по малому вектору.

На амбулаторном приеме пациентом совместно с врачом заполнен опросник КОП-25п. Согласно результатам опросника, важность лекарственной терапии (Md) составила 22 балла, готовность к лекарственной терапии (Gd) – 19 баллов. В результате подсчета по формуле, уровень приверженности к лекарственной терапии (Cd) составил 46,5%, что соответствует 1 баллу.

Далее было решено дискриминантное уравнение:

$$D = +15,743 \times СОС_{25-75} - 37,512 \times Cd.$$

Так как величина D , полученная при решении дискриминантного уравнения была больше граничного значения, у больного прогнозировалась неэффективность лечения ГКС.

Больному был назначен метипред 8 мг с коррекцией доз.

Эффективность терапии оценивалась через 10 месяцев по субъективным ощущениям, динамике показателей вентиляционной функции и результатам компьютерной томографии. При контрольном наблюдении через 10 месяцев пациент отмечал жалобы на усиление одышки при нагрузке (подъем на 4 этаж), слабость, боли в голеностопных, коленных суставах, появление гранул в области татуировок. При компьютерной томографии регистрировалась отрицательная рентгенологическая динамика: преимущественно в верхних и средних отделах обоих легких отмечалось визуальное увеличение количества мелкоочаговых уплотнений с перилимфатическим типом распределения, преимущественно перибронховаскулярным; зафиксировано увеличение в размерах паратрахеальных лимфатических узлов справа, парааортальных, бронхопульмональных с обеих сторон лимфатических узлов до 25 мм по малому вектору

Методом спирометрии при контрольном исследовании через 10 месяцев зарегистрировано снижение значений показателей в сравнении с первичными данными ($СОС_{25-75}=1,88$ л/с).

Неблагоприятный прогноз в отношении эффективности терапии ГКС подтвердился, у больного зафиксировано прогрессирование СОД.

Пример 2. Пациентка Т., 62 г. Клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия. Наблюдается у пульмонолога в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Из анамнеза: пациентка больна саркоидозом органов дыхания в течение 3 лет, диагноз верифицирован. На момент первичного наблюдения предъявляла жалобы на сухой кашель, боли в суставах.

По данным спирометрии, $СОС_{25-75}=2,13$ л/с. При компьютерной томографии зафиксировано: преимущественно в верхних и средних отделах обоих легких множественные очаговые уплотнения от 2 до 6 мм в диаметре, увеличение паратрахеальных лимфатических узлов справа, бонхопульмональных лимфатических узлов с обеих сторон до 20 мм по малому вектору.

На амбулаторном приеме пациенткой совместно с врачом заполнен опросник КОП-25п. Согласно результатам опросника, важность лекарственной терапии (Md) составила 24 баллов, готовность к лекарственной терапии (Gd) – 21 балл. В результате подсчета по формуле, уровень приверженности к лекарственной терапии (Cd) составил 58,8%, что соответствует 2 баллам.

Далее было решено дискриминантное уравнение:

$$D = +15,743 \times СОС_{25-75} - 37,512,381 \times Cd.$$

Так как величина D, полученная при его решении, была меньше граничного значения, у больной прогнозировалась эффективность лечения ГКС.

Пациентке назначен метипред 4 мг с коррекцией доз.

При контрольном наблюдении через 12 месяцев больная активно жалоб не предъявляла, при компьютерной томографии зафиксировано рассасывание большей части очаговых уплотнений, уменьшение размеров медиастинальных лимфатических узлов с 20 мм до 10 мм по малому вектору. Методом спирометрии при контрольном исследовании через 12 месяцев зарегистрировано увеличение значений показателей в сравнении с первичными данными ($СОС_{25-75}=2,91$ л/с). У пациентки констатирована положительная динамика течения СОД, благоприятный прогноз на эффективность терапии ГКС оправдался.

Предложенный способ апробирован в 47 клинических наблюдениях. Внедрение его в практическую деятельность позволит обоснованно назначать глюкокортикостероидные препараты пациентам с СОД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American thoracic society clinical practice guideline / Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. Vol. 201: e26–51. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
2. *Baughman R.P., Scholand M.B., Rahaghi F.F.* Clinical phenotyping: role in treatment

decisions in sarcoidosis // Eur. Respir. Rev. 2020. Vol. 29: 190145. DOI: 10.1183/16000617.0145-2019.

3. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis / *Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P., Mathioudakis A.G., Wuyts W.A., Wells A., et al.* // Eur. Respir. J. 2021. Vol. 58: 2004079. DOI: 10.1183/13993003.04079-2020.

4. *Gerke A.K.* Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach // Front. Immunol. 2020. Vol.19, №11: e545413. DOI: 10.3389/fimmu.2020.545413.

5. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders / *G.W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando et al.* // Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. 1999. Vol. 16, №2. P.149-173.

6. *Николаев Н.А., Скирденко Ю.П.* Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27, №1. С. 74–78.

7. *Ульянычев Н.В.* Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.

И.Н. Гориков, д-р мед. наук, **Л.Г. Нахамчен**, канд. мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ I СТЕПЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы у здоровых новорожденных (первая группа), у новорожденных с церебральной ишемией I степени, рожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии (вторая группа) и у новорожденных с церебральной ишемией I степени, рожденных от матерей с обострением во время беременности хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) во втором триместре гестации (третья группа). Показано, что у детей третьей группы в сравнении с младенцами второй группы чаще встречается брадикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, повышение нагрузки на правое предсердие и выраженные диффузные изменения в миокарде. Выявляется умеренная прямая связь между клиническими маркерами гипоксического состояния и частотой развития обменных нарушений в миокарде.

Ключевые слова: сердце, новорожденный, церебральная ишемия I степени, обострение хронического простого бронхита, беременность, цитомегаловирусная инфекция.

Gorikov I.N., Nakhamchen L.G.

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

CARDIOVASCULAR STATUS IN NEWBORNS WITH GRADE I CEREBRAL ISCHEMIA BORN TO MOTHERS WITH EXACERBATED CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS OF CYTOMEGALOVIRUS ETIOLOGY

The cardiovascular system was evaluated in healthy newborns (first group), newborns with grade I cerebral ischemia born to mothers with chronic simple bronchitis in remission (second group), and newborns with grade I cerebral ischemia born to mothers with exacerbation of chronic simple bronchitis associated with cytomegalovirus reactivation during the second trimester of pregnancy (third group). It was shown that newborns in the third group had a higher incidence of bradycardia, incomplete right bundle branch block, increased right atrial load, and marked diffuse myocardial changes compared to those in the second group. A moderate direct correlation between hypoxic clinical markers and the frequency of metabolic disturbances in the myocardium was identified.

Key words: heart, newborn, grade I cerebral ischemia, exacerbation of chronic simple bronchitis, pregnancy, cytomegalovirus infection.

У женщин в период беременности, осложненной хроническим простым бронхитом, часто развивается дисфункция плаценты, приводящая к внутриутробной гипоксии и эндотоксемии, негативно влияющих на функциональное состояние жизненно важных органов у их новорожденных [1, 2]. Длительное антенатальное воздействие неблагоприятных факторов в раннем неонатальном возрасте способствует увеличению нагрузки на сократительную и проводящую функции сердца [3, 4]. Это предопределяет актуальность исследования клиничко-функционального состояния кардиальной системы у новорожденных, матери которых перенесли обострение хронического простого бронхита, обусловленного реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) во втором триместре гестации.

Цель работы – оценить состояние сердечнососудистой системы при церебральной ишемии I степени у новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии.

Материалы и методы

Проводилось изучение клинических и функциональных признаков поражения сердечнососудистой системы у 96 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности и с беременностью, осложненной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и обострения, ассоциированного с реактивацией ЦМВ-инфекции во втором триместре гестации.

Первая группа была представлена 36 здоровыми новорожденными, матери которых не имели в период беременности острых респираторных заболеваний, а также обострения TORCH-инфекций, хронической среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии. Вторую группу составляли 34 новорожденных с церебральной ишемией I степени, развивавшихся на фоне хронического простого бронхита в стадии ремиссии и 26 новорожденных с церебральной ишемией I степени с внутриутробным развитием, осложненным обострением хронического простого бронхита, обусловленным реактивацией

ЦМВ-инфекции на 20-24 неделях гестации (третья группа).

В исследование не включали следующих пациентов:

- 1) недоношенные;
- 2) дети раннего неонатального возраста из двойни и рожденные от матерей с беременностью, развившейся после использования вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО);
- 3) новорожденные с внутриутробным развитием, осложненным вирусом иммунодефицита (ВИЧ), сифилисом, гепатитом А, В и С, заболеваниями, передающимися половым путем, а также среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией;
- 4) новорожденные с антенатальным онтогенезом, протекавшим на фоне рубца на матке, пороков её развития и истмико-цервикальной недостаточности у их матерей;
- 5) вес новорожденных 4000 граммов и более;
- 6) врожденные пороки развития;
- 7) гемолитическая болезнь по АВО- и резус-фактору, а также аутоиммунные заболевания у новорожденных;
- 8) отсутствие согласия матерей на проведение серологического и функционального исследования у их новорожденных.

Клинически выявлялись основные клиничко-функциональные маркеры дисфункции сердечнососудистой системы: 1) оценка состояния здоровья по шкале Апгар; 2) бледность кожных покровов; 3) цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, “мраморный рисунок” кожных покровов; 4) пастозность стоп; 5) размеры печени; 6) приглушенность сердечных тонов и систолический шум.

При электрокардиографическом исследовании новорожденных на 2-3 день жизни, которое проводилось с помощью электрокардиографа “Nihon Kohder Corporation – ECG-1150” (Япония), обращалось внимание на следующие показатели: 1) частоту сердечных сокращений; (нормо-, тахи-, брадикардия; 2) нарушение ритма сердца (синусовая аритмия, экстрасистолия); 3) нарушение функции проводимости (изменения атриовентрикулярной проводимости, блокада ножек и ветвей пучка Гиса); 4) повышение нагрузки на правый и левый желудочки; 5) нарушение трофики миокарда (нарушение обменных процессов, депрессия ST-сегмента; 6) электролитные нарушения в миокарде по типу гипокалиемии.

Изучение негативного воздействия хронического простого бронхита ЦМВ этиологии у беременных на функциональное состояние сердечнососудистой системы у их новорожденных осуществлялось посредством определения в периферической крови у женщин и их потомства ДНК-инфекта, антител IgM к ЦМВ и антител IgG к ЦМВ (ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск). Для исключения других возбудителей вирусно-бактериальных инфекций использовались реакция торможения геагглютинации и реакция связывания комплемента для выявления гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (тест-системы ООО “Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа”, г. Санкт-Петербург), а также иммуноферментный анализ, посредством которого выявлялись антитела IgG и IgM к герпесвирусной, хламидийной, микоплазменной и кандидозной инфекциям (ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск).

Обследование новорожденных проводилось с учетом рекомендаций кодекса этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправ-

ками 2013 г. и правил клинической практики в РФ, утвержденных приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

При статистической обработке материала использовали пакет программ Statistica 10.0 и критерия Пирсона (χ^2). Различия были достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В первой группе при молекулярно-генетическом и иммуноферментном анализе в пуповинной крови не выявлены маркеры внутриутробного инфицирования. Клинически, у 4 (11,1%) новорожденных обнаруживалась бледность кожных покровов, у 6 (16,7%) – цианоз носогубного треугольника, у 3 (8,3%) – акроцианоз, у 2 (5,6%) – одышка, у 3 (8,3%) – приглушенность тонов сердца, у 2 (5,6%) – систолический шум, у 1 (2,8%) – пастозность стоп и у 2 (5,6%) – увеличение печени. Эти маркеры отражали слабо выраженную нагрузку на неонатальную сердечнососудистую систему при переходе от плацентарного к легочному типу дыхания. При неосложненных условиях антенатального онтогенеза на 2-3 день жизни у 3 детей (8,3%) регистрировалась тахикардия, у 2 детей (5,6%) – брадикардия, у 1 ребенка (2,8%) – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, у 4 детей (11,1%) – умеренные обменные нарушения в миокарде, у 4 (11,1%) – повышение нагрузки на правый желудочек и у 1 (5,6%) – повышение нагрузки на правое предсердие. У обследованных детей не выявлялись дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, а также другие малые сердечные аномалии.

Во второй группе в пуповинной крови в 1 случае выделялась ДНК цитомегаловируса и в 2 случаях определялись антитела IgM к ЦМВ в пуповинной крови. У новорожденных второй группы по сравнению с первой группой не обнаруживались статистически значимые различия клинических и функциональных показателей сердечнососудистой системы.

В третьей группе маркеры антенатальной вирусной агрессии диагностировались у 3 новорожденных с церебральной ишемией I степени. У новорожденных третьей группы в сопоставлении с детьми первой группы обнаруживалась бледность кожи у 12 ($\chi^2 = 6,38$; $p_{1-3} < 0,05$), цианоз носогубного треугольника ($\chi^2 = 7,49$; $p_{1-3} < 0,05$), приглушенность тонов сердца ($\chi^2 = 5,32$; $p_{1-3} < 0,05$) и систолический шум ($\chi^2 = 8,59$; $p_{1-3} < 0,01$). На электрокардиограмме возрастала частота выявления брадикардии ($\chi^2 = 7,11$; $p_{1-3} < 0,01$) и неполной блокады правой ножки пучка Гиса ($\chi^2 = 9,3$; $p_{1-3} < 0,01$).

При клиническом осмотре у пациентов третьей группы в отличие от второй группы возрастал пероральный цианоз ($\chi^2 = 4,21$; $p_{2-3} < 0,05$) и систолический шум ($\chi^2 = 4,55$; $p_{2-3} < 0,05$) на фоне более частой брадикардии ($\chi^2 = 4,82$; $p_{2-3} < 0,05$), неполной блокады правой ножки Гиса ($\chi^2 = 4,82$; $p_{2-3} < 0,05$), выраженных обменных изменений в миокарде ($\chi^2 = 4,55$; $p_{2-3} < 0,05$) и повышения нагрузки на правое предсердие ($\chi^2 = 4,01$; $p_{2-3} < 0,05$).

Определялись зависимость между клиническими признаками дисфункции сердечнососудистой системы и выраженностью обменных нарушений в миокарде ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Таким образом, у женщин с обострением хронического простого бронхита ЦМВ этиологии во втором триместре гестации по сравнению с пациентками с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии, регистрируются более выраженные изменения в сердце у их потомства. Это повышает риск нарушения постнатальной адаптации сердечнососудистой системы в раннем детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г. Состояние детоксикационной и гормональной систем в ранние сроки беременности у женщин с хроническим необструктивным и обструктивным бронхитом в стадии ремиссии // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.33. С. 24-26.
3. Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т.62, №2. С. 30-38.
4. Андреева А.А., Якушенко Н.С., Опарина Т.И. Механизмы нарушений функции сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и отдаленные последствия // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т.60, Вып.3. С. 32-36.

И.Н. Гориков¹, д-р мед. наук; **А.В. Прокопенко**², канд. мед. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск,

²Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

**СТРОЕНИЕ ВНЕПЛАЦЕНТАРНЫХ ОБОЛОЧЕК У ЖЕНЩИН
С МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ПРИВОДЯЩЕЙ
К РАЗВИТИЮ МНОГОВОДИЯ**

Изучалось строение внеплацентарных оболочек у женщин с неосложненным течением гестационного периода (1 группа) и с реактивацией сочетанной цитомегаловирусно-герпетической инфекции во втором триместре беременности, неосложненной (2 группа) и осложненной многоводием (3 группа). У женщин третьей группы в оболочках выделялась ДНК цитомегаловируса в 43,8%, а ДНК ВПГ – в 37,5% случаев (во второй группе, соответственно, в 12,5% и 8,3%). В третьей группе в отличие от второй группы чаще выявлялись: отек и геморрагии в оболочках; крупные гиперхромные ядра амниоцитов с неровными контурами и неравномерным распределением хроматина; кариорексис; отек и вакуолизация цитоплазмы амниоцитов; утолщение базальной мембраны и накопление кислых гликозаминогликанов в компактном слое; скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов; избыточная коллагенизация компактного слоя и митозы в клеточных элементах; децидуит и мембранит. На фоне полнокровия сосудов в спонгиозном слое регистрировали отек стромы и скопления макрофагов, а также деструктивные изменения гладкого хориона и децидуальных клеток.

Ключевые слова: внеплацентарные оболочки, децидуит, мембранит, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекция, многоводие, беременность.

Gorikov I.N., Prokopenko A.V.

*Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*

**STRUCTURE OF EXTRAPLACENTAL MEMBRANES IN WOMEN WITH MIXED
HERPESVIRAL INFECTION LEADING TO POLYHYDRAMNIOS**

The structure of the extraplacental membranes was studied in women with an uncomplicated gestational period (first group), women with reactivation of combined cytomegalovirus-herpes infection during the second trimester without complications (second group), and women with polyhydramnios complicated by this reactivation (third group). In the third group, DNA of cytomegalovirus was detected in 43.8% and herpesvirus DNA in 37.5% of cases (compared to 12.5% and 8.3%, respectively, in the second group). Additionally, the third group showed a higher prevalence of edema and hemorrhages in the membranes, large hyperchromatic amniocyte nuclei with irregular contours and uneven chromatin distribution, karyorrhexis, amniocyte cytoplasmic edema and vacuolization, basal membrane thickening, and accumulation of acidic glycosaminoglycans in the compact layer. Other findings included clusters of polymorphonuclear leukocytes, excessive collagenization of the compact layer, mitoses in cellular elements, deciduitis, and membranitis. Vascular congestion in the spongy layer, stromal edema, macrophage infiltration, and destructive changes in smooth chorionic and decidual cells were also observed.

Key words: extraplacental membranes, deciduitis, membranitis, cytomegalovirus and herpesvirus infection, polyhydramnios, pregnancy.

В системе мать-плацента-плод внеплацентарные оболочки являются иммуно-метаболически активной анатомической структурой, представленной однорядным кубическим эпителием, базальной мембраной, соединительной тканью, хорионом и децидуальной оболочкой [1]. Патоморфологически оболочки представлены: амниоцитами, базальной мембраной, компактным слоем, фибробластами и спонгиозным слоем. В составе соединительной ткани выявляются коллагеновые фибриллы, формирующие каркас оболочек. Под амниотическим эпителием располагается базальная мембрана в виде узкой эозинофильной бесклеточной структуры, к которой прилегает компактный слой, представленный гомогенным веществом, не имеющей в своём составе клеточных элементов. В более толстом слое фибробластов определяются коллагеновые, ретикулиновые волокна и межклеточная субстанция, а также единичные гистиоциты. Фибриллярные структуры и межклеточное вещество спонгиозного слоя взаимодействуют с гладким хорионом, состоящим из четырех слоев: клеточного, ретикулярного, с фибробластами и псевдобазальной мембраной, которая формируется трофобластом [2]. Несмотря на известную роль нарушения строения внеплацентарных оболочек в развитии хронической плацентарной недостаточности до настоящего времени не раскрыты основные морфологические факторы, инициирующие развитие многоводия инфекционного генеза

Цель работы – оценить строение внеплацентарных оболочек у женщин с микст-герпесвирусной инфекцией, приводящей к развитию многоводия.

Материалы и методы

Изучалось строение внеплацентарных оболочек у 76 женщин с неосложненным течением гестационного периода и с реактивацией сочетанной цитомегаловирусно-герпетической инфекции во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной многоводием.

В первую группу вошли 36 беременных женщин с нормальным количеством околоплодных вод, не имеющих вирусных и бактериальных инфекций, а также обострения соматической и акушерской патологии в период гестации.

Вторая группа была представлена 24 пациентками с реактивацией хронической цитомегаловирусно-герпетической инфекции во втором триместре беременности, не осложненной многоводием.

Третья группа состояла из 16 больных с обострением во втором триместре гестации цитомегаловирусно-герпетической инфекции, приводящей к развитию многоводия.

В работе использовались реагенты, позволяющие выделять антигены герпесвирусной (ВПГ) и цитомегаловирусной инфекций (ЦМВ), хламидий, микоплазм и грибов рода кандиды (ПЦР-анализ). Определялись антитела IgG и IgM к ВПГ-1,2 типа, цитомегаловирусу, хламидийной, микоплазменной и кандидозной инфекциям (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск).

После рождения последа забор биоптатов осуществляли на расстоянии 5 см от места разрыва внеплацентарных оболочек. В морфологическом материале выделялась ДНК-цитомегаловируса с помощью полимеразной цепной реакции. Кусочки внеплацентарной оболочки фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезвоживались в спиртах и заливались в парафин. Для обзорной микроскопии гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивались гематоксилином Бемера-эозином. Коллагеновые волокна выявлялись после окрашивания срезов органов по ван Гизону, а кислые гликозаминогликаны - альциановым синим по Стивдену.

В исследовании учитывались рекомендации кодекса этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правила клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200 н от 1 апреля 2016 года.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0. и критерия Пирсона (χ^2). Различия были достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Во внеплацентарных оболочках у женщин первой группы не выделились антигены ЦМВ и ВПГ. В первой группе внеплацентарный амнион был представлен кубическим эпителием, в котором в 2,7% обнаруживались клетки с гиперхромным ядром и в 5,6% – с кариорексисом. Признаки отека клеток амниона выявлялись в 5,6%, умеренного отека спонгиозного слоя - в 8,3% и выраженных отеочно-дистрофических изменений – в 2,7% случаев.

Во второй группе в сравнении с первой группой ДНК ЦМВ выявлялась в 8,3%, а ДНК ВПГ – в 4,1%. Эпителий имел преимущественно кубическую форму, ядро часто смещалось к верхней части клеток. Среди амниоцитов возрастало число с гиперхромным ядром до 25% ($\chi^2=4,91$; $p<0,05$). Клетки с кариорексисом составляли 16,6% ($\chi^2=0,93$;

$p > 0,05$). Единичные амниоциты содержали в цитоплазме мелкие вакуоли, подвергались десквамации, приводящей к оголению базальной мембраны. В составе базальной мембраны и в компактном слое выявлялось умеренное количество альцианпозитивных веществ.

В третьей группе в сопоставлении со второй группой в оболочках чаще выделялась ДНК ЦМВ (43,8%) ($\chi^2=4,91$; $p < 0,05$) и ДНК-ВПГ (37,5%) ($\chi^2=5,25$; $p < 0,05$), а также диагностировалось их утолщение, пропитывание мекониальными массами и очаговые кровоизлияния. Гистологически обнаруживались более крупные амниоциты со смещением к апикальной поверхности клеток ядром и мелкими вакуолями в цитоплазме, а также очаги пролиферации амниотического эпителия. В 62,5% встречались гиперхромные ядра ($\chi^2=4,17$; $p < 0,05$) и в 56,2% – признаки кариорексиса ($\chi^2=5,17$; $p < 0,05$), что отражало нарушение их функционального состояния [3, 4]. Базальная мембрана была более утолщенной с избыточным отложением альцианпозитивных веществ, которые одновременно обнаруживались в прилежащем компактном слое. Фибробластический и спонгиозный слои характеризовались более частым формированием скоплений полиморфноядерных лейкоцитов, избыточным коллагенообразованием, скоплением клеточных элементов фибробластического ряда, а также выявлением митозов. В спонгиозном слое преобладали явления отека стромы с формированием обширных полостей, щелей и скоплений макрофагальных клеток, а также альтеративными изменениями стенки сосудов, полнокровием и деструктивными процессами в гладком хорионе, указывающие на интенсификацию обменно-метаболических процессов в системе мать-плод [3].

Вышеуказанные структурные изменения внеплацентарных оболочек при обострении сочетанной цитомегаловирусно-герпетической инфекции у женщин во втором триместре гестации, ассоциированные с увеличением количества околоплодных вод, инициируют разобщение механизмов регуляции секреции и реабсорбции амниотической жидкости. При этом амниоциты чаще имеют крупное, гиперхромное ядро с пылевидным хроматином, или разрушенное ядро. Частое выявление мелких вакуолей в цитоплазме амниоцитов подтверждает их участие в избыточной секреции жидкости. Четкая визуализация участков истончения и десэпителизации базальной мембраны, сочетающихся с отложением в ней и подлежащем компактном слое альцианпозитивного материала, что может ускорять перенос метаболитов и плазмы крови. Вазодилатация, резко выраженное полнокровие и повышение проницаемости стенки кровеносных сосудов при децидуите и мембраните инициируют на фоне ДНК-вирусной агрессии поступление плазмы в окружающую рыхлую волокнистую соединительную ткань и отек внеплацентарных оболочек. Крупные скопления фибробластов и пучки коллагеновых волокон, а также кислые гликозаминогликаны в спонгиозном слое, способствуют ингибированию процесса резорбции воды и мочевины и нарушению параплацентарного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко В.Н., Бугров В.Ю., Клецкий С.К., Сахаров И.В. Современный взгляд на этиопатогенез маловодия и многоводия и пути их решения при многоводии инфекционной природы // Медицинские новости. 2018. №4. С. 53-57.
2. Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В.О. Преждевременное излитие околоплодных вод (современные взгляды на этиологию и патогенез, перспективы прогно-

зирования) // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Том 63, Вып. 3. С. 4-11.

3. Сарыева О.П., Перетятко Л.П., Вахромеев А.П., Парейшвили В.В. Патоморфология внеплацентарных оболочек при их преждевременном разрыве и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин // Архив патологии. 2019. Т.91, №4. С. 26-32.

4. Захаров С.М., Чечнева М.А., Будыкина Т.С. Возможности ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты // Росс. вестник акушера-гинеколога. 2019. Т.19, №6. С. 16-22.

И.Н. Гориков, д-р мед. наук; **Л.Г. Нахамчен**, канд. мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Оценивалось функциональное состояние сердца у 35 новорожденных с неосложненным внутриутробным развитием (первая группа), у 30 – с церебральной ишемией I степени и антенатальным онтогенезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, обусловленной реактивацией цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации. У детей второй группы по сравнению с первой возрастала частота развития тахикардии, брадикардии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса, повышения нагрузки на правое предсердие, умеренных и выраженных диффузных изменений в миокарде. У 3 больных второй группы диагностировалась синусовая аритмия, у 2 – депрессия сегмента ST в отведениях V₂-V₆ и у 3 – электролитные нарушения миокарда по типу гипокалиемии. Отмечалась корреляция между оценкой по шкале Апгар на 1 минуте после рождения и частотой сердечных сокращений.

Ключевые слова: сердце, новорожденный, церебральная ишемия I степени, обострение хронического простого бронхита, беременность, цитомегаловирусная инфекция.

Gorikov I.N., Nakhamchen L.G.

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

FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CARDIAC ACTIVITY IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH EXACERBATION OF MILD ASTHMA ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

The functional state of the heart was studied in 35 newborns with uncomplicated intrauterine development (first group) and in 30 newborns with cerebral ischemia grade

I and antenatal ontogenesis complicated by an exacerbation of mild asthma due to reactivation of cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation (second group). In children of the second group, compared to the first, there was an increased incidence of tachycardia, bradycardia, incomplete right bundle branch block, increased load on the right atrium, and moderate to severe diffuse changes in the myocardium. In 3 patients of the second group, sinus arrhythmia was diagnosed; in 2, ST segment depression in leads V2–V6; and in 3, electrolyte disturbances of the myocardium characteristic of hypokalemia. A correlation was noted between the Apgar score at 1 minute after birth and heart rate.

Key words: heart, newborn, cerebral ischemia grade I, exacerbation of mild asthma, pregnancy, cytomegalovirus infection.

Во втором триместре беременности, осложненной бронхиальной астмой легкой степени тяжести, возрастает лабильность бронхиального дерева, ассоциированная с повышением реакции воздухоносных путей на фоне стимуляции β_2 -адренорецепторов [1]. Обострение бронхиальной астмы легкой степени часто обусловлено реактивацией цитомегаловирусной инфекции, приводящей к развитию хронической плацентарной недостаточности [2]. На фоне обструктивных нарушений бронхиальной проходимости у беременных возрастает риск развития внутриутробной гипоксии и эндотоксемии, а также дисфункции жизненно важных органов у их потомства [3]. Несмотря на известную триггерную роль хронической бронхолегочной патологии в период гестации в формировании соматической патологии у их новорожденных, до настоящего времени не изучалось состояние кардиальной системы у детей раннего неонатального возраста, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации.

Цель работы – оценить функциональное состояние сердца у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы

Проводилось изучение клинических и функциональных показателей состояния сердечной деятельности у 65 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности и с беременностью, осложненной бронхиальной астмой легкой степени тяжести в стадии обострения, инициированном реактивацией ЦМВ - инфекции во втором триместре гестации.

Первая группа была представлена 35 здоровыми новорожденными, матери которых не имели в период беременности острых респираторных заболеваний, а также обострения TORCH-инфекций, хронической соматической и акушерской патологии. Вторую группу составляли 30 новорожденных с церебральной ишемией I степени и внутриутробным развитием, осложненным обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированным с ЦМВ- инфекцией.

Во вторую группу не были включены следующие пациенты: недоношенные; новорожденные от матерей с беременностью после проведения ЭКО, перенесших другие персистирующие и острые респираторные инфекции, обострение хронической сердечнососудистой системы.

дистой, нефрологической и аутоиммунной патологии, а также преэклампсию; дети с массой 4000 г и более, с врожденными уродствами и иммунными заболеваниями.

Электрокардиографическое исследование новорожденных проводилось на 2-3 день их жизни с помощью электрокардиографа “Nihon Kohder Corporation – ECG-1150” (Япония).

Оценка кардиотропного воздействия обострения бронхиальной астмы легкой степени, обусловленного реактивацией ЦМВ-инфекции у больных во втором триместре гестации, на сердце их потомства осуществлялась посредством выделения маркеров возбудителей инфекций, передающихся половым путем, а также вирусов гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в крови у беременных и у их потомства.

В работе использовались реагенты, позволяющие выделять антигены возбудителей герпетической группы (ВПГ и ЦМВ-инфекций), хламидий, микоплазм и грибов рода кандиды (ПЦР-анализ). Выявлялись антитела к вирусам гриппа и острым респираторным вирусным инфекциям (реакция торможения гемагглютинации, РТГА и реакция связывания комплемента, РСК) с помощью тест-системы ООО “Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа” (г. Санкт-Петербург), а также осуществлялась иммуноферментная идентификация антител IgG и IgM к ВПГ, ЦМВ-инфекциям, хламидийной, микоплазменной и кандидозной инфекциям (ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск).

В исследовании учитывались рекомендации кодекса этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правила клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0, точного критерия Стьюдента и критерия Пирсона (χ^2). Различия были достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У новорожденных первой группы в венозной крови пуповины не обнаруживались маркеры ЦМВ и ВПГ-1,2 типа, хламидий, микоплазм и вирусов респираторной группы. Состояние здоровья детей при рождении оценивалось по шкале Апгар на 1 минуте – $8,7 \pm 0,08$ балла, а на 5 минуте – $9,2 \pm 0,10$ баллов. Масса новорожденных составляла $3484,6 \pm 30,16$ граммов, их кожные покровы были розовыми, слизистые розового цвета, большой родничок был не увеличен и не напряжен. У всех обследованных при осмотре наблюдалась адекватная реакция, был громкий крик, нормальный мышечный тонус, сухожильные и физиологические рефлексы и не выявлялись осложнения в течение первой недели жизни.

При осмотре новорожденных в 14,2% случаев отмечалась бледность кожных покровов, в 17,1% - периоральный цианоз, в 8,5% - акроцианоз, в 5,7% - одышка, в 8,5% – приглушенность тонов сердца, в 5,7% – систолический шум, в 2,8% – пастозность стоп и в 5,7% – увеличение печени. Вышеуказанные клинические признаки иллюстрировали компенсаторно-приспособительные реакции сердечнососудистой и дыхательной систем в период адаптации к внеутробной жизни.

Частота сердечных сокращений составляла $151,1 \pm 2,33$ уд. в 1 минуту. На электрокардиограмме в 8,5% обнаруживалась тахикардия, в 5,7% – брадикардия, в 2,8% – неполная

блокада правой ножки пучка Гиса, в 11,4% – умеренные обменные изменения в миокарде, в 5,7% – выраженные обменные изменения в миокарде, в 11,4% – повышение нагрузки на правый желудочек и в 5,7% - нагрузка на правое предсердие.

Молекулярно-генетический, серологический (РТГА, РСК) и иммуноферментный анализ позволил выявить в пуповинной крови маркеры ЦМВ у 9 (30%) детей второй группы. У новорожденных второй группы в сравнении с первой группой отмечалась более низкая оценка по шкале Апгар (1 минута – $8,2 \pm 0,12$ баллов, $p_1 < 0,001$; 5 минута – $8,6 \pm 0,11$ баллов, $p_1 < 0,001$), а также масса тела ($3340,6 \pm 35,74$ граммов, $p_1 < 0,01$). Среди обследованных детей у 46,7% наблюдалась бледность кожных покровов ($\chi^2 = 6,69$; $p < 0,01$), у 50% – цианоз носогубного треугольника ($\chi^2 = 6,54$; $p < 0,05$) и у 33,3% – акроцианоз ($\chi^2 = 4,73$; $p < 0,05$). Дисфункция сердечно-сосудистой системы проявлялась одышкой у 16,7% ($\chi^2 = 1,03$; $p > 0,05$), приглушенностью тонов сердца – у 36,7% ($\chi^2 = 5,97$; $p < 0,05$), систолическим шумом – у 30% ($\chi^2 = 5,15$; $p < 0,05$), пастозностью стоп – у 10% ($\chi^2 = 0,45$; $p > 0,05$) и увеличением размеров печени – у 13,3% пациентов ($\chi^2 = 0,39$; $p > 0,05$).

Клинически у 16 детей с церебральной ишемией I степени отмечалась гипервозбудимость, а у 14 – двигательные нарушения. При синдроме гипервозбудимости наблюдалось повышение мышечного тонуса, общей двигательной активности, сухожильных рефлексов и рефлексов врожденного автоматизма. Появлялось беспокойство, которое сочеталось со снижением мышечного тонуса, а также со степенью выраженности рефлексов опоры, ползания и Моро.

Во второй группе по сравнению с первой группой регистрировалось урежение сердечных сокращений ($132,2 \pm 6,84$ уд. в 1 минуту, $p < 0,05$). Однако, наряду с выявлением у больных брадикардии (40%, $\chi^2 = 9,29$; $p < 0,01$), обнаруживалась и тахикардия (у 36,6%, $\chi^2 = 5,97$; $p < 0,05$). Чаще встречалась неполная блокада правой ножки Гиса (30%, $\chi^2 = 7,17$; $p_{2-3} < 0,05$), умеренные (36,6%, $\chi^2 = 4,46$; $p < 0,05$) и выраженные обменные изменения в миокарде (43,3%, $\chi^2 = 10,8$; $p < 0,001$), а также повышение нагрузки на правое предсердие (30%, $\chi^2 = 5,15$; $p < 0,05$). Только у новорожденных второй группы встречалась синусовая аритмия (3 случая), замедление атриовентрикулярной проводимости (4 наблюдения), депрессия сегмента ST в отведениях $V_2 - V_6$ (у 4 детей) и электролитные нарушения в миокарде по типу гипокалиемии (3 случая).

При корреляционном анализе показателей выявлена зависимость между оценкой по Апгар на 1 минуте и количеством сердечных сокращений ($r = 0,52$; $p < 0,05$) у детей второй группы. Возможно, что в патогенезе нарушения проводящей системы и сократительной активности сердечной мышцы у детей с внутриутробным инфицированием возрастает роль прямого кардиотропного влияния ДНК-вируса [4], а также опосредованного внутриутробной гипоксией угнетения ферментных систем миокарда [5]. Нельзя исключить, что на фоне персистенции ЦМВ в тканях у новорожденных, матери которых перенесли бронхолегочную патологию в период гестации, возрастает риск развития у их потомства в постнатальном онтогенезе вирусиндуцированной бронхиальной астмы [6].

Таким образом, у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, перенесших обострение заболевания, ассоциированное с реактивацией ЦМВ-инфекции во втором триместре гестации, в сопоставлении с детьми аналогичного возраста контрольной группы, чаще наблюдались признаки нарушения функционального состояния

сердца. В патогенезе этой патологии важная роль отводится прямому воздействию возбудителя на миокардиоциты, а также антенатальной гипоксии, развившейся на фоне прогрессирующих обструктивных процессов на уровне бронхов при острой фазе ДНК-вирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нахамчен Л.Г.* Вентиляционная функция легких во время беременности у больных бронхиальной астмой // Дальневосточный мед. журнал. 2008. №2. С. 9-11.
2. *Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Григорьев Н.Р., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Прокопенко А.В., Бушманов А.В.* Предикторы формирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности во втором триместре беременности, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени цитомегаловирусной этиологии // Материалы XVII международной научной конференции “Системный анализ в медицине” (САМ 2023) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2023. С. 139-143.
3. *Шаповалова Е.А., Зубжницкая Л.Б., Аржанова О.Н., Лаврова О.В.* Иммуноморфологическое и иммуногистохимическое исследование плаценты у женщин с бронхиальной астмой различной тяжести течения и гестозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Том.60, Вып. 6. С. 84-88.
4. *Клюшник Т.П., Ларионова А.Л., Школьникова М.А., Ермакова С.А., Лидеман Р.Р.* Герпетическая инфекция во время беременности как фактор риска развития электрической нестабильности миокарда у новорожденных // Педиатрия. 2002. №1. С. 9-12.
5. *Андреева А.А., Якушенко Н.С., Опарина Т.И.* Механизмы нарушений функции сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и отдаленные последствия // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т.60, Вып.3. С. 32-36.
6. *Булгакова В.А.* Клинико-иммунологические взаимосвязи персистирующей вирусной инфекции и атопической бронхиальной астмы у детей // Детские инфекции. 2012. Т.11, №4. С. 9-13.

© 2024 **А.С. Шульга**, врач сердечнососудистый хирург
Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» МЗ РФ

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19

Выявлены биохимические предикторы развития кардиоваскулярной патологии у пациентов молодого возраста с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, молодой возраст, предикторы кардиоваскулярной патологии.

Shulga A.S.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

**BIOCHEMICAL PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY
DEVELOPMENT IN YOUNG PATIENTS WITH COVID-19**

Biochemical predictors of the development of cardiovascular pathology were identified in young patients with a confirmed diagnosis of COVID-19.

Key words: COVID-19, young age, predictors of cardiovascular pathology.

На сегодняшний день известно, что COVID-19 может поражать не только дыхательную, но и сердечнососудистую систему из-за экспрессии ангиотензинпревращающего фермента типа (ACE)-2 [1]. По данным российского регистра «АКТИВ» [2], у 31,8% пациентов, выздоровевших от COVID-19, основные причины смерти в постгоспитальный период включали острый коронарный синдром, инсульт и острую сердечную недостаточность. Мировые исследования показывают, что возраст старше 60 лет увеличивает риск смерти от COVID-19 [3, 4]. Если в начале пандемии молодые пациенты составляли менее 0,5% госпитализированных, то во время пика заболеваемости их доля достигала 20% и более. В России смертность от COVID-19 варьировала в разных регионах, но более 40% пациентов моложе 40 лет, поступивших в реанимацию с осложнениями, скончались. Средний возраст заболевших по стране составляет 41 год, а большинство смертей приходится на возрастную группу старше 65 лет [5]. Предполагается, что у молодых людей COVID-19 протекает легко и бессимптомно, но может привести к тяжелым последствиям, включая развитие нарушений сердечнососудистой системы.

В настоящем исследовании предпринята попытка поиска биохимических предикторов развития кардиоваскулярной патологии у пациентов молодого возраста, перенесших COVID-19.

Материал и методы исследования. Проанализировано 4453 историй болезней (форма №003) пульмонологического отделения и инфекционного госпиталя ГАУ ЗО Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» за 2020-2022 годы. При изучении результатов обследования пациентов учитывались: основной диагноз и тяжесть течения COVID-19, возраст, сопутствующая патология, срок появления признаков сердечнососудистых нарушений на этапе госпитализации, показатели С-реактивного белка (СРБ), D-димера, мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и тропонина I (TnI).

В соответствии с критериями включения и исключения для исследования всего было отобрано 132 истории болезни пациентов молодого возраста со среднетяжелым течением COVID-19, из них 49 – с первично диагностированными нарушениями сердечнососудистой системы (основная группа). Пациенты без кардиоваскулярной патологии составили группу сравнения (n=83).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 44 лет, лабораторно подтвержденная молекулярно-генетическим методом в мазках рото- и носоглотки COVID-19 инфекция, среднетяжелое течение заболевания с паренхиматозным повреждением легких, первично выявленные в период госпитализации сердечно-сосудистые нарушения. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 44 лет, сердечнососудистые заболевания в анамнезе; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких.

Исследование проведено с учетом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (с поправками 2013 г.) и правил клинической практики в РФ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол №б от 01.02.2024 г).

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics, версия 23.0 (США). Для определения нормальности распределения признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные данные в работе представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q2), категориальные величины – в виде долей, частот и процентов. Поскольку большинство параметров не имело нормального распределения, сравнения в независимых группах проводились с использованием критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений (три и более группы) применяли критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение категориальных данных проводили по критерию Хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при значении абсолютных величин меньше 10 применяли поправку χ^2 Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверка гипотез о связи между переменными проводилась по Спирмену. Для выявления предикторов и построения прогностической модели использовали методы регрессионного анализа и ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение

Из 4453 проанализированных историй болезней сердечнососудистые нарушения развились у 49 (1,1%) пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, из них перикардит – у 25 (0,56%), острый инфаркт миокарда (ОИМ) – у 10 (0,22%) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 14 (0,31%). Значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST был диагностирован у 8 (80%) и без подъема – у 2 (20%) ($\chi^2 = 72,00$, $p < 0,001$). Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу развилось у 12 (85,7%), по геморрагическому типу – у 2 (14,3%) ($\chi^2 = 126,37$, $p < 0,001$).

Согласно полученным результатам биохимических исследований в основной группе пациентов относительно группы сравнения медианы по показателям СРБ (37,9 (22,2; 73,3) мг/л, $p = 0,001$), D-димера (872,0 (684,5; 1171,0) нг/мл, $p < 0,0001$), TnI (0,58 (0,35; 2,89) нг/мл, $p < 0,0001$) и NTproBNP (757,0 (597,0; 924,0) пг/мл, $p < 0,0001$) были повышены (табл. 1). Внутригрупповой попарный анализ также выявил повышение значений СРБ в подгруппе пациентов с перикардитом относительно подгруппы с острым нарушением мозгового кровообращения ($p = 0,001$). Аналогичные изменения прослеживались при сравнении подгрупп с острым инфарктом миокарда и с острым нарушением мозгового кровообращения ($p = 0,001$), тогда как подгруппы с перикардитом и острым инфарктом миокарда по данному показателю не отличались ($p = 0,264$). Медианы по показателям D-димера между подгруппами в основной группе не различались ($p > 0,05$). Значения TnI и мозгового натрийуретического пептида в подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда были выше, чем в подгруппе с перикардитом ($p < 0,0001$ и $p = 0,047$, соответственно) и ОНМК ($p = 0,001$ и $p = 0,043$, соответственно).

Таблица 1

Некоторые лабораторные показатели крови у пациентов исследуемых подгрупп

Показатели	Основная группа			Группа сравнения	p
	Перикардит	ОИМ	ОНМК		
СРБ, мг/л	46,3 (24,9;76,0)	67,75 (38,43;84,10)	22,2 (15,77;33,18)	20,7 (10,8; 57,1)	p ₁ =0,002 p ₂ =0,001 p ₃ =0,659 p ₄ =0,264 p ₅₋₆ =0,001
D-димер, нг/мл	757,0 (425,5;788,0)	735,0 (426,0;1064,75)	838,5 (695,75;1200,5)	491,0 (250,0;637,0)	p ₁ =0,033 p ₂ =0,026 p ₃ <0,0001 p ₄ =0,457 p ₅ =0,094 p ₆ =0,292
TnI, нг/мл	0,47 (0,33;0,54)	4,0 (2,90;5,18)	0,59 (0,27;1,57)	0,13 (0,06;0,36)	p ₁₋₅ <0,0001 p ₆ =0,001
NTproBNP, пг/мл	757,0 (579,5;873,0)	930,5 (715,25;1167,75)	718,5 (472,5;886,25)	282,0 (180,0;444,0)	p ₁₋₃ <0,0001 p ₄ =0,047 p ₅ =0,071 p ₆ =0,043

Примечание: p₁ – значимость различий между подгруппой с перикардитом и группой сравнения; p₂ – значимость различий между подгруппой с ОИМ и группой сравнения; p₃ – значимость различий между подгруппой с ОНМК и группой сравнения; p₄ – значимость различий между подгруппами с перикардитом и ОИМ; p₅ – значимость различий между подгруппами с перикардитом и ОНМК; p₆ – значимость различий между подгруппами с ОИМ и ОНМК.

По данным корреляционно-регрессионного анализа выявлены взаимосвязи между развитием сердечнососудистых осложнений и показателями мозгового натрийуретического пептида (r=0,673, p<0,001), TnI (r=0,543, p<0,001) и D-димера (r=0,363, p<0,001) у пациентов в основной группе. Учитывая полученные результаты, был проведен многомерный логистический анализ, который показал, что уровень NTproBNP может быть независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов в основной группе (критерий согласованности модели Хосмера-Лемешева $\chi^2=6,929$, p=0,572).

В таблице 2 представлены результаты расчетов модели многомерной логистической регрессии. Показано, что изменение содержания NTproBNP в крови у пациентов увеличивает в 1,175 раза риск развития кардиоваскулярной патологии (p=0,001).

Таблица 2

Результаты модели логистической регрессии для основной группы

	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
NTproBNP	1,175	1,028-1,245	0,001

Проверка точности созданной модели с помощью ROC-анализа подтвердила возможность использования NTproBNP в качестве независимого предиктора развития сердечнососудистых осложнений при COVID-19 (рис. 1). Область под кривой (AUC) 0,895±0,032 (95% ДИ: 0,832-0,95, p<0,001). Предсказательная точность метода – 89,5%, чувствительность – 86,5% и специфичность – 81,9%.

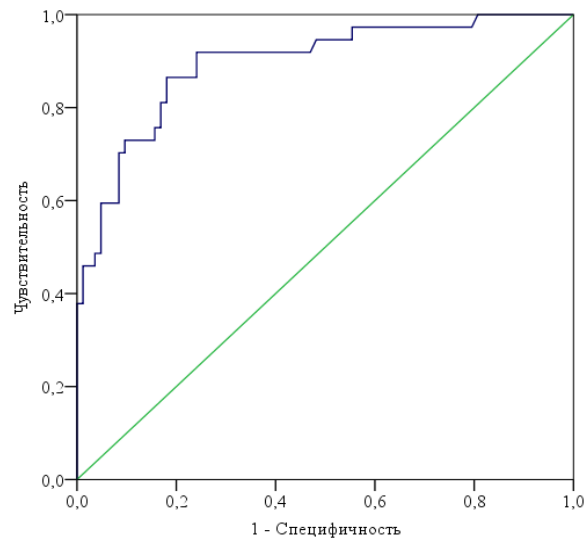


Рис. 1 – Область под кривой (AUC) для показателей NTproBNP в основной группе

Выводы. По результатам исследования можно заключить, что повреждение сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста со среднетяжелым течением COVID-19 связано с увеличением показателей С-реактивного белка, NTproBNP, D-димера и тропонина I в крови. Высокий уровень NTproBNP может быть предиктором развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D., Messerli F.H., Bhatt D.L.* Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020. Vol.63, Iss.5. P.682-689. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>
2. *Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г. и др.* Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26, №10. С.86-98. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
3. *Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А., Кутелев Г.Г., Рудченко И.В., Соболев А.Д.* Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // *Вестник Российской академии наук*. 2021. Т.76, №3. С.287297. <https://doi.org/10.15690/vramn1474>
4. *Gallo Marin B., Aghagoli G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C.* Predictors of COVID-19 severity: A literature review // *Rev. Med. Virol.* 2021. Vol.31, Iss.1. P.1-10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
5. *Нурпейсова А.Х., Алимова Л.К., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В., Попова К.Н., Бикмухаметова А.И., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Домкина А.М.* Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста // *Лечащий Врач*. 2021. Т.3, №24. С.45-50. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.3.009>

© 2024 г. **Н.П. Семичевская**, канд. техн. наук

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления
им. К.Г. Разумовского» (Первый казачий университет), Москва

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПОДСИСТЕМЫ В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

В работе рассмотрена функционально-модульная структура информационно-аналитической подсистемы эпидемиологического мониторинга и предложен вариант модели информационно-аналитической системы мониторинга эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: информационно-аналитическая подсистема, система эпидемиологического мониторинга, функционально-модульная структура.

Semichevskaya N.P.

*Moscow State University of Technology and Management named after K.G. Razumovsky
(First Cossack University), Moscow*

MODELING THE INFORMATION-ANALYTICAL SUBSYSTEM IN THE EPIDEMIOLOGICAL MONITORING SYSTEM

The paper examines the functional modular structure of the information-analytical subsystem of epidemiological monitoring and proposes a model of an information-analytical system for monitoring epidemiological situations.

Key words: information-analytical subsystem, epidemiological monitoring system, functional modular structure.

На современном этапе можно выделить множество работ по цифровизации различных областей деятельности человека, и медицины и здравоохранения в том числе [1]. В работе Машинцова Е.А. представлена технология и модель выработки управленческих решений с использованием методики количественной оценки здоровья населения по критерию оценки продолжительности жизни (ОПЖ). Можно сделать проекцию такой системы для создания системы эпидемиологического мониторинга и показать на примере функции прогноза эпидемии работоспособность такой системы.

Создание информационно-аналитической системы эпидемиологического мониторинга позволяет сформировать общее информационное пространство для получения и обработки медицинской информации и получения аналитических зависимостей и количественных показателей, что позволит управлять процессом принятия управленческих решений в области эпидемиологического мониторинга [2, 3].

Структурно система медицинского мониторинга представляют собой программно-аппаратный комплекс информационно-аналитических средств, способных обеспечивать на базе персональных медицинских данных и нормативно-справочных данных информационную поддержку следующих процессов:

- определения состояния здоровья;
- динамического наблюдения за состоянием здоровья;

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

Информационно-аналитическую систему эпидемиологического мониторинга можно представить из двух составляющих подсистем информационно-аналитической и организационно-исполнительной [3]. Структурная модель системы эпидемиологического надзора представлена на рисунке 1.

Опишем структуру *информационно-аналитической подсистемы*. Подсистема представлена двумя основными блоками:

- *информационные блоки мониторинга* – представляют собой базу первичной информации, разделенной по категориям (характеристика этнологических факторов заболеваемости – Hf; численность и структура населения – N, Class; факторы риска развития заболеваний – Frisk; объем и качество проводимой медико-биологической помощи – V, Kp; стандартизованные показатели заболеваемости и смертности – Zst, Sst);

- *блоки эпидемиологического анализа* подразделены на ретроспективный (данные о прошлом) и оперативный (оперативные данные) анализ.

В основу эпидемиологического анализа заложен эпидемиологический диагноз.

Эпидемиологический диагноз представляет собой процессы получения набора оценок и показателей.

1. Оценки заболеваемости и смертности населения
2. Выявление групп, времени, территорий риска заболеваемости
3. Оценка распространенности основных факторов риска, ведущих к увеличению заболеваемости
4. Оценка уровня индивидуального риска развития заболевания
5. Оценка качества жизни по «физическому компоненту здоровья»
6. Выдвижение и доказательство гипотез о региональных факторах риска заболеваемости

7. Оценка эффективности качества вакцинации
8. Прогноз заболеваемости и ее неблагоприятных исходов

I. Информационно-аналитическая подсистема



Рис.1 – Структурная модель системы эпидемиологического надзора

В качестве теоретической модели получения количественных оценок здоровья, связывающей показатели, может выступить математическая модель В.Н. Новосельцева, раз-

работанная в начале 1990-х годов. Она представляет собой базовую математическую модель целостного организма человека, которая может изменяться во времени, последовательно проходя стадии развития, старения и умирания [1]. Но для использования этой модели в системах эпидемиологического мониторинга необходима ее модификация и обобщение на группы населения. Применение методов статистического анализа будет необходимо для получения оценок, доказательства гипотез о региональных факторах риска заболеваемости и получения прогноза заболеваемости и ее неблагоприятных исходов.

Структура информационно-аналитической подсистемы может быть представлена тремя модулями:

- модуль получения оценок;
- модуль получения прогнозных значений;
- модуль визуализации данных.

Для медицинских организаций функционал программного комплекса обеспечивает возможность обработки, приема и передачи информации в рамках единой медицинской информационно-аналитической системы:

- информация о заболеваемости и смертности населения в соответствии с данными, представленными в Российской государственной системе статистики;
- информация о группах, времени, территориях риска заболеваемости;
- информация о проведении вакцинаций и мер предупреждения заболеваемости;
- получение результатов и корректировка сведений о деятельности по эпидемиологическому мониторингу и контролю.

Функционал информационно-аналитической системы эпидемиологического мониторинга обеспечивает:

- учет оказания медицинской помощи лицам, прикрепленным к учреждению здравоохранения для медицинского обслуживания по территориальному принципу или на основании заявления застрахованного лица о выборе медицинской организации;
- исчисление объемов и показателей качества проводимой медико-профилактической помощи;
- расчет оценок и параметров соответствия оказанной амбулаторно-поликлинической и медико-профилактической помощи;
- формирование отчетов на основе статистического анализа данных.

Выводы

Информационное взаимодействие между территориальными медицинскими центрами, Министерством здравоохранения и Российской государственной системой статистики осуществляется посредством защищенного Web-портала [4].

Разрабатываемая система позволит эффективно получать оценки эффективности качества мер по предотвращению эпидемий, проводить анализ, прогнозировать ситуации, связанные с распространением и ликвидацией эпидемий и контролировать эпидемиологическую ситуацию в регионах. Также общий информационный ресурс позволит осуществлять взаимодействие между медицинскими и организациями здравоохранения в режиме реального времени. Специалисты смогут осуществлять контроль над своевременной обработкой медицинскими организациями отчетной информации, соблюдением сроков прове-

дения медико-экономического контроля и анализ эпидемиологической ситуации на основе прогнозных значений. Единый информационный ресурс содержит информацию по эпидемиологическому мониторингу, что дает возможность специалистам выполнять необходимые аналитические запросы и получать требуемые отчетные формы непосредственно на своих рабочих местах без привлечения сторонних служб или организаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машинцов Е.А.* Управление здоровьем населения отдельного региона // Государственное управление // Электронный вестник. 2007. Выпуск №12. С. 1-12.
2. *Зайцева М.А., Мартыненко Л.И., Женчевская Н.Е.* Информационно-аналитическая система «Online-Мониторинг» – необходимый инструмент реализации территориальной программы ОМС // Обязательное медицинское страхование в РФ. 2014. №5. С. 40-47.
3. *Семичевская Н.П.* Моделирование информационных процессов информационно-аналитических систем эпидемиологического мониторинга // Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2020. С. 84-87.
4. *Скотт Б., Нейл Т.* Проектирование веб-интерфейсов. СПб: Символ-Плюс, 2010. 352 с.

© 2024 г. **И.М. Акилова**

ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБСПЕЧЕНИЯ «САМОТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКИ РАССТРОЙСТВ ДЕПРЕССИВНОГО И ТРЕВОЖНОГО СПЕКТРА»

Основной целью проектируемой системы является разработка программы само-тестирования для скрининг-диагностики расстройств депрессивного и тревожного спектра системы, которая позволит повысить производительность труда специалистов за счет сокращения времени тестирования, а также уточнения результатов.

Ключевые слова: скрининг-диагностика, тестирование, психометрические шкалы, психодиагностика, программа, атрибуты, проектирование, реализация, разработка, база данных.

Akilova I.M.

Amur State University, Blagoveshchensk

DEVELOPMENT OF SOFTWARE "SELF-TESTING FOR SCREENING DIAGNOSIS OF DEPRESSIVE AND ANXIETY SPECTRUM DISORDERS"

The main objective of the designed system is to develop a self-testing program for screening diagnostics of depressive and anxiety spectrum disorders of the system,

which will increase the productivity of specialists by reducing the testing time, as well as clarifying the results.

Key words: screening diagnostics, testing, psychometric scales, psychodiagnostics, program, attributes, design, implementation, development, database.

Введение. Информационные технологии в наше время применяются во множестве сфер деятельности человека, и медицина не стала исключением. Возможности современных информационных технологий позволили оказать положительное влияние на множество аспектов здравоохранения.

Скрининг – это предположительное распознавание не идентифицированного заболевания или дефекта путем проведения тестов, обследований или других легко используемых процедур [2].

Скрининг включает в себя такие методы как профилактические медосмотры, консультации врачей и медицинские обследования, проводимые в определённые возрастные периоды человека.

Цель скрининга – возможно раннее выявление заболеваний, что позволяет обеспечить раннее начало лечения в расчёте на облегчение состояния пациентов и понижение смертности. Несмотря на то, что скрининг способствует ранней диагностике, не все скрининговые методы проявляют однозначную пользу. Среди нежелательных эффектов скрининга – возможность гипердиагностики или ошибочной диагностики, создание ложного чувства уверенности в отсутствии болезни. По этим причинам скрининговые исследования должны обладать достаточной чувствительностью и допустимым уровнем специфичности.

Целью работы является уменьшение трудозатрат при применении психометрических шкал специалистами посредством разработки программы тестирования.

Необходимые понятия и определения. Для скрининга уровня депрессивного или тревожного состояния обычно используются специальные психометрические шкалы. Применение психометрических шкал является одним из методов психологического тестирования.

Психометрия (психометрика) – раздел психодиагностики, изучающий теорию и методику психологических измерений, такие как измерение знаний, способностей, взглядов и качеств личности. В первую очередь, данный раздел занимается разработкой и валидацией измерительных инструментов, таких как опросники, тесты, шкалы и методики описания (оценки) личности.

Психологическое тестирование – термин психологии, обозначающий процедуру идентификации и измерения индивидуально-психологических отличий [4]. В отечественной психологии также употребляется термин «психодиагностическое обследование».

Психометрические шкалы служат для выражения психологических характеристик объектов (явлений), которые не имеют физических единиц измерения.

Часто, для определения уровня расстройств депрессивного и тревожного спектра используются шкала депрессии Бека, шкала Цунга для самооценки тревоги и депрессии, опросник Спилбергера по оценке личностной и ситуативной тревожности, госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Шкала депрессии Бека – один из первых тестов, созданных для оценки депрессии. Его точность в выявлении депрессивных симптомов подтверждена многочисленными ис-

пытаниями. Опросник состоит из 21 группы утверждений (по 4 утверждения в каждой). Данный тест на депрессию является наиболее часто используемой профессиональной методикой скрининговой оценки уровня депрессии в клинической практике, позволяет выявить её наличие и выраженность.

Шкала Цунга для самооценки тревоги и депрессии – обладает высокой чувствительностью. В тестировании учитывается 20 факторов, которые определяют четыре уровня депрессии. В тесте присутствуют десять позитивно сформулированных и десять негативно сформулированных вопросов. Каждый вопрос оценивается по шкале от 1 до 4 (на основе ответов: «никогда», «иногда», «часто», «постоянно»).

Опросник Спилбергера по оценке личностной и ситуативной тревожности – является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека)

Госпитальная шкала тревоги и депрессии – является одной из точнейших шкал, так как при формировании данной шкалы авторы (Zigmond A.S. и Snaithe R.P. в 1983 г.) исключали симптомы тревоги и депрессии, которые могут быть интерпретированы как проявление соматического заболевания (например, головокружения, головные боли и прочее)

Требования к программе. Для эффективной работы используемого в системе прикладного программного обеспечения необходимо наличие установленной операционной системы Microsoft Windows.

Средой для разработки клиентского приложения был выбран MS Visual Studio 2019, так как обеспечивает высокую скорость создания приложений за счет удобства работы, а также большого разнообразия компонентов. Эта версия среды распространяется бесплатно и существует для платформ Windows, Linux, Mac OS X.

Описание интерфейса

При запуске приложения открывается главное окно, на котором находится приветствие и три кнопки. Окно запуска приложения представлено на рисунке 1.

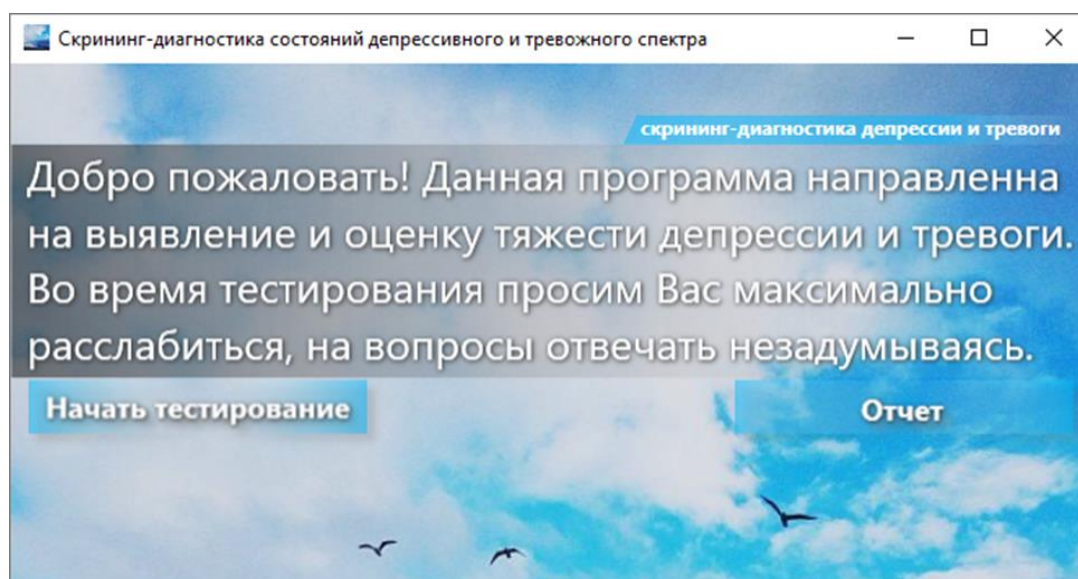


Рис.1 – Главное окно авторизованного пользователя

При нажатии на кнопку «Начать тестирование» приложение начинает процесс тестирования пользователя (рисунок 2).

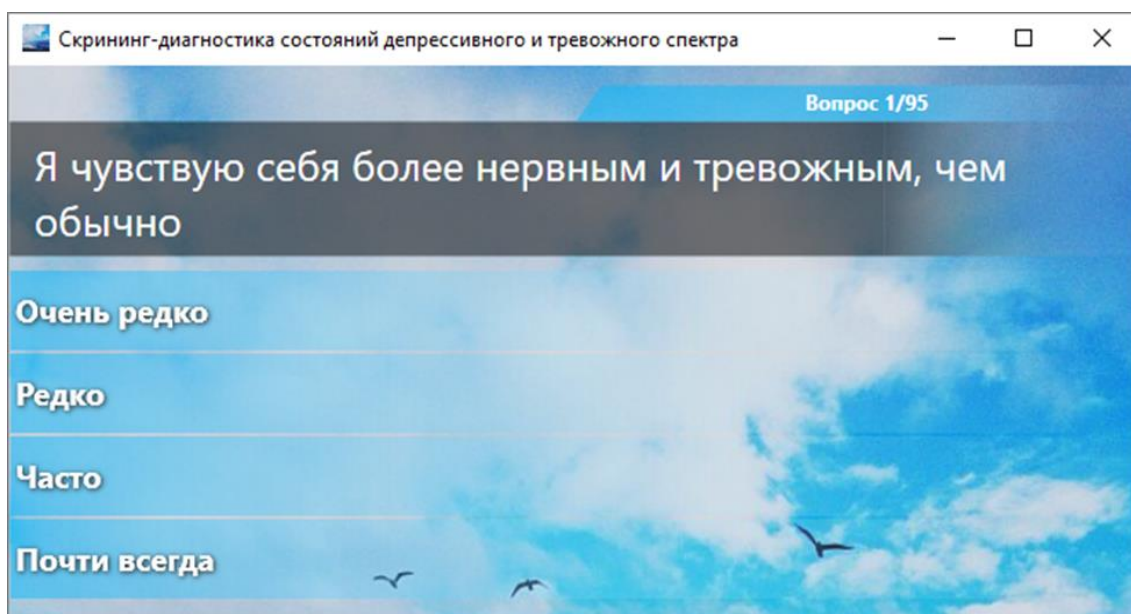


Рис. 2 – Окно тестирования

После ответа пользователя на последний вопрос тестирования, программа автоматически рассчитывает результаты и отображает их в окне результатов (рисунок 3). Окно результатов, также, содержит две кнопки: «Отчет» и «Завершить».

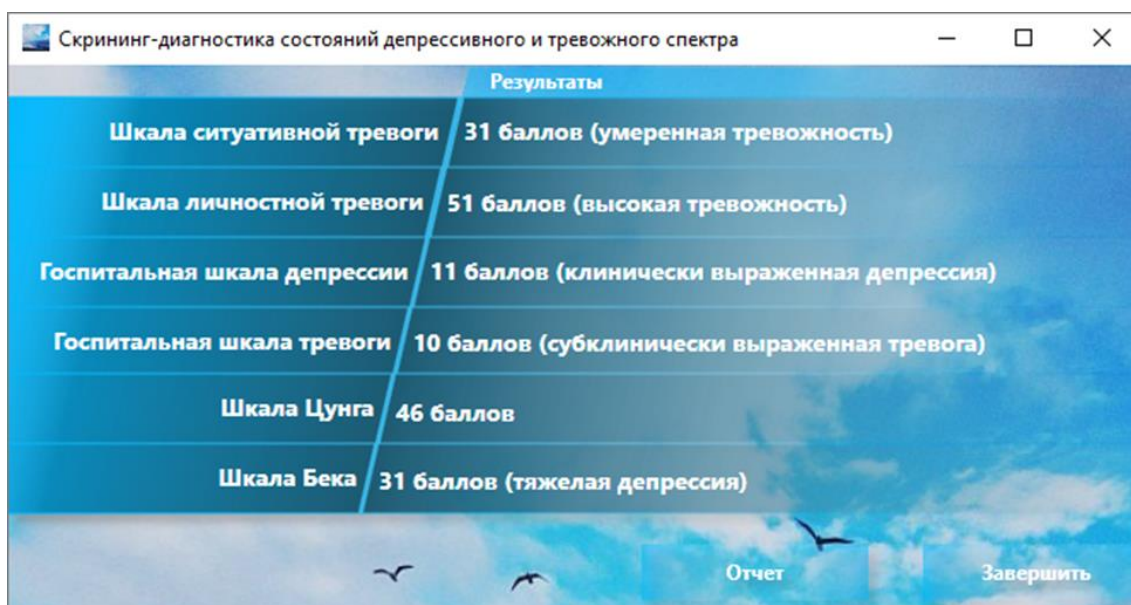


Рис. 3 – Окно результатов

Заключение. Применение программы скрининг-диагностики расстройств депрессивного и тревожного спектра позволит специалистам упростить процесс применения психо-

метрических шкал; уменьшит временные затраты на получение результатов и для их дальнейшего уточнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень – Депрессия // Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/>. Дата обращения 31.03.2023.
2. Скрининг // База знаний проекта MedSpecial.Ru: URL: <http://medspecial.ru/wiki/скрининг/>. Дата обращения 19.04.2024.
3. Уильсон Дж. Принципы и практика обследований на заболеваемость / Г. Юнгер, Дж. Уильсон. Женева: Изд-во Медицина, 2007. 200 с.
4. Бурлачук Л.Ф. Психодиагностика: учебник для ВУЗов. СПб.: Питер, 2011. 384 с.
5. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. М: Изд-во Бахрах, 2006. 672 с.

E-mail: akilova@inbox.ru

© 2024 г. **И.М. Акилова**, доцент, **К.Р. Тягло**, студент
ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

РАЗРАБОТКА ANDROID-ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ СКРИНИНГ-ТЕСТИРОВАНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПАЦИЕНТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

Целью данного проекта является разработка Android-приложения, предназначенного для проведения скрининг-тестов и оценки неврологического состояния пациентов в остром периоде инсульта. Приложение позволит медицинскому персоналу быстро оценивать тяжесть инсульта и проводить мониторинг состояния пациента, что поможет в оперативном принятии решений о лечении.

Ключевые слова: скрининг-тестирование, неврологическая оценка, инсульт, Android-приложение, проектирование, разработка, мониторинг, мобильное здравоохранение.

Akilova I.M., Tyaglo K.R.

Amur State University, Blagoveshchensk

DEVELOPMENT OF AN ANDROID APPLICATION FOR SCREENING TESTING OF NEUROLOGICAL ASSESSMENT OF A PATIENT IN THE ACUTE PERIOD OF STROKE

The goal of this project is to develop an Android application designed to conduct screening tests and assess the neurological condition of patients in the acute period of stroke. The application will allow medical personnel to quickly assess the severity of

a stroke and monitor the patient's condition, which will help in promptly making decisions about treatment.

Key words: screening testing, neurological assessment, stroke, Android application, design, development, monitoring, mHealth.

Введение. На сегодняшний день невозможно представить современную жизнь без использования компьютеров и компьютерных технологий. Они проникли во все сферы деятельности человека, включая медицину, где играют ключевую роль в диагностике и лечении заболеваний. Программное обеспечение позволяет максимально эффективно использовать функциональные возможности компьютеров, что особенно важно в условиях стремительно растущих требований к качеству и скорости медицинских услуг.

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире. В остром периоде инсульта своевременная и точная оценка неврологического состояния пациента играет критическую роль для успешного лечения и реабилитации. Современные цифровые технологии позволяют автоматизировать и ускорить процесс диагностики, что делает разработку специализированного Android-приложения актуальной задачей.

Целью проекта является создание Android-приложения для скрининг-тестирования неврологического состояния пациентов в остром периоде инсульта, которое объединит в себе все необходимые диагностические шкалы для упрощения и ускорения процесса оценки.

Необходимые понятия и определения. Общий, или клинический, анализ крови является одной из самых распространенных первичных диагностических и профилактических процедур. Любой патологический процесс, который происходит в организме, неизменно скажется на составе крови, причем часто покажет специфические признаки. Именно поэтому анализ крови является одним из самых быстрых и информативных методов диагностики. Также общее исследование крови является обязательной процедурой во время плановой диспансеризации, а также перед вакцинацией от каких бы то ни было болезней.

Математическая модель воспалительного процесса может быть описана уравнением [2].

$$dI = \alpha B dt + \beta N dt + \gamma E dt + \delta M dt + \varepsilon L dt + \zeta P dt + \eta F dt \quad (1)$$

где $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \varepsilon, \zeta, \eta$ – коэффициенты пропорциональности изменений соответствующего им параметра. Разделив обе части уравнения на изменение времени dt , получим простую математическую модель воспалительного процесса:

$$\frac{dI}{dt} = \alpha B + \beta N + \gamma E + \delta M + \varepsilon L + \zeta P + \eta F \quad (2)$$

где $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \varepsilon, \zeta, \eta > 0; \sum \alpha, \beta, \gamma, \delta, \varepsilon, \zeta, \eta = 1$.

Для нормальной формулы крови (S) она, к примеру, будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{dS}{dt} = 0,01B + 0,58N + 0,04E + 0,09M + 0,28L \quad (3)$$

Подобные модели могут с успехом применяться при гистологической диагностике большой группы болезней воспалительной и иммунологической природы [2].

Требования к программе. Для эффективной работы прикладного программного обеспечения разработка будет ориентирована на мобильную платформу Android, что позволит обеспечить доступность приложения для использования на современных мобильных устройствах. Требование по использованию Android как основной платформы объясняется популярностью этой ОС и доступностью мобильных устройств.

Для разработки приложения выбрана среда Android Studio, которая обеспечивает высокую скорость и удобство создания мобильных приложений, а также включает встроенные инструменты для тестирования и отладки. Android Studio является официальной средой разработки для платформы Android и предоставляет доступ к обширной библиотеке компонентов и инструментов для создания высококачественных приложений.

Описание интерфейса.

При запуске приложения пользователю отображается экран авторизации. Этот экран включает:

- поле для ввода имени пользователя (логина);
- поле для ввода пароля;
- кнопка "Войти" для входа в приложение после успешной авторизации;
- кнопка "Забыли пароль?", позволяющая восстановить доступ.

Окно авторизации пользователя представлено на рисунке 1.

Экран тестирования предназначен для выполнения различных шкал оценки неврологического состояния пациента, таких как NIHSS, шкала комы Глазго и другие.

Окно тестирования представлено на рисунке 2.

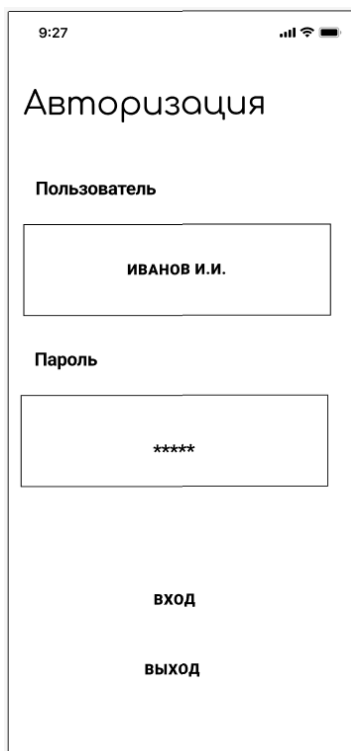


Рис. 1 – Окно авторизации пользователя

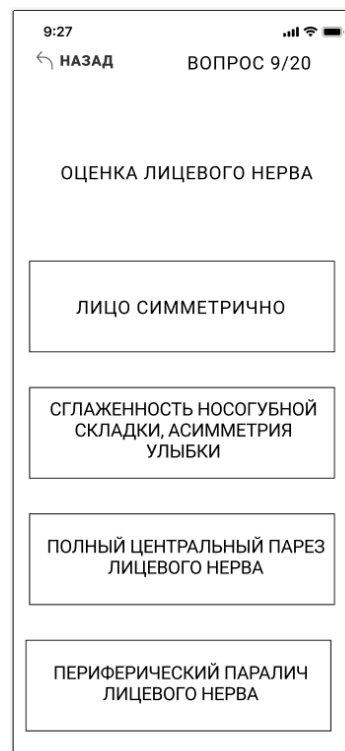


Рис. 2 – Окно тестирования

После завершения тестирования пользователю отображаются результаты:

- общий балл по выбранной шкале;
- рекомендации на основе полученных данных (например, необходимость немедленного лечения или наблюдения);
- кнопка "Сохранить результаты": результаты сохраняются в базе данных и могут быть использованы для дальнейшего анализа. Окно с отчетом о пройденном тесте показано на рисунке 3.

Заключение. Приложение ориентировано на простоту и интуитивность, чтобы врачи могли быстро и эффективно выполнять тесты, получать результаты и управлять данными пациентов.

9:27

← НАЗАД

Отчет о прохождении тестирования

ТЕСТИРУЕМЫЙ: ИВАНОВ ИВАН ИВАНОВИЧ

ДАТА РОЖДЕНИЯ: 12.02.1980

ШКАЛА КОМЫ ГЛАЗГО: 12 (СОПОР)
ШКАЛА МЭЙО: 8 (КОМА)
ШКАЛА NIHSS: 17 (СОСТОЯНИЕ УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЕ)
SSS (СКАНДИНАВСКАЯ ШКАЛА ИНСУЛЬТА): 17 (СОСТОЯНИЕ УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЕ)

СОХРАНИТЬ

ПОДЕЛИТЬСЯ

Рис. 3 – Отчет о пройденном тесте

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И. Инсульт // Приложение к Журналу неврологии и психиатрии – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 177 с.
3. Чепак Л.В., Акилова И.М. Базы данных. Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2008.
4. Пирогов В.Ю. Информационные системы и базы данных: организация и проектирование: уч. пособие. СПб.: БХВ-Петербург, 2021. 440 с.
5. Пермяков В.А. Использование мобильных приложений для борьбы с отходами и улучшения экологической обстановки на территории России. СПб.: Юрайт, 2021. 224 с.
6. Похилько А.Ф. CASE-технология моделирования процессов с использованием средств BPWin и ERWin: уч. пособие. Ульяновск: УлГТУ, 2008.

E-mail: akilova@inbox.ru, kiryux@inbox.ru

© 2024 г. **М.В. Петряева**, канд. мед. наук

*Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток
Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*

РАЗВИВАЕМАЯ БАЗА ЗНАНИЙ В ОБЛАСТИ КАРДИОЛОГИИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ОБЛАЧНЫХ СЕРВИСОВ³

В работе описан новый модуль развиваемой базы знаний интеллектуального сервиса для диагностики и прогноза в области кардиологии. Формализованы знания о заболеваниях, относящихся к хронической ИБС: ишемическая кардиомиопатия, аневризма сердца, безболевого ишемия миокарда, постинфарктный кардиосклероз. Представлены методы аттестационного тестирования сервиса с расширенной базой знаний.

Ключевые слова: развиваемая база знаний, интеллектуальный облачный сервис, ишемическая кардиомиопатия, аневризма сердца, безболевого ишемия миокарда, постинфарктный кардиосклероз.

Petryaeva M. V.

*Federal State Budget Institution of Science Institute for Automation and Control Processes,
Far Eastern Branch of the RAS; Far Eastern Federal University, Vladivostok*

DEVELOPING KNOWLEDGE BASE IN THE FIELD OF CARDIOLOGY FOR MEDICAL CLOUD SERVICES

The paper describes a new module of the developed knowledge base of an intelligent service for diagnostics and prognosis in the field of cardiology. Knowledge about diseases related to chronic ischemic heart disease is formalized: ischemic cardiomyopathy, cardiac aneurysm, silent myocardial ischemia, post-infarction cardiosclerosis. Methods for certification testing of a service with an expanded knowledge base are presented.

Key words: developing knowledge base, intelligent cloud service, ischemic cardiomyopathy, cardiac aneurysm, silent myocardial ischemia, post-infarction cardiosclerosis.

Разработка систем поддержки принятых решений (СППР), использующие современные методы искусственного интеллекта, сегодня является приоритетным подходом для многих сфер деятельности. Во врачебной среде очень востребованы такие СППР, которые не являются «черным ящиком», а могут объяснить каждое свое решение, включаясь, таким образом, в консилиум наравне с врачами-людьми. Практики и опыта врача в современном ритме жизни может быть недостаточно для того, чтобы своевременно выявить ту или иную проблему в организме человека, тогда как СППР, знания которых соответствуют передовой литературе и клиническому опыту, могут сгенерировать и обосновать гипотезы об адекватных решениях для любого этапа взаимодействия врача с пациентом [1]. Актуальным на сегодняшний день является не только точная и качественная диагностика забо-

³ Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России: № FZNS-2023-0010 и № FFW-2021-0004.

леваний, но и врачебный или клинический прогноз, как предвидение вероятного развития и исхода заболевания, основанное на знании закономерностей патологических процессов и течения болезни. Значение прогноза в клинической практике определяется основными задачами современной медицины – предупреждение заболеваний и лечение больных. Важнейшее значение для получения достоверного прогноза имеют научные знания об особенностях течения и исхода того или иного заболевания, которые позволяют предвидеть, как может или должно измениться состояние больного в будущем. Настоящая 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 [2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патологическое состояние, развивающееся вследствие недостаточности кровоснабжения мышцы сердца кровью, которое может быть острым либо хроническим. В первом случае может развиваться некроз (отмирание) части миокарда – инфаркт миокарда или острый коронарный синдром. При хроническом дефиците коронарного кровоснабжения развивается постепенное замещение фрагментов миокарда соединительной тканью или другие осложнения. Более того, в МКБ-10 термин «ИБС» используется во множественном числе – ишемические болезни сердца, - объединяя две группы заболеваний: острую ИБС и хроническую ИБС.

В настоящее время на платформе IASaaS сформированы и используются информационные ресурсы для диагностики и прогноза острой ИБС: острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, нестабильной стенокардии и др. [3, 4].

Цель работы: разработка и использование нового модуля - онтологической базы знаний, расширяющего возможности комплексного интеллектуального сервиса для диагностики и прогнозирования ИБС, включающего новые знания о заболеваниях, относящихся к хронической ИБС: ишемическая кардиомиопатия, аневризма сердца, безболевая ишемия миокарда, постинфарктный кардиосклероз.

Материал и методы. В качестве материала использовалась клиническая информация о диагностике заболеваний, относящихся к наднозологическому понятию - хроническая ИБС, представленная в виде номенклатуры медицинских понятий и логических схем, которые были собраны на основе федеральных клинических рекомендаций, различных источников литературы и экспертных знаний. В качестве метода структурирования знаний применялся онтологический подход, в качестве методов представления – использование семантической сети. Семантическая сеть представляет естественный способ представления знаний, причем это представление понятно как человеку, так и машине, в которой роль вершин выполняют понятия базы знаний, а дуги задают отношения между ними.

Использована инфраструктура облачной платформы IASaaS, где расположены информационные ресурсы: онтологии, базы данных (БД) и базы знаний (БЗ). Для разработки БЗ был использован комплекс онтологий IASaaS: «Онтология знаний о диагностике заболеваний» и «Онтология прогноза», на основе которых созданы фреймворки с программными решателями-рассуждателями, которые интерпретируют формализованные знания в соответствии с принятыми соглашениями. Средствами, обеспечивающими качество зна-

ний, является их формирование на основе единой терминологической базы, которая обеспечивает однозначную интерпретацию сформированных знаний медицинским сообществом.

Инфоресурс «База медицинских терминов и наблюдений» [5] был расширен описанием новых методов диагностики: перфузионная сцинтиграфия миокарда (для выявления дефектов перфузии в зоне аневризмы и других областях в покое и при фармакологическом тестировании), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография сердца (ПЭТ-КТ сердца) (для подтверждения ишемической кардиомиопатии), холтеровское ЭКГ-мониторирование (для выявления эпизодов бессимптомной ишемии миокарда) и др.

Результаты. Сформированный новый раздел БЗ включает структурированные формализованные знания о следующих заболеваниях: ишемическая кардиомиопатия, аневризма сердца, безболевая ишемия миокарда, постинфарктный кардиосклероз. Используются основные онтологические понятия: симптомокомплекс, признак, характеристика, период динамики, вариант значений, модальность и др. Формализованное описание каждого заболевания включает: код заболевания по МКБ-10, причины заболевания, факторы, способствующие развитию болезни, ряд различных симптомокомплексов, детализацию диагноза. Каждый симптомокомплекс включает: «Комплекс данных из анамнеза», «Комплекс жалоб и объективного исследования», «Комплекс лабораторных и инструментальных исследований», которые в свою очередь включают признаки и наблюдения, присутствующие в определенном периоде заболевания. Каждый признак заболевания описан в зависимости от периода динамики заболевания с возможными вариантами значения характеристик и модальностью. Использование понятия модальность связано с ранжированием симптомов заболевания по их специфичности. Для возможности прогноза описаны модифицируемые и немодифицируемые предикторы («Факторы риска»), «Комплексы признаков и факторов» с различной степенью влияющие на развитие, прогрессирование и летальность заболеваний.

Технологией платформы IASaaS обеспечена возможность дополнения и расширения БЗ. Управлять БЗ требуется в связи с обнаружением новых знаний о уже описанных заболеваниях: выявленных зависимостей развития заболеваний от категорий и характеристик пациентов, опубликованных или верифицированных экспертами или формализованных знаний о новых заболеваниях. Адаптация клинической системы и управление БЗ осуществляется непосредственно через перенос новой информации в структурированную БЗ с проверкой ее на существующем контрольном наборе электронных историй болезни (ЭИБ) или наборе прецедентов.

После положительных результатов проверки на контрольном наборе ЭИБ, полученная БЗ с новым вариантом («веткой» в структурированной БЗ) поступает управляющему на замену прежней версии. Формализованные знания о новых заболеваниях были перенесены в основную БЗ сервиса диагностики и прогнозирования кардио-событий и проведено аттестационное тестирование. Цель этапа аттестационного тестирования сервиса по расширенной БЗ – убедиться, что в ответ на подаваемые пользователем входные данные о состоянии пациента, получается отсортированный (по рейтингу подтверждаемости) правильный набор гипотез о диагнозе с возможностью запросов для его уточнения, и показы-

ваются все аргументы подтверждаемости, а при выборе одного диагноза можно получить результат прогнозирования течения болезни с аргументацией.

На этапе тестирования для проверки правильности и достаточности расширенной БЗ создан инфоресурс (архив ЭИБ) – с двумя наборами случаев, одних, взятых из открытых публикаций из интернет-пространства (на таких ресурсах как: www.lvrach.ru, <https://cyberleninka.ru>, <http://heart-master.com>, <https://www.heartj.asia> и др.), и с набором случаев из доступных датасетов (<https://www.kaggle.com/datasets/opamusora/digital-breakthrough-20-yaroslavl-champ-data>, <https://www.kaggle.com/datasets/dimka11/predicting-the-risk-cardiovascular-disease>, <https://www.kaggle.com/datasets/fedesoriano/heart-failure-prediction>). На потоке таких случаев из практики ожидается, что «истинный» (задокументированный в реальной ЭИБ) диагноз будет либо подтвержден сервисом, либо не опровергнут (с преобладающим количеством подтвержденных необходимых признаков). Для тестирования прогноза на случаях из практики ожидается, что факты, задокументированные в реальной ЭИБ в разделе «дневник» или «эпикриз», будут соответствовать результатам сервиса. На этапе аттестационного тестирования применяются тестовые модели. Для дифференциальной диагностики проверяется правильность выдачи каждого тестового диагноза из тестовой модели знаний о процессе, который (согласно этой модели) имеет тестовые проявления, указанные во входных данных за указанный отрезок времени. На этапе аттестационного тестирования прогноза оценка правильности гипотез проверяет выдачу каждого возможного состояния из тестовой модели знаний, которое может (согласно этой модели) наступить после состояния, указанного во входных данных через указанное время с учетом событий и факторов.

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. Грибова В.В., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Петряева М.В., Шалфеева Е.А., Костерин В.В. Гибридная технология оценки рисков и прогнозирования в кардиологии // Врач и информационные технологии. 2022. №3. С.24-35.
3. 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.
4. Петряева М.В., Шалфеева Е.А. База знаний кардиоваскулярных рисков для оценки и прогноза состояний // Информатика и системы управления. 2021. № 3(69). С. 112-125.
5. Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Терминологическая база патологических процессов сердечно-сосудистой системы // Материалы Второго Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» / под ред. д.м.н. А.А. Бощенко. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2021. С. 164.

Петряева М.В.: margaret@iacp.dvo.ru

© 2024 г. **Н.С. Безруков**^{1,2}, канд. техн. наук; **А.В. Ильин**¹, канд. мед. наук
¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск
²Амурский государственный университет, Благовещенск

СПОСОБ ПОИСКА ИЗМЕНЕНИЙ ТИПА «МАТОВОГО СТЕКЛА» В ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Разработан способ поиска изменений типа «матового стекла» на аксиальных срезах легких при компьютерной томографии. Предлагается рассчитать количество и процент вокселей в диапазоне от -700 до -400 HU для правого и левого легкого. По полученным значениям врач-рентгенолог выбирает локальные экстремумы, которые соответствуют номерам сканов.

Ключевые слова: «матовое стекло», компьютерная томография, лёгкие, пневмония.

Bezrukov N.S., Ilyin A.V.

*Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk
Amur State University, Blagoveshchensk*

METHOD FOR DETECTING 'GROUND-GLASS OPACITY' IN THE LUNGS BASED ON COMPUTED TOMOGRAPHY DATA

A method for detecting ground-glass opacity changes on axial CT slices of the lungs has been developed. It is proposed to calculate the number and percentage of voxels in the range from -700 to -400 Hounsfield units (HU) for the right and left lungs. Based on the obtained values, the radiologist selects local extrema corresponding to the scan numbers.

Key words: ground-glass opacity, computed tomography, lungs, pneumonia.

Введение

«Матовое стекло» в легких, выявляемое методом компьютерной томографии (КТ), является важным радиологическим признаком, который может указывать на различную патологию. Этот феномен возникает из-за изменений в альвеолярной ткани и интерстиции легких и представляет собой область легочной ткани, где наблюдается уменьшение прозрачности, что обусловлено отеком, воспалением или накоплением жидкости в легком. Такие состояния могут возникать при различных заболеваниях, включая пневмонию (в том числе, вирусную), интерстициальные легочные болезни, неопластические процессы.

Анализ «матового стекла» играет ключевую роль в диагностике и позволяет врачам более точно оценить состояние легочной ткани и установить правильный диагноз. Например, при COVID-19 наличие зон «матового стекла» на КТ является одним из характерных признаков заболевания. Исследования показывают [1, 2], что «матовое стекло» может быть связано с более тяжелым течением болезни и ухудшением прогноза. Таким образом, его выявление может помочь в ранней диагностике и своевременном начале лечения. Кроме того, «матовое стекло» может указывать на другие состояния, например, саркоидоз, альвеолит, опухоль легкого. В этих случаях анализ «матового стекла» позволяет дифференцировать заболевания и выбрать наиболее подходящие методы лечения.

Не менее важным аспектом является использование анализа «матового стекла» для мониторинга динамики заболеваний. Изменения в объеме и характере зон «матового стекла» могут свидетельствовать о прогрессировании заболевания или же об ответе на терапию. Например, уменьшение объема изменений после начала лечения может указывать на эффективность терапии и улучшение состояния пациента.

С развитием технологий визуализации, таких как КТ высокого разрешения, анализ «матового стекла» стал более доступным и информативным. Современные методы позволяют детально оценивать изменения в легочной ткани, что значительно повышает точность диагностики. Разработка автоматизированных систем анализа изображений может упростить работу врача-рентгенолога при количественной оценке зон «матового стекла», что открывает новые горизонты для исследований и практики.

Целью работы является разработка численного способа быстрого поиска участков с «матовым стеклом» по данным КТ.

Поиск участков с «матовым стеклом» по данным компьютерной томографии

Результаты КТ хранятся в открытом формате DICOM. Формат представляет собой множество аксиальных сканов грудной клетки пациента, нумерация сканов идет снизу легкого и вверх. Каждый скан выступает в виде двумерной матрицы со строками и столбцами. В ячейках матрицы находятся условные объемные единицы – воксели (voxels, в дальнейшем – vox. (сокр.)) со значениями из шкалы Хаунсфилда. По аналогии с работами [3,4] в качестве среды разработки используется ППП Matlab.

В качестве исследуемого выступает пациент с диагностируемой пневмонией и наличием участков «матового стекла» в нижней части правого легкого, в левом легком поражение отсутствует. С помощью алгоритмов, рассмотренных в работе [5], была выявлена зона «матового стекла» у пациента в диапазоне вокселей от -700 до -400 HU.

Для всех КТ-срезов с номерами от 17 до 279 можно посчитать:

- площадь среза правого и левого легкого, как показано на рис. 1;
- количество вокселей в диапазоне от -700 до -400 HU для правого и левого легких, как показано на рис. 2;
- процент вокселей в диапазоне от -700 до -400 HU для правого и левого легких, как показано на рис. 3.

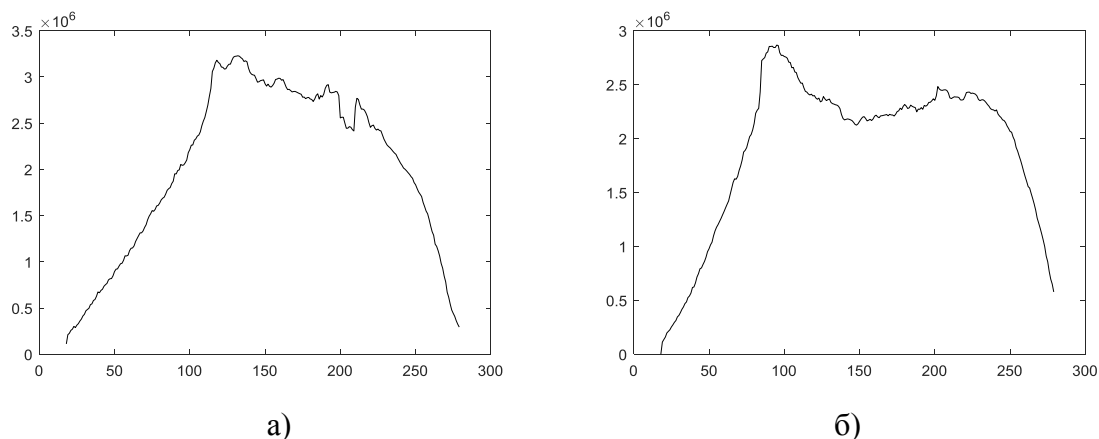


Рис. 1 – Площадь среза правого (а) и левого (б) легких для всех сканов КТ от 17 до 279.

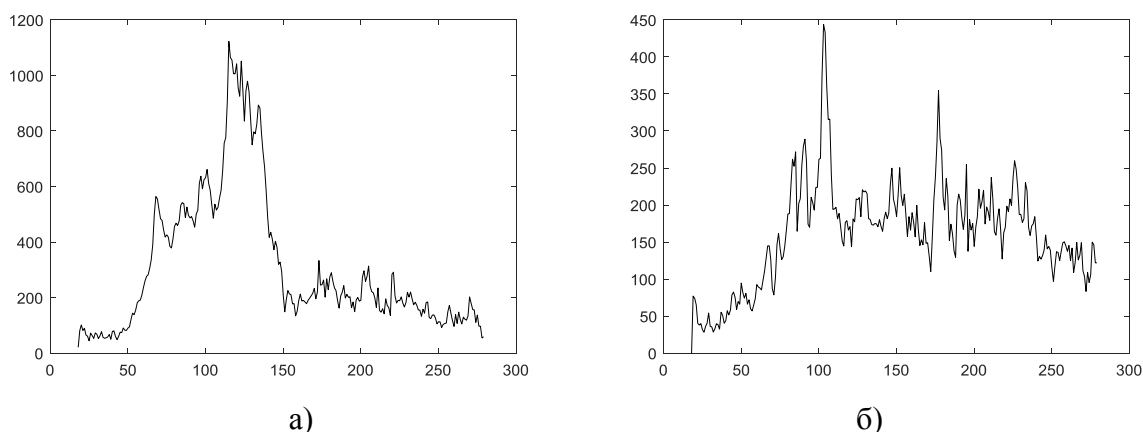


Рис. 2 – Количество вокселей в диапазоне от -700 до -400 HU правого (а) и левого (б) легких для всех срезов КТ.

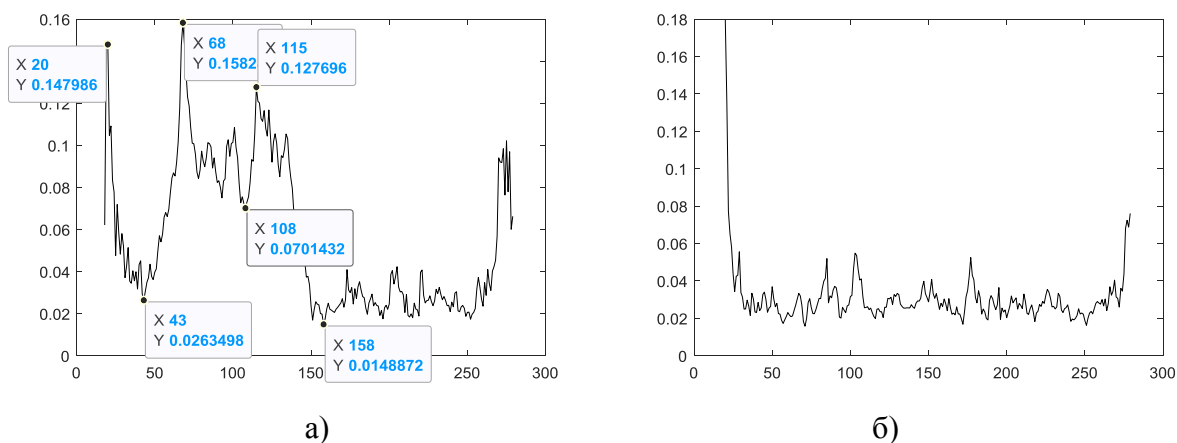


Рис. 3 – Процент вокселей в диапазоне от -700 до -400 HU правого (а) и левого (б) легких для всех срезов КТ от 17 до 279.

По площади срезов (рис. 1) можно судить, что легкие верно классифицировались, правое легкое больше левого, нет резких перепадов в графике.

По количеству вокселей (рис. 2) видно, что наибольшая площадь поражения правого легкого находится на 115 срезе. Поскольку левое легкое не было изменено (рис. 2, б), то для данного пациента можно взять максимальное значение 450 как норму. Тогда в диапазоне срезов от 72 до 141 в правом легком (рис. 2, а) будут наблюдаться очаги поражения в виде «матового стекла».

По проценту вокселей (рис. 3) можно судить, что в зоне интереса (сканы от 72 до 141) наибольший процент поражения правого легкого находится на 68, 115 срезах. Левое легкое не было поражено (рис. 3, б), поэтому можно взять максимальное значение 0,06 как норму, тогда в диапазоне срезов от 72 до 141 в правом легком (рис. 3, а) будут наблюдаться очаги поражения в виде «матового стекла».

С помощью графика процентов вокселей врач-рентгенолог выбирает локальные экстремумы со значениями 20, 43, 68, 108, 115, 168 и анализирует наибольшее и наименьшее поражение (рис. 4).

На первом скане (рис. 4, 20) площадь легких незначительна, и «матовое стекло» слабо просматривается, на втором (рис. 4, 43) и шестом (рис. 4, 158) изменений по типу «мато-

вого стекла» не наблюдается. На третьем (рис. 4, 68), четвертом (рис. 4, 108) и пятом (рис. 4, 115) сканах наблюдаются изменения по типу «матового стекла».

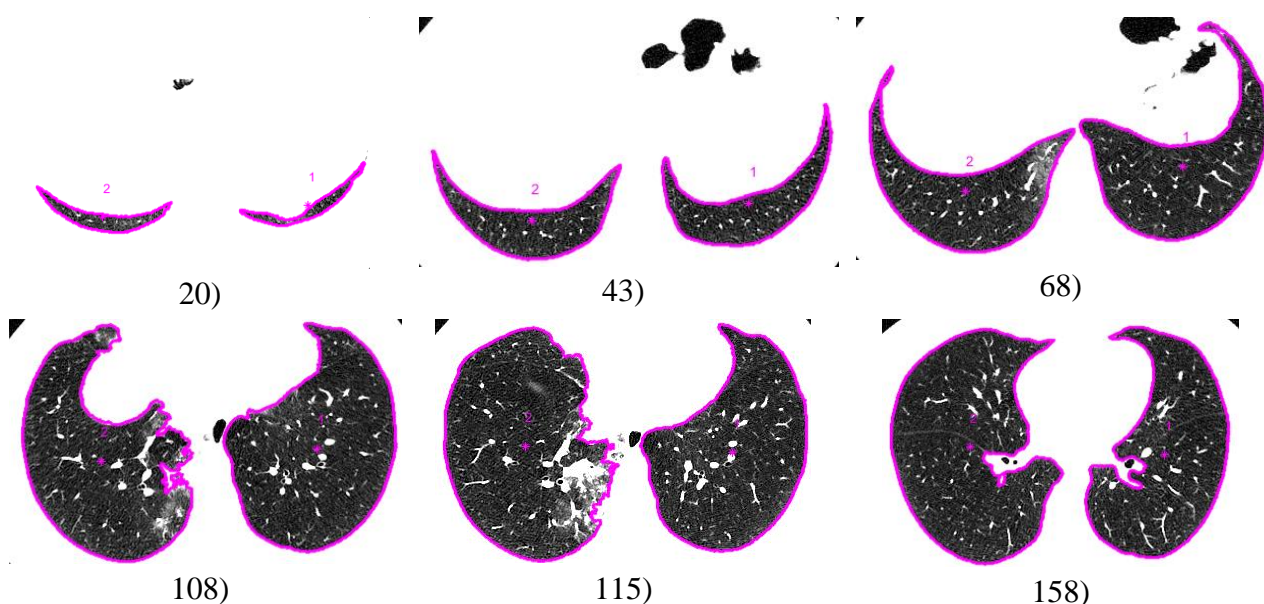


Рис. 4 – КТ-срезы для правого (2) и левого (1) легкого под номерами 20, 43, 68, 108, 115, 158

Заключение. Анализ «матового стекла» на сканах КТ легких является важным инструментом в арсенале врачей-рентгенологов и пульмонологов, который не только помогает в диагностике различных заболеваний легких, но и служит индикатором динамики состояния пациента. Учитывая растущее количество заболеваний дыхательной системы, связанных с инфекциями и другой патологией, необходимость внимательного анализа «матового стекла» становится все более актуальной. В работе предложен численный способ поиска на сканах КТ участков с «матовым стеклом», в основе которого используются численные показатели: количество и процент вокселей в диапазоне от -700 до -400 НУ правого и левого легких. Важно продолжать исследования в этой области, чтобы улучшить диагностику и лечение заболеваний легких, что, в свою очередь, приведет к повышению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Ленишин А.В., Приходько А.Г. Применение компьютерной томографии с трехмерной волюметрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. №51. С. 33-37.
2. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Ленишин А.В. Прогнозирование достижения контроля бронхиальной астмы с использованием показателей бронхиальной проходимости и воздухонаполненности легких // Материалы IX международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2015). Благовещенск, 2015. С. 107-110.

3. Безруков Н.С., Шматок М.И. Новый способ регистрации активности ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей // Материалы IX международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2015). Благовещенск, 2015. С. 50-56.

4. Безруков Н.С., Караванов Я.В. Способ обнаружения клеток на изображении сгустка крови // Информатика и системы управления. 2009. №2(24). С. 59-61.

5. Безруков Н.С., Ильин А.В. Алгоритм поиска легких на аксиальных срезах компьютерной томографии // Материалы X международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2016). Благовещенск, 2016. С. 81-84.

Е.Н. Супрун, канд. мед. наук; **А.В. Королев**; **С.В. Супрун** д-р мед. наук
Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» – НИИ охраны материнства и детства, Хабаровск

НЕЙРОСЕТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В работе представлено использование метода обучающихся нейронных сетей для прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей на основании полиморфизмов генов сигнальных молекул иммунной системы и основных показателей иммунограммы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, неконтролируемое течение, прогноз, нейросети.

Suprun E.N., Korolev A.V., Suprun S.V.

Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternal and Child Health, Khabarovsk

NEURAL NETWORKS IN PREDICTING THE UNCONTROLLED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The paper presents the use of the method of learning neural networks to predict the uncontrolled course of bronchial asthma in children based on polymorphisms of genes of signaling molecules of the immune system and the main indicators of the immunogram.

Key words: bronchial asthma, children, uncontrolled course, prognosis, neural networks.

Бронхиальной астмы (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний дыхательной системы, как у взрослых, так и у детей. В последние десятилетия отмечается рост распространённости БА и сейчас она достигает 15-18% среди детской популяции населения Земли [1]. Россия [2] и Хабаровский край [3] не составляют исключения из этой тенденции, отмечен двукратный рост распространённости БА среди детей Хабаровского

края в период с 2005 по 2020 годы (подростки – с 12‰ до 25‰, дети до 14 лет - с 11‰ до 20‰). При этом доля больных, у которых достигнут контроль БА, не превышает 30%, полный контроль достигается лишь у 5%. Даже когда базисная терапия осуществляется под непосредственным наблюдением специалистов, согласно принятых схем терапии, с бесплатным предоставлением препаратов, в группе больных БА без значимой сопутствующей патологии полного контроля удаётся добиться лишь у 34% пациентов, хорошего - у 38% и 28% больных остаётся с неконтролируемым течением патологического процесса [4]. В России имеют место сходные соотношения степеней контроля заболевания [5]. Поэтому именно выявление групп риска и прогнозирование неконтролируемого течения БА является одной из важнейших задач в курации данного заболевания.

Несмотря на то, что бронхиальная астма у детей является мультифакториальным заболеванием и причины ее неконтролируемого течения весьма разнообразны, в основе, особенно у детей, как правило, лежит атопическое воспаление. В свою очередь, атопия является нарушением с полигенным наследованием, поэтому полиморфизмы системы генов, обуславливающих ее реализацию, представляют особый интерес, как базис различной реакции на провоцирующие и терапевтические воздействия в разных группах пациентов, страдающих БА [6, 7, 8].

Поскольку в основе атопии вообще, и БА в частности, лежит нарушение распознавания типа антигена, то большой интерес для исследования представляют полиморфизмы генов, кодирующих белки распознавания (Toll-подобные рецепторы) [9, 10, 11]. Следующим уровнем регуляции любого, в том числе атопического, воспаления является цитокиновая сеть, поэтому не меньший интерес представляют полиморфизмы генов основных коммуникативных молекул иммунитета – цитокинов, эффекторный уровень реализации иммунной регуляции отражается в основных показателях иммунограммы, которые могут служить биологическими маркерами вероятности развития неконтролируемого течения заболевания.

Атопическое воспаление в первую очередь обусловлено врождёнными факторами, однако вероятность и срок их реализации, а также течение заболевания после его начала могут значительно модифицироваться под воздействием разнообразных экзогенных факторов [12, 13, 14]. Одним из основных барьеров, защищающих организм от негативных воздействий окружающей среды, является система генов детоксикации. Установлено, что на проявление БА, влияют отдельные типы метаболической активности генов детоксикации ксенобиотиков [15, 16, 17].

На течение БА и контроль над этим заболеванием влияют не столько отдельные мутации и вызываемые ими изменения в конкретных цепочках реализации иммунного ответа, сколько их сочетания, приводящие к интерференции сигналов в регуляторных сетях иммунитета.

В связи с этим методы классической статистики при поиске конкретных факторов риска и оценки их влияния на клинические характеристики БА у детей оказываются недостаточно эффективными. В таких ситуациях, характеризующихся нечеткими и взаимодействующими параметрами с нелинейным характером, заведомой неполнотой анализируемых данных и неочевидным алгоритмом получения результата, наиболее оптимальным статистическим инструментом являются обучающиеся нейронные сети.

Основное преимущество нейронной сети состоит в способности построить наиболее адекватную зависимость между входами и выходом, путем подгонки и композиции различных функций по имеющимся примерам исходных данных (наблюдениям).

Нейронные сети позволяют решать основные прикладные задачи, включая регрессию и классификацию. Регрессионные задачи рассматривают взаимосвязи между рядом входных переменных X и непрерывными выходными переменными T (целевые переменные). В задачах классификации для заданного множества входных значений ставится в соответствии метка класса из категориальной целевой переменной. Прогнозирование контролируемости БА относится именно к задачам классификации, поскольку целевые переменные прогноза являются по своей природе категориальными – степень контроля над заболеванием [18, 19].

Целью настоящего исследования является изучить возможность прогнозирования контроля БА на различных этапах развития заболевания на основе учета генетических полиморфизмов Toll-подобных рецепторов, цитокинов, генов системы детоксикации и основных показателей иммунограммы с использованием статистического метода обучающихся нейронных сетей.

Материалы и методы

Набор материала выполнен с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), решения комитета по биомедицинской этике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД.

Нами обследовано 167 детей с бронхиальной астмой наблюдавшихся в клинике ХФ ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД в период с 2017 по 2021 года в возрасте от 1 до 17, критерии включения в эти группы: подтверждение диагноза БА, наличие доказательства ее атопического генеза – сенсibilизация к респираторным аллергенам, Критерии исключения: наличие других бронхолегочных патологий, наличие острых инфекционных заболеваний на момент обследования. Степень контроля определялась исходя из Клинических рекомендаций [20].

Для моделирования нейронных сетей в данной работе был использован пакет STATISTICA Автоматизированные нейронные сети - приложение с полной системой связей (полносвязные сети) предпочтительное для решаемых нами задач. Алгоритм обучения выбран BFGS как наиболее адекватный задаче классификации, функция ошибок выбрана традиционно в виде суммы квадратов отклонений, функция активации выходных нейронов – софтмакс (экспоненциальная функция), функция активации промежуточного слоя – гиперболическая.

Результаты и обсуждение

Анализ полиморфизмов генов сигнальной системы позволяет осуществлять наиболее ранний прогноз развития неконтролируемой БА, даже до клинической манифестации самого заболевания как такового, если у нас есть основания предполагать высокий риск его возникновения. При классическом анализе нами были получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1

Основные статистические показатели значимости полиморфизмов генов сигнальных молекул и системы детоксикации, как факторов неконтролируемого течения БА

Гены	Полиморфизмы	Уилкса	Частная	F-исключ.	p-уров.	Толер.	1-толер.
TRL2	Arg753Glu	0,722037	0,992971	0,343320	0,710270	0,897993	0,102007
TRL4	Asp299Gly	0,718146	0,998350	0,080151	0,923038	0,872193	0,127807
TRL4	Thr399Ile	0,735279	0,975088	1,239106	0,294186	0,701250	0,298750
TRL9	T1237C	0,736554	0,973399	1,325403	0,270464	0,792887	0,207113
TRL9	A2848G	0,762659	0,940081	3,091304	0,049948	0,886165	0,113835
П4	C 589 T	0,722214	0,992727	0,355311	0,701864	0,785150	0,214850
П6	C 174 G	0,718719	0,997554	0,118917	0,888011	0,783499	0,216501
П10	G 1082 A	0,717035	0,999897	0,005013	0,995000	0,901374	0,098626
П10	C 592 A	0,744021	0,963631	1,830494	0,165829	0,666920	0,333080
П10	C 819 T	0,726440	0,986952	0,641185	0,528885	0,718785	0,281215
П12В	A 1188 C	0,724568	0,989502	0,514561	0,599385	0,827870	0,172130
TNF	G 308 A	0,759405	0,944109	2,871168	0,061458	0,869208	0,130792
GSTM+T	GSTM_T	0,735233	0,975148	1,236024	0,295072	0,791848	0,208152
GSTP 1	Ile105Val	0,774101	0,926186	3,865282	0,024259	0,793451	0,206549
GSTP 1	Ala114Val	0,720542	0,995031	0,242217	0,785360	0,781872	0,218128

Для анализа имеющейся в данной работе информации о генетических предрасположенностях к неконтролируемому течению БА была использована нейросетевая модель со следующими характеристиками.

Модель построена на основе архитектуры многослойного перцептрона MLP (15-9-3) со слоем из 15 входными нейронами (по количеству анализируемых переменных), скрытым промежуточным слоем из 9 нейронов и выходным слоем из 3 нейронов по количеству значений классифицируемой переменной (Контроль). Объем обучающей выборки составил 88 наборов. Объем выборок для тестирования и контроля качества модели составил 36 наборов. В итоге полученная модель смогла предсказать 79,01% правильных значений целевой переменной – уровень контроля БА (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая).

Показатели стандартной иммунограммы являются наиболее доступными для анализа маркерами иммуннопатогенетической реализации генетической предрасположенности к неконтролируемому течению бронхиальной астмы. В отличие от полиморфизмов генов сигнальных молекул они изменчивы во времени, и, соответственно, с их помощью можно отслеживать динамику вероятности развития неконтролируемого течения БА, что важно при выявлении групп риска среди детей с манифестными клиническими проявлениями заболевания.

Показатели иммунограммы были разделены на две группы из организационных соображений. Показатели нейтрофильного фагоцитоза могут быть определены в лаборатории любого уровня, для этого необходима лишь световая микроскопия с использованием стандартных красителей, в то время как показатели гуморального, и тем более лимфоци-

тарного звена иммунитета требуют наличия оснащенной лаборатории, способной осуществлять иммуноферментный анализ и проточную цитометрию. Поэтому в качестве первого этапа прогнозирования неконтролируемого течения БА в динамики предлагается использование показателей нейтрофильного фагоцитоза. При классическом анализе нами были получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 2.

Основные статистические показатели значимости нейтрофильного фагоцитоза, как факторов неконтролируемого течения БА

Показатели	БЕТА	Ст.Ош.	В	Ст.Ош.	t(118)	p-знач.
ФП_Фан ст.%	0,086597	0,188749	0,004135	0,009014	0,458796	0,647225
ФР-ФАН	-0,027156	0,131884	-0,002162	0,010502	-0,205910	0,837216
ФЧ_Фан сп.ед.	0,000722	0,160027	0,000174	0,038475	0,004513	0,996406
ФЧ_Фан ст.ед.	0,009856	0,179491	0,002000	0,036422	0,054912	0,956302
ФР-ФЧ	0,008511	0,190286	0,001590	0,035542	0,044730	0,964398
НСТ сп.	0,020472	0,164533	0,000667	0,005359	0,124425	0,901191
НСТ ст.	0,004321	0,168072	0,000136	0,005308	0,025708	0,979534
ФР-НСТ	-0,012918	0,194389	-0,000339	0,005106	-0,066453	0,947130
ФП_Фан сп.%	0,184906	0,087551	0,008084	0,003828	2,111983	0,036662

Модель построена на основе архитектуры многослойного перцептрона MLP (9-5-3) со слоем из 9 входными нейронами (по количеству анализируемых переменных), скрытым промежуточным слоем из 5 нейронов и выходным слоем из 3 нейронов по количеству значений классифицируемой переменной (Контроль). Объем обучающей выборки составил 90 наборов. Объем выборок для тестирования и контроля качества модели составил 38 наборов.

В итоге полученная модель смогла предсказать 85,94% правильных значений целевой переменной – уровень контроля БА (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая).

Наиболее полно патогенетические механизмы реализации генетической предрасположенности из показателей стандартной иммунограммы отражают абсолютные и относительные показатели популяций лимфоцитов и уровень сывороточных иммуноглобулинов. При классическом анализе этих критериев получены результаты, представленные в таблице 3.

Модель построена на основе архитектуры многослойного перцептрона MLP (17-20-3) со слоем из 17 входных нейронов (по количеству анализируемых переменных), скрытым промежуточным слоем из 20 нейронов и выходным слоем из 3 нейронов по количеству значений классифицируемой переменной (Контроль). Объем обучающей выборки составил 98 наборов. Объем выборок для тестирования и контроля качества модели составил 42 набора.

В итоге полученная модель смогла предсказать 85,71% правильных значений целевой переменной – «уровень контроля БА» (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая).

Таблица 3.

Основные статистические показатели значимости лимфоцитарных популяций и уровней сывороточных иммуноглобулинов, как факторов неконтролируемого течения БА

Показатели	Уилкса	Частная	F-исключ	p-уров.	Толер.	1-толер.
CD3 %	0,778466	0,989297	0,654561	0,521500	0,023969	0,976031
CD3 абс.	0,787382	0,978095	1,354956	0,261844	0,005577	0,994423
CD4 %	0,778951	0,988681	0,692627	0,502232	0,038746	0,961254
CD4 абс.	0,790389	0,974374	1,591176	0,207918	0,462000	0,538000
CD8 %	0,772074	0,997487	0,152415	0,858797	0,029394	0,970606
CD8 абс.	0,773481	0,995673	0,262919	0,769242	0,020159	0,979841
CD16 %	0,773903	0,995130	0,296095	0,744254	0,039888	0,960112
CD16 абс.	0,773521	0,995621	0,266093	0,766815	0,041372	0,958628
CD19 %	0,776931	0,991251	0,533960	0,587654	0,076002	0,923998
CD19 абс.	0,770179	0,999942	0,003520	0,996487	0,043440	0,956560
ИРИ	0,778238	0,989587	0,636610	0,530846	0,081906	0,918094
Ig E	0,788810	0,976324	1,467105	0,234664	0,695777	0,304223
Ig A	0,780438	0,986797	0,809471	0,447489	0,820254	0,179746
Ig M	0,797575	0,965594	2,155722	0,120247	0,807771	0,192229
Ig G	0,777127	0,991002	0,549343	0,578762	0,898672	0,101328
ЦИК	0,775637	0,992906	0,432268	0,650034	0,918486	0,081514
абс. кол-во лимфоцитов	0,798440	0,964549	2,223610	0,112622	0,006389	0,993611

Полученные результаты были использованы для создания комплекса электронных программ, предназначенных для прогнозирования неконтролируемого течения БА на различных этапах развития заболевания, включая донозологический – «Прогнозирование неконтролируемого течения БА на основе разнообразия полиморфизмов генов молекул сигнальной системы», «Прогнозирование неконтролируемого течения БА по показателям нейтрофильного фагоцитоза», «Прогнозирование неконтролируемого течения БА по показателям стандартной иммунограммы (популяции лимфоцитов и уровень сывороточных иммуноглобулинов)». Их комплексное использование позволяет индивидуально корректировать меры вторичной и даже первичной профилактики БА в рамках персонализации терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf. (05.04.2020)
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
3. О состоянии службы охраны здоровья женщин и детей в Хабаровском крае (статистические материалы) 2020. <https://miac.medkhv.ru/federal-reports/> (15.03.2021)
4. NHWS-National Health and Wellness Survey. URL: <https://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/kh-national-health-and-wellness-survey.pdf>. (15.04.2019)
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной аст-

мой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. №6. С. 87-93. EDN: RCMQNO

6. Иммунные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого течения / *Т.И. Виткина, Т.П. Новгородцева, Е.П. Калинина* и др. // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, №3. С. 495-502. EDN: ACFPTR

7. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей / *М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, Н.А. Ильенкова, О.С. Коноплева* // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, №4. С. 453-460. EDN: ZFVBKH

8. Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением / *М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Т.П. Новгородцева* и др. // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, №6. С. 913-920. EDN: YOOZQD

9. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей / *Л.В. Ганковская, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Порядин, В.В. Греченко, В.А. Ганковский, А.А. Алексеева, Ж.М. Салмаси, А.Н. Казимирский, Б.Г. Брагвадзе, О.С. Свитич* // Медицинская иммунология. 2019. №1. С. 99-106. EDN: VUSYDG

10. Elevated Toll-Like Receptor-Induced CXCL8 Secretion in Human Blood Basophils from Allergic Donors Is Independent of Toll-Like Receptor Expression Levels. / *M. Steiner, T. Hawranek, M. Schneider* et al. // PLoS One. 2016. Vol.11(2) e0149275

11. *Zakeri A., Russo M.* Dual role of Toll-like receptors in human and experimental asthma models // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. P. 1027. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01027

12. Advances and recent developments in asthma in 2020 / *L. Cevhertas, I. Ogulur, D.J. Maurer* et al. // Allergy. 2020. №75. P. 3124-3146.

13. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control / *G. Tomisa, A. Horváth, B. Sánta* et al. // Allergy Asthma Clin Immunol. 2021. №17. P. 95.

14. *Kuti B.P., Omole K.O., Kuti D.K.* Factors associated with childhood asthma control in a resource-poor center // J Family Med Prim Care. 2017. №6(2). P. 222-230. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_271_16

15. Associations Between Glutathione-S-Transferase Genotypes and Bronchial Hyperreactivity Patients With Di-isocyanate Induced Asthma. A Follow-Up Study / *J. Leppilahti, M-L. Majuri, T. Sorsa* et al. // Front. Med. 2019. №6. P. 220. DOI: 10.3389/fmed.2019.00220

16. Asthma and rhinitis have different genetic profiles for IL13, IL17A and GSTP1 polymorphisms / *E.P. Resende, A. Todo-Bom, C. Loureiro* et al. // Rev Port Pneumol. 2017. №23 (1). P. 10-16.

17. Cytology and molecular study for GSTP1 effect on asthma Iraqi patients / *I.H. Hamzah, F.A.A. Shafi, S.A.H. Al Sharqi* et al. // Clin Mol Allergy. 2019. №17. P. 4.

18. *Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г., Жернаков С.В., Меньшиков А.М., Бадретдинова Ф.Ф., Суфияров И.Ф., Сагадатова Ю.Р.* Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний // Креативная хирургия и онкология. 2020. №10(3). С. 198-204. EDN: DZNXJA

19. *Рутковская Д., Пилиньский М., Рутковский Л.* Нейронные сети, генетические алгоритмы и нечеткие системы. М.: РиС, 2013. 384 с.

20. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Министерство здравоохранения РФ. URL: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (12.07.2019)

Е.А. Колесник, д.-р. биол. наук
Государственный университет просвещения, Москва

О ПРИМЕНЕНИИ ЦВЕТНЫХ СВЕТОФИЛЬТРОВ ИЗ СТАНДАРТНОГО ОПТИЧЕСКОГО СТЕКЛА В ЦИТОФОТОМЕТРИИ СО СВЕТЛОПОЛЬНОЙ МИКРОСКОПИЕЙ

Применение цветных светофильтров из стандартизированного оптического стекла в светлопольной микроскопии для монохроматизации освещения позволяет регулировать оптическую плотность визуализируемых субклеточных структур, в том числе клеток крови, благодаря этому становится возможным детальная дифференциация маркёров морфофункционального состояния микрообъектов. Однако данное направление цитофотометрии сопряжено со сложностями одновременной реализации оптических моделей *RGB* и *СМУК* в изображениях субклеточных структур.

Ключевые слова: светофильтры, оптическое стекло, монохроматизация, опорные цветовые каналы, *RGB*, *СМУК*, длина волны, оптическая плотность, денситометрия, субклеточные структуры, гетерохроматин, эухроматин, морфофункциональное состояние, цитофизиология, морфофизиология.

Kolesnik E.A.

Federal State University of Education, Moscow

ON THE USE OF COLOR FILTERS MADE OF STANDARD OPTICAL GLASS IN CYTOPHOTOMETRY WITH LIGHT-FIELD MICROSCOPY

The use of color filters made of standardized optical glass in bright-field microscopy for monochromatic illumination allows regulation of the optical density of visualized subcellular structures, including blood cells, due to which detailed differentiation of markers of the morphofunctional state of microobjects becomes possible. However, this area of cytophotometry is associated with the difficulties of simultaneous implementation of *RGB* and *СМУК* optical models in images of subcellular structures.

Key words: light filters, optical glass, monochromatization, reference color channels, *RGB*, *СМУК*, wavelength, optical density, densitometry, subcellular structures, heterochromatin, euchromatin, morphofunctional state, cytophysiology, morphophysiology.

1. Введение. Задачи цитофотометрии в цитофизиологии

Субклеточные структуры, такие как фракции ядерного хроматина, в зависимости от степени компактизации при взаимодействии отрицательно заряженных фосфатных группировок азотистых оснований ДНК с белками-гистонами, имеющими положительный суммарный заряд, подразделяются на функционально неактивный гетерохроматин и активный эухроматин [1].

Применение электронной и светлопольной микроскопии позволяет выявлять данные фракции нуклеарного хроматина [1], при этом регуляция длины волны источника освещения при создании приближённого монохроматического освещения препарата за счёт

включения в оптическую систему светлопольного микроскопа стандартизированных светофильтров из цветного оптического стекла (рис. 1) [2, 3] позволяет управляемо изменять оптическую плотность визуализируемого изображения субклеточных структур, в том числе фракций хроматина [1, 4].



Рис 1 – Набор образцов стандартных цветных оптических стёкол включающий: 1(А) – типы стёкол, каждый из типов стекла подразделяется на марки оптического стекла обозначаемые аббревиатурой с номером (см. обозначения ячеек); 1(Б) – представлены по спектральному кругу в форме квадратной таблички примеры цветных оптических стекол следующих марок: ИКС-3 (инфракрасное стекло-3), КС-11 (красное стекло-11), ОС-14 (оранжевое стекло-14), ОС-12 (оранжевое стекло-12), ЖС-18 (жёлтое стекло-18), ЖС-16 (жёлтое стекло-16), ЖС-19 (жёлтое стекло-19), ЗС-8 (зелёное стекло-8), ЖЗС-1 (жёлто-зелёное стекло-1), ЗС-11 (зелёное стекло-11), СЗС-17 (сине-зелёное секло-17), СЗС-7 (сине-зелёное стекло-7), СЗС-9 (сине-зелёное стекло-9), ПС-7 (пурпурное стекло-7), СС-4 (синие стекло-4), УФС-1 (ультрафиолетовое стекло-1).

Управление оптической плотностью участков микроизображений в базовых спектральных моделях RGB (аббревиатура от англ. Red, Green, Blue — красный, зелёный, синий) и CMYK (оттенки: Cyan – синие, Magenta – фиолетовые, Yellow – желтые, Key или Black – черные) позволяет более точно дифференцировать субклеточные структуры, характеризовать их физико-химическое морфофункциональное состояние [1-6].

В этом аспекте вышеотмеченный метод цитофотометрии позволяет экспериментальным путём, учитывая морфологические особенности клеточных структур подбирать системную последовательность и комбинацию стандартных светофильтров [2, 3] (рис. 1) для поэтапной дифференциации характеристик фракций хроматина в препаратах.

2. Характеристика проблематики спектральных моделей RGB и CMYK в аддитивных и субтрактивных системах визуализации микроизображений субклеточных структур

Спектральный анализ изображений фракций гетерохроматина и эухроматина привёл к выводу об одновременной реализации моделей RGB и CMYK в формировании воспринима-

емого зрительным анализатором человека изображения фракций ядерного хроматина [1].

В этом заключается сложность эмпирического поиска и экспериментально-теоретического обоснования алгоритма применения светофильтров из оптического стекла в дифференциации референсных характеристик морфофункционального состояния субклеточных структур.

3. Проблематика цитохимического окрашивания субклеточных структур в аспекте цитофотометрии

Действительно, стандартное гематологическое окрашивание имеет цитохимическую природу и основано на реакции нейтрализации, в частности применении щелочных солей азура, метиленового синего и с кислой реакцией эозинов для дифференциального окрашивания ядерных и цитоплазматических структур клеток крови.

То есть на практике, прохождение спектра через субклеточные структуры от источника освещения в микроскопе определяет восприятие окраса органоидов путём *сложения* базовых цветов – опорных цветовых каналов по модели RGB с высветлением стремящемуся к белому цвету (совокупной комбинации) [1, 3, 7].

Однако одновременно воспринимаемое зрительной системой человека изображение окрашенных структур клеток складывается и на основе отражения от физико-химической системы «пигмент – субклеточная структура» базовых цветов с их вычитанием стремящемуся к повышению интенсивности, контрастности вплоть до потемнения – «почернения» по модели СМΥК [1, 3, 7].

Спектрально-волновая светофильтровая дифференциация субклеточных структур в препаратах с цитохимической окраской в светлопольной микроскопии. Учитывая принципиальные различия в величине длины волн цветов спектра с одновременной их градиционной и градиентной взаимосвязью в совокупном белом цвете, которые характерны как для источника освещения в микроскопии, так и для окрашенных пигментами субклеточных структур и применяя стандартизированные цветные светофильтры, можно произвольно регулировать оптическую плотность изображения органоидов и соответственно дифференцировать референсные точки их морфофункционального состояния.

Заключение. Системное алгоритмизированное применение светофильтров из стандартизированного (гостированного) цветного оптического стекла для изучения субклеточных структур клеток крови сопряжено со сложностями многомерных спектральных моделей RGB и СМΥК перманентно реализуемых в микроскопии окрашенных препаратов. В тоже время, управляемые монохроматизация источника освещения и величина оптической плотности изображений органоидов – позволяют эмпирически изыскивать референсные маркёры морфофункционального состояния микроскопируемых клеточных структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесник Е.А., Дерхо М.А., Ребезов М.Б. Функциональные морфоденситометрические параметры хроматина ядра и цитоплазмы эритробластов и эритроцитов птиц в постэмбриональном онтогенезе // Аграрный вестник Урала. 2024. Т. 24, №1. С. 59-85. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2024-24-01-59-85>
2. Каталог цветного стекла / сост. канд. хим. наук Т.И. Вейнберг. М.: Машиностроение, 1967. 62 с.

3. *Агроскин Л.С., Папаян Г.В.* Цитофотометрия: Аппаратура и методы анализа клеток по светопоглощению / АН СССР, Научный совет по проблемам цитологии, Институт цитологии, Государственный оптический институт им. С.И. Вавилова. Л.: Наука. Ленингр. отделение, 1977. 295 с.

4. *Колесник Е.А.* Принципы фазово-контрастного метода микроскопии в физиологии и медицине // Материалы XVII международной научной конференции "Системный анализ в медицине" (САМ 2023), Благовещенск, 12–13 октября 2023 года / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2023. С. 109-112. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10947948>

5. *Шабалкин И.П., Ягубов А.С.* Цитофотометрия в дифференциальной диагностике и прогнозировании рецидива при лейкозе // Вестник Онкологического научного центра Российской академии медицинских наук. 1996. Т. 7, №4. С. 7-11.

6. *Соколова Л.О., Путинцева О.В., Калаева Е.А., Артюхов В.Г.* Цитоархитектоника и Спектральные свойства эритроцитов, модифицированных лекарственным препаратом "Кардикет®" // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021. №1. С. 122-132.

7. *Kolesnik E.A.* Cytophysiological and mathematical criteria for assessing phagolysosomes and neutrophil extracellular traps in the cellular and humoral immunity // Abstracts and Articles of the Second Congress of the International Society for Clinical Physiology and Pathology. M.: LLC "Offset Printing Printing House", 2024. P. 24-26. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13739047>

E-mail: evgeniy251082@mail.ru

М.Д. Алехин

Открытый университет Сколково, Инновационный центр, Москва

БАЗОВАЯ СТРАТЕГИЯ ДИСТАНЦИОННОГО КОНТРОЛЯ УПРАЖНЕНИЙ НА СТРЕЛЬБИЩЕ ДЛЯ АЧЕРИ-БИАТЛОНА С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ БИОРАСКАН

Описан круг вопросов использования средства дистанционного контроля на основе биорадиолокации для выполнения упражнений по стрельбе в ачери-биатлоне с беспроводной регистрацией паттернов дыхания и детекцией артефактов движений при фиксации стандартных поз бесконтактно.

Ключевые слова: биораскан, паттерн, махабхута, спектр, поза, ачери.

M.D. Alekhin

Skolkovo Open University, Innovation Center, Moscow

BASIC STRATEGY FOR REMOTE CONTROL OF SHOOTING RANGE EXERCISES IN ARCHERY BIATHLON USING BIOSCAN TECHNOLOGY

A range of issues concerning the use of remote control tools based on bio-radiolocation for performing shooting exercises in archery biathlon is described. This

includes wireless registration of breathing patterns and detection of motion artifacts during contactless fixation of standard poses.

Key words: bioscan, pattern, mahabhuta, spectrum, posture, archery.

Как вид спорта ачери-биатлон оформился в 1975 году во Франции. Широкой общественности этот вид спорта был представлен в 1983 году в Антерсельве на Чемпионате мира по биатлону среди юниоров. После стартов в Антерсельве ачери-биатлон не приобрел ту популярность, которую ожидали организаторы. В 1991 году Международная организация стрельбы из лука включила ачери-биатлон в программу состязаний лучников. Первый Чемпионат России по ачери-биатлону был проведен в 1998 году. Все основные правила прохождения трасс на лыжах в биатлоне используются и для ачери-биатлона. Для переноса лука в вертикальной позиции на спине между плеч и прицельным окном, повернутым к спине, каждый участник должен использовать колчан. Участник может нести с собой маленький ремонтный комплект. Все стрелы участник должен нести сам. На стрельбище расстояние до мишени должно составлять 18 метров. В ачери-биатлоне существуют два основных вида мишени: бумажные и падающие. Лицевая сторона мишени должна быть чёрной с белой меткой в центре. Диаметр мишени составляет 16 см, метки в центре – 3 см. Центр мишени должен быть на высоте 1 метр относительно уровня огневого рубежа. Различают стрельбу из положения стоя и стрельбу из положения с колена.

Биорадиолокация является беспроводной и бесконтактной технологией дистанционного зондирования, осуществляющей дистанционный мониторинг живых объектов на основе биометрической модуляции в отражённом сигнале вследствие поступательно-возвратных движений органов и частей тела человека [1]. В состоянии покоя отклики кардиореспираторного ритма в сигнале простого биорадара обусловлены, как присутствием регулярного дыхательного ритма, так и сокращениями блуждающего нерва, проявляющимися на поверхности тела человека [2].

В ходе работы было установлено, что движения поверхности грудной клетки человека, особенно абдоминальной области, вносят существенный вклад в формирование сигнала биорадиолокатора в процессе спокойного дыхания. Маркеры, расположенные на одной половине поверхности тела человека, имеют высокие коэффициенты корреляции между собой. Для тех, которые расположены по разные стороны от центральной оси, их значения, наоборот, невелики. Данное обстоятельство может быть объяснено физиологической асимметрией организма. Эти особенности в меньшей степени проявляются в брюшной области. Лучшая корреляция данных, полученных методами биорадиолокации и скоростной фотосъемки, наблюдается для маркеров, расположенных на нижнем уровне абдоминальной области. При сборке банка данных план [3] такой структуры был реализован в стенах Лаборатории дистанционного зондирования МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Базовая стратегия [4-6] дистанционного контроля упражнений на стрельбище для ачери-биатлона с помощью технологии БИОРАСКАН позволяет бесконтактно отслеживать «махабхуту» спортсмена в момент отпуска натянутой тетивы, находясь в стандартных позах, а также предсказывать меру показателя функционального состояния

атлета и оценивать параметры восстановления организма для следующего участка прохождения спортивной трассы [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алёхин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлёв А.В., Дьяченко А.И. Методы взаимного корреляционно-спектрального анализа в сравнении данных биорадиолокации и респираторной плетизмографии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2012. №8. С. 3-10.
2. Алёхин М.Д. Результаты бесконтактного мониторинга паттерна дыхания во сне // Материалы IX международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2015). Благовещенск, 2015. С. 47-50.
3. Алёхин М.Д., Корчагина Д.А., Анищенко Л.Н. Метод биорадиолокации в анализе перемещений грудной клетки при спокойном дыхании // Биомедицинская радиоэлектроника. 2009. №10. С. 56-61.
4. Программный комплекс дистанционной беспроводной регистрации показателей состояния кардиореспираторной системы человека: Программа для ЭВМ №2015611265. Опубликовано 20.02.2015.
5. Программный комплекс для апробации и верификации технологий дистанционной беспроводной регистрации показателей состояния кардиореспираторной системы: Программа для ЭВМ №2015611266. Опубликовано 20.02.2015.
6. Автоматизированная система оптимизации схемотехнических решений по дистанционной беспроводной регистрации показателей состояния человека: Программа для ЭВМ №2015611547. Опубликовано 20.02.2015.
7. Алёхин М.Д. Сравнительный анализ время-частотных преобразований в обработке нестационарных квазипериодических сигналов // Электромагнитные волны и электронные системы. 2015. №1. С. 35-40.

maksim.alekhin@gmail.com

М.Д. Алехин

Открытый университет Сколково, Инновационный центр, Москва

ПРИКЛАДНАЯ ТАКТИКА ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИНГА ДЛЯ ПАРНОГО ВОЛЕЙБОЛА НА СНЕГУ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ БИОРАСКАН

Описан круг вопросов использования бесконтактной системы мониторинга на основе биорадиолокации для волейбола на снегу при классификации дыхательных паттернов и распознавания двигательных артефактов участников состязания на основе вейвлет-анализа и искусственной нейронной сети с возможностью структурно-параметрической оптимизации.

Ключевые слова: биораскан, планер, вейвлет, перцептрон, волейбол.

M.D. Alekhin

Skolkovo Open University, Innovation Center, Moscow

**APPLIED TACTICS OF REMOTE MONITORING FOR PAIR SNOW VOLLEYBALL
USING BIOSCAN TECHNOLOGY**

The paper describes issues related to the use of a contactless monitoring system based on bio-radiolocation for snow volleyball. It focuses on the classification of respiratory patterns and recognition of motion artifacts of participants using wavelet analysis and artificial neural networks with the possibility of structural-parametric optimization.

Key words: bioscan, glider, wavelet, perceptron, volleyball.

В 2018 году на Зимних Олимпийских играх в Пхёнчхане волейбол на снегу был презентован вниманию широкой публики. А уже в 2026 году намеревалось его включение в официальную программу Игр. Но в настоящее время продвижение инициативы замедлилось. Правила игры в волейбол на снегу в целом аналогичны правилам пляжного волейбола, но с небольшими добавлениями, действительными только для этой дисциплины. На игровой площадке глубина снежного покрова должна достигать не менее 30 см. Снег умеренно плотный. Периметр площадки составляет 8 на 16 метров. Свободная зона при этом занимает не менее 3 метров. Оснащение оборудованием аналогично пляжному волейболу. Однако, играют при температуре вплоть до минус 35 градусов по Цельсию.

Биорадиолокация является беспроводной и бесконтактной технологией дистанционного зондирования, осуществляющей дистанционный мониторинг живых объектов на основе биометрической модуляции в отражённом сигнале вследствие поступательно-возвратных движений органов и частей тела человека [1]. В состоянии покоя отклики кардиореспираторного ритма в сигнале простого биорадара обусловлены, как присутствием регулярного дыхательного ритма, так и сокращениями блуждающего нерва, проявляющимися на поверхности тела человека [2].

В ходе работы было установлено, что пространство признаков для распознавания двигательных паттернов записи биорадиолокационного сигнала может быть сформировано с использованием детализирующих коэффициентов высокого уровня вейвлет-декомпозиции его квадратурных компонент. Полученные результаты позволяют утверждать, что кратномасштабный вейвлет-анализ является эффективным инструментом в распознавании двигательных паттернов сигнала, принимаемого биорадаром. Классификация объектов возможна на основании определения минимального евклидова расстояния до центра масс каждого класса. Полученные высокие значения коэффициентов корреляции для векторов признаков внутри каждого класса с вектором средних значений для выбранного типа движений следует считать значимыми с высоким уровнем достоверности. Для дальнейших исследований в этой области необходимо расширение числа исследуемых типов двигательных паттернов записи биорадиолокационного сигнала наряду с увеличением объема экспериментального материала в каждом случае [3].

Прикладная тактика [4-6] дистанционного мониторинга для занятий волейболом на снегу с помощью технологии БИОРАСКАН позволяет бесконтактно отслеживать вариативность качества выполнения стандартного упражнения при использовании

нацеленной планирующей подачи с возможностью выделения траекторных артефактов полёта мяча, а также регистрировать воздействия факторов стресса блокирующих под сеткой [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. 27-35.
2. Алёхин М.Д. Результаты бесконтактного мониторинга паттерна дыхания во сне // Материалы IX международной конференции «Системный анализ в медицине» САМ-2015. Благовещенск, 2015. С. 47-50.
3. 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.
4. Многоканальное устройство мультиспектрального мониторинга динамических объектов: Полезная модель №179114. Опубликовано 26.04.2018
5. Устройство для автоматизированного распознавания паттернов радиотехнических сигналов: Полезная модель №175759. Опубликовано 18.12.2017
6. Многоканальное устройство дистанционного биофизического мониторинга: Полезная модель №177706. Опубликовано 06.03.2018
7. 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.

maksim.alekhin@gmail.com

© 2024 г. **Е.Л. Вассерман**, канд. мед. наук

*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
Санкт-Петербург*

МЕДИЦИНА В ЭПОХУ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: СМЕНА ПАРАДИГМЫ И НЕКОТОРЫХ ПРИОРИТЕТОВ

Рассматриваются системные изменения, происходящие в практической медицине и здравоохранении в связи с ориентацией многих областей на использование новых технологий. Их использование требует новых критериев оценки рисков и качества оказания помощи, а для этого – адекватной подготовки специалистов с отличным от традиционного мышлением.

Ключевые слова: система здравоохранения, врачебная ошибка, риск ошибки, цифровые технологии, дискретность, искусственный интеллект.

Wasserman E.L.

The Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg

MEDICINE IN THE AGE OF DIGITAL TECHNOLOGIES AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE: A SHIFT IN PARADIGM AND SOME PRIORITIES

Systemic changes occurring in practical medicine and healthcare in connection with the orientation of many areas toward the use of new technologies are discussed. The use of such technologies requires some new criteria for assessing risks and the quality of care, and for this, adequate training of specialists with a different way of thinking is needed.

Key words: healthcare system, medical error, risk of error, digital technologies, discretion, artificial intelligence.

Введение. Здравоохранение и его основной (но отнюдь не единственный) инструмент — медицина — сейчас переживают, пожалуй, наиболее серьезные изменения за десятки лет. Некоторые из них настолько глубоко затрагивают сложившиеся веками традиции, что становятся системными и требуют пересмотра подходов к принятию как клинических, так и управленческих решений.

Цифровые технологии, формализация и дискретное мышление

Самая, вероятно, заметная сторона технологической революции в медицине последних нескольких десятилетий – переход на использование цифровых технологий. Что же скрывается за пресловутой «цифровизацией», кроме банальной замены аналогового устройства на цифровое? Должен ли специалист в своей прикладной области вообще интересоваться тем, что за устройство он использует? Представляется, что во многих случаях да.

Суть того, что мы привыкли называть (не очень удачно) «цифровизацией» – автоматизация с использованием дискретных технологий. Проще говоря, это автоматизация плюс дискретизация. Почему? Потому что суть цифровых технологий именно в дискретности – исходных данных, действий с ними, получаемых результатов. И в тех случаях, когда

скрыть дискретность от пользователя не удаётся, необходимым навыком этого пользователя становится навык «дискретного» мышления.

В цифровую эпоху нужно уметь мыслить дискретно, в том числе формализовывать данные и принимать однозначные решения в неоднозначных ситуациях. Без этого невозможно создавать и грамотно использовать классические экспертные системы, набирать обучающие выборки для искусственных нейронных сетей, работать в условиях высокого уровня сложности и насыщенности технического окружения, да и просто формулировать диагноз в соответствии с современными требованиями к его формализации [2, 3].

Приобретению такого навыка способствует использование разных форм тестового контроля знаний школьников, студентов и специалистов. Подчас неумеренно критикуемое тестирование знаний помогает научиться остановить «полёт мысли» и выбрать одно решение из многих. Поэтому тесты – естественная, важная и полезная составляющая обучения дискретному мышлению: именно такова логика работы систем глубокого машинного обучения с ограниченным набором контекстных данных. Живой преподаватель и/или экзаменатор подстраивается под студента, чего в реальных ситуациях не происходит с машинным обучением: среда не подстраивается ни под техническую систему, ни под живую.

Искусственный интеллект и оценка рисков

Внедрение любых технологий автоматизации требует определённого уровня доверия к ним. И формально этот уровень доверия должен определяться не верой, а осознанным, рациональным выбором в пользу наименьшей вероятности наступления недопустимых событий. На этом основано использование всех систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР).

Последние годы в технологически развитых странах широко и довольно бурно обсуждаются границы применимости и «ответственности» наиболее сложных СППВР. Особенно когда речь заходит о системах с не полностью прозрачной логикой принятия решения, как, например, при глубоком машинном обучении [4].

Интеграция таких СППВР в практическую медицину и здравоохранение требует системных изменений с более явным учётом вероятности возникновения критических ошибок. И признанием того, что ошибки будут, что они неизбежны!

Любой врач в своей работе сталкивается с неизбежностью некоторых ошибок, вероятность которых всегда выше нуля по определению [1]. Полезна та СППВР, которая позволяет снизить эту вероятность (но никогда не снизит её до нуля! [1]). Доверяет ли врач фонендоскопу? Думаю, да: ему понятно устройство и, главное, чрезвычайно низка вероятность критической ошибки из-за трещины в трубке. Доверяет ли врач цифровому электрокардиографу? Да, ибо тоже понимает, что вероятность нераспознаваемого сбоя в его работе чрезвычайно мала, а вот риск от неиспользования электрокардиографии в определённых ситуациях велик. Доверяет ли врач компьютерному томографу? Да, хотя хороший специалист знает о некорректности обратной задачи реконструктивной томографии, необходимости использования при её решении алгоритмов регуляризации и, следовательно, возможности появления на томограмме вычислительных артефактов [5].

Если врач или врачебное сообщество, клиническая человеко-техническая система не доверяет конкретной технологии, конкретному устройству, стоит поинтересоваться, а насколько врач/система доверяют самим себе? Насколько врач доверяет своему коллеге? А

томографу? И если доверяет, то на чём основано такое доверие? На традиции или на надёжно определённой вероятности возникновения ошибки (ошибки со значимыми негативными последствиями)?

Часто спорят о приоритетах при принятии решения: человек или техническая система? Если решение должно быть однозначным, то приоритет должен определяться вероятностью ошибки. Мы доверяем множеству сложных технических систем: от стиральной машины до авионики самолёта. Точно также должны учиться доверять интеллектуальным СППВР, зная и понимая, в каких случаях они решат задачу с меньшей, нежели пользователь-врач, вероятностью ошибки и наступления недопустимых событий. Круг таких ситуаций всегда ограничен и определяется специальностью врача, а для СППВР – обучающей выборкой и техническими ограничениями. В каком-то смысле, оба являются узкими специалистами – и человек, и техническая система. Причём человек должен это понимать и знать ограничения обоих. И в некоторых случаях решение, принятое технической системой, должно иметь более высокой приоритет, нежели принятое человеком, даже если этот человек – врач.

А медицина и здравоохранение в целом как сложнейшие человеко-технические системы должны обеспечивать оптимальные условия для функционирования обоих — и человека, и технического средства. И в первую очередь снабжать данными, достаточными для принятия решения.

Заключение. Таким образом, представляется необходимым преодолевать естественное сопротивление значительной части профессионального медицинского сообщества и перестраивать те звенья всей системы медицины/здравоохранения, которые без этого не могут эффективно интегрировать и использовать современные технологии, открывающие огромные возможности по оказанию помощи людям.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вассерман Е.Л.* Неизбежность наказания за ошибку: поведение врача в условиях дополнительных рисков. // Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2019). Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2019. С. 145-148. DOI: 10.12737/collection_5d8335e34b6a76.02467823
2. *Вассерман Е.Л., Калинин О.В.* «Правильность» диагноза в онтологии медицины: результаты предварительного экспертного опроса. // Материалы VIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2014). Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2014. С. 60-63.
3. *Вассерман Е.Л.* «Правильность» диагноза в онтологии медицины // XII Санкт-Петербургская международная конференция «Региональная информатика (РИ–2010)», Санкт-Петербург, 20-22 октября 2010 г.: Материалы конференции. СПб.: СПОИСУ, 2010. С. 274-275
4. Deep learning in biomedical signal and medical imaging / *N.H.Singh, U.Kose, S.P.Gochhayat, Eds.* Boca Raton: CRC Press, 2024. <https://doi.org/10.1201/9781032635149>
5. *Herman G.T.* Fundamentals of computerized tomography: Image reconstruction from projections. London: Springer, 2012.

Вассерман Евгений Людвигович, ewasser@ewasser.net

Г.П. Евсева, д-р мед. наук; **С.В. Супрун**, д-р мед. наук;

В.К. Козлов, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН

Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства, Хабаровск

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ РЕГИОНАЛЬНЫХ НОРМАТИВНЫХ ВЕЛИЧИН ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

В работе представлено использование метода кластерного анализа для определения региональных нормативных величин содержания микроэлементов (МЭ) в биосредах, позволившего выделить региональные нормативные значения содержания МЭ и значимые для здоровья отклонения в их содержании у детей.

Ключевые слова: дети, микроэлементы, кластерный анализ.

Evseeva G.P., Suprun S.V., Kozlov V.K.

Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternal and Child Health, Khabarovsk

APPLICATION OF THE METHOD OF CLUSTER ANALYSIS IN DETERMINING REGIONAL GUIDELINE VALUES OF THE ELEMENTAL STATUS OF THE KHABAROVSK TERRITORY

The paper presents the use of the cluster analysis method to determine the regional normative values of the content of trace elements (TE) in biological media, which made it possible to identify regional normative values of the content of TE and deviations in their content significant for health in children.

Key words: children, trace elements, cluster analysis.

Важная роль микроэлементов в жизнедеятельности человеческого организма не вызывает сомнений. Накопилось значительное число исследований, посвященных изучению влияния микроэлементов на обмен веществ [1]. Выявлено наличие дисбаланса микроэлементов у жителей различных регионов, зависящее от биогеохимических особенностей и антропогенного загрязнения [2]. Эти исследования особенно актуальны в биогеохимической провинции Приамурья с повышенным содержанием в окружающей среде железа, марганца, недостатком йода и селена в окружающей среде.

Развитие промышленности и широкой сети автотранспорта в крае привело к возникновению в крупных городах искусственных биогеохимических районов, где в окружающей среде определяется повышенный уровень таких микроэлементов, как свинец, кадмий, цинк, медь и др. Эти особенности содержания химических элементов в окружающей среде могут оказывать влияние на элементный состав биосред человека и создавать еще более серьезные проблемы для здоровья детей [3]. Объективная диагностика экологически обусловленных заболеваний, особенно микроэлементозов, должна проводиться с учетом региональных особенностей содержания микроэлементов (МЭ).

Цель. Определить содержание микроэлементов в сыворотке и форменных элементах крови у практически здоровых детей и разработать региональные нормативные величины содержания микроэлементов в сыворотке и форменных элементах крови.

Материалы и методы. Для получения нормативных показателей микроэлементного статуса у детей Приамурья в клинике НИИ ОМИД и экспедиционных условиях было обследовано 1333 практически здоровых детей 1-17 лет.

Содержание Zn, Fe, Pb, Mo, Ni, Li, Mn, Cu, Co, Se, Al, Cd в форменных элементах и сыворотки крови у детей определяли методом атомно-абсорбционного анализа с электротермической атомизацией на спектрофотометре «Hitachi-Z900» (Япония). Определение уровня йодидов в крови проводилось методом прямой потенциометрии с использованием мембранных ионно-селективных электродов фирмы «Crytur» (Чехия).

Для выделения референсных показателей МЭ у детей региона, был проведен кластерный анализ, задачей которого является разбиение заданной выборки объектов на подмножества, называемые кластерами, так, чтобы каждый кластер состоял из схожих объектов, а объекты разных кластеров существенно отличались, проведен с использованием двух методов: иерархическим и методом *k*-средних. Из-за неоднородности единиц измерения признаков предварительно они были стандартизованы с вычислением стандартизованного вклада (*Z*-вклада). Большое достоинство кластерного анализа в том, что он позволяет производить разбиение объектов не по одному параметру, а по целому набору признаков [4].

Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Результаты

Большое количество исследуемых параметров и широкий разброс полученных данных послужил основанием для проведения кластерного анализа, одного из многомерного статистического метода, целью которого является группирование показателей таким образом, чтобы данные одной группы или кластера были более похожи друг на друга, чем данные других кластеров. Задача кластерного анализа заключается в выделении по эмпирическим данным резко различающихся групп (кластеров) объектов, которые схожи между собой внутри каждой из групп. Дальнейший анализ подгрупп может выявить некоторые объективные признаки, по которым эти подгруппы различаются [5].

На первом этапе ставилась задача отделения здоровых субъектов от остальных обследуемых. Кластерный анализ, проведенный с использованием метода *k*-средних модуля кластерного анализа программы STATISTICA 10.0. (StatSoft Inc., USA), позволил выделить 2 кластера (рис. 1). В 1-й кластер вошло 308 детей. К совокупности параметров, выделивших данные объекты из общей массы, отнесен более высокий уровень йодидов и меди в сыворотке крови, которые у детей данного кластера в 1,6 раза выше, чем у детей 2 кластера (табл. 1). Во втором кластере объединились 1025 наблюдавшихся детей. Показатели этого кластера характеризовались низкими показателями йодидов крови, концентрации меди и селена в форменных элементах и высокими – свинца и железа в сыворотке крови.

По возрасту ($8,34 \pm 0,28$ лет – 1 кластер и $8,03 \pm 0,16$ лет – 2 кластер), полу (мальчиков 54,9% и 50,7%, девочек 45,1% и 49,3% соответственно), проживанию в городской (53,6% и 59,4% соответственно) или сельской (46,4% и 40,6%) местности, принадлежности к коренному (28,2% и 22%) или пришлому (71,8% и 78% соответственно) населению эти группы детей не имели отличий.

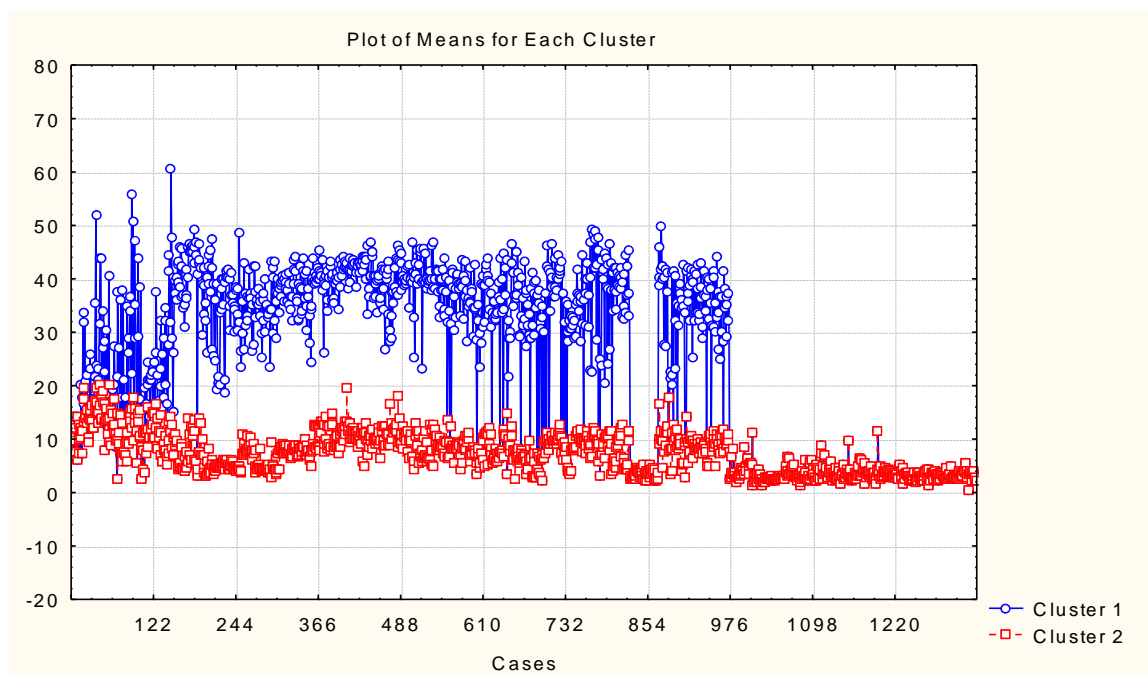


Рис. 1 – График кластерного анализа содержания микроэлементов в сыворотке и форменных элементах крови у детей Приамурья

Клиническая интерпретация каждого наблюдения, вошедшего в кластер, показала, что к 1 группе здоровья отнесено 108 детей (35,1%), что 3 раза больше, чем во 2-ом кластере ($p < 0,001$) и 200 детей (64,9%) – ко 2-ой группе здоровья, что в 1,4 раза меньше, чем во 2-ом кластере ($p < 0,05$).

Таблица 1

Средние значения содержания микроэлементов в сыворотке крови

МЭ, мкмоль/л	Кластер 1 (n=308)	Кластер 2 (n=1025)	P
$\bar{\Gamma}$	16,430±0,521	10,286±1,31	<0,001
Co _c	0,360±0,026	0,302±0,015	>0,05
Co _{эл}	0,937±0,058	0,939±0,047	>0,05
Cu _c	14,991±0,226	18,360±0,337	<0,001
Cu _{эл}	10,394±0,484	6,650±0,416	<0,001
Li _{эл}	1,588±0,056	1,510±0,027	>0,05
Mn _c	0,340±0,02	0,360±0,039	>0,05
Mn _{эл}	1,772±0,190	2,578±0,217	<0,01
Se _c	1,142±0,287	1,180±0,079	>0,05
Se _{эл}	1,532±0,113	0,960±0,213	<0,05
Pb _{эл}	1,245±0,094	1,917±0,096	<0,001
Zn _c	36,201±0,113	36,341±0,316	>0,05
Fe _c	33,199±0,627	34,048±0,508	>0,05

В 1-ом кластере было в 1,8 раза меньше детей со сниженной резистентностью (ЧБД) по сравнению со 2-ым кластером. В 2,6 раза меньше детей этой группы страдали кариесом, в 1,9 раза реже дети этой группы в анамнезе имели дискинезию желчевыводящих путей, в 4 раза меньше в этой группе диагностировалось нарушение осанки и 2 раза меньше было детей, имеющих отклонения в нервно-психическом развитии, чем в 1 кластере ($p < 0,05$). То есть состояние здоровья детей, объединившихся в 1-ом кластере, было более благоприятным, чем у детей, объединенных в 2-ом кластере и показатели МЭ статуса детей, объединившихся в первом кластере можно расценивать как нормативные для детей региона.

Таким образом, результаты кластерного анализа показывают взаимосвязь элементного статуса и отклонениями в состоянии здоровья детей для выделения детей групп риска по развитию дисбаланса микроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Изд-во КМК, 2000. 537 с.
2. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации // Экология человека. 2013; 11: 3–12.
3. Федотова Т.А., Кушнир С.М., Антонова Л.К., Усова Е.В., Лабунский Д.А. Роль дисбаланса микро – макроэлементов в смешанной слюне детей 5-7 лет для формирования вторичной иммунной недостаточности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012; 7: 20–23.
4. Мандель И.Д. Кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1988. 176 с.
5. O'Regan A., Hannigan A., Glynn L., Bengoechea E.G., Donnelly A., Hayes G., Murphy A.W., Clifford A.M., Gallagher S., Woods C.B. A cluster analysis of device-measured physical activity behaviours and the association with chronic conditions, multi-morbidity and healthcare utilisation in adults aged 45 years and older // Prev. Med. Rep. 2021.Vol.24. P. 101641. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101641>.

Т.И. Виткина, д-р биол. наук; **Д.Н. Черенков** лаборант-исследователь
Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии
дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток

ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА ГОРОДА ВЛАДИВОСТОКА ЭФИРАМИ ФТАЛЕВОЙ КИСЛОТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДУЛЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕГРЕССИИ

Методом газовой хроматографии исследовано загрязнение воздуха фталатами в двух зонах Владивостока с разной техногенной нагрузкой. Установлено, что концентрации дибутилфталата и ди(2-этилгексил)фталата выше в зоне с высо-

кой нагрузкой. Климатические факторы снижают концентрации фталатов, тогда как автомобильный трафик повышает. Модели множественной регрессии позволят прогнозировать содержание фталатов в воздухе города с учётом этих факторов.

Ключевые слова: множественная регрессия, фталаты, твердые взвешенные частицы, климатические факторы.

Vitkina T.I., Cherenkov D.N.

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok
ASSESSMENT OF AIR POLLUTION IN VLADIVOSTOK WITH PHTHALIC ACID ESTERS USING A MULTIPLE REGRESSION MODULE

Air pollution with phthalates in two zones of Vladivostok with different technogenic loads was studied using gas chromatography. It was found that concentrations of dibutyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate are higher in the zone with a high load. Climatic factors reduce phthalate concentrations, while automobile traffic increases them. Multiple regression models will allow predicting the content of phthalates in the air of the city taking into account these factors.

Key words: multiple regression, phthalates, suspended solids, climatic factors.

Введение. Фталаты, эфиры фталевой кислоты, широко используются в различных потребительских товарах, а также в качестве добавок, растворителей и пластификаторов [1]. Ежедневно люди подвергаются воздействию фталатов при потреблении пищи и воды, а также через дыхательные пути. Исследования показывают, что повышенный уровень фталатов ассоциирован с окислительным стрессом, развитием онкологических, бронхолегочных заболеваний и аллергопатологий [2, 3]. Кроме того, фталаты обладают свойствами эндокринных дизрупторов и могут вызывать нарушения репродуктивной функции [4]. В связи с этим, в последние годы во многих странах введены ограничения на использование некоторых видов фталатов.

Фталатный пластификатор не химически связан с полимером, а только физически, поэтому он может выщелачиваться, мигрировать или испаряться из пластика в окружающую среду [1]. В воздушной среде фталаты могут находиться как в свободной, так и в связанной форме, сорбируясь на различных поверхностях, в том числе на мелкоразмерных пылевых частицах.

Определенное влияние на их содержание в воздушной среде оказывают климатопогодные условия. Город Владивосток характеризуется уникальным сочетанием метеофакторов морского муссонного климата, что, безусловно, вносит свой вектор в формирование качества воздушной среды [5]. На данный момент вопрос загрязнения атмосферного воздуха фталатами недостаточно изучен на территории РФ. В Дальневосточном регионе исследования по этой теме ранее не проводились. Это вызывает беспокойство, так как остается неясным, насколько опасно подобное воздействие для людей, находящихся в группе риска, включая лиц с хроническими заболеваниями дыхательной системы.

Целью работы явилась оценка содержания в городской воздушной среде фталатов, ассоциированных с микровзвесями, и установление влияния климато-погодных условий города Владивостока на их концентрацию.

Материал и методы. Для исследования были выбраны два района Владивостока: остров Русский (80 проб) и район Вторая Речка (113 проб). Остров Русский характеризуется низкой техногенной нагрузкой – на его территории нет крупных промышленных объектов. Основными источниками загрязнения воздуха здесь являются грунтовые дороги с небольшим количеством автомобильного транспорта, а в отопительный сезон — местные котельные и печи частного сектора. Остров также окружён морской акваторией и покрыт обширными лесными массивами.

В отличие от о. Русский, район Вторая Речка на материковой части города испытывает значительную техногенную нагрузку. Этот район плотной застройки подвергается воздействию мусоросжигательного завода, торгового центра "Северный" и интенсивного автомобильного трафика.

Отбор проб твердых взвешенных частиц (ТВЧ) в приземном слое атмосферы в этих районах проводился с 2014 по 2024 год в разные сезоны. Пробы собирались с помощью аспиратора ПУ-4Э (ЗАО «ХИМКО», Россия). Воздух забирался на высоте 1,5–2,5 метра с потоком 35 литров в минуту на фильтры типа АФА-ВП-20. В каждом цикле отбора фиксировались метеорологические показатели (температура, влажность, давление, скорость и направление ветра), а также данные о транспортной нагрузке. Метеорологические данные были получены с сайта primpogoda.ru.

Для анализа качественного и количественного состава фталатов, связанных с ТВЧ, применялся метод газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Идентификация соединений проводилась по масс-спектрам из базы данных NIST20, а обработка данных выполнялась с помощью программы GCMS Postrun Analysis. Концентрации фталатов рассчитывались на основе стандартов.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 10.0 (StatSoft). Данные представлены в виде медиан с интерквартильными размахами (25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистической значимости различий между группами применялся критерий Краскела-Уоллиса. Множественная регрессия была рассчитана с помощью модуля программы Statistica 10.0. Значимость результатов оценивалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

В обеих зонах были обнаружены три фталата – дибутилфталат (ДБФ), диизобутилфталат (ДИБФ) и ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ), анализ их концентрации в двух районах показал статистически значимые различия для ДБФ и ДЭГФ, полученные данные представлены в таблице 1.

Концентрации ДБФ были значительно выше в континентальной зоне по сравнению с островом Русский ($p < 0,001$), как и концентрации ДЭГФ ($p < 0,01$). Эти результаты связаны с более интенсивными источниками загрязнения в городской среде, такими как мусоросжигательные заводы, автосервисы и высокий уровень трафика.

Для ДИБФ статистически значимых различий между районами не обнаружено, что может свидетельствовать о наличии схожих источников загрязнения в обеих зонах.

Таблица

Содержание фталатов в твердых взвешенных частицах, обнаруженных в пробах воздуха из приземного слоя атмосферы

Вещество	Районы	Медиана, нг/м ³	25-й процентиль	75-й процентиль	Статистическая значимость
ДБФ	Вторая речка	6,22	5,47	7,10	
ДБФ	о. Русский	3,34	2,78	4,27	***
ДИБФ	Вторая речка	7,17	6,62	8,04	
ДИБФ	о. Русский	6,08	5,31	6,94	
ДЭГФ	Вторая речка	10,39	9,66	11,12	
ДЭГФ	о. Русский	8,61	7,87	9,22	**

На следующем этапе исследования для детализации воздействия факторов и прогноза накопления эфиров фталевых кислот для нашей выборки были рассчитаны модели множественной регрессии:

$$\begin{aligned}
 \text{ДБФ} = & 8,6 - 0,71 * \text{влажность} - 0,69 * \text{температура} - 0,64 * \text{скорость ветра} \\
 & + 0,62 * \text{трафик} \quad (1) \\
 (R = 0,68; \text{Дурбин-Уотсон} = 1,9; p < 0,008; F = 16,8).
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{ДИБФ} = & 12,42 + 0,74 * \text{трафик} - 0,72 * \text{температура} - 0,71 * \text{влажность} - \\
 & 0,61 * \text{скорость ветра} \quad (2) \\
 (R = 0,76; \text{Дурбин-Уотсон} = 1,8; p < 0,0017; F = 23,3).
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{ДЭГФ} = & 6,28 - 0,79 * \text{температура} - 0,77 * \text{влажность} + 0,68 * \text{трафик} - 0,53 * \text{скорость} \\
 & \text{ветра} \quad (3) \\
 (R = 0,79; \text{Дурбин-Уотсон} = 1,84; p < 0,001; F = 28,21)
 \end{aligned}$$

В моделях учитывались климатические и техногенные факторы, влияющие на содержание фталатов в условиях муссонного климата. Наибольшее значение коэффициента детерминации R (0,79) показала модель для ДЭГФ, превосходя модели для ДИБФ (0,76) и ДБФ (0,68). Все модели демонстрируют допустимые значения теста Дарбина-Уотсона, исключая автокорреляцию остатков. Во всех случаях значение p меньше 0,05, а коэффициент Фишера подтверждает статистическую значимость моделей, что делает их применимыми.

Заключение. В ходе исследования были обнаружены значительные различия в концентрациях фталатов между зонами с разной техногенной нагрузкой. Концентрация ДБФ в зоне с высокой нагрузкой была на 86% выше, чем в зоне с низкой нагрузкой ($p < 0,001$), а концентрация ДЭГФ – на 21% выше ($p < 0,01$). Это связано с наличием более интенсивных источников загрязнения. Для диизобутилфталата (ДИБФ) статистически значимых различий между зонами не выявлено. Модели множественной регрессии для каждой из исследуемых веществ позволяют прогнозировать содержание фталатов в воздухе города Владивостока.

ЛИТЕРАТУРА

1. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling / *J.N. Hahladakis, C.A. Velis, R. Weber, E. Iacovidou et al.* // *Journal of hazardous materials*. 2018. T. 344. P. 179-199.
2. Associations Between Phthalate, Eosinophil, and Aeroallergen Sensitization in Schoolchildren. / *J. Yi, H.S. Shin, M.Y. Han, H.J. Choi, M.S. Lee et al.* // *Journal of Korean Medical Science*. 2023. T. 38, №45.
3. Association between urinary phthalates and phthalate metabolites and cancer risk: A systematic review and meta-analysis / *M. Meng, Y. Yang, L Song, J Peng et al.* // *Heliyon*. 2024.
4. *Swan S.H.* Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans // *Environmental research*. 2008. V. 108 (2). P. 177-184.
5. *Виткина Т.И., Соболевская М.П., Черенков Д.Н.* Динамика экспрессии рецепторов CD25, CD95, CD126 и иммунометаболических показателей под влиянием твёрдых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: Материалы XIV Всероссийской научно-практической online конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. Саратов, 2024. С. 48-50.

© 2024 г. **В.И. Донцов**, д-р мед. наук; **В.Н. Крутько**, д-р техн. наук
Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

**СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ
ЧЕЛОВЕКА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВОЗРАСТНОЙ СМЕРТНОСТИ**

Сущностью старения является снижение общей жизнеспособности с возрастом, противоположностью чего является вероятность смерти, что позволяет использовать демографические показатели для оценки скорости старения человека. Показано, что показатель приращения интенсивности смертности « $d(m)$ » является наиболее точным, простым для вычисления, математически и биологически адекватным показателем скорости старения. Его использование позволяет оценить исторические изменения характеристик старения человеческой популяции: постоянство скорости старения в истории и снижение с середины 20-го века для средних возрастов, и сохранение пониженной скорости старения для долгожителей.

Ключевые слова: старение, смертность, скорость старения, методы оценки старения, интенсивность смертности, замедление старения.

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

Federal Research Center "Computer Science and Control" of RAS, Moscow, Russian Federation

SYSTEMS ANALYSIS OF METHODS FOR ASSESSING THE RATE OF HUMAN AGING BASED ON AGE-RELATED MORTALITY

The essence of aging is a decrease in overall vitality with age, the opposite of which is the probability of death, which allows the use of demographic indicators to assess the rate of human aging. It is shown that the indicator of the increment in the intensity of mortality " $d(m)$ " is the most accurate, easy to calculate, mathematically and biologically adequate indicator of the rate of aging. Its use makes it possible to assess historical changes in the characteristics of the aging of the human population: the constancy of the aging rate in history and a decrease since the middle of the 20th century for middle-aged people, and the preservation of a reduced aging rate for centenarians.

Key words: aging, mortality, aging rate, methods of aging assessment, mortality rate, aging slowdown.

Введение

Увеличение доли пожилых во всех развитых странах мира является важнейшей демографической проблемой и определяет повышение интереса к процессам старения человека [1-4]. При этом одним важным вопросом становится количественное измерение скорости старения.

Сущностью старения является снижение общей жизнеспособности с возрастом. Жизнеспособность определяется, как вероятность остаться живым в течение года, смертность « m » определяется, как вероятность умереть в течение года и является, соответственно, противоположным показателем старения.

Другим подходом к оценке процесса старения является вычисление скорости прироста уровня смертности с возрастом – « $d(m)$ », непосредственно характеризующей скорость старения в определенный возрастной период. Почти 200 лет назад Б. Гомпертц (В. Gompertz) показал, что изменение смертности с возрастом хорошо описывается экспоненциальной функцией [5]. С тех пор до настоящего времени формула Гомпертца с поправкой Мейкхама (Makeham, W.M.), характеризующей смертность от внешних причин, широко используется для описания динамики смертности и старения. Формула Гомпертца-Мейкхама (Г-М), математически моделирующая изменение смертности с возрастом, имеет следующий вид:

$$m(t) = Ro \text{Exp}(k t) + A,$$

где: $m(t)$ – интенсивность смертности для возраста t ; k – показатель экспоненты; A , Ro – константы, не зависящие от возраста.

Цель работы – системный анализ сущности двух методов оценки скорости старения и их соответствия сущности процесса старения.

Материалы и методы

В геронтологии принято измерять в качестве показателя старения человека интенсивность смертности, для чего существуют таблицы выживаемости стандартной когорты с уже вычисленными статистическими показателями, среди которых есть и величина интен-

сивности смертности – « m », которая характеризует уровень (степень) постарения членов когорты данного возраста [6, 7]. На основе таких таблиц можно простейшим способом оценить скорость старения « $d(m)$ » – вычислением разности соседних значений « m », деленной на шаг по возрасту, с которым составлены таблицы (обычно это 1 год).

Для сравнения методов оценки скорости старения использовали таблицы выживаемости стандартной когорты (The Human Mortality Database. <http://www.mortality.org>) с уже вычисленными статистическими показателями, в том числе величина интенсивности смертности – « m » [8]; для вычисления значений формулы Г-М использовали общепринятый метод [6].

Результаты и обсуждение

Проведем теоретическое сравнение удобства, точности, надежности и биологической сущности обоих методов оценки скорости старения.

1. Вычисление $d(m)$ на практике гораздо проще и точнее чем вычисление коэффициентов формулы Г-М.

2. Показатель $d(m)$ отражает скорость старения для конкретного возраста, а не средние значения для широкого возрастного диапазона, которые дает формула Г-М, так как является, по существу вычисления, именно параметром скорости – первой производной показателя m .

3. Показатель $d(m)$ непосредственно дает оценку скорости старения, тогда как график Г-М показывает абсолютные значения m , прямо не указывающие на скорость старения, и требует проведения линий наклона графика.

4. Показатель $d(m)$ имеет единственный биологический смысл – скорость старения. Формула Г-М включает параметры, прямо не связанные с процессом старения – не зависящий от старения «внешнесредовой» параметр « A » и коэффициент « Ro » с не вполне понятным биологическим смыслом, который туманно называют «начальным уровнем старения». Единственный коэффициент, прямо отражающий процесс старения – это коэффициент экспоненты « k », однако небольшие изменения этого коэффициента ведут к существенным изменениям скорости старения с возрастом, что в свою очередь приводит к низкой точности. Наличие коэффициента « A » в формуле Г-М ведет к резкому изменению формы графика при больших значениях « A » особенно в молодом возрасте, что ведет к отклонению графика от прямой в полул로그арифмических координатах для младших возрастов. Для возрастов долгожителей, ввиду очень высокой смертности в этих возрастах, практически целиком зависимой от процесса старения, значения « $m-A$ » и « m » практически совпадают. Между тем, показатель $d(m)$ сохраняет линейность на гораздо большем возрастном периоде, фактически, в течение всего периода старения, следующего за периодом роста и развития.

5. Наличие нескольких коэффициентов в формуле Г-М ведет к тому, что при вычислении они оказываются математически связанными между собой, что резко затрудняет сравнение скорости старения между собой нескольких популяций или одной популяции в разные исторические периоды.

6. Если показатель $d(m)$ отражает скорость старения для каждого возраста, то формула Г-М основана на усредненных значениях. Это ведет к тому, что модельный график, построенный по вычисленным коэффициентам Г-М, не совпадает с реальным графиком « m »

в начальной и конечной областях возрастов.

7. Из общих соображений достаточно ясно, что принимаемый за константу коэффициент «А» формулы Г-М будет не одинаков для разных возрастов, т.к. факторы среды обитания для молодых и пожилых очевидно различаются, также как и реакция организма на эти факторы, т.к. сущность процесса старения – это существенное повышение уязвимости организма ко всем воздействиям.

8. Показатель $d(m)$ меньше по абсолютной величине и размаху, чем m (на порядок и более), что делает его более точным, а график более четким, чувствительным и наглядным, отражающим небольшие изменения скорости старения в разные возрастные периоды и при сравнении разных популяций.

9. Показатель $d(m)$ выражено и наглядно показывает изменения скорости старения в среднем возрасте, тогда как для графиков « m » и « $m-A$ » это не улавливаемые на глаз изменения. Также, график $d(m)$ показывает сохранение феномена снижения скорости старения для долгожителей с середины прошлого века до настоящего времени, тогда как для « m » и « $m-A$ » мы видим реверсию этого процесса – кажущееся ускорение старения для долгожителей.

10. Наконец, если сравнить угол наклона для графиков « m » и « $m-A$ », для прошлого (50-70 лет назад) и настоящего времени, то часто оказывается, что *наклон* кривых увеличивается в настоящем времени, что формально говорит об увеличении скорости старения! Однако, все данные указывают, что 70-летние в настоящее время по всем физиологическим показателям, социальной активности, общему виду, самочувствию и статистике смертности соответствуют 50-60-летним в более ранние исторические периоды, то есть, имеет место несомненное сравнительное омоложение лиц среднего и старшего возраста, что, в свою очередь, может быть достигнуто только за счет снижения скорости старения. Изменение угла наклона графиков « m » и « $m-A$ » оказывается неизбежным при очень значительных изменениях средней продолжительности жизни в истории и очень незначительном изменении максимальной продолжительности жизни – возраста полного вымирания стандартной когорты. Это не удивительно, так как на конечных этапах жизни смертность растет так быстро, что изменения скорости старения на более ранних возрастных периодах почти не отражаются на скорости старения конечных этапов жизни – конечные точки графика не могут сдвигаться значительно ввиду очень высокого уровня смертности пожилых. К тому же, как отмечалось выше, метод определения наклона графика предполагает его линейность в течение всего возрастного периода, что явно не так. Всего этого лишен график показателя $d(m)$, который адекватно показывает скорость старения и его изменения именно для данного возраста и не зависит от средних значений и константных коэффициентов, как в формуле Г-М.

Использование показателя $d(m)$ позволяет наглядно и строго описывать особенности старения, в частности исторические изменения скорости старения – скорости старения в истории и снижение скорости старения с середины 20-го века для средне-старших возрастов, а также сохранение пониженной скорости старения для долгожителей [4, 7].

Формула $d(m)$ является, по существу вычисления (разность значений « m » деленная на время), именно параметром скорости – первой производной показателя « m », поэтому адекватна именно скорости старения, основная роль ее – анализ уже имеющегося стати-

стического материала. Предсказательная сила показателя не присутствует, хотя она может быть экстраполирована из имеющихся ранее значений $d(m)$; вычислять же производную от скорости старения по данным формулы Г-М не представляется результативным, т.к. график Г-М уже сглажен, и все особенности скорости старения в возрастном аспекте уже удалены.

Подробный анализ и сравнение методов на примере нескольких десятков стран и в течение нескольких веков был дан нами ранее [4, 7], там же подробно обсуждены особенности поведения отдельных компонентов показателей старения в разном возрасте в разные исторические эпохи.

Заключение

В работе представлены результаты сравнительного анализа двух подходов к количественному описанию скорости старения на популяционном уровне – с помощью уравнения Гомпертца-Мейкхама для интенсивности смертности « m » (традиционный подход) и с помощью вычисления скорости старения по данным разности интенсивности смертности для близлежащих возрастов – $d(m)$ по таблицам дожития.

Показано, что показатель $d(m)$ является более точным, простым для вычисления, математически и биологически более адекватным показателем скорости старения, отражающим скорость старения в конкретном возрасте и позволяющим исследовать исторические закономерности изменения скорости старения человеческой популяции.

Использование этого показателя позволило обнаружить постоянство скорости старения в истории и снижение с середины 20-го века для средних и старших возрастов, а также сохранение пониженной скорости старения для долгожителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gavrilov L.A., Krut'ko V.N. Gavrilova N.S. The Future of Human Longevity // *Gerontology*. 2017. Vol. 63, N 6. P. 524-526. Doi: 10.1159/000477965.
2. Kinsella K.G. Future longevity-demographic concerns and consequences // *J Am Geriatr Soc*. 2005. Vol. 9 Suppl. S 299-303. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53494.x.
3. OECD Ageing and Employment Policies. OECD. URL: <http://www.oecd.org/employment/ageingandemploymentpolicies.htm>. Available 1.03.2023.
4. Dontsov V.I. Historical stability of the human aging rate and its decline in our time // *Biology Bulletin*. 2021. Vol. 48. P. 103-106. Doi: 10.1134/S1062359021020047
5. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A*. 1825. Vol. 1. N. 115. P. 513-585. Doi: 10.1098/rstl.1825.0026.
6. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*. Harwood Academic Publisher, NY, 1991.
7. Krut'ko V.N., Dontsov V.I. Mortality as an indicator of aging: possibilities and limitations // *Biophysics*. 2020. Vol. 65. P. 165-171/ (2020). Doi: 10.1134/S0006350920010108
8. The Human Mortality Database. <http://www.mortality.org>. Last modified: Jun-2013 Year. Available 25.01.2023.

© 2024 г. В.И. Донцов, д-р мед. наук; В.Н. Крутько, д-р техн. наук
Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ В ИСТОРИИ И ОСОБЕННОСТИ ДЛЯ РОССИИ В XX ВЕКЕ

До середины XX в. резкое повышение продолжительности жизни (ПЖ) не сопровождалось значимыми изменениями скорости старения, но затем при относительно незначительном повышении ПЖ скорость старения постоянно и значительно снижается. Замедление старения отмечено для всех исследованных стран, для всех исследованных параметров старения. Для России начавшееся одновременно с другими странами снижение скорости старения в 1960–1970-х гг. замедлилось и восстановилось лишь к 2000 г.

Ключевые слова: старение, смертность, скорость старения, замедление старения.

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

*Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russian Federation*

SYSTEM ANALYSIS OF CHANGES IN LIFE EXPECTANCY AND THE RATE OF AGING IN HISTORY AND FEATURES FOR RUSSIA IN THE TWENTIETH CENTURY

Until the middle of the twentieth century, a sharp increase in life expectancy (LE) was not accompanied by significant changes in the rate of aging (RA), but then, with a relatively slight increase in LA, the RA is constantly and significantly reduced. A slowdown in RA was noted for all the studied countries, for all the studied aging parameters. For Russia, the decline in RA that began simultaneously with other countries in the 1960s and 1970s slowed down and recovered by 2000.

Key words: aging, mortality, aging rate, aging slowdown.

Введение

Сущность старения – снижение общей жизнеспособности, что прямо связано с трудоспособностью и делает феномен увеличения доли старых людей в популяции и саму скорость старения важными вопросами для врачей и социальных служб [1, 2]. Все это преломляется в условия России [3]. Основным средством изучения динамики ПЖ и скорости старения является исследование интенсивности по возрастной смертности для стандартной когорты [4, 5].

Цель исследования – изучение на основе анализа по возрастной смертности изменений ПЖ и скорости старения для разных стран в XX в. и особенности этого процесса для России, а также возможные причины этого феномена.

Материал и методы

Для исследования использовали демографические данные, представляемые Human

Mortality Database [6], в виде таблиц дожития за каждый год жизни с историческим периодом 10 лет для 40 стран с 1751 по 2014 г. Определяли демографические показатели: средняя продолжительность жизни (ПЖ) и ожидаемая ПЖ (МПЖ – предельный возраст вымирания стандартной когорты).

Для вычислений скорости старения вычисляли компоненты формулы Гомперца–Мейкема, а также значения интенсивности смертности « m » и ее приращения « dm ». Для построения графиков применяли стандартные средства программы Microsoft Office Excel и разработанную нами компьютерную программу «Старение популяций» [7]. Строили в логарифмическом масштабе график изменения общей повозрастной интенсивности смертности и ее приращения, а также интенсивности смертности без внешнего компонента « $m-A$ » в период 1–110 лет с 10-летними интервалами и рассчитывали показатели формулы Гомперца–Мейкема [19]:

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

где A — константа, показатель внешних влияний на смертность; Ro и k — коэффициенты, определяющие биологическую природу смертности и отражающие собственно скорость старения; t — возраст, годы.

Адекватность расчетной и истинной смертности оценивали по коэффициенту корреляции (r).

Результаты исследования

С начала XX в. средние показатели продолжительности жизни постоянно растут: для 12 стран, данные которых доступны с 1900 г., к 2000 г. ожидаемая ПЖ увеличилась более чем на 29 лет (с $50,3 \pm 3,7$ до $79,6 \pm 1,3$ года; $p < 0,001$), главным образом в начале столетия. Показатель же МПЖ увеличивался главным образом во второй половине XX в.: с $106,3 \pm 1,5$ года в 1900 г. до $109,2 \pm 1,0$ года к 1960 г. и до $111,5 \pm 0,7$ года к 2000 г. (всего на 5,3 года или 4,9% за 100 лет).

Показатели скорости старения также увеличились главным образом во второй половине XX в. Для 65-летних жителей 12 стран, по которым имеются данные с 1900 г. (Бельгия, Дания, Англия, Финляндия, Франция, Исландия, Италия, Нидерланды, Норвегия, Шотландия, Швеция и Швейцария), снижение параметра « $m-A$ », отражающего биологический компонент старения, за 100 лет к 2000 г. составило в среднем 2,79 раза (с $0,0313 \pm 0,0070$ до $0,0112 \pm 0,0019$; $p < 0,001$); аналогично для параметра « dm », в среднем в 2,76 раза (с $0,00273 \pm 0,00058$ до $0,00099 \pm 0,000026$; $p < 0,001$). Для доступных 36 стран с 1960 по 2000 г. для 65-летних жителей снижение параметра « $m-A$ » за 40 лет составило в среднем 1,5 раза (с $0,0227 \pm 0,0030$ до $0,0150 \pm 0,0064$; $p < 0,001$); аналогично для параметра « dm » — в среднем 1,8 раза (с $0,0020 \pm 0,00026$ до $0,0011 \pm 0,00003$; $p < 0,001$).

С середины XX в. снизился также компонент « k » формулы Гомперца–Мейкема, отражающий экспоненциально растущую интенсивность смертности с возрастом, что принято за основную характеристику скорости старения: если для 12 стран он составлял в 1920 г. $0,106 \pm 0,008$, то к 1970 г. он равнялся $0,095 \pm 0,005$ ($p < 0,001$): снижение более чем на 10%. Корреляция коэффициента k с текущим годом, на примере истории Франции, за 1900–1940 гг. отсутствует (коэффициент детерминации $R^2 = 0,21$), тогда как с 1950 г. корреляция становится высокосignificant ($R^2 = 0,88$). Для 36 стран с 1960 по 2000 г. коэффици-

ент « k » снизился с $0,099 \pm 0,006$ на 11,2% до $0,089 \pm 0,014$ ($p < 0,001$).

В начале XXI в. коэффициент « A » во многих странах стал отрицательным, а коэффициент « k », отражающий скорость старения, уменьшился в наибольшей степени. Аналогично снизился коэффициент « R_0 », отражающий базовый уровень старения: для 12 стран с 1900 г. к 2000 г. в 2,6 раза. За это же время показатель внешних влияний на смертность – коэффициент « A », уменьшился в 24 раза.

Графики общей интенсивности смертности « m » выражено различаются для стран и исторических периодов, однако это связано с условиями жизни, что отражает константа Мейкема « A », тогда как скорость старения оказывается сходной для разных стран и времен. На примере Франции, для которой имеются достоверные данные с 1850-х гг., скорость старения была одинакова в истории страны вплоть до середины XX в., хотя, как известно, общая интенсивность смертности резко изменилась за 100 лет.

На рис. 1 показаны графики изменения параметра dm во второй половине XX века в истории 30 стран для возраста 65 лет. Практически во всех странах в 1970-х гг. показатель скорости старения снижался с последующим постоянным снижением к концу века.

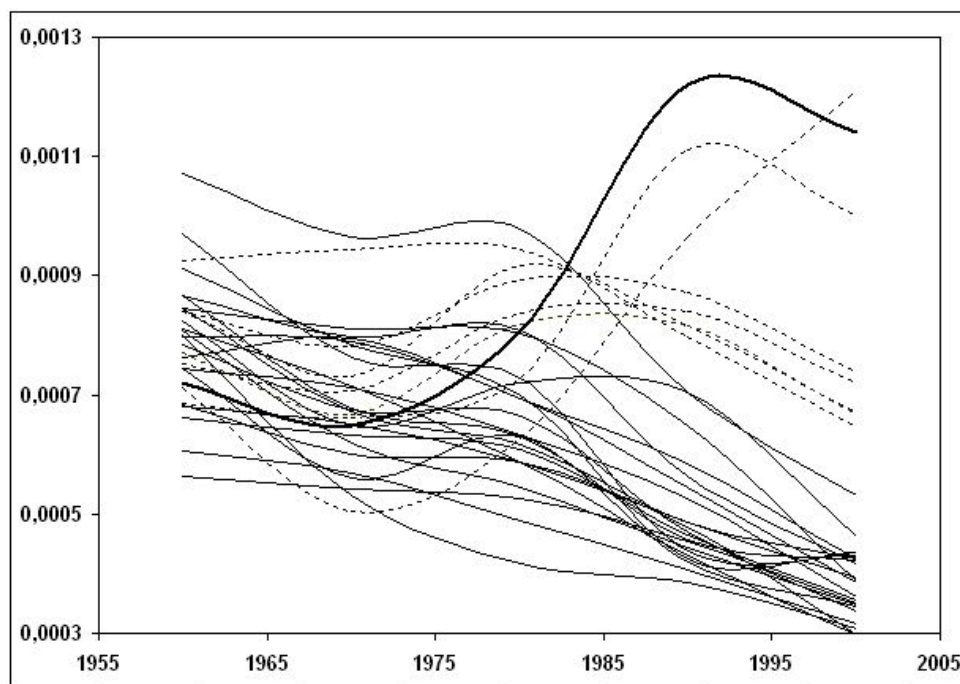


Рис. 1 – Изменения скорости старения 30 стран во второй половине XX в. По оси ординат – приращение интенсивности смертности « dm » для 65 лет, сглажено по 3 точкам (полулогарифмический масштаб). Пунктирные линии – страны постсоветского пространства (Венгрия, Латвия, Литва, Словакия, Чехия, Украина, Эстония), **жирная линия** — **Россия**. Остальные страны: Австралия, Австрия, Бельгия, Канада, Дания, Англия и Уэльс, Финляндия, Франция, Исландия, Италия, Япония, Люксембург, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Польша, Португалия, Шотландия, Испания, Швеция, Швейцария, США.

Для России и стран постсоветского пространства, однако, начальное снижение сменилось ростом, и лишь к концу XX в. произошел возврат к тенденции снижения скорости старения, характерной для других стран.

На рис. 2 показаны изменения скорости старения для России в 1960-80 гг.

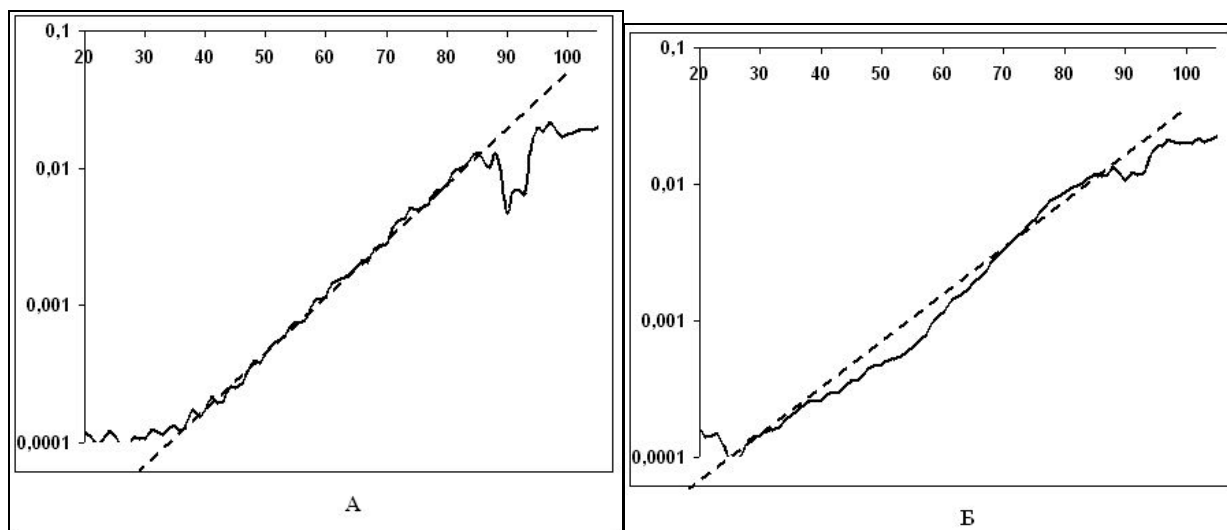


Рис. 2 – Изменения скорости старения для России во второй половине XX в. По оси ординат – приращение интенсивности смертности « dm », сглажено по 3 точкам (полулогарифмический масштаб). По оси абсцисс — возраст, годы. Пунктирная линия – теоретическая прямая, как изменялась бы « dm » при равномерном изменении старения.

Заметно резкое снижение скорости старения в 1980 г. для возрастов 35-65 лет. Также видно последующее повышение смертности, отмеченное нами ранее как «феномен отложенной смертности» [4], и снижение скорости старения, типичное для возрастов долгожителей.

В 1970-1978 гг. резко изменились показатели старения: появилось резкое и длительное снижение « dm », одновременно степень снижения скорости старения для возрастов, предшествующих долгожителям, снизилась (на примере отклонения « dm » от прямой сравнения для 90-летних). Однако затем до 1990-2000 гг. выраженность снижения скорости старения, как и размах затрагиваемых возрастов, уменьшилась; при этом максимум снижения сдвинулся в старшие возраста. В 2000-2010 гг. вновь увеличилось снижение « dm », а также и размах затрагиваемых снижением возрастов. При этом максимальный возраст сдвига « dm » еще больше уходит в старшие возраста, а инверсия « dm » для возрастов долгожителей на примере 90-летних уже превышает теоретически ожидаемые.

Средний уровень корреляции со скоростью снижения старения удалось найти только для уровня здравоохранения ($r = 0,411$); умеренную корреляцию — для экономического развития страны.

Заключение. Со второй половины XX века при относительно незначительном повышении ПЖ, скорость старения резко снижается, в основном для средне-старших возрастов для всех исследованных параметров старения. Вероятной причиной является значи-

тельное улучшение медико-социальной помощи и качества жизни с середины XX века. Показатели скорости старения для России отстают от таковых для других стран и возвращаются к общим тенденциям лишь к концу XX века.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильичева Ю.В., Колотова С.А. Влияние демографических процессов на производительность общественного труда // Управление персоналом и интеллектуальными ресурсами в России. 2014. Т. 3, №3. С. 49-54.
2. Смирнова Т.М., Крутько В.Н. Историческая динамика смертности и ее учет в целях стратегического планирования медицинской и социальной помощи пожилым // Клиническая геронтология. 2018. Т. 24, №9-10. С. 63-65.
3. Донцов В.И. Изменения смертности и скорости старения во второй половине XX столетия в России // Здоровье Российской Федерации. 2019. Т. 63, №1. С.42-47.
4. Krut'ko V.N., Dontsov V.I. Mortality as an indicator of aging: possibilities and limitations // Biophysics. 2020. Vol. 65. P. 165-171.
5. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. The Biology of Life Span: A Quantitative Approach. Harwood Academic Publisher, NY, 1991.
6. The Human Mortality Database. <http://www.mortality.org>. Last modified: Jun-2013 Year. Available 25.01.2023.
7. Донцов В.И. Старение популяций: программа для ЭВМ. Свидетельство о регистрации №2019617794 от 20.06.2019.

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

УСТОЙЧИВОЕ ПИТАНИЕ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

На примере широко обсуждаемой в литературе диеты EAT–Lancet, позиционируемой как устойчивая планетарная диета, проанализирована возможность практической реализации устойчивой диеты. Показано, что одним из возможных способов сделать рацион EAT–Lancet полноценным является добавление в его состав пророщенных зерен. Дополнительно рассмотрены другие аспекты устойчивости диеты: профилактическая направленность, экологическая безопасность, доступность и приемлемость. Анализ этих аспектов показывает, что использование разнообразных пророщенных зерен и микрорзелени придает диете EAT–Lancet оздоровительные и профилактические качества и повышает экологичность.

Ключевые слова: питание, профилактика хронических неинфекционных заболеваний, экология, рацион EAT–Lancet, диета без БАД, проросшие семена.

Potemkina N.S., Krut'ko V.N.

*Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russian Federation*

SUSTAINABLE NUTRITION – MYTH OR REALITY?

Using the example of the EAT–Lancet diet, widely discussed in the literature, positioned as a sustainable planetary diet, to analyze the possibility of practical implementation of a sustainable diet. It has been shown that one of the possible ways to make the EAT-Lancet diet complete is to add sprouted grains to its composition. Additionally, other aspects of diet sustainability are considered: preventive orientation, environmental safety, accessibility and acceptability. Analysis of these aspects shows that the use of a variety of sprouted grains and microgreens gives the EAT-Lancet diet health and preventive qualities and increases environmental friendliness.

Key words: nutrition, prevention of chronic diseases (CHD), ecology, EAT-Lancet diet, diet without dietary supplements, sprouted seeds.

Введение. Устойчивое питание – это рацион, который оказывает минимальное воздействие на окружающую среду, обеспечивает безопасное и сбалансированное питание, а также поддерживает здоровье настоящего и будущих поколений. Основой проблем устойчивого питания является тесная взаимозависимость здоровья, экологии и экономики. Выбор человеком продуктов питания влияет не только на его здоровье и долголетие, но и на глобальные проблемы, связанные с экологией, сельским хозяйством, производством и торговлей, которые в свою очередь, влияют на здоровье и долголетие. Несколько лет назад Комиссия EAT-Lancet предложила универсальный рацион, позволяющий укрепить здоровье человека, снизить риски хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), изменить глобальные продовольственные системы и повысить экологическую устойчивость [1]. По расчетам Комиссии EAT-Lancet эта диета может сократить на 19-24% смертность во всем мире за счет снижения ожирения, и ряда ХНИЗ.

Практическое применение рациона наталкивается на ряд общих трудностей. Эталонная диета требует существенного изменения рациона – увеличения потребления здоровой пищи и сокращения нездоровой. Стоимость рациона превышает финансовые возможности населения [2], а полноценность ее не достигается по ряду витаминов и минералов. Недостаточно исследованы влияние диеты на здоровье населения [3]. Решение представляется возможным благодаря использованию в питании населения пророщенных зерен и микрозелени [4]. Исследования в этой области показывают, что продукты питания, полученные на основе проростков и микрозелени, могут решить проблему продовольственной безопасности.

Цель исследования. На примере диеты EAT–Lancet проанализировать возможность практической реализации устойчивой диеты.

Результаты. Данные о рекомендованных в диете продуктах были использованы для составления примера рациона. В результате мы получили таблицу 1, в которой столбец 1 отражает состав диеты EAT-Lancet, а столбец 2 – количество продуктов – **Набор А** [3]. Аналогично, столбцы 3 и 4, содержат названия и количества продуктов для разработанного нами **Набора В**.

Таблица 1.

Продуктовый состав Наборов А и В

Продуктовый набор А - диета EAT-Lancet с российскими продуктами		Набор продуктов В - Образец здорового питания	
1	2	3	4
Название	г/неделя	Название	г/неделя
Кукуруза, зерно	541	Кукуруза, зерно	441
Пшеница твердая, зерно	542	Пшеница твердая, зерно	441
		Пшеница проросшая	100
Рис, зерно цельное	541	Рис, зерно цельное	5410
Лук зеленый	200	Лук зеленый	200
		Бasilic сухой	70
Салат листовой	200	Салат листовой	200
Петрушка	150	Петрушка свежая	150
		Петрушка сушеная	70
Укроп	150	Укроп свежий	150
		Укроп сушеный	
Морковь красная	300	Морковь красная	350
Редис	100	Редис	200
Свекла	100	Свекла	300
Помидоры	200	Помидоры	350
Картофель	350	Картофель	350
Лук репчатый	200	Лук репчатый	200
Капуста белокочанная	500	Капуста белокочанная	500
Яблоки	1400	Яблоки	1400
Молоко или кефир 3.2% / сыр	1750/175	Молоко или кефир 3.2%	1050
		Сыр твердый (эквивалент 700 мл молока)	70
Говядина/Баранина/Свинина	98/98/98	Говядина	49
		Свинина	49
Курица	203	Курица	203
Яйца куриные	91		91
Скумбрия	196	Скумбрия	196
		Ламинария сушеная	35
Горох	150	Горох	150
Фасоль	100	Фасоль проросшая	100
Чечевица	100	Чечевица проростки	200
Соя, зерно	175	Соя, зерно	75
Арахис	175	Арахис	175
		Семена подсолнуха проросшие	200
Ядро ореха фундука	175	Ядро ореха фундука	175
Оливковое масло	140	Оливковое масло	140
Подсолнечное масло	140	Подсолнечное масло	140
Пальмовое масло	49	Пальмовое масло	0
Сливочное масло	0	Сливочное масло	49
Сало	35	Жир свиной	35
Сахар	217	Сахар	150
2428 ккал /день		2469 ккал/день	

Оценка и оптимизация нутриентного состава **Набора А** и **Набора В** выполнена с использованием системы «Питание для здоровья и долголетия» [5] и нормативов РФ. При таком составе и количестве продуктов, которые приведены в таблице 1 в столбцах 1 и 2 (выбраны типичные для группы продукты), рацион обладает значительными дефицитами по ряду нутриентов (рис. 1, слева). Заметим, что в исследовании состава диеты EAT-Lancet [3] также отмечены дефициты кальция, цинка, йода и селена, а также витамина D.

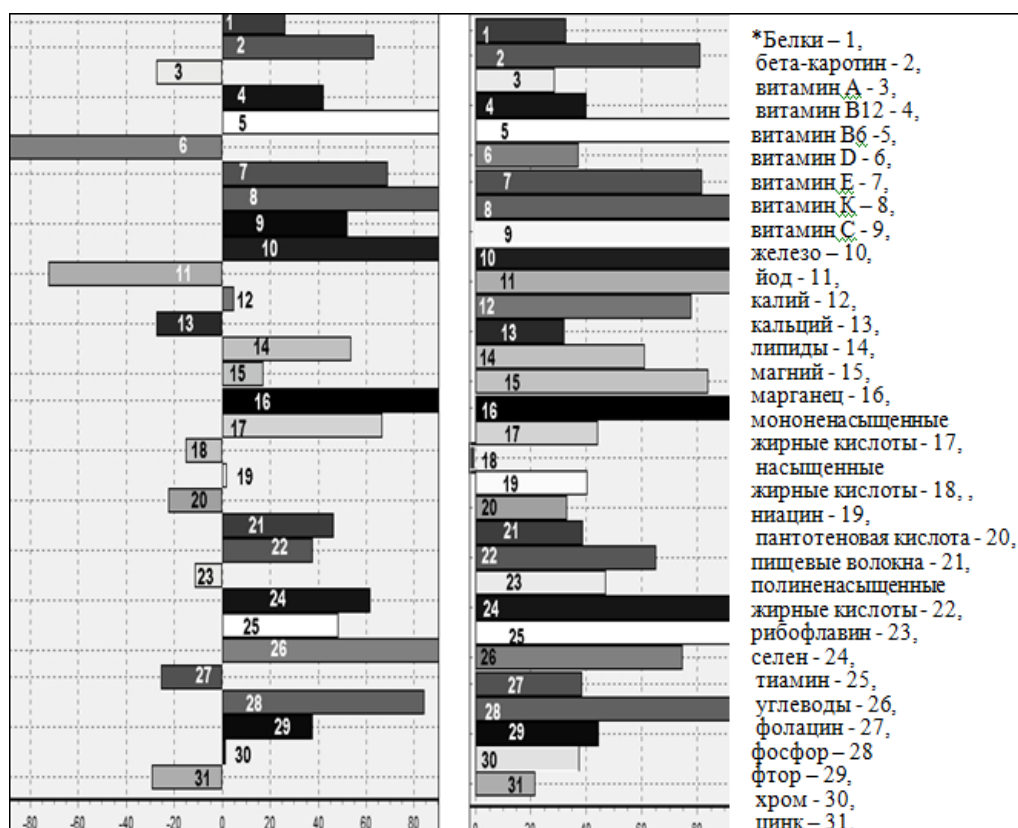


Рис.1 – Отклонения содержания нутриентов от нормы в % Рациона А и Рациона В

Многочисленные попытки улучшить рацион путем включения в рацион более богатых нутриентами продуктов с использованием метода линейной оптимизации [5] оказались неудачными, пока в рацион не включили проростки. Это вполне согласуется с исследованиями, в которых утверждается, что достичь полноценности рациона без БАД, используя натуральные продукты питания, с одновременной минимизацией рисков ХНИЗ и экологических рисков, практически невозможно [6]. Однако после добавления в рацион проростков и специй, обладающих высокой плотностью нутриентов, водорослей, богатых йодом, печени трески, для увеличения в рационе витамина D, а также грибов, богатых ниацином и пантотеновой кислотой, мы получили **Рацион В**, удовлетворяющий всем нормативным требованиям. Состав продуктов питания в полученном рационе соответствует составу продуктов рациона EAT-Lancet.

Оценка полученного рациона приведена на рисунке 1 справа. Ключевым в изменении состава рациона является добавление проростков, т. к. добавление грибов, водорослей и

печени трески было направлено на увеличение содержания конкретных нутриентов (пантотеновой кислоты, йода и витамина D). Более доступных продуктов для достижения нормативной плотности указанных нутриентов практически не существует. А проростки с богатым содержанием и высокой биодоступностью нутриентов, комплексно воздействуют на рацион и повышают его биоразнообразие, поскольку содержат не только требуемые нормативами элементы, но и многие другие, включая малоизученные и неизвестные, что обеспечивает целостное позитивное воздействие рациона [3-5]. В расчетах мы не учитывали потери при пищевой обработке, что невозможно, так как они зависят от продукта питания и способа обработки.

Рацион EAT-Lancet широко обсуждается научной общественностью, и существуют данные, как подтверждающие, так и опровергающие разные аспекты устойчивости диеты EAT-Lancet [3-5]. Нам же, оставаясь в рамках диеты EAT-Lancet (таблица 1), которая объявлена как диета с повышенной устойчивостью, удалось обеспечить нутриентную полноценность диеты (Рацион В) и ее профилактическую направленность в отношении большинства ХНИЗ, так как состав Рациона В не только соответствует общепризнанным диетическим и экологическим рекомендациям [6], но и с легкостью может быть дополнен разнообразными проростками и микрозеленью, обладающими профилактическими и терапевтическими свойствами [4]. Незначительное количество животных продуктов и полное отсутствие дискреционных продуктов делает рацион экологически безопасным. А выбор базовых, не дорогих, продуктов питания, составляющих его основу, обеспечивает максимально возможную доступность рациона.

Заключение

Рацион EAT-Lancet, активно обсуждаемый в научной среде и рекламируемый как устойчивый, был изучен на предмет нутриентной полноценности. Выявлено, что он может быть полноценным по питательным веществам и предотвращать многие хронические заболевания при добавлении пророщенных зёрен, грибов, йодсодержащих продуктов и продуктов, богатых витамином D. Отсутствие или низкое содержание красного мяса, ультрапереработанных и других дискреционных продуктов делает его экологически безопасным и доступным по цене. Культурная приемлемость таких рационов зависит от выбора потребителей, но также требует внимания государственной политики в области питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Willett W.* et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems // *The Lancet*. 2019. V.393, N.10170. P.447-492. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
2. *Hirvonen K.* et al. Affordability of the EAT–Lancet reference diet: a global analysis // *The Lancet Global Health*. 2020. V.8, N1. P. e59-e66. [doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30447-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30447-4)
3. *Lassen A.D.*, et al. Development of a Danish adapted healthy plant-based diet based on the EAT-Lancet reference diet // *Nutrients*. 2020. V.12, N3. P.738. [https://doi:10.3390/nu12030738](https://doi.org/10.3390/nu12030738)
4. *Benincasa P.* et al. Sprouted grains: A comprehensive review // *Nutrients*. 2019. V.11, N 2. P. 421. [https://doi:10.3390/nu11020421](https://doi.org/10.3390/nu11020421)

5. Потемкина Н.С., Крутько В.Н. Информационная технология разработки оптимальных рационов здорового питания // Труды Института системного анализа Российской академии Наук. 2023. Т.3, N73. С. 103-113.

6. Тутельян В.А. и др. Оптимальное питание-основа здорового образа жизни. Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. М.: Научная книга. 2019. 228-249.

E-mail: nspotyomkina@mail.ru, krutkovn@mail.ru

© 2024 г. **Е.И. Буданова**¹, канд. мед. наук, **В.Р. Медведев**² канд. мед. наук,
Л.К. Тушнова² канд. техн. наук

¹ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», г. Обнинск

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», МО РФ, г. Санкт-Петербург

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ И ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ В СИСТЕМЕ ЖИЗНЕННЫХ ЦЕННОСТЕЙ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ

Рассматривается системный анализ формирования здорового образа жизни учащихся, разделенных на группы по специфике учебной деятельности, на основе изучения психофизиологических показателей здоровья и качества жизни, дана характеристика их ценностных ориентаций.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, ценностные ориентации учащихся, двигательная активность, учебно-профессиональные отношения.

Budanova E.I., Medvedev V.R., Tushnova L.K.

Central Russian Institute of Humanities and Technology, Obninsk

State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg

HEALTHY LIFESTYLE AND PHYSICAL ACTIVITY IN THE SYSTEM OF LIFE VALUES OF STUDENTS

The article considers a systematic analysis of the formation of a healthy lifestyle of students divided into groups according to the specifics of educational activities, based on the study of psychophysiological indicators of health and quality of life, a characteristic of their value orientations is given.

Key words: healthy lifestyle, students' value orientations, motor activity, educational and professional relations.

Введение. Современное российское общество вступило в период поступательного развития, в процессе которого социально-экономические и политические преобразования направлены на утверждение гуманистических ценностей и повышение качества жизни людей. Важное место в данном процессе занимают проблемы, связанные с качеством жизни

самого человека, его здоровьем, здоровым образом жизни. В новых условиях развития России качество жизни выступает главным ориентиром развития государства, критерием его внешней и внутренней политики и проводимых реформ [2, 3].

Различные подходы к понятию качества жизни выявляют склонность большинства исследователей понимать под ним комплексную характеристику, интегральный показатель, характеризующий степень развития и полноту удовлетворения всего комплекса потребностей и интересов личности [1].

Основная часть. Для изучения качества жизни учащейся молодежи нами было проведено исследование факторов, оказывающих воздействие на формирование качества жизни учащихся гражданских и военных учебных заведений. Поскольку качества жизни сугубо субъективный показатель и оценка качества жизни возможна лишь в сравнительном аспекте с максимальным нивелированием всех сторонних факторов, нами были созданы 3 группы респондентов. В первую группу включены курсанты высших военных заведений, во вторую – слушатели военных учебных заведений, в третью – студенты вузов и колледжей.

Для того чтобы определить субъективную характеристику роли отдельных факторов в формировании самооценки качества жизни обследуемых респондентов, мы попросили их расставить составляющие качества жизни в порядке уменьшения их значимости для них, провести ранжирование и каждому фактору присвоить соответствующий балл. Перечень ценностных ориентаций в исследовании учащиеся проранжировали, наивысший ранг – один балл. Процентное соотношение ценностных типов по нашей методике характеризуется следующим соотношением: для изучаемых респондентов в исследуемых группах в большей степени (60,2 %) характерна ориентация на ценности адаптации (здоровье, семья, материальный достаток), отражающие направленность на устранение тревоги по поводу физической и экономической безопасности, на сохранение достигнутого (табл. 1).

Таблица 1

Ранжирование основных жизненных ценностей учащихся

Жизненная ценность	Учащиеся, балл			Средний ранг по группам
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Здоровье	1,66	2, 61	2,16	1
Счастливая семейная жизнь	2,61	2, 12	2,74	2
Материальный достаток	3,73	3,76	3,87	3
Профессиональный рост, карьера, успешное обучение	4,25	4,52	4,76	4
Активная деятельная жизнь	5,67	5,35	5,29	5
Гражданское право, свобода, общественное признание	5,92	6,04	5,98	6
Социокультурное общение	6,07	6,20	5,86	7
Экологическое состояние среды	6,55	6,07	6,11	8
Творчество, счастье других, красота природы и искусства	8,58	8,19	8,23	9

Несколько меньшее количество респондентов (29,1%) ориентированы на ценности социализации (карьера, общественное признание). К промежуточному типу относятся 10,2% респондентов, направленных на социокультурное общение, гражданское право, законность и свободу. Невелик процент опрошенных лиц (0,5%), отнесенных к индивидуализирующемуся типу (самореализация, творчество, терпимость, экологическое состояние среды).

Это, возможно, связано с социально-экономическими условиями нашей страны, которые объективно определяют серьезные ограничения в формировании направленности массового сознания на такие ценности, как свобода, ответственность и терпимость. Несмотря на то, что процент отнесенных к индивидуализирующемуся типу (самореализация, свобода, терпимость) невысок (0,5 %), тем не менее, соответствует представлениям Маслоу А. о том, что к самоактуализирующимся личностям может быть отнесено порядка 1 % от общего населения любого общества [4].

Полученные данные также в значительной степени совпадают с результатами, полученными в других исследованиях, и отражают общую тенденцию, характерную для контингента студенческой молодежи, когда на первый план выходит состояние здоровья, взаимопонимание с родителями, материальный достаток и успешное обучение.

В иерархии ценностей здоровье у участников исследования стоит на первом и втором месте. Курсанты и слушатели оценили здоровье как высшую ценность, студенты поставили его на второе место. При этом под сознательным пониманием важности здоровья и необходимости здорового образа жизни далеко не всегда стоят какие-либо действия по его реализации. И это, на наш взгляд, насущная проблема, которую необходимо решать в ближайшее время. Возможно, такое расхождение между представлениями и реальными действиями можно объяснить, с одной стороны, односторонним, недостаточно дифференцированным взглядом на здоровый образ жизни. С другой – принципы здорового образа жизни редко становятся руководством в поведении, так как они чаще всего навязаны извне и не являются личностными установками человека. В то же время сохранение здоровья как мотив деятельности возникает чаще всего в период зрелости, когда у человека обнаруживается множество заболеваний [2]. Поэтому необходимо разработка специальных форм обучения здоровому образу жизни, которые позволяют расширить представления о нем, сделать внешние знания внутренними потребностями.

Учитывая, что профессиональная деятельность у обследуемых военнослужащих и студентов как военнослужащих запаса может осуществляться в экстремальных условиях, им было предложено проранжировать значимость основных жизненных ценностей для специалистов экстремальных профессий (табл. 2).

Таким образом, анализируя основные жизненные ценности курсантов, слушателей и студентов, можно отметить, что основной составляющей качества жизни, по мнению большинства опрошенных респондентов, является состояние здоровья, которое и определяет величину степени удовлетворенности жизнью обследованных учащихся. То есть, можно констатировать то, что понятия здоровье и удовлетворенность жизнью находятся в неразрывной причинно-следственной взаимосвязи и могут рассматриваться в едином комплексе. Поэтому, по нашему мнению, необходимо формирование нового методического

направления, основанного на изучении состояния здоровья молодых людей, как комплексного показателя, который обеспечивает устойчивое развитие и самореализацию учащихся на различных уровнях: физическом, психическом, социальном, духовном.

Таблица 2

Ранжирование основных жизненных ценностей специалистов экстремальных профессий

Жизненные ценности специалистов экстремальных профессий	Группа учащихся						Средний ранг по группам
	1-я		2-я		3-я		
	балл	ранг	балл	ранг	балл	ранг	
Здоровье	2,19	2	2,21	1	2,51	1	1
Семья	2,03	1	2,29	2	2,63	2	2
Уровень жизни	3,48	3	3,53	4	3,02	3	3
Профессиональные отношения	3,67	5	3,38	3	3,04	4	4
Здоровый образ жизни	3,63	4	3,60	5	3,80	5	5

Результаты ранжирования положительного влияния физической подготовленности на показатели жизнедеятельности будущих специалистов представлены в табл. 3. По мнению обследуемых, повседневная физическая активность улучшает состояние здоровья (1-е место), повышает переносимость стресса (2-е место), способствует повышению успеваемости (3-е место) и преодолению жизненных трудностей (4-е место). На такие показатели как настроение, общение по службе, общение со сверстниками ее влияние было оценено как менее значимое.

Таблица 3

Ранжирование положительного влияния физической подготовленности на показатели жизнедеятельности учащихся

Показатели жизнедеятельности	Учащиеся, балл			Средний ранг
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Состояние здоровья	3,14	3,31	3,48	1
Переносимость стресса	3,23	3,36	3,49	2
Повышение успеваемости и боеспособность (военнослужащие)	4,58	4,54	4,49	3
Преодоление жизненных трудностей	4,21	4,23	4,25	4
Настроение	4,57	4,44	4,30	5
Переносимость физических нагрузок	4,68	4,54	4,39	6
Отношения с преподавателями и общение по службе (военнослужащие)	5,83	5,68	5,52	7
Общение со сверстниками	6,70	6,74	6,78	8
Другое	8,06	8,18	8,31	9

Заключение. Учитывая результаты анализа факторов физической подготовленности,

можно сказать, что пути повышения состояния здоровья и качества жизни в среде молодежи находятся в области их значимых индивидуально-групповых и личностных ценностей. Поскольку ценностные ориентации личности включают в себя многие стороны взаимоотношений человека с окружающей действительностью, необходимо на них ориентироваться и в сфере повышения физической культуры курсантов, слушателей и студентов. Зная ценностные ориентации молодых людей, физическое воспитание следует ориентировать так, чтобы оно способствовало развитию и формированию личностно значимых социально-психологических качеств, влияющих на результаты двигательной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова А.А., Яманова Г.А. Здоровый образ жизни и здоровье современных студентов // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 7-2 (121). С. 7-9.
2. Бородатова А.Р. Здоровый образ жизни студента и его составляющие // Образование. Наука. Производство. Сборник докладов XIV Международного молодежного форума. Белгород, 2022. С. 121-124
3. Зарединова Э.Р. Физкультурно-оздоровительная деятельность студентов как средство формирования культуры здорового образа жизни // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Гуманитарные науки. 2023. № 1-2. С. 39-44.
4. 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_elen@mail.ru

© 2024 г. **Е.И. Буданова**¹, канд. мед. наук, **В.Р. Медведев**² канд. мед. наук,
Л.К. Тушнова² канд. техн. наук

¹ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», г. Обнинск

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», МО РФ, г. Санкт-Петербург

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ И УСПЕШНОСТИ ОБУЧЕНИЯ КУРСАНТОВ В ВОЕННОМ ВУЗЕ

Представлены результаты исследования жизненных ценностей и здоровьесберегающего поведения курсантов военного Вуза, на основании которых показана взаимосвязь ценностных ориентации и успешности обучения военнослужащих.

Ключевые слова: здоровьесберегающее поведение, качество жизни, жизненные ценности, курсанты, успешность обучения.

Budanova E.I., Medvedev V.R., Tushnova L.K.

Central Russian Institute of Humanities and Technology, Obninsk

State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg

THE RELATIONSHIP BETWEEN HEALTH-SAVING BEHAVIOR AND THE SUCCESS OF TRAINING CADETS AT A MILITARY UNIVERSITY

The results of a study of life values and health-saving behavior of military university cadets are presented, on the basis of which the relationship between value orientations and the success of military personnel training is shown.

Key words: health-saving behavior, quality of life, life values, cadets, learning success.

Введение. Одной из приоритетных ценностей нашего времени становится борьба за утверждение здорового образа жизни молодежи. Это зачастую связано с нарушением экологического равновесия в природе, интенсивным загрязнением окружающей среды, большой плотностью населения в городах, неправильным питанием. Однако, ведущими причинами, по мнению медиков, являются гиподинамия, вредные привычки (курение, алкоголизм и наркомания), переходящие в социальные болезни, и, самое главное отсутствие у молодежи ценностной потребности в здоровом образе жизни [2].

Следует отметить парадоксальный характер отношения к здоровью современного человека, это несоответствие между потребностью человека в хорошем здоровье, с одной стороны, и усилиями, направленными на сохранение своего физического и психического благополучия – с другой. При этом старания медиков и педагогов в организации профилактической работы не приносят должного эффекта – проблема сохранения и совершенствования здоровья на современном этапе развития российского общества далека от оптимального решения, так как растёт количество больных среди молодежи, у большинства из которых нет ценностной потребности в формировании здорового образа жизни [3].

Основная часть

Основополагающим фактором формирования здорового образа жизни является физическая культура, которая в широком смысле слова включает систему жизненных ценностей, мотивацию к двигательной активности, физкультурно-спортивную активность, тренировочный эффект и закаливание, двигательную активность, направленную на физическое совершенство человека, социальные институты реализации физкультурной и спортивной деятельности.

Многие авторы рассматривают физическую активность как специфическую деятельность, направленную на укрепление здоровья, развитие физического потенциала и достижение физического совершенства, что влияет на развитие качества жизни человека. С данной позиции физическая активность человека направлена на эффективную реализацию задатков и способностей с учетом личной мотивации и социальных потребностей [1].

Основным показателем эффективности физической активности является уровень потребностно-мотивационной сферы, которая включает в себя формирование потребностей и интересов, лежащих в основе ценностных ориентаций и мотивов. Данные характеристики – основа социализации личности в процессе формирования физической активности [3].

Рассмотрение проблемы формирования физической активности студенческой молодежи с учетом особенностей психического и физического состояния, особенностей будущей профессиональной деятельности еще не занимает должного места в обосновании содержания физкультурного образования молодых людей и повышении их качества жизни. По мнению многих специалистов, весь комплекс исследований должен быть тесно взаимосвязан с проблемами воспитания здорового образа жизни, включающего режим учебы и отдыха, гигиену, правильное питание, устранение вредных привычек и двигательную активность [2].

Так как немалую долю в структуре образования занимают курсанты Высших военных учебных заведений, объектом нашего исследования явились курсанты. Средний возраст обследуемых составил ($17,3 \pm 0,8$) лет. Качество жизни и жизненные ценности курсантов изучались при помощи специально разработанной анкеты, в которой респонденты указывали объективные данные уровня жизни и субъективное отношение к представленным утверждениям в 7-балльной системе оценок (1 – балл – низшая оценка, 4 – средняя, 7 баллов – высшая оценка). Жизненные ценности курсанты должны были проранжировать в баллах от одного до девяти, при этом наименьший балл соответствовал наиболее значимой ценности. Самые значимые жизненные ценности для курсантов: семья, состояние здоровья, материальный достаток, профессиональный рост, гражданское право, законность и свобода, физическая активность, социокультурное общение, экологическое состояние среды обитания и др. (табл. 1).

Таблица 1

Основные жизненные ценности курсантов

Показатель	Балл	Ранг
Семья	$1,6 \pm 0,1$	1-й
Здоровье	$2,8 \pm 0,1$	2-й
Материальный достаток	$3,2 \pm 0,1$	3-й
Профессиональный рост	$4,5 \pm 0,1$	4-й
Гражданское право, законность и свобода	$5,7 \pm 0,2$	5-6-7-й
Физическая активность	$5,8 \pm 0,1$	5-6-7-й
Социокультурное общение	$6,0 \pm 0,1$	5-6-7-й
Экологическое состояние среды	$6,9 \pm 0,1$	8-й
Другое	$8,4 \pm 0,1$	9-й

Высокая приоритетность ценности здоровья свидетельствует о высокой степени готовности курсантов к воздействию на них с целью формирования здорового образа жизни.

Было предположено, что удовлетворенность жизнью курсантов будет определяться реализацией выявленных жизненных ценностей. В этом случае качество жизни это многофакторное понятие, которое содержит n-мерную комбинацию удовлетворенности от реализации различных потребностей. К основным параметрам здоровьесберегающего поведения курсантов были отнесены удовлетворенность здоровьем (его самооценка, место здоровья в системе жизненных ценностей, забота о здоровье, уровень медицинской информированности), медицинская активность, отношение к физической культуре и спорту, привыч-

ки, сопряженные с риском для здоровья. Обследуемые достаточно высоко оценили удовлетворенность жизнью – ($5,9 \pm 0,1$) баллов, состоянием здоровья ($5,7 \pm 0,1$) баллов. Средние оценки были даны удовлетворенности двигательной активностью ($4,3 \pm 0,1$), медицинским обеспечением ($4,8 \pm 0,1$), низкие оценки – удовлетворенности питанием ($2,9 \pm 0,1$), удовлетворенности от принятия алкогольных напитков ($2,0 \pm 0,2$) и курения ($1,9 \pm 0,1$).

Установлено, что в области сохранения своего здоровья знания курсантов, хотя и имели достаточный уровень (только 10,7 % опрошенных не ориентированы в здоровом образе жизни), его реальные составляющие, обеспечивающие высокий уровень здоровья, не занимают в нем ведущего места, 56,2% респондентов не хотят менять свой образ жизни, принять ответственность за своё здоровье. При этом, чем ниже группа здоровья обследуемого, тем меньше уровень знаний у него о здоровом образе жизни.

Одной из важнейших черт образа жизни, характеризующей здоровьесберегающее поведение человека, является медицинская активность. При возникновении заболевания во всех случаях обращаются за медицинской помощью практически все курсанты (89,8%). Основными причинами не обращения за медицинской помощью в случае заболевания были названы: наличие достаточных медицинских знаний для самостоятельного лечения (отметили 6,8% респондентов), надежда на то, что «болезнь сама пройдет» (отметили 3,7%). Большая часть курсантов не испытывали трудностей в получении медицинской помощи и оценили качество обследования и лечения как высокое (60,8 %) или хорошее (33,9 %).

Значимой чертой, характеризующей отношение к здоровью, являются вредные привычки. Значительное количество обследованных лиц имеют вредные привычки – курят 48,8%, употребляют алкоголь 16,9 %. Количество курящих и употребляющих алкоголь возрастает от первой к третьей группе здоровья. Контрастно отличаются знания о воздействии курения на здоровье среди обследуемых групп, свидетельствуя тем самым о недостаточной информированности курсантов о вреде никотина: 32,2% учащихся первого и второго курсов обучения считают, что курение повышает умственную и физическую работоспособность, при этом на старших курсах этого придерживаются всего лишь 12,8%. Анализ мотивов курения позволяет сделать вывод о значительном вкладе психологических факторов в формирование вредных привычек у курсантов. Большинство респондентов осознают вред курения для здоровья (83,1%). Однако, готовы бросить курить в будущем лишь 1/4 часть обследуемых.

Одним из неотъемлемых компонентов здорового образа жизни является двигательная активность. Подавляющее большинство опрошенных курсантов (78,9%) занимаются спортом на занятиях по физической подготовке и в часы самоподготовки. Однако при сравнении времени занятий физкультурой и спортом и результатами объективного обследования было выявлено, что в более частых занятий физкультурой нуждаются 73,9% курсантов. По мнению обследуемых, повседневная физическая активность улучшает состояние здоровья (1-е место), повышает переносимость стресса (2-е место), способствует боеспособности (3-е место) и преодолению жизненных трудностей (4-е место). На такие показатели как настроение, общение по службе, общение со сверстниками ее влияние было оценено как менее значимое (табл. 2).

Таблица 2

Иерархия основных факторов физической подготовленности

Жизненные ценности	Балл	Ранг
Состояние здоровья	3,31± 0,1	1
Переносимость стресса	3,36± 0,1	2
Боеспособность	4,21± 0,1	3
Преодоление жизненных трудностей	4,23± 0,1	4
Настроение	4,43± 0,1	5
Переносимость физических нагрузок	4,54± 0,1	6
Общение на службе	5,68± 0,2	7
Общение со сверстниками	6,74± 0,2	8
Другое	8,19± 0,2	9

Заключение. Качество жизни и удовлетворенность ею во многом определяется самим человеком, и в первую очередь его отношением к собственному здоровью, готовностью к профессиональному и личностному совершенствованию, умением принимать решения и брать на себя ответственность, то есть его социально-психологической зрелостью. А это является в первую очередь «продуктом» воспитания молодых людей. Поэтому одним из путей решения возникающих медико-социальных проблем является формирование у военнослужащих (прежде всего в период профессионального обучения) адекватных ценностных ориентации, психологической компетентности, устойчивой установки (мотивации) на сохранение и укрепление собственного здоровья, выработку здоровьесберегающего поведения к военной службе и семейной жизни..

ЛИТЕРАТУРА

1. *Евдокимов В.И., Сиващенко 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_elen@mail.ru

© 2024 г. А.А. Матвийчук

Научно-производственное предприятие «Топаз», Москва

СОВМЕСТИМОСТЬ ЧЛЕНОВ КОМАНД СПАСАТЕЛЕЙ КАК НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Представлены выводы из системного анализа проблемы психологической совместимости членов команд спасателей в аспекте обеспечения безопасности их профессиональной деятельности.

Ключевые слова: спасатели, совместимость членов команд, групповая совместимость, психологическая совместимость, безопасность деятельности, психофизиологическое обеспечение деятельности.

Matviychuk A.A.

Research and Production Enterprise "Topaz", Moscow

COMPATIBILITY OF RESCUE TEAM MEMBERS AS A NECESSARY CONDITION FOR THE SAFETY OF THEIR PROFESSIONAL ACTIVITIES

Conclusions from a systematic analysis of the problem of psychological compatibility among rescue team members are presented in the context of ensuring the safety of their professional activities.

Key words: rescuers, team member compatibility, group compatibility, psychological compatibility, activity safety, psychophysiological support of activity.

В психологии малых групп получены факты обусловленности эффективности совместной деятельности, групповых процессов, психологического климата, межличностного общения соотношением индивидуально-психологических характеристик членов группы [1]. Позитивное влияние сочетания индивидуально-личностных характеристик на поведение человека и деятельность малых групп людей стало обозначаться как *психологическая совместимость* [1].

На практике стойкое различие темпа и ритма действий членов команд спасателей чаще встречается лишь в начальный период их совместной деятельности. По мере приобретения более глубоких знаний, опыта совместной деятельности, такая несогласованность отмечается редко и устраняется после систематических тренировок и совершенствования навыков совместной деятельности [2, 3].

Между тем, в отдельных случаях, индивидуальные особенности одних специалистов бывают настолько выражены и устойчивы, что даже длительная и интенсивная тренировка не дает им возможности полностью приспособиться к общему ритму работы команды – несовместимость характера, темперамента, личностных особенностей, создающая высокую нервно-эмоциональную напряженность в группе, может формировать психологические барьеры в профессиональном взаимодействии [4].

Конфликт приводит к снижению эффективности профессионального взаимодействия членов команд, возникновению затруднений в оперативном принятии правильных решений в экстремальных условиях деятельности. Поэтому в таких случаях резко повышается

значимость совместимости характера, темперамента и других индивидуальных особенностей личности членов команд спасателей для их эффективного функционального взаимодействия [4, 5].

Для удобства использования имеющейся информации о совместимости членов команд традиционно выделяют пять наиболее часто встречающихся варианты сочетания их индивидуальных особенностей [4, 6]:

1) активный командир (старший) команды с выраженными лидерскими качествами, проявляющимися чаще всего в склонности к риску, смелости, способности постоять за интересы подчиненных, личным примером мобилизовать команду на выполнение различных заданий;

2) высокий профессионализм старшего команды, который может довольно быстро срабатываться с ее членами, отличающимися эмоциональной устойчивостью, волей, смелостью, энергичностью (в этом варианте подчиненные, скорее, предпочитают жесткое, но справедливое руководство);

3) старшие аналогичного склада характера и стиля руководства, указанные во втором варианте, могут также добиться высоких успехов во взаимодействии и быть психологически совместимыми с другими членами команды, которым свойственны эмоциональная устойчивость, энергичность, смелость, умение точно воспринимать и классифицировать информацию в сочетании с выраженной интуитивностью;

4) совместимость членов команды обеспечивается, когда командир, обладающий жестким стилем руководства, проявляющимся в требовании все делать быстро и точно, строгом наказании за промахи и ошибки в совместной деятельности, в недопущении различных возражений подчиненных, будет взаимодействовать с покладистыми и общительными членами команды;

5) командиру присущи оптимизм, добродушие, мягкость, сдержанность в общении с подчиненными – в этом сочетании индивидуальных черт личности благоприятные отношения могут формироваться и сохраняться, если другим членам команды свойственны, кроме отмеченного, высокая активность, инициативность и упорство в достижении цели. Такой атмосфере содействует и тактика предоставления командиром широкой инициативы и самостоятельности своим подчиненным. Благодаря этой позиции проявление отдельных отрицательных качеств у членов команды будет «тормозиться», отходить на второй и даже на третий план, а возникшая при этом напряженность в межличностных отношениях будет быстро устраняться командиром при использовании правильных приемов коррекции взаимодействия.

Если учитывать *экстраверсию* и *интроверсию*, то при подборе членов команд необходимо избегать таких вариантов, когда эти особенности свойственны командиру и его заместителю в одинаковой степени и резко выражены. Негативным для совместимости является тот факт, когда в команде оба ведущих специалиста являются флегматиками либо выраженными холериками [6, 7]. Благоприятным для психологической совместимости командира и заместителя будет тот факт, если одному из них будет присуща склонность к риску, вспыльчивость, упрямство, излишняя самоуверенность, другому осторожность, сдержанность, уступчивость и самокритичность [6-8].

Низкая совместимость наблюдается в командах, где командир безынициативен, из-

лишне застенчив и самокритичен, с низкой способностью мобилизовать команду на выполнение поставленных задач, а его заместителю присущи замкнутость, холодность в общении, пренебрежение к выполнению норм профессиональной этики поведения, критика мнений окружающих с одновременным некритическим отношением к собственному мнению, высказываниям и своему поведению.

Вместе с тем при формировании команд наряду с отмеченными сочетаниями следует считаться *желанием каждого члена команды* работать (взаимодействовать) вместе с тем или иным партнером. При этом необходимо учитывать нервно-психический статус, возраст, профессиональный уровень каждого пилота, поскольку эти факторы непосредственно или опосредованно влияют на психологическую совместимость и взаимодействие членов команд.

При подборе членов команд важным является учет возрастного и профессионального факторов, поскольку многие качества развиваются и совершенствуются по мере приобретения профессионального опыта, а с другой стороны – в силу возрастных изменений отдельные индивидуальные качества становятся менее выраженными.

Известно, что командиры команд в возрасте от 32 до 36 лет в среднем достигают, как правило, наибольшего профессионального мастерства, а уровень развития их индивидуальных качеств и свойств личности больше всего удовлетворяет требованиям совместной деятельности [4]. При формировании команд наряду с учетом совместимости характеров и других индивидуальных различий нужно учитывать и соотношение возрастного фактора. При всех равных условиях наиболее правильно подбирать командира, который был бы старше заместителя в среднем на 5-7 лет.

В плане учета квалификации членов команд необходимо остановиться на двух особенностях [1-4]. Если формировать команды спасателей из равных по мастерству высококлассных специалистов, то в результате соревновательного эффекта между ними возникнут благоприятные условия совершенствования своего профессионального мастерства, а у победителя формируется максимальная удовлетворенность от достигнутых результатов.

И совершенно другая картина может сложиться в случае, если команды состоят из лиц с более низкой профессиональной подготовкой. В таких условиях успешность профессиональной подготовки, ее совершенствование существенно затрудняются, а в отдельных случаях даже может наблюдаться потеря приобретенных навыков и умений совместной деятельности [7-9]. Поэтому при подборе команд спасателей необходимо соблюдать разумное сочетание уровня профессиональной подготовки.

Немаловажным аспектом совместимости команд является система их ценностей (ценностных ориентаций). Важно, что самооценка командира команды прямо влияет на совместимость внутри нее. Завышенная самооценка командира наблюдается в командах с неблагоприятным психологическим климатом. В командах с благоприятным психологическим климатом адекватная самооценка командира способствует формированию неконфликтных отношений, что является основой безопасной эффективной профессиональной деятельности.

* * *

Таким образом, психологическая совместимость - важнейшая характеристика отношений между членами команд, проявляющихся в удовлетворенности межличностным об-

щением и в согласованном взаимодействии и имеющая психофизиологическое (согласованность особенностей темперамента, психомоторных реакций и т. п.), психологическое (согласованность характеров, мотивов поведения) и социально-психологическое (согласованность социальных ролей, интересов, ценностных ориентации) проявления.

Психологическая совместимость проявляется в следующих аспектах: поведенческом (определяющем успех совместной деятельности); эмоциональном (удовлетворенность членов команды друг другом); познавательном (четкость интеллектуальной координированности и взаимопонимания членов команды при выполнении деятельности).

Уровень совместимости членов команд является одним из основных критериев их профессиональной пригодности к совместной деятельности, а его оценивание возможно с помощью комплекса профессиональных, личностных и социально-психологических характеристик отдельных специалистов и команды в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гандер Д.В.* Психология опасных профессий. М., Воентехиниздат, 2011. 247 с.
2. *Бодров В.А., Лукьянова Н.Ф.* Психологическая диагностика уровня сплоченности экипажей // Психологический журнал. 1982. Т. 3, №5. С. 123-134.
3. *Алексеев М.С.* Человеческий фактор и оптимизация ресурсов экипажа (ЧФ и CRM): учебно-методическое пособие / под ред. Д.В. Гандера. М.: АНОО «С 7 Тренинг», 2014. 224 с.
4. *Пономаренко В.А.* Психология человеческого фактора в опасной профессии. Красноярск, 2006. 629 с.
5. *Щербаков С.А., Кукушкин Ю.А., Солдатов С.К., Зинкин В.Н., Богомолов А.В.* Психофизиологические аспекты совершенствования методов изучения ошибочных действий летного состава на основе концепции человеческого фактора // Проблемы безопасности полетов. 2007. №8. С. 10.
6. *Лукьянова Н.Ф., Талан М.В.* Развитие эффективных деловых коммуникаций. М.: ИПК госслужбы, 2004. 124 с.
7. *Разумов А.Н., Ушаков И.Б., Богомолов А.В.* Развитие космической психологии в трудах научной школы академика В.А.Пономаренко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современное состояние и векторы развития авиационной и космической медицины». СПб: ВМедА, 2023. С. 12-20.
8. *Алексеев М.С., Долгов А.А.* Психологическая совместимость членов экипажей воздушных судов как фактор безопасности полетов // Проблемы безопасности полетов. 2018. №4. С. 32-38.
9. *Бухтияров И.В., Ушаков И.Б., Богомолов А.В.* Функциональные состояния в физиологии труда: от анализа прошлого к синтезу будущего // Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова. Санкт-Петербург, 2023. С. 436.

E-mail: gniiivm-m@yandex.ru

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Акилова И.М. 70, 74
Алехин М.Д. 96, 98
Атутов Е.Б. 5, 16
Безруков Н.С. 82
Бородин Е.А. 13, 32, 35
Бородин П.Е. 32, 35
Бочарова Н.В. 39
Буданова Е.И. 125, 129
Вассерман Е.Л. 101
Веремчук Л.В. 19
Виткина Т.И. 39, 107
Гармаев Б.З. 5, 16
Гориков И.Н. 49, 53, 57
Донцов В.И. 111, 116
Евсеева Г.П. 104
Игнатьева Е.А. 43
Ильин А.В. 82
Коваленко И.С. 39
Козлов В.К. 104
Колесник Е.А. 93
Коровин Е.Ю. 5, 16
Королев А.В. 86
Крутько В.Н. 111, 116, 120
Матвийчук А.А. 134
Медведев В.Р. 125, 129
Нахамчен Л.Г. 43, 49, 57
Новгородцева Т.П. 39
Панов В.Г. 9
Перельман Ю.М. 24, 28, 32, 35, 43
Петряева М.В. 78
Пирогов А.Б. 24, 28
Потемкина Н.С. 120
Приходько А.Г. 24, 28, 43
Прокопенко А.В. 53
Сахаутдинова Р.Р. 9
Семичевская Н.П. 66
Супрун Е.Н. 86
Супрун С.В. 86, 104
Тимкин П.Д. 13
Тушнова Л.К. 125, 129
Тягло К.Р. 74
Черенков Д.Н. 107
Шульга А.С. 61

МАТЕРИАЛЫ
XVIII международной научной конференции
«Системный анализ в медицине» (САМ 20243)

10-11 октября 2024 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. 10,46. Тираж 300.
Подписано к печати 15.10.2024.