

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ XVI МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ



**СИСТЕМНЫЙ
АНАЛИЗ В
МЕДИЦИНЕ**

13-14 октября 2022 года

Благовещенск 2022

ББК 5с51я43
УДК 61:519.715(082)
М 33

Печатается по решению организационного комитета XVI международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2022).

Материалы XVI международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2022) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2022. 217 с. ISBN 978-5-905864-25-4.

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 978-5-905864-25-4

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

© Оформление: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2022.

СОДЕРЖАНИЕ

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Бородин Е.А., Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А. Поиск лигандов к TRPM8 методами <i>in silico</i>	6
Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г., Немальцева А.А. Точное число спектров взаимодействия бинарных факторов	9
Колесник Е.А. Термин, понятие об адаптационном гомеостазисе, его гипотеза, теория и практика	13
Орленкович Л.Н. Анализ взаимосвязей показателей трех систем материнского организма при воздействии биоинсектицида энтомофторина в эксперименте	16
Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А. Физиологические принципы диагностики и коррекции организма человека на основе спектрального анализа ритмической активности головного мозга	19
Бородин Е.А. Инженерия белков	23
Недид С.Н., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Влияние облепихового масла и дигидрокверцетина на интенсивность окислительного стресса и воспаления при экспериментальном диверсионном колите у крыс	26
Барскова Л.С., Виткина Т.И., Веремчук Л.В. Отклик клеточных параметров альвеолярных макрофагов крыс линии вистар на дисперсность твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха	29
Мартусевич А.К., Бочарин И.В.; Гурьянов М.С., Зайцев Д.С. Изучение эффективности стандартизированной метаболической коррекции у спортсменов с использованием методов биокристалломики	33
Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Зайцев Д.С. Комплексная оценка структурных и метаболических особенностей плазмы крови у высококвалифицированных спортсменов	36

СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПОДДЕРЖКИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф. Экспертная система статистической обработки результатов медико-биологических исследований (подготовка данных)	40
Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф. Экспертная система статистической обработки результатов медико-биологических исследований (анализ данных)	46
Голосовский М.С., Юдин А.Б., В.Р. Медведев, Васягин С.Н. Алгоритм нечёткого логического вывода с использованием баз данных для применения в медицинских системах	60
Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А. Технологическая платформа для диагностики состояния функций и заболеваний человека на основе анализа ритмической активности головного мозга	65
Потемкина Н.С., Крутько В.Н. Цифровой сервис для улучшения здоровья и роста продолжительности активной жизни «Пирамида питания – оценка и планирование»	68
Poliakova M.V. Computer-aided design/computer-aided manufacturing of functional three-dimensional tissue and organ constructs	72
Окунь Д.Б., Ковалев Р.И. База знаний методов восстановительного лечения остеохондроза позвоночника, как элемент интеллектуальной системы	74
Самсонов И.В., Таратонов И.А. Модульно-наращиваемая система регистрации медико-биологических показателей активности пользователя экзоскелета	78

Акилова И.М. Разработка программного обеспечения «Диагностика воспалительного процесса» для врача-инфекциониста	82
Петряева М.В. Интерпретируемая база знаний для дифференциальной диагностики межреберной невралгии	85
Кащеев П.О. Применение технологий искусственного интеллекта при моделировании поведения виртуальных объектов	89
<i>СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ</i>	
Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л., Абулдинов А.С., Лязгиян К.С., Жуковская О.В. Способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией	92
Довжикова И.В., Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Гориков И.Н., Дорофиев Н.Н. Способ прогнозирования преэклампсии во втором триместре у женщин с реактивацией цитомегаловирусной инфекции	96
Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н. Способ прогнозирования угрозы прерывания беременности в первом триместре у пациенток с цитомегаловирусной инфекции	100
Бельская Л.В. Изменения биохимического состава слюны в зависимости от HER2-статуса рака молочной железы	104
Бельская Л.В. Анализ риска возникновения рецидива у пациенток с первично операбельным раком молочной железы	107
Бородин П.Е. Окислительный стресс и воспаление при COVID-19 у неврологических больных	111
Нагиева Л.А. Окислительный стресс и воспаление при Covid-19 у офтальмологических больных	113
Петренко М.А. Роль окислительного стресса и воспаления в развитии катаракты при хронических неинфекционных заболеваниях	116
Буданова Е.И., Тушнова Л.К., Еркин Н.В. Алгоритм комплексного исследования воображения у детей с ограниченными возможностями здоровья	119
Приходько А.Г., Нахамчен Л.Г. Способ дифференциальной диагностики изолированной холодовой и сочетанной холодовой и осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой	121
Игнатъева Е.А. Границы нормы и критерии отклонения от нормы некоторых параметров КТ-денситоволюметрии	126
Приходько А.Г., Нахамчен Л.Г. Способ диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой	130
Пирогов А.Б., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Колотова Е.В., Ульянычев Н.В. Подходы к изучению воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с разными формами гиперреактивности дыхательных путей	135
Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Ульянычев Н.В. Паттерны воспаления в организации цитологического фенотипирования у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей	140
Пирогов А.Б., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Нахамчен Л.Г., Прозорова А.В. Подходы к диагностике изолированной и сочетанной гиперреактивности дыхательных путей	146
Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одириев А.Н., Бушманов А.В., Баталова Т.А., Гасанова С.Н. Состояние центральной нервной системы у новорожденных от матерей, перенесших обострение хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии	149

Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Колосов В.П., Одириев А.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Бушманов А.В., Довжикова И.В. Состояние фетоплацентарного комплекса во втором триместре гестации у женщин с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией 154

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМОГО АНАЛИЗА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Колосов В.П., Курганова О.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения Амурской области 159

Манжикова С.Ц. Аналитический мониторинг текущей ситуации с туберкулезом в Кыргызской республике 162

Ананина О.А., Жуйкова Л.Д. Применение метода DALY для оценки потерянных лет жизни от смертности и инвалидизации рака тела матки на примере Томской области 168

Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Динамика заболеваемости и смертности населения по причине болезней органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа 172

Колосов В.П., Курганова О.П., Перельман Ю.М., Полянская Е.В., Манаков Л.Г., Шибалов П.В., Дараева Б.Б., Гребенюк А.Н. Прогнозная оценка эффективности вакцинопрофилактики острых респираторных инфекций среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода 177

Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Барскова Л.С. Оценка воздействия техногенного загрязнения атмосферы на иммунную систему пациентов с бронхолегочной патологией и здорового населения г. Владивостока 182

Сливина Л.П., Шешегов П.М., Зинкин В.Н. Производственный шум и инфразвук: профессиональная патология и проблемы 186

Донцов В.И., Крутько В.Н. Оценка скорости старения популяций для оценки личностного потенциала и качества жизни 190

Иванов М.В.; Харитонов В.В. Рискометрия профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний у авиационных специалистов государственной авиации 193

Сливина Л.П., Шешегов П.М., Зинкин В.Н. Медико-технические требования для средств защиты от авиационного шума 197

Буданова Е.И., Тушнова Л.К., Еркин Н.В. Программа развития сознательного отношения к здоровому образу жизни 201

Хлопотов Р.С. Состояние и перспективы цифровой нутрициологии 204

Katola V.M. L-forms circulating in the blood plasma patients with active pulmonary tuberculosis 206

Katola V.M. L-transformation of M. Tuberculosis H37Rv in a multiple component mineral environment 209

Katola V.M. Content of mineral elements in the blood of residents of Blagoveschensk (Amur region) 212

©2022. Е.А. Бородин, П.Д. Тимкин, Э.А. Тимофеев
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ПОИСК ЛИГАНДОВ К TRPM8 МЕТОДАМИ IN SILICO

Предложена стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8 in silico, позволяющая проводить предварительный отсев потенциальных кандидатов на роль лекарства. Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом. Методами in silico удалось модифицировать 3D-структуру ментола и получить лиганд, связывающийся с TRPM8 иначе чем природный. Модифицированный лиганд не связывается с ключевой аминокислотой активного центра TRPM8 Y745 и должен проявлять свойства антагониста. Подход может быть использован для разделения лигандов белков на агонисты и антагонисты.

Ключевые слова: нейросети, in silico, TRPM8, межмолекулярный докинг, AutoDock, лиганды, рецепторы, Y745, R1008, L1009.

©2022. Borodin E.A., Timkin P.D., Timofeev E.A.

SEARCH FOR TRPM8 LIGANDS BY IN SILICO METHODS

A proposed strategy for predicting potential ligands for TRPM8 in silico, allowing for a preliminary screening of potential drug candidates. Of the 10 potential ligands predicted by the neural network, eight showed a high minimum binding energy and a greater number of conformations compared to the classic TRPM8 ligand, menthol. Using in silico methods, it was possible to modify the 3D structure of menthol and obtain a ligand that binds to TRPM8 differently than the natural one. The modified ligand does not bind to the key amino acid of the active center TRPM8 Y745 and should exhibit antagonist properties. The proposed approach can be used to separate protein ligands into agonists and antagonists.

Key words: neural networks, in silico, TRPM8, intermolecular docking, AutoDock, ligands, receptors, Y745, R1008, L1009.

В развитии гиперчувствительности бронхов к низким температурам важная роль принадлежит рецепторному белку TRPM8 [1], который может стать мишенью для лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения гиперреактивности бронхов к действию холода [2].

Цель исследования – изучение возможности отбора потенциальных лигандов для TRPM8 с использованием нейронной сети с гибридной архитектурой, способной принимать пары рецептор-лиганд и классифицировать их на взаимодействующие/невзаимодействующие, а затем проверять возможность образования рецептор-лиганд с помощью программы виртуального межмолекулярного взаимодействия Autodock.

Материалы и методы исследования. Для подбора потенциальных лигандов к TRPM8 мы создали нейросеть на PyTorch [3] с гибридной архитектурой и использовали методы межмолекулярного докинга [4,5]. Разработанная сеть одновременно принимает два типа входных данных и пропускает эти данные независимо через разные слои. Информация о рецепторах проходит через сверточные слои и полносвязные слои. Независимо от рецепторов информация о лигандах проходит через полносвязные слои. Затем информация о рецепторах и лигандах объединяется и проходит через полносвязные слои. Распределение вероятностей выходов сети включало два класса: пара молекул взаимодействует или пара не взаимодействует. Для докинга TRPM8 с потенциальными лигандами использовали набор инструментов графической молекулярной лаборатории MGLtools [6] и специальную программу Autodock [7]. Виртуальную модификацию структуры ментола осуществляли выполнялось с использованием программы PyMol [8]. Для выявления особенностей стыковки ментола и его модифицированного производного в молекулярном кармане TRPM8 использовали сервис виртуальной молекулярной лаборатории Galaxy7TM [9].

Результаты исследования и их обсуждение. При помощи нейросети были обнаружены 10 потенциальных лигандов: A17 (Гиббереллин), FAD (Флавинаденидинуклеотид), FDA (Дихлорфениларсин), G4M, 57-83-0 (Прогестерон), 52-39-1 (Альдостерон), 65807-02-5 (Гозерелин), 526-36-3 (Ксилометазолин), 53-06-5 (Кортизол) и III (Дексаметазон). Полученные потенциальные лиганды были верифицированы программой AutoDock на способность образовывать комплексы с тремя аминокислотными остатками активного центра TRPM8 - Tyrosine 745 (Y745) - критический центр для TRPM8, Phenylalanine 1008 (R1008) и Alanine 1009 (L1009). По завершению докинга было получено 8 устойчивых комплексов из 10 у каждого сайта. Данные о минимальной энергии стыковки и количестве стабильных конформаций представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с тремя центрами (ккал/моль).

Ligands	Docking center														
	Tyrosine 745					Phenylalanine 1008					Alanine 1009				
	Revealed conformations of the ligand														
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
A17 (Gibberellin)	-4.4	-4.1	-	-	-	-5.8	-5.6	-5.6	-	-	-5.5	-5.4	-5.0	4.-	5.-
FDA (Dichlorophenylarsine)	-4.7	-4.7	-4.7	-4.7	-1.9	-11.9	-10	-9	-8.3	-5	-12	-10.4	-6.7	-3.4	-
G4M	-9.5	-8.4	-8.4	-5.4	-4.8	-10	-9.6	-7.6	-6.5	-3.4	-10.3	-9.3	-9.1	-9.1	-7.1
57-83-0 (Progesterone)	-5.5	-	-	-	-	-6.3	-	-	-	-	-5.6	-	3.-	4.-	5.-
52-39-1 (Aldosterone)	-8.7	-6.9	-	-	-	-8.8	-8.6	-	-	-	-9.2	-8	3.-	4.-	5.-
526-36-3 (Xylometazoline)	-5	-	-	-	-	1.-5.18	-4.9	-	-	-	-5.6	-5.4	-5.4	-	-
53-06-5 (Cortisol)	-8	-	-	-	-	1.-8.40	-8.2	-	-	-	-10.1	-8.7	-8.2	-	-
III (Dexamethasone)	-5.7	-5.6	-	-	-	1.-9.62	-9.3	-	-	-	-11.3	-10.1	-	-	-
Menthol	-4.69	-4.45				-4.94	-				-5.41	-			

Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. FAD и G4M выявили наибольшее число возможных конформаций (пять из пяти) с центрами Y745 и R1008. Для центра L1009 FAD продемонстрировал успешную стыковку для четырех из пяти заданных конформаций. Следует заключить, что именно эти лиганды имеют наибольшее сродство к TRPM8. Два из предсказанных лигандов FDA и 65807-02-5 (Гозерелин) не смогли пройти стыковку, что может быть связано с недостаточной выделенной памятью вычислительного устройства для проведения успешного докинга или иными техническими проблемами.

Для ответа на вопрос являются ли найденные нами лиганды агонистами или антагонистами TRPM8 мы использовали виртуальную модификацию структуры классического агониста TRPM8 ментола, удаляя гидроксигруппу в мета положении и добавляли две новые гидроксигруппы в орто-положения (рис. 1).

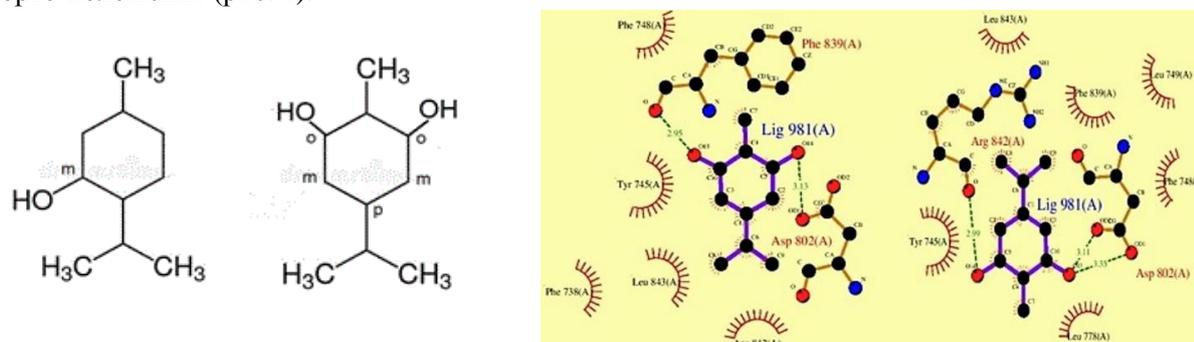


Рис. 1. Ментол и его модифицированное производное (слева). Схематичное изображение возможных конформаций комплексов модифицированного ментола и TRPM8. Зеленым пунктиром указаны водородные связи между гидроксигруппами лиганда и аминокислотных остатков, находящихся вблизи тирозина Y745 (справа) [5].

Ментол взаимодействует с рецептором через молекулярный карман, в состав которого входят Y745 и R842 [5]. При образовании комплекса возникает водородная связь между гидроксигруппой ментола в мета-положении и остатком Y745]. Проведенная стыковка рецептора и ментола показала характерные для него свойства агониста, а именно образование водородных связей между гидроксигруппой в мета-положении и аминокислотным остатком Y745 в нескольких возможных конформациях. Межмолекулярный докинг между рецептором и модифицированным производным ментола также выявил образование комплекса в данном молекулярном кармане, но в образовании комплекса участвовал не Y745, а другие аминокислотные остатки.

Из-за симметричного расположения гидроксигрупп в орто-положениях модифицированной молекулы, лиганд вынужден образовывать связи с ближайшими аминокислотными остатками (аспарагиновой кислотой 802, фенилаланином 839 либо R 842), игнорируя Y745. Благодаря образованию водородных связей с указанными аминокислотными остатками, лиганд перекрывает доступ к Y745, главной аминокислоте в активном центре, отвечающей за работу ионного канала, и ведет себя как антагонист – конкурентный ингибитор природного лиганда (ментола). Поскольку энергия связи у модифицированного лиганда с рецептором выше, чем у ментола можно заключить что модифицированный лиганд будет связываться с рецептором эффективней природного и препятствовать действию ментола в качестве агониста TRPM8.

Выводы. Предложенная стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8 *in silico*, позволяет проводить предварительный отсев потенциальных кандидатов на роль лекарства. Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. Методами *in silico* удалось модифицировать 3D-структуру ментола и получить лиганд, связывающийся с TRPM8 иначе чем природный. Модифицированный лиганд не связывается с ключевой аминокислотой активного центра TRPM8 Y745 и в силу этого должен проявлять свойства антагониста. Предлагаемый подход может быть использован для разделения лигандов белков на агонисты и антагонисты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yuqian Liu, Reyaj Mikrani, Yanjun He, Mirza Muhammad Faran Ashraf Baig, Muhammad Abbas, Muhammad Naveed et al. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role // *European Journal of Pharmacology*. 2020. Vol. 882 (5). 173312.
2. Naumov D.E., Perelman J.V., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015. Vol. 20(8). P. 1192-1197.
3. Pytorch // Open source machine learning library <https://pytorch.org>.
4. Borodin E.A., Chupalov A.P., Timkin P.D., Timofeev E.A., Yu. N. Selection of potential ligands for TRPM8 using deep neural networks and intermolecular docking // *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2021. Issue 80. S.26-33.
5. Timkin A.P., Timofeev E.A., Borodin E.A. TRPM8 ligand modification // *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2022. Issue 84. S.32-36.
6. MGLTools Website - Welcome - MGLTools // Molecular Graphics Laboratory, The Scripps Research Institute. 2020. URL:<http://mgltools.scripps.edu/>.
7. AutoDock Website - Welcome - AutoDock// automated docking tool. The Scripps Research Institute. 2020. URL:<http://autodock.scripps.edu/>.
8. <https://pymol.org/2/>
9. <https://galaxy.seoklab.org/>

©2022 г. Ю.В. Нагребецкая¹, канд. физ.-мат. наук; В.Г. Панов², канд. физ.-мат. наук;
А.А. Немальцева¹, студент

¹ Уральский федеральный университет, Екатеринбург,

² Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

ТОЧНОЕ ЧИСЛО СПЕКТРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИНАРНЫХ ФАКТОРОВ

Вычислено замкнутое выражение для числа спектров взаимодействия в булевой формализации бинарной теории достаточных причин. Приведено утверждение о реализуемости любой последовательности со свойством спектра в виде спектра взаимодействия переменных некоторой булевой функции.

Ключевые слова: бинарная теория достаточных причин, булева алгебра, спектр совместного действия бинарных факторов, тождество Чу-Вандермонда.

Ju.V. Nagrebetskaya, V.G. Panov, A.A. Nemaltseva

¹ Ural Federal University, Ekaterinburg,

² Institute of Industrial Ecology UrB of RAS, Ekaterinburg

THE EXACT NUMBER OF INTERACTION SPECTRA OF BINARY FACTORS

A closed expression for the number of interaction spectra in the Boolean formalization of the binary theory of sufficient causes is calculated. The statement about the feasibility of any sequence with a spectrum property in the form of an interaction spectrum of variables of some Boolean function is given.

Key words: binary sufficient-cause theory, Boolean algebra, spectrum of joint action of binary factors, Chu-Wandermond identity.

Введение. В медико-биологических науках поиск причины того или иного феномена является одной из основных задач. Специфика этих исследований связаны с тем, что в них участвуют биологические объекты, которые выступают не только в качестве испытуемых, но и активно действующих субъектов, реакция которых на одни и те же действующие факторы может быть различной в зависимости от состояния субъекта. Сложность и важность исследования причинности в медико-биологических науках стимулировали активные исследования в этой области, которые привели к разработке концепции достаточных причин (sufficient causes) [1-3]. Эта конструкция оказывается достаточно продуктивной как в отношении разнообразных приложений, так и возможности развития формального аппарата [4-7]. В частности, в бинарном варианте этой теории (двухуровневые факторы и двухуровневый отклик) возможно эффективное применение аппарата булевых алгебр и булевых функций [1-9]. В рамках построенной математической модели бинарной теории достаточных причин удается формализовать понятия взаимодействия (совместного действия) факторов, ввести понятие типа взаимодействия действующих факторов в данном отклике и охарактеризовать эти типы взаимодействия исчерпывающим образом. Для оценки силы совместного действия в [4-7], [9] были введены понятия степени совместного действия факторов и спектра совместного действия факторов в данном отклике [8]. Один из важных вопросов этой теории состоит в оценке того, насколько много может быть спектров совместного действия факторов для откликов, зависящих от данного числа факторов. В работе [8] была приведена верхняя оценка количества спектров совместного действия для откликов, зависящих от данного числа факторов, которая, кроме того, была дана в виде выражения, сложного с вычислительной точки зрения. Основным результатом настоящей работы (Следствие 2) дает замкнутое выражение для точного числа спектров совместного действия данного числа факторов

Необходимые понятия и определения. Все необходимые определения и обозначения приведены в работах [1-9]. Ниже приведены некоторые определения и факты, существенно используемые в последующем изложении.

Определение 1. Спектром совместного действия факторов x_1, \dots, x_n в отклике (булевой функции) $f \in B(x_1, \dots, x_n)$ назовем набор $M_f = (\mu_{f,1}, \dots, \mu_{f,n})$, где $\mu_{f,k}$ – степень совместного действия k факторов в отклике f .

Связь степеней совместного действия, а значит, и строение спектра дано в следующем утверждении [7].

Теорема 1. Для любого отклика $f \in B(x_1, \dots, x_n)$ существует единственное число $m_f \in \{1, \dots, n\}$ такое, что выполняются неравенства

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

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

Последовательности, удовлетворяющие условиям теоремы 1, в [8] были названы обладающими свойством спектра.

Определение 2. Будем говорить, что последовательность $M = (m_1, \dots, m_n)$ целых чисел $1 \leq m_i \leq n$ обладает свойством спектра, если существует единственное число $K \in \{1, \dots, n\}$ такое, что выполняются неравенства

$$(1) \quad m_i = i \quad \text{для любого } i \in \{0, 1, \dots, K\};$$

$$(2) \quad m_j \leq m_{j-1} \quad \text{для любого } j \in \{K + 1, \dots, n\}, \quad \text{если } K < n.$$

В [8] была приведена формула для количества таких последовательностей.

Теорема 2. Для любого $n \in \mathbb{N}$ число S_n последовательностей, обладающих свойством спектра равно

$$S_n = \sum_{k=0}^{n-1} \sum_{l=1}^{k+1} C_{k+1}^l C_{n-k-1}^{l-1} + 1,$$

где C_j^i – число сочетаний из j по i .

Здесь и ниже считается, что $C_a^b = 0$, если $a < b$.

Доказательство. Число $num(p, r)$ всех целочисленных последовательностей $\{x_i\}_{i=1}^p$ таких, что $1 \leq x_1 < x_2 < \dots < x_p \leq r$ равно C_r^p [10]. Вычислим число $N(p, r, l)$ всех целочисленных последовательностей $\{y_i\}_{i=1}^p$ таких, что $1 \leq y_1 \leq y_2 \leq \dots \leq y_p \leq r$ и мощность множества $\{y_1, y_2, \dots, y_p\}$ равна l ($1 \leq l \leq p$). Пусть $l > 1$, тогда $p > 1$. И пусть

$$x_1 = y_1 = y_2 = \dots = y_{i_1} < x_2 = y_{i_1+1} = \dots = y_{i_2} < \dots < x_{l-1} = y_{i_{l-2}+1} = \dots = y_{i_{l-1}} < x_l = y_{i_{l-1}+1} = \dots = y_p,$$

где $1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_{l-1} \leq p-1$. Число таких последовательностей $\{i_j\}_{j=1}^{l-1}$ равно

$num(l-1, p-1)$, а последовательностей $\{x_i\}_{i=1}^p$ таких, что $1 \leq x_1 < x_2 < \dots < x_l \leq r$, равно $num(l, r)$. Следовательно, $N(p, r, l) = num(l-1, p-1) \cdot num(l, r) = C_{p-1}^{l-1} C_r^l$. Заметим, что формула $N(p, r, l) = C_{p-1}^{l-1} C_r^l$ справедлива и при $l=1$. Поэтому число всех последовательностей $1 \leq y_1 \leq y_2 \leq \dots \leq y_p \leq r$, а значит, и число всех последовательностей $r \geq y_1 \geq \dots \geq y_p \geq 1$,

$$N(p, r) = \sum_{l=1}^p N(p, r, l) = \sum_{l=1}^p C_{p-1}^{l-1} C_r^l = \sum_{l=1}^r C_{p-1}^{l-1} C_r^l.$$

равно

В силу определения 2 последовательность $M = (m_1, \dots, m_n)$, обладающая свойством спектра, при $K < n$ взаимно однозначно соответствует невозрастающей последовательности $\{m_i\}_{i=K+1}^n$ такой, что $K \geq m_{K+1} \geq m_{K+2} \geq \dots \geq m_n \geq 0$. Ясно, что число таких последовательностей равно

$$N(n-K, K+1) = \sum_{l=1}^{K+1} C_{n-K-1}^{l-1} C_{K+1}^l.$$

Таким образом, ввиду того, что $K \in \{0, \dots, n-1\}$

для рассмотренных выше последовательностей M и $K=n$ для единственной последовательности $M = (1, 2, \dots, n)$, обладающей свойством спектра, получаем

$$S_n = \sum_{K=0}^{n-1} N(n-K, K+1) + 1 = \sum_{K=0}^{n-1} \sum_{l=1}^{K+1} C_{n-K-1}^{l-1} C_{K+1}^l + 1$$

Основные результаты. Формула для числа S_n последовательностей, обладающих свойством спектра, может быть существенно упрощена.

Теорема 3. Для любого $n \in \mathbb{N}$ число $S_n = 2^n$.

Доказательство. Преобразуем сумму $S(k) = \sum_{l=1}^{k+1} C_{k+1}^l C_{n-k-1}^{l-1}$ из теоремы 2:

$S(k) = \sum_{l=1}^{k+1} C_{k+1}^l C_{n-k-1}^{l-1}$. Тождество Чу-Вандермонда [11] $\sum_{i=0}^m C_t^i C_s^{m-i} = C_{t+s}^m$ можно переписать в виде $\sum_{i=0}^t C_t^i C_s^{m-i} = C_{t+s}^m$, учитывая, что $C_t^i = 0$ при $i > t$ и $C_s^{m-i} = 0$ при $i > m$. Из

последнего следует тождество $\sum_{i=1}^t C_t^i C_s^{m-i} = C_{t+s}^m - C_t^0 C_s^m$. Применим это тождество к сумме $S(k)$, взяв в качестве $t = k+1$, $i = l$, $s = n-k-1$, $m = n-k$. Тогда получим

$S(k) = C_n^{n-k} - C_{k+1}^0 C_{n-k-1}^{n-k}$, откуда имеем $S(k) = C_n^k$, ввиду того, что, как отмечено выше,

$C_a^b = 0$, если $a < b$. Тогда $S_n = \sum_{k=0}^{n-1} S(k) + 1 = \sum_{k=0}^{n-1} C_n^k + 1 = \sum_{k=0}^n C_n^k = 2^n$.

Пример. В [8] было вычислены количества всех спектров для двух и трех факторов $S_2 = 4$, $S_3 = 8$ по формуле из теоремы 2. Это вполне согласуется с результатом теоремы 3.

Поскольку по определению 2 любой спектр совместного действия факторов является после-

довательностью, обладающей свойством спектра, из теоремы 3 имеем

Следствие 1. Для любого $n \in \mathbb{N}$ число всевозможных спектров совместного действия для откликов, зависящих от n факторов, не превосходит 2^n .

В [8] была выдвинута гипотеза о том, что для любой последовательности, обладающей свойством спектра, существует хотя бы один отклик, спектр которой равен данной последовательности ([8, Гипотеза 1, с. 8]). Следующее утверждение доказывает данную гипотезу.

Теорема 4. Для любого $n \in \mathbb{N}$ и для любой последовательности $M = (m_1, \dots, m_n)$ чисел $1 \leq m_i \leq n$, обладающей свойством спектра, существует хотя бы один отклик f такой, что $M_f = M$.

Таким образом, при помощи теоремы 4 доказана гипотеза ([8, Гипотеза 2, с. 9]): число всех спектров откликов от n факторов равно S_n . Из теорем 3, 4 имеем

Следствие 2. Для любого $n \in \mathbb{N}$ число всевозможных спектров совместного действия для откликов, зависящих от n факторов, равно 2^n .

Обсуждение. Мы видим, что при числе всех откликов (булевых функций) от n факторов (переменных), равном 2^{2^n} , количество спектров значительно меньше. В то же время, спектр вполне характеризует совместное действие факторов в данном отклике [7]-[9], что еще раз подтверждает правильный выбор этого понятия для характеристики типов совместного действия факторов.

Заключение. Вычислено точное число спектров совместного действия бинарных факторов для бинарных откликов, зависящих от данного количества факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В. Алгебраическая трактовка двухфакторной теории достаточных причин // Труды СПИИРАН. 2013. №26(3). С. 277-296.
2. Panov V.G., Nagrebetskaya J.V. Boolean algebras and classification of interactions in sufficient-component cause model // Int. J. Pure Appl. Math. 2015. Vol. 98(2). P. 239-259.
3. Panov V.G., Nagrebetskaya J.V. Classification of combined action of binary factors and Coxeter groups // J. Discr. Math. Sci. & Cryptography. 2018. Vol. 21(3). P. 661-677.
4. Нагребецкая Ю. В., Панов, В.Г. Степень взаимодействия бинарных факторов в теории достаточных причин // Системный анализ в медицине: материалы XIII Междунар. конф., Благовещенск, 19-20 сентября 2019 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2019. С. 31-34.
5. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Обобщение понятия взаимодействия n факторов в теории достаточных причин и его свойства // Системный анализ в медицине: материалы XIII Междунар. конф., Благовещенск, 19-20 сентября 2019 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2019. С. 35–38.
6. Nagrebetskaya J.V., Panov V.G. Joint action of binary factors in the sufficient causes theory and its classification // Int. J. Innovative Technology and Exploring Engineering. 2019. Vol. 9(1). P. 2146-2152.
7. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Максимальное взаимодействие бинарных факторов // Системный анализ в медицине: материалы XIII Междунар. конф., Благовещенск, 15-16 октября 2020 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2020. С. 28-32.
8. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Число спектров взаимодействия факторов // Системный анализ в медицине: материалы XIII Междунар. конф., Благовещенск, 15-16 октября 2020 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2020. С. 6-9.
9. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Булева модель частичного взаимодействия бинарных факторов.

// Вестник Омского университета. 2021. Т. 26, №3. С. 10-19.

10. Виленкин Н. Я. Индукция. Комбинаторика: пособие для учителей. Просвещение, 1976.
11. Прудников А.П., Брычков Ю.А., Маричев О.И. Интегралы и ряды. В 3т. Т.1. Элементарные функции. 2-е изд., исправл. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2002. 632с.

I.V.Nagrebetkaia@urfu.ru, vpanov@ecko.uran.ru, anna.en.study@mail.ru

Е.А. Колесник, д-р биол. наук

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск

ТЕРМИН, ПОНЯТИЕ ОБ АДАПТАЦИОННОМ ГОМЕОСТАЗИСЕ, ЕГО ГИПОТЕЗА, ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

По концепциям научных школ характеризуется формирование термина, гипотезы и основных положений теории адаптационного гомеостаза, разработанных исходя из результатов применения многомерных методов математического анализа экспериментальных данных авторского исследования.

Ключевые слова: адаптационный гомеостаз, функциональные системы, внутренняя среда, онтогенез, методы многомерного анализа.

E.A. Kolesnik

South Ural State Humanitarian Pedagogical University, Chelyabinsk

TERM, CONCEPT OF ADAPTIVE HOMEOSTASIS, ITS HYPOTHESIS, THEORY AND PRACTICE

According to the concepts of scientific schools, the formation of the term, hypothesis and main provisions of the theory of adaptive homeostasis, developed on the basis of the results of applying multidimensional methods of mathematical analysis of experimental data of the author's research, is characterized.

Key words: adaptive homeostasis, functional systems, internal environment, ontogenesis, methods of multidimensional analysis.

Введение. Впервые представления об адаптационных процессах обеспечивающих функциональную систему гомеостаза отмечались в работах Б.С. Кулаева [1], В.П. Казначеева [2], Л.Е. Панина [3].

Функциональные системы организма, освещённые в теории П. К. Анохина [4] и характеризующиеся в исследованиях И. И. Шмальгаузена [5] представляют собой нейрогуморально регулируемые тканево-органные комплексы морфофункционально объединённые филогенетически сформированной целью в полезном онтогенетическом физиологическом результате. Так, В. М. Дильманом [6] был предложен термин «адаптационный гомеостат» впервые характеризующий фактическую связь приспособления к изменению факторов окружающей среды и относительное, динамическое и регулируемое постоянство внутренней среды организма, обеспечивающее сохранение и развитие витальных функций в процессах роста и развития, то есть гомеостаз (*synonymum*: гомеостаза) [7-9].

В 2010 – 2020-х гг. было разработано понятие и предложен термин адаптационный гомеостаз [7, 10-12]. В итоге исследований были сформулированы гипотеза и теория адаптационного гомеостаза [11, 12].

Применение многомерных методов математического анализа экспериментальных данных позволило получить релевантные результаты, характеризующие функциональную систему адаптационного гомеостаза [10, 12].

Методология исследования. Применяли программы STATISTICA, v. 8.0, «StatSoft, Inc.», США и IBM SPSS Statistics, v. 20, «IBM, Inc.», США. Первичный этап включал применение дескриптивных методов. Для классификации и агломерации данных о структуре и физиологических процессах в объекте исследования, в конечном итоге, причинно-следственном обобщении – идентификации и интерпретации функциональных систем организма, на втором: системном этапе применяли корреляционный, кластерный и многомерный дисперсионный анализ [10, 12].

Этап интерпретации, описания и характеристики целостного объекта (организма) и взаимосвязей его систем, подразумевает создание модели функциональных взаимосвязей в предмете исследования и их экстраполяции на фактический объект исследования, то есть организм модельных животных: бройлерных кур (*Gallus gallus L.*).

Итоговый интегративный этап математического анализа направлен на достоверное смысловое объединение результатов анализа выполненного на предыдущих трёх этапах. На этом этапе идентифицировали латентные ведущие функциональные компоненты предмета исследования, с этой целью, выполняли факторный анализ экспериментальных данных, полученных при изучении объекта исследования. Для идентификации латентной функциональной структуры взаимосвязей липидов в эмбриональном онтогенезе кур были выполнены – факторный анализ и корреляционный анализ по Пирсону концентраций искомым жировых метаболитов желтка куриного яйца. Для определения функциональных групп фосфолипидов, исследования организации функциональной структуры кластеров фосфолипидов в ходе эмбрионального и постэмбрионального индивидуального роста и развития кур был выполнен кластерный анализ. В целях выявления возрастзависимых взаимосвязей холестерина и сопряжённых с ним липидных метаболитов в неонатальном онтогенезе кур, применяли корреляционный анализ по Пирсону и многомерный дисперсионный анализ. В частности: для установления взаимосвязей между концентрациями холестерина, метаболитов и соответствующих фосфолипидов в сыворотке крови цыплят в определённые возрастные периоды бройлеров, нами был выполнен корреляционный анализ по Пирсону.

Для оценки качественных эффектов возраста в динамике холестерина, его метаболитов и фосфолипидов в сыворотке крови цыплят нами был произведён многомерный дисперсионный анализ. Проверку влияния независимой переменной – возраста, на динамику концентраций (зависимые переменные) холестерина, его форм и фосфолипидов в сыворотке крови цыплят выполняли с помощью теста Пиллая. Апостериорные парные сравнения зависимых переменных – холестерина, его метаболитов и фосфолипидов в сыворотке крови цыплят осуществляли по возрастному фактору – критерием Шеффе. С целью идентификации структуры взаимосвязей в динамике общих липидов раннего постнатального онтогенеза кур был применён кластерный анализ. С целью идентификации и интерпретации возможных системообразующих элементов обмена веществ у кур неонатального периода, реализовывали алгоритм совокупного применения многомерных математических методов вариационной статистики – факторного и корреляционного анализа: величин белковых и жировых метаболитов.

Были выполнены: факторный анализ и корреляционный анализ по Пирсону величин липидных и протеиновых параметров метаболизма. В целях идентификации возможной латентной структуры взаимосвязей гормональных и фосфолипидных элементов в неонатальном периоде кур, был выполнен факторный анализ. В целях идентификации возможной латентной структуры взаимосвязей гормональных и метаболитных элементов оси: холестерина - прогестерона - кортизола и липопротеинов в постнатальном онтогенезе цыплят, были выполнены: корреляционный анализ по Пирсону и факторный анализ величин гормонально-биохимических параметров. В целях комплексной идентификации латентной структуры взаимосвязей липидных, протеиновых и гормональных элементов в постнатальном онтогенезе цыплят, были выполнены: корреляционный анализ по Пирсону и факторный анализ величин гормонально-биохимических параметров. С целью выявления и системной характеристики латентных факторов, определяющих структуру взаимосвязей между измеренными гемато-морфологическими и гормональными показателями в постнатальном онтогенезе цыплят, был выполнен факторный анализ величин гемато-гормональных параметров [10, 12].

Основные результаты. В результате выполненных исследований было установлено следующее. В основе гомеостаза, как главного акцептора результата действия функциональных систем организма, циклические морфофункциональные колебания с метаболитными системообразующими элементами внутренней среды, выражающимися на организменном уровне критическими стадиями в переходных этапах развития – как триггерными сигналами к приспособительным процессам в интегральном цикле адаптационного гомеостаза, при постоянном воздействии экзогенных и эндогенных факторов среды [11, 12].

Было определено, в основе поддержания гомеостаза, в процессах онтогенеза, находится баланс адаптационных и ростовых компонентов развития. Этот баланс может смещаться, смещение может быть как в сторону адаптаций, так и ростовых компонентов, таким образом, обеспечивается поддержание относительного постоянства внутренней среды в ходе ювенального постнатального развития в факторах среды жизнедеятельности [11, 12].

Была установлена цикличность адаптационных и ростовых процессов в функциональной взаимосвязи гормональных и липопротеиновых метаболитов оси прогестерона, реализующуюся в участии формирования адаптационного гомеостаза, то есть регуляторном и энерго-пластическом обеспечении приспособительных реакций обмена веществ, создающих физиологическую основу процессов роста и развития в условиях среды жизнедеятельности [11, 12].

Заключение. Таким образом, адаптационный гомеостаз рассматриваем как совокупность процессов в течение онтогенеза – качественных последовательных приспособительных изменений, образований новых структур, начиная с пренатального и далее в постнатальном онтогенезе [11, 12].

Адаптационный гомеостаз в целом, можно характеризовать как совокупность взаимосвязанных системных процессов в онтогенезе, обеспечивающих регуляцию формирования относительного динамического постоянства внутренней среды организма на основе факторов эндогенной и экзогенной природы [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаев Б.С. Эволюция гомеостазиса в биологическом пространстве – времени / отв. ред. Л. М. Чайлахян. М. : Научный мир, 2006. 232 с.
2. Казначеев В.П. Проблемы гомеостаза в свете теории общей патологии и адаптации человека // Гомеостатика живых, технических, социальных и экологических систем: [По материалам семинаров]; отв. ред. Ю.М. Горский; Академия наук СССР, Всесоюзный семинар «Гомеостатика живых и технических систем». Новосибирск: Наука: Сибирское отделение, 1990. С. 9-19.
3. Панин Л.Е. Системные представления о гомеостазе // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. №5 (127). С. 10-16.
4. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем: Избр. труды / под ред. К.В. Судакова. Сост. В.А. Макаров. М.: Медицина, 1998. 400 с.
5. Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. Избранные труды / Академия наук СССР, Секция химикотехнологических и биологических наук, Институт эволюционной морфологии и экологии им. А.Н. Северцова. М.: Наука, 1982. 383 с.
6. Дильман В.М. Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину. Изд.-е. 2-е. М.: Знание, 1986. 256 с.
7. Колесник Е.А. Стресс-реакция как защитный иммунный механизм, направленный на восстановление гомеостаза организма // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2020. № 4(12). С. 5-14. doi: 10.6084/m9.figshare.16866886.v1.
8. Рыбина И.Л., Михеев А.А., Нехвядович А.И. Адаптационные изменения гомеостаза под влиянием высокоинтенсивных физических нагрузок // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, № 1. С. 21-24. doi: 10.17116/kurort2016121-24.
9. Даев Е.В. О "Стрессе", ... или о двух ошибках Ганса Селье, завоевавших мир // Экологическая генетика. 2019. Т. 17, № 4. С. 103-111. doi: 10.17816/ecogen174103-111 ; EDN: IKOXGH.
10. Колесник Е.А. Опыт анализа системообразующих элементов факторной модели гуморальной

регуляции метаболизма бройлерных кур // Системный анализ в медицине (САМ 2016) : Материалы X международной научной конференции, Благовещенск, 22–23 сентября 2016 года / под общей редакцией В.П. Колосова. Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2016. С. 185-187.

11. Колесник Е.А., Дерхо М.А. К проблеме физиологического адаптационного гомеостаза в модели организма теплокровных животных (обзор) // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2020. №4(12). С. 15-30. doi: 10.6084/m9.figshare.16866820.v2.
12. Колесник Е.А. Адаптационный гомеостаз в раннем онтогенезе бройлерных кур и его гормональная регуляция в технологической среде жизнедеятельности : дисс. ... д-ра биол. наук : 03.03.01 / Колесник Евгений Анатольевич; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»]. Троицк, 2021. 297 с.

E-mail: evgeniy251082@mail.ru

© 2022 г. Л.Н. Орленкович, д-р мед. наук

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

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕХ СИСТЕМ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ БИОИНСЕКТИЦИДА ЭНТОМОФТОРИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Анализ корреляций показателей иммунной системы, микробиоты кишечника, биохимических показателей состояния организма беременных крыс выявил изменения взаимосвязей у интактных самок и их перестройку в зависимости «доза - эффект» у подопытных крыс.

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

© 2022 L.N. Orlenkovich, Dr.med.

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

CORRELATIONS ANALYSIS OF THREE SYSTEMS INDICES AT THE PREGNANT FEMALS RATS EXPOSED TO BIOINSECTICIDE ENTOMOPHTHORIN IN EXPERIMENT

The analysis of the immune system, the gut microbiota, biochemical indices of pregnant females rats indices correlations revealed of intact rats indices correlations changes and their rebuilding in dependence «dose-effect» of experimental rats.

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

Контаминация производственной и окружающей среды штаммами-продуцентами и готовыми препаратами на их основе, риск негативного влияния на здоровье работающих женщин при их производстве и применении определяют необходимость гигиенической регламентации с учетом влияния на репродуктивную функцию.

Актуальность анализа межсистемных корреляций показателей иммунной системы, аутофлоры кишечника, биохимических показателей интактных и подопытных беременных крыс обуслов-

лена отсутствием исследований по оценке дозо-зависимых взаимосвязей между данными системами в условиях эксперимента. Эти исследования необходимы для установления механизма развития адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций материнского организма вне антигенной нагрузки и при воздействии биоинсектицидов.

Цель работы - изучение влияния биоинсектицида энтомофторина на организм беременных самок крыс путем анализа межсистемных корреляций показателей иммунной системы, микрофлоры кишечника, биохимических показателей материнского организма.

Материал и методы исследований. Объект изучения - биоинсектицид энтомофторин, созданный на основе энтомопатогенного гриба *Entomophthora thaxteriana*. В опытах при 20-дневном ингаляционном поступлении препарата в недействующей, подпороговой, пороговой и действующей концентрациях использованы белые беспородные самки крыс массой 180 - 220 г, содержащиеся на стандартном пищевом рационе в стандартных условиях вивария. Статистическая группа - 16 особей. Работа проведена в соответствии с методическими рекомендациями [1] с соблюдением правил гуманного отношения к животным согласно принципам Европейской конвенции по защите позвоночных животных для целей эксперимента (Страсбург, 1986). Регистрацию одномоментно снятых показателей проводили на 20 день беременности. В микробиоте кишечника выявляли анаэробов, аэробов, бифидобактерий, лактобацилл, бактериоидов, *E. coli*, протеев, стафилококков, грибов рода *Candida* [2]. Для оценки состояния иммунной системы использовали реакцию ауторозеткообразования (ауто-РОК) на тимоцитах, спленоцитах и лимфоцитах крови; выявляли фагоцитарную реакцию нейтрофилов крови, в сыворотке крови определяли титр антител, содержание α_1 -, α_2 -, γ -глобулинов [3]. В качестве биохимических маркеров использовали определение содержания в сыворотке крови альбумина, β -глобулина, мочевины; активность АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы [3]. Парные корреляции между показателями устанавливали с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10». Исходя из количества животных в группе, регистрировали сильные ($0,7 \leq R \leq 1,0$) и средние ($0,497 \leq R \leq 0,699$) взаимосвязи ($P < 0,05$), оценивая их достоверность с помощью χ^2 -теста (Pearson Correlation, SPSS for Windows 16).

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ межсистемных корреляций трех систем выявил их тесное взаимодействие. Анализ взаимосвязей показателей интактных беременных крыс выявил 13 пар корреляций трех систем, 10 из которых это связи с транспортными белками. Прямые средние корреляции бифидобактерий, лактобацилл, бактериоидов с ауто-РОК тимуса (АРТ), ауто-РОК селезенки (АРС), Vc_3 -лимфоцитами селезенки (Vc_3 -лимфоциты), а также с альбумином и β -глобулином указывают на активацию Т- и В-систем иммунитета, нарастание защитной микрофлоры кишечника и транспортных белков. Прямая корреляция лактобацилл с АРТ и Vc_3 -лимфоцитами и их обратная взаимосвязь с АЛТ, а также прямая корреляция протеев с титром антител (ТА) и их обратная взаимосвязь с АСТ указывают на активацию Т- и В-систем иммунитета, антителогенеза, нарастание защитной микробиоты кишечника и снижение активности трансаминаз в ответ на физиологическую нагрузку на печень и сердце материнского организма. Прямые корреляции *E. coli* и грибов рода *Candida* с γ -глобулином и обратные взаимосвязи с β -глобулином указывают на нарастание аэробной аутофлоры, активацию неспецифических факторов гуморального иммунитета и увеличение транспорта белков.

Таким образом, результаты изучения состояния интактных беременных крыс выявили 77% межсистемных корреляций с транспортными белками, необходимыми для нормального течения беременности и развития плода. Небольшое количество корреляций клеточного и гуморального иммунитета и аутофлоры кишечника с показателями функционального состояния печени и сердца материнского организма указывает на адекватный уровень активации защитных процессов, направленный на сохранение нормального течения беременности и защиту плода; при этом наблюдалось преобладание внутрисистемных адаптационных реакций над системными [4, 5].

Воздействие недействующей дозы препарата выявило сохранение 8 и появление 4 новых пар корреляций трех систем; сохранение всех взаимосвязей иммунной системы и микрофлоры кишечника с транспортными белками, что указывает на стабильность специфических и неспецифических

факторов защиты материнского организма. направленных на сохранение беременности и защиту плода от антигенной нагрузки. Исчезновение взаимосвязей заменяется новыми корреляциями. Новые обратные взаимосвязи анаэробов с АЛТ и щелочной фосфатазой (ЩФ) и их прямые корреляции с АРТ и Vc_3 -лимфоцитами указывают на активацию Т- и В-систем иммунитета и увеличение защитной микрофлоры, так как наряду с физиологической нагрузкой начинает проявляться токсическая нагрузка на печень и сердце материнского организма. Обратные корреляции аэробов с АРТ, АРС и альбумином указывают на увеличение транспорта белков и активацию Т-, В-систем иммунитета в ответ на избыточное нарастание аэробной аутофлоры.

Воздействие подпороговой дозы препарата выявило сохранение 7 и появление 7 новых пар корреляций трех систем. Новые прямые взаимосвязи аэробов с ЩФ и Vc_3 -лимфоцитами, разнонаправленные корреляции анаэробов с ЩФ и Vc_3 -лимфоцитами, аэробов с ЩФ и АРС указывают на активацию В-системы иммунитета и индикаторных ферментов печени, сопровождавшихся нарастанием аэробной аутофлоры и снижением защитной анаэробной микробиоты. Обратные корреляции аэробов, протеев с АРС, Vc_3 -лимфоцитами, альбумином и разнонаправленные взаимосвязи аэробов с Vc_3 -лимфоцитами и альбумином указывают на активацию В-системы иммунитета, нарастание аэробной аутофлоры и снижение транспортных белков. Обратные корреляции протеев с Vc_3 -лимфоцитами и мочевиной указывают, что напряжение процессов азотистого обмена и снижение протеев сопровождались активацией В-системы иммунитета.

Таким образом, в недействующей и подпороговой дозах препарата выявлены изменения межсистемных корреляций, что свидетельствует о начале формирования адаптационных перестроек в условиях физиологической и токсической нагрузки на материнский организм.

Воздействие пороговой дозы препарата выявило сохранение 7 и появление 6 новых пар корреляций трех систем. Новые разнонаправленные корреляции стафилококков с АРТ, % фагоцитоза, АЛТ и АСТ указывают, что активация трансаминаз, как результат физиологической и токсической нагрузки на печень и сердце беременных крыс, сопровождалась снижением активности Т-системы иммунитета и фагоцитоза и нарастанием условно-патогенной аутофлоры. Прямые взаимосвязи бифидобактерий с титром антител (ТА) и альбумином, обратные корреляции протеев с Vc_3 -лимфоцитами и β -глобулином указывают на снижение активности антитоксического иммунитета и антителогенеза, транспорта белков, защитной аутофлоры и нарастание условно-патогенной микробиоты.

Таким образом, пороговая концентрация энтомофторина выявила иммуномодулирующее действие препарата на Т- и В-системы иммунитета, снижение гуморального иммунитета и клеточных факторов неспецифической защиты организма, снижение защитной и нарастание условно-патогенной микробиоты. Появление новых корреляций компенсирует изменения в гомеостазе материнского организма, указывая на напряжение регуляторных механизмов факторов специфической и неспецифической защиты организма, не выходящих за пределы его компенсаторных возможностей.

Действующая доза препарата вызывала значительные изменения взаимосвязей трех систем: исчезновение всех корреляций по сравнению с группой контроля, появление 19 новых и 2 парадоксальных (изменивших знак парной корреляции на противоположный) взаимосвязей. Появление прямых сильных взаимосвязей между бифидобактериями, аэробами с ТА, АРС и альбумином указывает на угнетение В-системы иммунитета, снижение антителогенеза, защитной аутофлоры и транспорта белков. 12 новых разнонаправленных корреляций защитной микрофлоры с АРТ, АРС, Vc_3 -лимфоцитами, ТА и АЛТ, АСТ, ЩФ выявили иммунотоксическое действие препарата на Т- и В-системы иммунитета, гуморальный иммунитет, сопровождавшееся снижением защитной микробиоты и патологическими сдвигами в функциональном состоянии печени и сердца материнского организма. Разнонаправленные корреляции протеев, стафилококков, грибов рода *Candida* с Vc_3 -лимфоцитами, α_1 -, α_2 -, γ -глобулинами, АЛТ и мочевиной указывают на значительное нарастание белков острой фазы и γ -глобулина, активацию условно-патогенной микробиоты в ответ на снижение функции выделительной системы и мембранотоксический эффект.

Таким образом, действующая концентрация энтомофторина выявила изменения, указывающие на перенапряжение регуляторных механизмов факторов специфической и неспецифической защиты материнского организма, выходящих за пределы его компенсаторных возможностей.

Количество и направленность корреляций между иммунной системой, микробиотой кишечника, биохимическими показателями беременных крыс изменялись в зависимости «доза - эффект», что свидетельствует об изменении характера взаимоотношений с увеличением антигенной нагрузки. Изменения структуры межсистемных взаимосвязей направлены на сохранение беременности, защиту плода и элиминацию токсического воздействия препарата, что подтвердилось изменением количества корреляций и сменой их направленности. Данные нашего исследования сопоставимы с результатами специалистов, доказавших, что «увеличение числа, силы межсистемных связей и смена их направленности связано с адаптационной стратегией организма, направленной на сохранение структурной целостности организма, как функциональной системы» [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по токсикометрии / под ред. И.В. Саноцкого. М.: Секретариат СЭВ, 1987.
2. Микельсаар М.Э., Ленцнер А.А., Гольянова Л.А. Методика определения количественного состава микрофлоры кала // Лаб. дело. 1972. №1. С. 41-45.
3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Орленкович Л.Н. Анализ межсистемных корреляций специфических и интегральных показателей материнского организма при воздействии энтомофторина в эксперименте // Системный анализ в медицине (САМ 2019): Материалы XIII науч. конф. Благовещенск, 2019. С. 16-20.
5. Орленкович Л.Н. Анализ межсистемных корреляций показателей материнского организма при экспериментальном воздействии энтомофторина // Системный анализ в медицине (САМ 2018): Материалы XII науч. конф. Благовещенск, 2018. С. 135-138.
6. Виткина Т. И., Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А. Роль межсистемных интеграций в формировании адаптационных перестроек организма при физиологическом старении // Системный анализ в медицине (САМ 2013): Сб. науч.тр. VII науч. конф. Благовещенск, 2013. С. 22-25.

E-mail: lilyorlenk@inbox.lv

УДК 612.821+612.825

Г.А. Шабанов, канд. биол. наук; **А.А. Рыбченко**, д-р техн. наук; **Ю.А. Лебедев**
НИЦ «Арктика» ДВО РАН, Магадан

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА РИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В работе показано, что узкополосный спектральный анализ ритмической активности головного мозга недостаточно изучен. Предложена осцилляторная модель активирующей системы мозга. Изложены основные принципы получения соматической частотной матрицы множества функциональных состояний - «схемы тела». Матрица может быть использована для изучения висцерального анализатора, разработки систем диагностики и коррекции функций организма.

Ключевые слова: частотная селекция сигналов головного мозга, активирующая система мозга, матрица множества функциональных состояний, схема тела

G.A. Shabanov, A.A. Rybchenko, Yu.A. Lebedev

Research Center "Arktika" FEB RAS, Magadan

**PHYSIOLOGICAL PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND CORRECTION
OF THE HUMAN BODY BASED ON SPECTRAL ANALYSIS OF
RHYTHMIC ACTIVITY OF THE BRAIN**

The paper shows that the narrow-band spectral analysis of the rhythmic activity of the brain is not well understood. An oscillatory model of the activating system of the brain is proposed. The basic principles of obtaining a somatic frequency matrix of a set of functional states - "body schemes" - are outlined. The matrix can be used to study the visceral analyzer, develop systems for diagnosing and correcting body functions.

Key words: frequency selection of brain signals, brain activating system, matrix of many functional states, body scheme

Введение. Неинвазивное исследование головного мозга связано с широким развитием методов изучения потенциалов связанных с событием (ПСС), которые обычно развиваются как реакция во временном интервале от 100 до 400 мс. В практике наиболее известен метод вызванных потенциалов (ВП). Значительно реже используется представление о частотной селективности реакций головного мозга. В этом направлении сформировано несколько нейрофизиологических моделей. Предполагается существование частотно-специфического механизма кодирования информации, который базируется на частотной избирательности пейсмекерной активности вставочных нейронов, обуславливающих связывание (binding) нервных сетей мозга для реализации различных функций. Разные участки мозга характеризуются разной частотой пейсмекерных потенциалов вставочных нейронов, которая может быть выделена из вызванных потенциалов методом частотной фильтрации.

Экспериментальное исследование локализации эквивалентных диполей узкополосных осцилляторов мозга человека, привело к заключению, что частотный состав осцилляторов образует дискретный ряд, а не сплошной спектр [1, 2]. Одномоментное возникновение нескольких частотно селективных диполей в локальном участке мозга свидетельствует о функционировании там нескольких групп вставочных нейронов. Предполагается, что связывание структур мозга в единую функциональную систему, осуществляется как за счет общей частоты, на которые настроены осцилляторы, активируемые в связываемых структурах мозга, так и за счет механизма временной синхронизации активности группы разночастотных узкополосных осцилляторов [3]. Практически, еще меньше изучен вопрос частотно селективного взаимодействия центральных структур мозга с периферическими эффекторами. Так известны работы по частотному представительству в нервных сетях мозга различных запахов [4], эффекты в зрительном анализаторе [5], различных функций при развитии двигательного навыка [6] и т.п. без значительной систематизации.

Нами была предложена модель активирующей системы мозга, которая посредством множества спонтанно активных осциллирующих нервных цепей реверберации генерирует множество частот, каждая из которых селективно поддерживает и определяет активность разнообразных функций организма [7, 8]. В сочетании с корково-подкорковыми взаимоотношениями в ЦНС сформирована «схема тела». Помимо участия в пространственно-временной организации движения она включается в деятельность многих суперсистем, реализующих, в частности, отражение и психическое оформление собственного «Я», пространственную ориентацию и символическое формирование пространственных отношений, локализацию чувства боли, координацию рефлексов и функций в висцеральной сфере [9, 10].

Методика и результаты. Особенности ЭЭГ сигналов активирующей системы мозга принято считать наличие постоянной спонтанной активности головного мозга - длительно текущих ритмических процессов со сменой частотного рельефа и амплитуды функциональных состояний примерно раз в 2-4 минуты [11, 12, 13]. Возможно допущение, что энергия колебаний как наиболее

простая форма аккумуляции энергии используется мозгом для формирования его неспецифическими структурами фонового адаптационного потенциала. Для такой системы характерна диффузность (глобальность) распространения доминирующих частот по всем отведениям. Для выделения сигналов активирующей системы, узкополосная цифровая фильтрация и спектральный анализ при быстром Фурье преобразовании имели свои особенности. Частота квантования сигнала – 256 Гц. Весь диапазон изучаемого сигнала от 0,13 до 27 Гц был разбит на 4200 полос, центральные частоты которых составляли геометрическую прогрессию (дискретный ряд частот) с шагом $q=2^{1/24}$ с опорной частотой 27,005 Гц. Спектральные гармоники, попавшие в одну из 4200 полос, интегрировались по амплитуде. Исходя из характеристик пластичности ретикулярной активирующей системы мозга, было выбрано время суммации сигнала по каждой спектральной полосе, равное 160 сек. При таком времени суммации, для регистрации глобальных или диффузных ритмов, достаточно применения двух симметричных отведений в височно-теменной области [8, 14, 15].

В работе рассматриваются вопросы построения и анализа «схемы тела» как совокупности многочастотных матриц множества функциональных состояний кожного и висцерального анализаторов. В 1998 году мы впервые опубликовали исследование по раздражению зон кожного анализатора и узкополосному спектральному анализу ритмической активности головного мозга с большим временем интегрирования. Был получен длительный частотно-селективный отклик активирующей системы мозга на раздражение различных кожных зон. Это явление было названо «вызванные осцилляции» (ВО) [16, 17]. Специфические по частоте ВО были получены при раздражении кожных зон мазью «Финалгон», возбуждающей кожные рецепторы до появления болевых ощущений. Время раздражения не менее 10 минут и было значимо для организма. Высоко-пороговый вход активирующей системы мозга возбуждался не ранее чем через 15 минут от начала раздражения. Результаты были статистически достоверны (кожная зона E36 – латеральный кожный нерв икры, дерматом L5, частота ВО $3,90\pm 0,09$ Гц, $p=0,05$; кожная зона G14- тыльный пальцевый кожный нерв, дерматом С6, частота ВО $4,914\pm 0,1$ Гц; $p=0,05$ и так далее). К 2011 году были опубликованы результаты частотного зондирования всего тела организма человека. Была получена частотная матрица множества функциональных состояний кожного анализатора с дискретностью 840 зон (24 тома * 35 зон) по каждому полушарию. В дальнейшем дискретность частотной матрицы была повышена до 4200 зон (24 тома*175 зон) [8,14]. Ось X – томы организма, Y – зоны модальности рецепторов, Z – спектральная мощность.

На основе структурной организации кожной частотной матрицы множества функциональных состояний по аналогии была построена висцеральная матрица. Раздражение внутренних органов, различных групп висцеральных рецепторов велась разными путями - фармакологической блокады/активации, взятия биопсии для полых органов, локального поражения внутренних органов в результате заболевания с известной локализацией очага и т.п. Рассматривая соматическую и висцеральную частотные матрицы как функционально подобные слои «схемы тела», можно говорить о возможности топической диагностики заболеваний внутренних органов. При анализе экстремумов и асимметрии огибающей спектра, была решена задача выделения и локализации очага висцеральной патологии. По соотношению активности разных групп висцеральных рецепторов в очаге патологии – диагностика стадий воспалительного процесса: мышечный спазм, гиперемия, активное воспаление, отек, регенерация органа, опухоль [17].

Заключение. Таким образом, висцеральные и экстероцептивные сигнализации являются основными поставщиками активности для неспецифических структур мозга, которые преобразуют эту активность в частотный вид для накопления колебательной энергии и использования ее для нужд балансировки функциональной активности всех звеньев и сенсорных систем организма между собой и с внешней средой. Спектральный рельеф активирующей системы мозга может быть представлен как частотная матрица множества функциональных состояний периферических эффекторов. В работе, в результате точечного раздражения кожного анализатора и регистрации в ЦНС вызванных осцилляций (ВО), была получена частотная матрица - полная «схема тела», состоящая из 4200 частотных ячеек [8, 16]. Далее, были выявлены частотные координаты различных

групп висцеральных рефлексов, тканей внутренних органов – построена частотная висцеральная матрица множества функциональных состояний [8]. Обе матрицы одинаковы по структуре и функционально подобны, что подтверждается физиологическими исследованиями [18]. При этом, соматическая матрица «схема тела» была использована как удобная сегментарная система координат для отражения в ней висцеральных очагов дисфункций и патологий. Из соотношения активности различных групп висцеральных рецепторов определялась стадия воспалительного процесса в очаге патологии или наличия опухоли [17].

Определяя организм и головной мозг как многочастотные системы осциллирующих элементов на разных уровнях организации – от целого до клетки, упорядочивание частотного спектра в виде матрицы «схема тела», позволило построить слоистую систему функционально подобных, структурно обособленных матриц других анализаторных систем. Это дало мощный толчок в развитии волновой функционально-топической диагностики и коррекции заболеваний, усиления эффективности топических структурно-морфологических методов исследования организма человека [19].

ЛИТЕРАТУРА.

1. Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurman M. Brain oscillation in perception and memory // *Intrnational Journal of Psychophysiology*. 2000. №35. P.95.
2. Eckhorn R., Bauer R., Jorden W., Brosch M. Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analysis in the cat // *Biological Cybernetics*. 1988. №60. P. 121-130.
3. Исследование частотной специфичности осцилляторов гамма-ритма методами дипольного анализа и анатомической магнито-резонансной томографии / Н.Н. Данилова, Н.Б. Быкова, Ю.А. Пирогов, Е.Н. Соколов // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2005. №4-5. С. 89-97.
4. Wehr M., Laurent G. Oduor encoding by temporal sequences of firing oscillating neural assemblies // *Nature*. 1966. №384. P. 162-166.
5. Brosch M., Bauer R., Eckhorn R. Stimulus-dependent modulations of correlated high-frequency oscillations in cat visual cortex // *Cereb Cortex*. 1997. №7. P. 70-76.
6. Думенко В.Н., Козлов М.К. Исследование селективного внимания у собак по данным когерентно-фазовых характеристик корковых потенциалов в широкой полосе частот 1-220 Гц // *Журн. высш. нервн. деят.* 2002. №4. С. 428-440.
7. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Максимов А.Л. Модель активирующей системы пространственной организации биопотенциалов головного мозга: теоретическое и экспериментальное обоснование // *Вестн. СВНЦ ДВО РАН*. 2005. №1. С. 49-56.
8. Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Рыбченко А.А. Функционально-топическая диагностика организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. Владивосток: Дальнаука, 2011. 206 с.
9. Пуанкаре А. Наука и метод // *О науке*. М.: Наука, 1983. 342 с.
10. Смирнов В.М., Резникова Т.Н., Губачев Ю.М., Дорничев В.М. Мозговые механизмы психофизиологических состояний. Л.:Наука, 1989. 148 с.
11. Аладжалова Н.А., Леонова Н.А., Русалов В.М. О соотношении сверхмедленных потенциалов мозга и особенностей формирования установки при выполнении автоматизированных умственных операций // *Физиология человека*. 1975. №5. С. 739.
12. Аминев Г.А., Кудашев А.Р. Сверхмедленные колебания показателей функционального состояния ЦНС и скоростные характеристики процесса решения задач // *Физиология человека*. 1990. Т.16, №4. С. 21-25.
13. Сороко С.И., Бекшаев С.С., Сидоров Ю.А. Основные типы механизмов саморегуляции мозга. Л.:Наука, 1990. 205с.
14. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А., Луговая Е.А. Регистратор спектра акустического поля головного мозга человека // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2021. Т. 24, №3. С. 28-36. DOI: <https://doi.org/10.18127/j15604136-202103-03>.

15. Регистратор спектра микровибраций головного мозга: патент на полезную модель №202454 Российская Федерация, СПК52 А61В 5/0476. / Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А., Зубков И.А.; заявитель и патентообладатель НИЦ «Арктика» ДВО РАН (RU) - № 2020125873; Приоритет 04.08.2020; опубл. 18.02.2021, бюл. №5.
16. Шабанов Г.А. План строения тела в спектре интегральной ЭЭГ // Тез.докл. XVII съезда физиологов России. Ростов-на-Дону, 1998. С. 302.
17. Патент 2321340 Российская Федерация, МПК А61 В5/053. Способ диагностики состояния внутренних органов/ Г.А.Шабанов, А.А.Рыбченко, Е.В.Пегова, Г.А.Меркулова. Заявка № 2006124045/14; заявл.04.07.2006; опубл.10.04.2008, Бюл.№10.
18. Райцес В.С. Механизмы взаимодействия внутренних и внешних анализаторов. Л.: Наука. 1980. 150 с.
19. Шабанов Г.А., Лебедев Ю.А., Рыбченко А.А. Аппарат-корректор функциональный для нормализации психоэмоционального состояния и коррекции выраженных дисфункций организма человека «АНКФ-01» // Информатика и системы управления. 2008. № 2. С. 108-110.

©2022 **Е.А. Бородин**, д-р мед. наук

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ИНЖЕНЕРИЯ БЕЛКОВ

Белковая инженерия представляет раздел биотехнологии, занимающийся разработкой полезных или ценных белков. Белковая инженерия неразрывно связана с генной инженерией и базируется на ее методах. Существуют две основные стратегии для белковой инженерии: направленная модификация белка и направленная эволюция. Наиболее популярной областью применения белковой инженерии является изменение каталитических свойств ферментов, используемых в биотехнологических процессах в аграрной сфере, пищевой промышленности, для разработки «экологически дружелюбных» промышленных процессов. В медицине технология белковой инженерии используется для улучшения свойств ферментов, антител, клеточных рецепторов и создания новых, не существующих в природе.

Ключевые слова: инженерия белков, направленная модификация белка, направленная эволюция, ферменты, антитела, лекарства

©2022. **E. A. Borodin**

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

PROTEIN ENGINEERING

Protein engineering is the branch of biotechnology concerned with the development of useful or valuable proteins. Protein engineering is inextricably linked with genetic engineering and is based on its methods. There are two main strategies for protein engineering: directed protein modification and directed evolution. The most popular area of application of protein engineering is to change the catalytic properties of enzymes used in biotechnological processes in the agricultural sector, the food industry, to develop "environmentally friendly" industrial processes. In medicine, protein engineering technology is used to improve the properties of enzymes, antibodies, cell receptors and create new ones that do not exist in nature.

Key words: protein engineering, directed protein modification, directed evolution, enzymes, antibodies, drugs

Сущность белковой инженерии. Осуществление проекта «Геном человека» и зарождение новых наук о жизни (геномики, протеомики, транскриптомики, биоинформатики и др.) имело значение не только для углубления фундаментальных представлений в биологии, но и нашло непосредственное применение на практике. Одним из примеров этого является появление белковой инженерии.

Белковая инженерия (Protein engineering) - раздел биотехнологии, занимающийся разработкой полезных или ценных белков. Это относительно новая дисциплина, которая направлена на исследование фолдинга белков и принципов модификации и создания белков [1,2]. Белковая инженерия зародилась на стыке физики и химии белка и генетической инженерии. Она решает задачу создания модифицированных или гибридных молекул белков с заданными характеристиками. Естественным путем реализации такой задачи является предсказание структуры гена, кодирующего измененный белок, осуществление его синтеза, клонирования и экспрессии в реципиентных клетках [3].

Белки представляют полипептидные цепи, построенные из десятков и сотен 20 различных аминокислот. Секвенировав белок, можно узнать порядок расположения аминокислот – первичную структуру белка, на основе которой происходит фолдинг - упаковка полипептидной цепи в пространстве и обретение белком уникальной 3D-структуры [3]. На уровне третичной структуры в молекулах белков возникают центры связывания их лигандов и молекула белка приобретает функциональную активность. Можно ли сознательно изменив первичную структуру белка, т.е. заменив какие-то аминокислоты, добиться изменения свойств белков в нужном для исследователя направлении? В природе в результате мутаций в генах, кодирующих белки, происходит подобный процесс, но он протекает очень медленно [1].

Решение проблемы появилось с возникновением генной инженерии. Ученые научились создавать искусственные гены с любой последовательностью нуклеотидов. Эти гены встраивают в приготовленные молекулы-векторы и внедряют рекомбинантные ДНК в бактерии или дрожжи, которые синтезируют искомым белок. Можно заключить, что генная инженерия открыла путь белковой инженерии [1, 2].

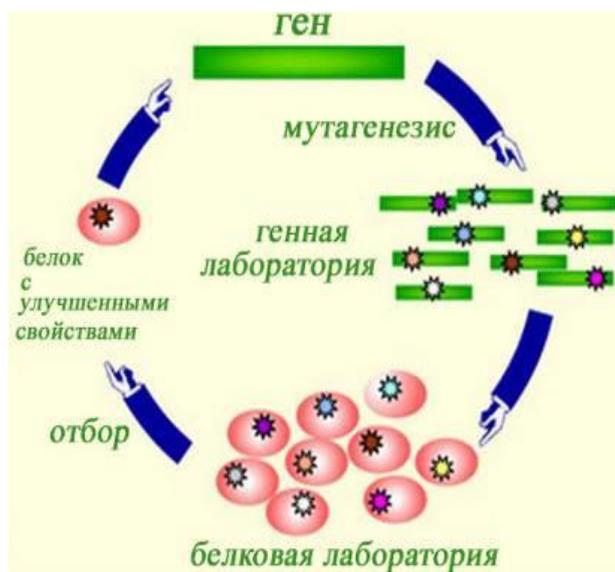


Рис. 1 Принципиальная схема белковой инженерии [1].

Стратегии белковой инженерии. Существуют две основные стратегии для белковой инженерии: направленная модификация белка и направленная эволюция. При направленной модификации белка ученый использует детальное знание структуры и функции белка, чтобы внести нужные изменения. Как правило, этот метод имеет то преимущество, что он недорогой и технически несложный, так как техника сайт-направленного мутагенеза хорошо развита. Однако, его основным

недостатком является то, что сведения о подробной структуре белка часто отсутствуют, и даже когда структура известна, может быть очень трудно предсказать влияние различных мутаций. В направленной эволюции случайный мутагенез применяется к белку, и селекция идет так, чтобы выбрать варианты, которые имеют определенные качества. Далее применяются еще раунды мутации и селекции. Этот метод имитирует естественную эволюцию и в целом позволяет получить превосходные результаты для направленной модификации [1, 4].

Применение белковой инженерии. В настоящее время наиболее популярной областью применения белковой инженерии является изменение каталитических свойств ферментов, используемых в биотехнологических процессах в аграрной сфере, пищевой промышленности, для разработки «экологически дружественных» промышленных процессов [1]. В медицине технология белковой инженерии используется для улучшения свойств белков (ферментов, антител, клеточных рецепторов) и создания новых, не существующих в природе. [5, 6]. Исследователи синтезируют белки, способные связываться с вирусами и мутантными генами, вызывающими опухоли, и обезвреживать их; создают высокоэффективные вакцины, изучают белки-рецепторы клеточной поверхности, являющиеся мишенями для фармацевтических препаратов, создают диагностические тесты [7].

Библиотеки пептидов и эпитопов. Понимание молекулярных механизмов взаимодействия белковых лигандов с рецепторами имеет большое фундаментальное и прикладное значение. Разработка новых лекарственных препаратов белковой природы начинается с идентификации исходной последовательности аминокислот, обладающей требуемой биологической активностью ((lead последовательность). Недавно разработанные подходы к созданию библиотек пептидов привели к получению миллионов последовательностей аминокислот, требуемых для проведения эффективного скрининга *in silico* путем молекулярного докинга с целью выявления среди них пептидов, максимально удовлетворяющих предъявляемым критериям. Такие библиотеки используются для исследования взаимодействия антител с антигенами, получения новых ингибиторов ферментов и антимикробных агентов, конструирования молекул, обладающих требуемой биологической активностью, или придания новых свойств белкам, например, антителам [1].

Библиотеки пептидов и эпитопов потенциально могут быть использованы также для скрининга иммунных сывороток с целью выявления пептидов, специфически взаимодействующих с защитными антителами. Такие пептиды будут имитировать антигенные детерминанты патогенных организмов и служить мишенями для защитных антител организма. Это позволит использовать подобные пептиды для вакцинации пациентов, у которых отсутствуют антитела против соответствующих патогенов. Изучение эпитопов с помощью библиотек пептидов является частным случаем одного из многочисленных направлений их использования в прикладных и фундаментальных исследованиях взаимодействия лигандов и рецепторов. Дальнейшее усовершенствование этого подхода должно способствовать созданию новых лекарственных препаратов на основе коротких пептидов и быть полезным в фундаментальных исследованиях механизмов белок-белковых взаимодействий [1]

Некоторые достижения белковой инженерии

1. Замена остатка цистеина на остаток серина в молекуле р-интерферона человека, синтезируемого кишечной палочкой, предотвращала образование межмолекулярных комплексов, при котором примерно в 10 раз уменьшалась противовирусная активность этого лекарственного средства [1].

2. Активатор тканевого плазминогена - фермент, который используют в клинике для растворения сгустков крови. К сожалению, он быстро выводится из системы кровообращения и его приходится вводить повторно или в больших дозах, что приводит к побочным эффектам. Внеся три направленные мутации в ген этого фермента, получили долгоживущий фермент, обладающий повышенным сродством к разрушаемому фибрину и с такой же фибринолитической активностью, как у исходного фермента [1].

3. Произведя замену одной аминокислоты в молекуле инсулина, ученые добились того, что

при подкожном введении этого гормона больным, страдающим диабетом, изменение концентрации этого гормона в крови было близко к физиологическому, возникающему после приема пищи [1].

4. Существует три класса интерферонов, обладающих противовирусной и противораковой активностью, но проявляющих разную специфичность. Заманчиво было создать гибридный интерферон, обладающий свойствами интерферонов трех типов. Были созданы гибридные гены, включающие в себя фрагменты природных генов интерферонов нескольких типов. Часть этих генов, будучи встроенными в бактериальные клетки, обеспечивали синтез гибридных интерферонов с большей, чем у родительских молекул, противораковой активностью [1].

5. Природный гормон роста человека связывается не только с рецептором этого гормона, но и с рецептором другого гормона - пролактина. Для того, чтобы избежать нежелательных побочных эффектов в процессе лечения, ученые решили устранить возможность присоединения гормона роста к пролактиновому рецептору. Они добились этого, заменив некоторые аминокислоты в первичной структуре гормона роста с помощью генетической инженерии [1].

6. Разрабатывая средства против ВИЧ-инфекции, ученые получили гибридный белок, один фрагмент которого обеспечивал специфическое связывание этого белка только с пораженными вирусом лимфоцитами, другой фрагмент осуществлял проникновение гибридного белка внутрь пораженной клетки, а еще один фрагмент нарушал синтез белка в пораженной клетке, что приводило к ее гибели [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белковая инженерия. StudBooks.net https://studbooks.net/752832/meditsina/belkovaya_inzheneriya
2. Tijana Z Grove and Thomas J Magliery. Editorial overview: From powerful tools to useful products: protein engineering after 35 years of directed evolution // Current Opinion in Structural Biology. 2020. Vol. 63. P. vi-viii. doi.org/10.1016/j.sbi.2020.06.013
3. Emily E. Wrenbeck, Matthew S. Faber, and Timothy A. Whitehead: Deep Sequencing Methods for Protein Engineering and Design // Curr. Opin. Struct. Biol. 2017. Vol.45. Н. 36-44. doi:10.1016/j.sbi.2016.11.001.
4. Michael D. Lane and Burckhard Seelig Advances in the directed evolution of proteins // Curr. Opin. Chem. Biol. 2014. Vol. 22. P. 129-136. doi:10.1016/j.cbpa.2014.09.013.
5. Peter H. Tobin, David H. Richards, Randolph A. Callender, and Corey J. Wilson: Protein Engineering: A New Frontier for Biological Therapeutics // Curr. Drug .Mctab. 2014. Vol. 15(7). P. 743-756. DOI: 10.2174/1389200216666141208151524
6. Steven M. Jay, PhD and Richard T. Lee, MD Protein Engineering for Cardiovascular Therapeutics // Untapped Potential for Cardiac Repair. CircRes. 2013. Vol. 113(7): doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300215.
7. Hope Adamson and Lars J. C. Jeuken. Engineering Protein Switches for Rapid Diagnostic Tests // ACS Sensors. 2020.Vol. 5 (10). P. 3001-3012. DOI: 10.1021/acssensors.0c01831

©2022 С.Н. Недид, М.А. Штарберг, канд. мед. наук; Е.А. Бородин, д-р мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ВЛИЯНИЕ ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА И ДИГИДРОКВЕРЦИТИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИВЕРСИОННОМ КОЛИТЕ У КРЫС

Экспериментальный диверсионный колит у крыс сопровождается развитием воспаления в отключенном от пищеварения участке толстого кишечника, проявляющегося увеличением содержания ИЛ-10 и ИЛ-18. Введение фитосредств антиоксидантного

действия позволяет уменьшить воспалительную реакцию. Сделать выводы о влиянии облепихового масла и дигидрокверцетина на состояние процессов перекисного окисления липидов в стенке отключенного от пищеварения отдела толстого кишечника затруднительно в связи с высоким содержанием окисленных форм липидов в облепиховом масле.

Ключевые слова: диверсионный колит, окислительный стресс, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-альфа, облепиховое масло, дигидрокверцетин.

©2022. S.N. Nedid, M.A. Shtarberg, E.A. Borodin

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

EFFECT OF SEA BUCKTHORN OIL AND DIHYDROQUERCETIN ON THE INTENSITY OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN EXPERIMENTAL DIVERSIONAL COLITIS IN RATS

Experimental diversion colitis in rats is accompanied by the development of inflammation in the part of the large intestine disconnected from digestion, which is manifested by an increase in the content of IL-10 and IL-18. The introduction of phytochemicals with antioxidant action can reduce the inflammatory response. It is difficult to draw conclusions about the effect of sea buckthorn oil and dihydroquercetin on the state of lipid peroxidation processes in the wall of the large intestine that is disconnected from digestion due to the high content of oxidized forms of lipids in sea buckthorn oil.

Key words: diversion colitis, oxidative stress, IL-10, IL-18, TNF-alpha, sea buckthorn oil, dihydroquercetin

Диверсионный колит – это неспецифическое воспаление сегмента толстой кишки, отключённой из пищеварения [1]. В качестве механизмов, лежащих в основе развития диверсионного колита, рассматриваются развитие окислительного стресса и воспалительной реакции в слизистой оболочке толстого кишечника [2].

Цель исследования – оценить интенсивность окислительного стресса и воспаления у крыс при экспериментальном диверсионном колите у крыс и выяснить возможность коррекции этих нарушений с помощью введения в отключенный от пищеварения отдел толстого кишечника фитосредств антиоксидантного действия.

Материалы и методы исследования. Крысы оперировали в объеме лапаротомии, раздельной лапаротомии. В условиях вивария под общей ингаляционной анестезией выполнена срединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости нисходящая ободочная кишка разобщена на уровне средней трети. Проксимальный и дистальный концы нисходящей ободочной кишки выведены на переднюю брюшную стенку через отдельные разрезы, фиксированы к мышцам и коже. В отключенный отдел установлен катетер Нелатона 8СН (рисунок 1).



Рис. 1 Зонд для введения фитосредств в отключенный отдел толстого кишечника.

Животные были разделены на контрольную и две экспериментальные группы (опытные 1 и 2). Экспериментальным животным в отключенную от пищеварения толстую кишку дважды в день вводили по 1 мл концентрата облепихового масла (БАД «Облепиховое масло», Радоград) (опытная группа 1) и 1 мл 0,5% эмульсии дигидрокверцетина в облепиховом масле (опытная группа 2). По истечению двенадцати недель животные выводились из эксперимента. Во фрагменте отключенной от пищеварения толстой кишки и плазме крови определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов –

диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278 нм и витамина Е [3]. В плазме крови кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов по способности окислять ионы Fe²⁺ [4] и содержание ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО-альфа методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 приведены результаты определения содержания продуктов перекисного окисления липидов и витамина Е в плазме крови в обследованных группах.

В крови животных контрольной группы по отношению к интактным было достоверно увеличено содержание конъюгированных триенов, кетодиенов и гидроперекисей липидов. Величины ДК и витамина Е у контрольных животных были выше в сравнении с интактными, но различия не имели статистической достоверности.

Животные двух экспериментальных групп практически не различались между собой и животными контрольной группы по определяемым показателям.

Таблица 1.

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	233нм/мл	278нм/мл	Гидроперекиси липидов (нмоль/мл)	Витамин Е (мкг/мл)
Интактная (n=5)	0,233±0,034	0,05±0,009	79,0±13,4	22,8±0,43
Контрольная (n=5)	0,282±0,035	0,082±0,005*	134±29,8*	29,2±0,39
Опытная 1 (n=5)	0,249±0,023	0,089±0,009	129±38,3	25,8±0,90
Опытная 2 (n=5)	0,246±0,075	0,088±0,023	126±38,4	26,7±1,08

* - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и интактной группами животных.

При исследовании содержания провоспалительных цитокинов установлено статистически достоверное увеличение содержания ИЛ-10 и ИЛ-18 крови животных контрольной группы по отношению к интактным (табл. 2). У контрольных животных содержание ФНО-альфа было почти в два раза выше чем у контрольных, но вследствие большого разброса величин изменения не имели статистической достоверности. В крови животных первой и второй экспериментальных групп содержание ИЛ-10 было снижено на 63% и 75%, соответственно, по отношению к контрольной группе, а изменения в содержании ИЛ-18 и ФНО-альфа не были достоверными.

Таблица 2.

Содержание интерлейкинов и ФНО-альфа в плазме крови в обследованных группах

Группы	ИЛ-10 (пкг/мл)	ИЛ-18 (пкг/мл)	ФНО-альфа (пкг/мл)
Интактная (n=5)	15,4±3,63	1,51±0,33	2,56±0,88
Контрольная (n=5)	28,1±3,75*	2,643±0,56*	4,93±1,46
Опытная 1 (n=5)	17,2±2,17**	2,644±1,46	4,606±1,54
Опытная 2 (n=5)	16,1±1,88**	3,56±2,07	3,033±1,66

* - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и интактной группами животных.

** - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и опытными группами животных.

При исследовании содержания окисленных форм липидов в стенке отключенного от пищеварения толстого кишечника не выявлено достоверных различий в содержании ДК, кетодиенов и конъюгированных триенов между обследуемыми группами. В отличие от этого содержание витамина Е у животных опытных групп было достоверно в 2 раза выше, чем в интактной и контрольной группах.

При анализе используемого нами БАД «Облепиховое масло» установлено, что содержание в нем ДК и конъюгированных триенов с кетодиенами, выраженное в единицах оптической плотности

при 233нм и 278нм, составило, соответственно, 942 и 362 ед. ОП, гидроперекисей липидов 4,5 мкмоль/мл, витамина Е 2,59 мг/мл и было на порядки выше величин этих показателей в стенке кишки. Поэтому весьма вероятно, что несмотря, на промывку физраствором отключенного отдела кишечника перед выведением животных из эксперимента, часть облепихового масла оставалась в кишечнике и вносила вклад в измеряемые величины.

Таблица 3.

Показатели окисленности липидов в стенке кишки в обследованных группах

Группы	233нм/г ткани	278нм/г ткани	Витамин Е (мкг/г)
Интактная (n=5)	6,30±0,73	1,385±0,199	173,42±41,177
Контрольная (n=5)	7,26±0,80	1,82±0,170	189,2±38,823
Опытная 1 (n=5)	9,32±1,08	3,17±0,713	372,4±39,680*
Опытная 2 (n=5)	10,82±3,9	2,65±0,875	367,8±35,818*

** - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и опытными группами животных.

Выводы. Экспериментальный диверсионный колит у крыс сопровождается развитием воспаления в отключенном от пищеварения участке толстого кишечника, проявляющегося увеличением содержания ИЛ-10 и ИЛ-18. Введение фитосредств антиоксидантного действия (облепиховое масло, дигидрокверцетин) позволяет уменьшить воспалительную реакцию и предотвратить увеличение содержания ИЛ-10. Сделать выводы о влиянии облепихового масла и дигидрокверцетина на состояние процессов перекисного окисления липидов в стенке отключенного отдела толстого кишечника затруднительно в связи с высоким содержанием окисленных форм липидов в облепиховом масле.

ЛИТЕРАТУРА

- Багишев Р.А., Кривигина Е.В., Жигаев Е.Ф., Козин В.А. Диверсионный колит // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. №5. С.119-121.
- Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant effects of the sucralfate in diversion colitis / Carlos Augusto Real Martinez et al. // J. Coloproctol. 2015. Vol. 35(2). P. 90-99.
- Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways / E.A.Borodin, M.A.Shtarberg, A.G.Prikhodko, V.P.Kolosov, J.M.Perelman // Der Pharma Chemica. 2015. Vol.7(11). P. 186-192.
- 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. N 4. С.73-77.

Л.С. Барскова, канд. мед. наук, **Т.И. Виткина**, д-р биол. наук, **Л.В. Веремчук**, д-р биол. наук
Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания –
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток

ОТКЛИК КЛЕТОЧНЫХ ПАРАМЕТРОВ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР НА ДИСПЕРСНОСТЬ ТВЕРДЫХ ВЗВЕШЕННЫХ ЧАСТИЦ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Представлена методика интегрального анализа зависимости параметров клеток органов дыхания экспериментальных животных от дисперсности модельных взвесей атмосферного воздуха. Внутрисистемная реакция клеток на воздействие микровзвесей характеризует функциональное напряжение окислительно-восстановительного гомеоста-

за. Выделены индикаторы повреждения клеток неблагоприятными факторами воздушной среды.

Ключевые слова: корреляционный анализ, оценка внутрисистемной напряженности, альвеолярные макрофаги, микровзвеси атмосферного воздуха.

L.S. Barskova, T.I. Vitkina, L.V. Veremchuk

Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration - Research Institute of Medical Climatology and Restorative Treatment

RESPONSE OF CELLULAR PARAMETERS OF ALVEOLAR MACROPHAGES OF WISTAR RATS TO THE DISPERSITY OF THE ATMOSPHERIC PARTICULATE MATTER

A technique for the integral analysis of the dependence of the parameters of the cells of the respiratory organs of experimental animals on the dispersion of model atmospheric air suspensions is presented. The intrasystem reaction of cells to the impact of microsuspensions characterizes the functional stress of redox homeostasis. Indicators of cell damage by adverse air factors have been identified.

Key words: correlation analysis, assessment of intrasystemic tension, alveolar macrophages, atmospheric air microsuspensions.

Введение. Загрязнение воздуха вызывает значимые неблагоприятные последствия для здоровья [1, 2]. Альвеолярные макрофаги (АМ) фагоцитируют вдыхаемые твердые взвешенные частицы (ТВЧ) и играют решающую роль в их элиминации. Использование интегрального показателя, рассчитанного на основе корреляционного анализа, для оценки влияния состава атмосферного загрязнения на альвеолярные макрофаги позволяет охарактеризовать адаптивный ответ клеток дыхательной системы на неблагоприятные экологические факторы.

Цель исследования – оценить корреляционные зависимости параметров окислительно-восстановительного баланса АМ от размерности загрязняющих атмосферный воздух ТВЧ.

Материалы и методы. Эксперимент проводили с соблюдением биоэтических норм. Альвеолярные макрофаги, выделенные из бронхоальвеолярного лаважа крыс линии Вистар, разделили на три группы. Проводили нагрузку модельными взвесями (МВ): 1-я группа являлась контрольной, 2-я группа взаимодействовала с МВ № 1, а 3-я группа – с МВ № 2. МВ № 1 соответствовала району с незначительной техногенной нагрузкой, МВ № 2 – району с высокой техногенной нагрузкой. Для моделирования взвесей рассчитан дисперсный состав частиц на основании полученных данных о концентрации ТВЧ в приземном слое атмосферного воздуха двух различных по техногенной нагрузке районах г. Владивостока [3]. Состав модельных взвесей описан [4]. Исследования окислительно-восстановительных показателей клетки проводили в культуре АМ и в среде их культивирования. Определяли содержание гидропероксидов липидов (ГПЛ, усл. ед.); малонового диальдегида (МДА, ммоль/л), 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-ОХДГ, нг/мл), тиоредоксина (нг/мл), протеин карбонила (ПК, ммоль/мг) (Northwest Life Science Specialties, LLC, USA), антиоксидантной активности (АОА, ммоль/л) (Randox Laboratories Ltd., UK), глутатиона (общего, окисленного и восстановленного, мкмоль/л) (Arbor Assays, USA).

Статистическую обработку данных проводили с позиции изучения взаимосвязей, оценивающих роль каждого клеточного параметра в процессе взаимодействия клеток с ТВЧ. При расчете взаимодействий использовали программу «Statistica 8.0» с отбором парных корреляций r при $p < 0,05$. Парные корреляционные взаимосвязи между показателями ответной реакции АМ и характеристиками модельных взвесей рассчитаны с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Оценивали количество связей («плотность» взаимодействия) и уровень «силы». Для оценки внутрисистемной напряженности использовали показатель D_v (%), характеризующий интегральный отклик клеточных параметров на воздействие МВ. Показатель D_v рассчитывался, как отношение

суммы фактических величин корреляционных связей r , имеющих статистическую значимость результата ($p < 0,05$), к предполагаемой максимальной сумме корреляционных связей при $R=1,0$, выраженное в процентах.

$$D_b = \frac{\sum_i^n r}{\sum_i^n R} \times 100, \quad (1)$$

где: D_b – показатель внутрисистемной напряженности (в %); 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. Показатель D_b указывал на степень функционального напряжения системы «перекисное окисление – антиоксидантная защита» под воздействием модельных взвесей.

Результаты. Выявленные взаимосвязи оценивались с позиции отклика зависимых физиологических параметров на дисперсность составляющих модельной взвеси. Для анализа полученные данные были разделены на 3 блока параметров: окислительные модификации липидов (ГПЛ, МДА), восстановительные реакции (тиоредоксин, АОА) и индикаторы повреждения клетки (ПК, 8-ОХДГ).

При воздействии МВ №2 в 3 группе выявлены 2 корреляционные связи ГПЛ средней силы (со средним значением $r=0,397$) с частицами 2,5–10 мкм и 10–100 мкм и одна средняя связь МДА ($r=0,39$) с частицами 2,5–10 мкм. При воздействии МВ № 1, с параметрами окисления липидов корреляционных связей не обнаружено.

Наибольший отклик выявлен у тиоредоксина: в 3 группе обнаружены 3 корреляционные связи (со средним значением $r=0,543$) с частицами 0–0,1, 0,1–1 и 1–2,5 мкм и 2 связи во 2 группе (со средним значением $r=0,485$) с частицами 0,1–1 и 1–2,5 мкм. Корреляционная зависимость общей АОА выявлена только в 3 группе: 3 связи (со средним значением $r=0,397$) с частицами 0–0,1, 0,1–1 и 10–100 мкм.

В 3 группе выявлены 2 корреляционные зависимости ПК (со средним значением $r=0,63$) с частицами 0,1–1 и 2,5–10 мкм, в то время как при воздействии МВ №1 выявлены 2 корреляционные связи (со средним значением $r=0,451$) с частицами 1–2,5 и 10–100 мкм. Отклик 8-ОХДГ выявлен только в 3 группе на частицы 2,5–10 и 10–100 мкм, обнаружены 2 корреляционные связи (со средним значением $r=0,545$).

Показатель внутрисистемной напряженности D_b в группе контроля в культуре клеток составил 2,4% ($p < 0,05$), а в культуральной среде – 2,9% ($p < 0,05$). Во 2 группе D_b культуры клеток составил 11,6% ($p < 0,05$), культуральной среды – 14,8% ($p < 0,05$), что выше интактной группы в 4,8 и 5,1 раза, соответственно. D_b культуры клеток в 3 группе составил 19,6% ($p < 0,05$), что выше значений 1 группы в 8,2 раза и 2 группы в 1,7 раза. В наибольшей степени прореагировала культуральная среда 3 группы. D_b составил 27,1% ($p < 0,05$), что выше всех сравниваемых групп: в 9,3 раза выше, чем в группе контроля и в 1,8 раза, чем во 2 группе.

Обсуждение. При сравнении корреляционных зависимостей двух групп выявлены различия в «плотности» и «силе» взаимодействия. Наибольший отклик параметров окислительно-восстановительного баланса наблюдался в 3 группе, в результате воздействия МВ с большим удельным весом частиц в размерности менее 2,5 мкм. Характерны прирост тесноты связей и увеличение в 3 раза «плотности» взаимодействия.

Отсутствие корреляции параметров окислительной модификации липидов может свидетельствовать о том, что входящие в состав МВ №1 микрочастицы не оказывают ярко выраженного воздействия на клетки. В тоже время 3 группа характеризуется наличием отклика, что объясняется содержанием в МВ значительного количества частиц размерностью до 2,5 мкм. Данные частицы способствуют смещению окислительно-восстановительного баланса клетки в сторону окислительного стресса [5] как за счет увеличения выработки АМ активных форм кислорода (АФК) в процессе фагоцитоза, так и образования АФК и свободных радикалов непосредственно самими частицами.

Отклик параметров антиоксидантной защиты наблюдался в среде культивирования обеих опытных групп, однако с различной степенью выраженности. Антиоксидантные процессы более

выражены в ответ на воздействие МВ №2, наблюдается ответная реакция со стороны общей АОА, причем как на частицы до 1 мкм, так и свыше 10 мкм. Тиоредоксин откликается на воздействие частиц размерностью до 2,5 мкм, в обеих группах, однако увеличение «силы» и «плотности» взаимодействия в культуральной среде 3 группы свидетельствует о более выраженных процессах деструкции и необходимости восстановления поврежденных белковых молекул. Немаловажным представляется роль тиоредоксина, как хемотаксического фактора, при наличии значительного количества мелкодисперсных поглощаемых АМ частиц [6].

Выделенные нами, как индикаторы повреждения клетки, параметры в культуральной среде опытных групп (ПК, 8-ОХДГ) характеризовались откликом на различные по дисперсности частицы. «Плотность» взаимодействия ПК с частицами в опытных группах одинакова, однако характеризуется различной «силой» и ответом на разные по дисперсности частицы. Наибольший по силе отклик ПК связан с частицами 0,1–1 мкм, что характеризует данные частицы, как наиболее патогенные. Отклик 8-ОХДГ связан с воздействием МВ №2, причем наибольший по силе вызывают частицы 2,5–10 мкм. Обнаружение 8-ОХДГ в культуральной среде характерно для окислительного повреждения генома клетки.

Полученная внутрисистемная реакция клеток на воздействие модельных взвесей характеризует функциональное напряжение окислительно-восстановительного гомеостаза, причем развитием более выраженного дисбаланса характеризуется клеточная культура, подвергнутая воздействию МВ №2, представленной в большей степени частицами фагоцитируемых фракций. По нашему мнению, наличие значительного количества не фагоцитированных альвеолярными макрофагами ТВЧ мелкодисперсных фракций в культуральной среде 3-ей группы также ведет к значительному увеличению функциональной напряженности клеток.

Заключение. Таким образом, настоящее исследование показывает, что использование предложенной методологии позволяет выявить тенденции в ответной реакции клеток на состав взвесей и дает представление о потенциальных путях отклика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виткина Т.И., Веремчук Л.В., Гвозденко Т.А., Минеева Е.Е. Регрессионный анализ для оценки ответной реакции органов дыхания на воздействие микротоксикантов воздуха при хронической обструктивной болезни лёгких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. №82. С. 45-52.
2. Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Минеева Е.Е., Антонюк М.В. Прогнозирование ответной реакции функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при воздействии факторов климато-техногенной среды // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. №82. С. 53-61.
3. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Veremchuk L.V., Golokhvast K.S. Assessment of air pollution by small-sized suspended particulate matter in urbanized territories with various technogenic load (on the example of Vladivostok, Russia) // ROMJ. 2019. 8:e0304. doi: 10.15275/rusomj.2019.03042
4. Виткина Т.И., Барскова Л.С., Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П., Гвозденко Т.А., Голохваст К.С. Баланс глутатионзависимых процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Wistar при воздействии твёрдых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, №2. С. 200-205.
5. Mazuryk O., Stochel G., Brindell M. Variations in Reactive Oxygen Species Generation by Urban Airborne Particulate Matter in Lung Epithelial Cells – Impact of Inorganic Fraction // Frontiers in Chemistry. 2020. Vol.8. doi:10.3389/fchem.2020.581752
6. Барскова Л.С., Виткина Т.И. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. №73. С. 112-124.

E-mail: pretty_people_2016@mail.ru.

© 2022 г. **А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук; **И.В. Бочарин**;
М.С. Гурьянов, д-р биол. наук; **Д.С. Зайцев**

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

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТИЗИРОВАННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У СПОРТСМЕНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ БИОКРИСТАЛЛОМИКИ

Целью данного исследования была оценка влияния стандартизированной метаболической поддержки на характер дегидратационного структурирования сыворотки крови квалифицированных спортсменов. Проведенное исследование позволило установить, что у квалифицированных спортсменов курс приема биологически активных веществ способствовал оптимизации кристаллогенных свойств сыворотки крови, что проявилось в преобразовании структуры основных элементов рисунка в сторону уменьшения их размеров с пропорциональным увеличением плотности, а также в снижении степени разрушения кристаллов и расширении краевой зоны микропрепарата.

Ключевые слова: спортсмены, метаболизм, биокристалломик, кристаллоскопические свойства, сыворотка крови.

Martusevich A.K., Bocharin I.V.; Guryanov M.S., Zaitsev D.S.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;
Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Nizhny Novgorod

STUDYING THE EFFICIENCY OF STANDARDIZED METABOLIC CORREC- TION IN ATHLETES USING THE METHODS OF BIOCRYSTALLOMICS

The aim of this study was to evaluate the effect of standardized metabolic support on the nature of dehydration structuring of the blood serum of qualified athletes. The study made it possible to establish that in qualified athletes the course of taking biologically active substances contributed to the optimization of the crystallogenic properties of blood serum, which manifested itself in the transformation of the structure of the main elements of the pattern in the direction of reducing their size with a proportional increase in density, as well as in reducing the degree of destruction of crystals and expanding the marginal layer microslide.

Key words: athletes, metabolism, biocrystalloitics, crystalloscopic properties, blood serum.

Известно, что интенсивные физические тренировки и высокая соревновательная активность, характерные для высококвалифицированных спортсменов, способствуют возникновению различных дисрегуляторных патологий у последних [1-4]. Это проявляется в формировании сдвигов в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы и параметрах клеточного и тканевого метаболизма [1, 2, 5, 10, 11]. Данная тенденция в полной мере относится к окислительному метаболизму, обеспечивающему в некоторых случаях формирование окислительного стресса различной степени тяжести [6, 7]. В наших предыдущих исследованиях мы также получили доказательства нарушения баланса про- и антиоксидантных систем крови у квалифицированных (профессиональных) спортсменов, которое заключалось в заметном повышении интенсивности перекисного окисления липидов плазмы крови на фоне угнетения антиоксидантного потенциала последней [3, 5, 9]. Это определяет необходимость целенаправленной коррекции этих метаболических сдвигов в организме спортсменов.

В настоящее время методы биокристалломики как новой биомедицинской науки рассматриваются как информативный показатель физических и химических свойств биологических субстратов человеческого организма [6-8]. Они позволяют косвенно оценить как текущее состояние мета-

болизма, так и его динамику [9, 11]. Целью исследования была оценка влияния персонализированной метаболической поддержки на характер дегидратационного структурирования сыворотки крови квалифицированных спортсменов.

Материал и методы исследования

В исследование включены 55 спортсменов циклических видов спорта. Испытуемые, набранные случайным образом, разделялись на 2 группы: основную группу (n=23), где проводилась индивидуальная метаболическая коррекция, и группу сравнения (n=22), получавшая плацебо. Группы изучались в период обучения.

Для правильного подбора состава средства коррекции метаболизма в основной группе оценивали широкий спектр параметров окислительного метаболизма (активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, концентрацию глутатиона, общую антиоксидантную активность, уровень жирных кислот и т.д.) плазмы крови и эритроцитов. На основании результатов этого теста составлена индивидуальная композиция для метаболической поддержки [3]. Продолжительность курса ежедневного применения этой композиции была аналогична продолжительности приема плацебо субъектами группы сравнения и составляла 1 месяц.

Образцы крови были взяты у спортсменов обеих групп до начала курса и сразу после его завершения. Плазму извлекали из образцов крови стандартным центрифугированием. Затем были приготовлены микропрепараты с использованием технологии классической кристаллоскопии [10, 11]. Результаты структурирования биологической жидкости при дегидратации были описаны с использованием запатентованной системы полуколичественных параметров. Визуаметрическими показателями, оцениваемыми по балльной шкале, были кристаллизуемость (отражает количество кристаллизации – плотность кристаллических элементов во фациях), структурный индекс (характеризуется сложностью структуры), степень разрушения фаций (обеспечивает показатель качественной стороны процесса) и выраженность региональных зон микроползней [10, 11].

Полученные данные были статистически обработаны в программном пакете Statistica 6.1 для Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Принимая во внимание характер распределения атрибутов, для оценки статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез в этом исследовании был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что изначально спортсмены, включенные в основную группу, и группа сравнения были абсолютно сопоставимы по всем показателям оценки, не демонстрируя статистически значимых различий (табл. 1).

Таблица 1

Параметр	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходный уровень	После курса	Исходный уровень	После курса
SI	1,7±0,1	1,4±0,1*	1,7±0,1	1,6±0,1*
Кристаллизуемость	1,5±0,1	1,9±0,1*	1,5±0,1	1,6±0,1*
Индекс структурности	1,4±0,1	1,7±0,1*	1,4±0,1	1,5±0,1*
Степень деструкции фаций	2,1±0,1	1,4±0,1*	2,1±0,1	2,0±0,1*

«*» - различия между показателями до и после курса метаболической коррекции статистически значимы, $p < 0,05$.

В то же время дальнейшая динамика кристаллогенических свойств сыворотки крови у представителей сформированных групп неодинакова. Таким образом, у испытуемых, получавших плацебо, по окончании курса приема последнего не наблюдалось существенных отклонений от исходной картины структуры биологической жидкости.

Напротив, при использовании индивидуальной метаболической коррекции регистрировались

изменения уровня всех контролируемых параметров дегидратационного структурирования биологической среды. В частности, курс способствовал значительному сдвигу в характере кристаллизации в сторону образования более мелких монокристаллических элементов, что увеличило плотность их распределения в микропродукте. Это привело к увеличению кристаллизруемости в сочетании с соответствующим снижением структурного индекса, что показало статистическую значимость различий ($p < 0,05$ для обоих параметров относительно первой контрольной точки исследования).

Эти тенденции, заключающиеся в оптимизации кристаллогенных свойств сыворотки крови спортсменов после курса индивидуальной метаболической коррекции, находят отражение в экспрессии маргинальной зоны как индикатора состояния протеома биосенсора. Наблюдалось значительное расширение краевой зоны микропрепаратов сыворотки, указывающее на увеличение концентрации белков с нативной конфигурацией и физико-химическими свойствами и может рассматриваться как положительная тенденция.

В целом, данные о выраженности краевой зоны фаций биологической жидкости дополняют положительную картину реакции метаболизма организма спортсменов на проводимую метаболическую поддержку, демонстрируемую другими оценочными параметрами кристаллизации. Они также полностью вписываются в функциональный и метаболический ответ на изучаемый эффект, показанный в наших предыдущих исследованиях по анализу физической работоспособности и состояния окислительного метаболизма крови испытуемых. Напротив, у представителей группы сравнения, получавших плацебо, не было обнаружено существенных отклонений в размерах и морфологии краевой зоны фаций. Это свидетельствует об отсутствии психогенного влияния на результат оценки эффективности рассматриваемой технологии индивидуализированной метаболической коррекции на основе параметров кристаллогенической активности сыворотки крови, которые характеризуют как минеральные, так и органические компоненты последней.

Заключение. Исследование установило, что у квалифицированных спортсменов курс приема биологически активных веществ, индивидуализированный на основе многопараметрической оценки состояния окислительного метаболизма крови, способствовал оптимизации кристаллогенных свойств сыворотки крови, что проявилось в преобразовании структуры основных элементов рисунка в сторону уменьшения их размеров и увеличением плотности, а также в снижении степени разрушения кристаллов и расширении краевой зоны микрополосков.

Предложенная технология, основанная на изучении динамики кристаллогенической активности сыворотки крови спортсменов, является универсальной и может быть использована для оценки эффекта различных вариантов фармакологической коррекции. Известно, что спектр таких воздействий довольно широк, но изменения, которые формируются в крови обследуемых лиц, неспецифичны, что позволяет реализовать технологию независимо от характеристик используемого лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С., Чечурова Д.А. Особенности состояния гемодинамики студентов в зависимости от наличия спортивной подготовки // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2021. №2 (22). С. 62-71.
2. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С., Кочкурова Е.А., Щепалов В.А., Сергачева А.В. Анализ влияния водных упражнений на состояние системной гемодинамики у студентов-медиков // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2012. №12 (202). С. 41-46.
3. Балыкова Л.А., Широкова А.А., Солдатов О.М. Использование L-карнитина для улучшения адаптации юных спортсменов к физической нагрузке и коррекции стресс-индуцированной кардиомиопатии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т.77, №10. С. 19-25.
4. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Взаимодействие между химическим составом и мишенью действия как основа классификации прямых антиоксидантов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т.66, №4. С. 66-70.
5. Рахманов Р.С., Кузнецова Л.В., Блинова Т.В. и др. Витаминно-минеральный статус гребцов во

- время тренировочно-соревновательных циклов // Вопросы питания. 2013. Т.82, №4. С. 76-81.
6. Стаценко Е.А. Сравнение витаминных и минеральных комплексов для фармакологической поддержки антиоксидантного статуса юного спортсмена // Медицинский журнал. 2007. №4. С. 109-111.
 7. Тарасевич Ю.Ю. Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей // Успехи физики. 2004. Т.174, №7. С. 779-790.
 8. Иммуномодулирующие эффекты использования L-карнитина и коэнзима Q10 в питании юных спортсменов / Е.Н.Трушина, В.Д.Выборнов, Н.А.Ригер и др. // Вопросы питания. 2019. Т.88, №2. С. 40-49.
 9. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics // Bull. Exp. Biol. Med. 2007. №143(3). С. 385-388.
 10. Martusevich A.K., Karuzin K.A., Larionov A.L. Iron metabolism under selective individualized correction // Archiv Euromedica. 2019. Vol. 9(2) P. 72-73.
 11. Tinsley G.M., Graybeal A.J., Moore M.L. Resting metabolic rate in muscular physique athletes: validity of existing methods and development of new prediction equations // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2019. Vol. 44(4). P. 397-406.

E-mail: bocharin.ivan@mail.ru (Бочарин И.В.)

© 2022 г. **И.В. Бочарин; А.К. Мартусевич**, д-р биол. наук; **Д.С. Зайцев**
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород;
Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия, Нижний Новгород

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Целью исследования явилось изучение состояния окислительного метаболизма, физико-химических свойств крови у высококвалифицированных спортсменов. Установлено, что абсолютное большинство параметров компонентов метаболизма у квалифицированных спортсменов существенно отличаются от показателей, характерных для нетренирующихся людей

Ключевые слова: спортсмены, адаптивные резервы, окислительный метаболизм, физические нагрузки.

I.V. Bocharin, A.K. Martusevich, D.S. Zaitsev
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;
Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Nizhny Novgorod

COMPLEX ASSESSMENT OF STRUCTURAL AND METABOLIC FEATURES OF BLOOD PLASMA IN HIGHLY SKILLED ATHLETES

The aim of the research was to study the state of oxidative metabolism, physical and chemical properties of blood in highly skilled athletes. It has been established that the absolute majority of the parameters of the metabolic components in qualified athletes differ significantly from those characteristic of non-training people.

Ke ywords: athletes, adaptive reserves, oxidative metabolism, physical activity.

Спорт высших достижений является одним из национальных приоритетов, успешная реализация которого требует создания комплексной системы подготовки спортсменов и медицинского контроля [2, 5, 6, 8, 9]. Система медицинского скрининга в основном ориентирована на выявление резервных возможностей спортсмена и управление ими. В то же время гораздо меньше внимания

уделяется изучению способности организма спортсмена адаптироваться к экстремальным физическим нагрузкам [1, 3]. Процесс адаптации включает в себя все виды приспособляемости человеческого организма, которая реализуется на морфологическом, физиологическом и биохимическом уровнях [7].

В научной литературе не в полной мере отражены вопросы комплексной оценки структурных и метаболических особенностей плазмы крови у высококвалифицированных спортсменов. На наш взгляд, актуальность изучения возникновения состояния окислительного стресса позволит нам быстро вносить коррективы в тренировочный процесс высококвалифицированных спортсменов для повышения эффективности их выступлений на соревнованиях любой сложности. Цель исследования - изучение состояния окислительного метаболизма, физических и химических свойств крови у высококвалифицированных спортсменов.

Материал и методы исследования

Исследована кровь 262 высококвалифицированных спортсменов (Россия) в возрасте от 19 до 29 лет, занимающихся циклическими видами спорта (группа спортсменов). Параллельно была исследована кровь здоровых людей того же возраста ($n=35$), не занимающихся спортом (контрольная группа). В каждой группе образцы крови исследовали на содержание 8-изопростана с помощью набора для иммуноферментного анализа (Usbiological, США). Анализ окисленных липопротеинов низкой плотности (LDL) проводили конкурентным иммуноферментным анализом на микропланшете с использованием автоматизированного иммуноанализатора Evolis (Bio-Rad, Германия-США) с реагентами Biomedica Gruppe. Активность супероксиддисмутазы путем ингибирования аутоокисления адреналина в карбонатном буфере ($pH=10,0$) изучали с добавлением образцов гемолизата крови (1:50). Определение α - и β -токоферола проводили стандартным методом с использованием анализаторов. Анализ нетканеспецифических антиоксидантов (ликопин, лютеин и зеаксантин) проводили методом хроматографии-масс-спектрометрии. Для получения сыворотки все образцы крови были центрифугированы в течение 15 минут (2500 г; многофазная центрифуга 1S-R). Затем на предметное стекло микроскопа наносили 100 мкл сыворотки. Кристаллогеническую активность биожидкости оценивали в соответствии с авторским методом пробоподготовки и описания, предложенным Мартусевичем, Камакиным (2007), Мартусевичем, Перетягиным (2013). Учитывался характер плотности кристаллических элементов в трех одновременно полученных фациях, индекс структуры, степень разрушения фаций и четкость пограничной зоны фаций, на основе которого были рассчитаны значения параметров. Образцы изображений были получены с помощью набора Levenhuk.

Данные, полученные в ходе исследования, были обработаны с использованием лицензионного программного пакета Statistica 6.1. Для каждой выборки были рассчитаны среднее арифметическое (X), средняя ошибка (m) и среднее абсолютное отклонение (σ). Нормальное распределение признаков определялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения экспериментальных и контрольных единиц выборки использовался метод одностороннего дисперсионного анализа. Различия считались значимыми при $p<0,05$. Исследование было одобрено Комитетом по этике Федерального медицинского Биофизического центра. Бурназян, Россия, № 18 от 12 октября 2015 г.) и соответствует международным этическим стандартам Комитета по правам человека (Хельсинкская декларация ВМА, 2008 г.)

Результаты и обсуждение

Мы обнаружили, что абсолютное большинство изученных параметров компонентов метаболизма существенно различаются у квалифицированных спортсменов по сравнению с показателями, характерными для нетренирующихся добровольцев. Спортсмены показали значительно более высокие уровни 8-изопростана в плазме крови; и это значение в 1,25 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В настоящее время концентрация 8-изопростана в плазме крови рассматривается как интегральный лабораторный маркер окислительного стресса в организме человека. Таким образом, полученные результаты, полученные нами данные анализа крови в группе

спортсменов указывают на чрезмерную стимуляцию процесса свободнорадикального окисления, вызванную интенсивными физическими упражнениями и тренировочными нагрузками (табл. 1).

В то же время уровень окисленных липопротеинов низкой плотности у квалифицированных спортсменов был на 16% ниже, чем у нетренирующихся добровольцев, $p < 0,05$. Вероятно, это связано с преимущественным влиянием изучаемого фактора не на перекисное окисление липидов, а на окислительное повреждение других макромолекул, в частности, на окислительную модификацию белка.

Таблица 1

Состояние окислительного метаболизма, физико-химических свойств крови у высококвалифицированных спортсменов и нетренированных людей

Параметр	Высококвалифицированные спортсмены	Нетренированные люди
8-изопростан	124,6±0,94	49,88±0,98
Окисленные липопротеиды	41,9±0,9	49,9±1,3
α-токоферол	46,1±2,7	27,5±2,4
В-токоферол	39,7±1,9	32,3±2,1
Кристаллизуемость	2,6±0,1	1,9±0,3
Индекс структурности	2,5±0,4	1,6±0,1
Степень деструкции фации	2,1±0,4	0,6±0,2
Краевая белковая зона	2,3±0,2	1,7±0,4

Это косвенно подтверждается характером изменений активности супероксиддисмутазы у квалифицированных спортсменов, как одного из основных антиоксидантных ферментов. В этой группе участников проекта было зафиксировано умеренное ингибирование уровня каталитических способностей этого фермента на 8% ($p = 0,072$), по сравнению с уровнем, обнаруженным в контрольной группе. Вышеупомянутые сдвиги в уровне параметров указывают на активное участие фермента супероксиддисмутазы в удалении свободных радикалов (супероксидно-анионных радикалов) из биологических систем квалифицированных спортсменов жидкости и может отражать частичную модификацию фермента супероксиддисмутазы в форме большой белковой молекулы. Кроме того, изменение концентрации тканеспецифичных неферментативных антиоксидантов в плазме крови указывает на выраженную активацию свободнорадикальных процессов у квалифицированных спортсменов. По нашим данным, уровни α- и γ-токоферола у людей, регулярно занимающихся интенсивными физическими упражнениями и тренировочными нагрузками, были значительно ниже, чем в группе людей, не занимающихся физическими упражнениями и спортом.

Результаты нашего исследовательского проекта показали, что концентрация γ-токоферола в сыворотке крови спортсменов была в 1,68 раза ниже, уровень α-токоферола был в 1,23 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$ по обоим параметрам). Эта тенденция в полной мере относится к тканеспецифичным антиоксидантам. В частности, уровни зеаксантина, ликопина и лютеина в плазме крови были значительно (в 1,9 раза) снижены у квалифицированных спортсменов по сравнению с нетренирующимися добровольцами, $p < 0,05$.

В тоже время изучались и кристаллогенная активность высушенных биожидкостей. Изменения обнаружены во всех основных визуальных параметрах фации плазмы крови. В группе спортсменов, по сравнению с контрольной, мы наблюдали тенденцию к увеличению кристаллизуемости в 1,22 раза ($p < 0,05$), что является количественной характеристикой структурирования биологической жидкости и демонстрацией активности процесса кристаллогенеза. Кроме того, квалифицированные спортсмены продемонстрировали более высокие (в 1,3 раза) значения индекса структурности по сравнению с нетренирующимися людьми, $p < 0,05$. Особенно интересна оценка степени разрушения фаций, которая является основным критерием для корректности кристаллогенеза и в настоящее время считается показателем степени дезадаптивности биологического субстрата. Мы обнаружили

феномен, когда высушенные образцы сыворотки крови от нетренированных лиц в контрольной группе имели умеренные признаки разрушения фациальных элементов. В пробах квалифицированных спортсменов было зафиксировано субтотальное разрушение структур микрослид плазмы крови. В то же время уровень степени разрушения фаций у неподготовленных и тренированных особей составил $0,64 \pm 0,14$ и $2,12 \pm 0,36$ балла соответственно ($p < 0,05$). Этот факт указывает на патологические изменения в образовании кристаллов в крови спортсменов, вызванные регулярными интенсивными физическими упражнениями (метаболическая дезадаптация). Мы наблюдали противоположную тенденцию в отношении четкости краевой зоны кристаллограмм плазмы крови. Уровень этого параметра был ниже у квалифицированных спортсменов, так как в этой группе краевая зона микрослайда была сужена.

Заключение. Результаты нашего комплексного исследования структурных и метаболических особенностей плазмы крови продемонстрировали наличие негативных сдвигов в окислительном метаболизме и физико-химических свойствах сыворотки крови у высококвалифицированных спортсменов, вызванных регулярными занятиями высокоинтенсивными циклическими видами спорта. Мы считаем, что метод комплексной оценки структурных и метаболических особенностей плазмы крови у квалифицированных спортсменов является эффективным и результативным способом медицинского скрининга для выявления физиологических изменений в организме спортсменов, особенно в предсоревновательный период ежегодной программы тренировочного макроцикла в любом виде спорта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С., Чечурова Д.А. Особенности состояния гемодинамики студентов в зависимости от наличия спортивной подготовки // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2021. №2 (22). С. 62-71.
2. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиенко Н.Н. Роль α -токоферола и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. №81. С. 98-104. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104.
3. Киселев Я.В., Бочарин И.В., Гурьянов М.С., Эделев А.С. Использование современных тренировочных средств во флорболе // Современные проблемы физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры. 2019. С. 183-187.
4. Кучер А.В., Ходус С.В., Приходько О.Б. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. №84. С. 63-69. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69.
5. Follow-up Survey on the Effectiveness of an Implemented Neuromuscular Training Program to Reduce Acute Knee Injuries in Soccer Players / M. Aman et al. // Orthop. J. Sports Med. 2018. Vol. 6(12): 2325967118813841.
6. Goodman A.D., Etzel C., Raducha J.E., Owens B.D. Shoulder and elbow injuries in soccer goalkeepers versus field players in the National Collegiate Athletic Association, 2009-2010 through 2013-2014 // Phys. Sportsmed. 2018. Vol. 46(3). P. 304-311.
7. Effect of carbohydrate intake on endogenous hormones: anabolic and catabolic orientation content of highly qualified sportsmen-combat athletes / A. Gryaznykh et al. // J. of Physical Ed. and Sport (JPES). 2021. Vol. 21(3). Art 181. P. 1421-1428. DOI:10.7752/jpes.2021.03181.
8. Tummala S.V., Hartigan D.E., Makovicka J.L., Patel K.A., Chhabra A. 10-Year Epidemiology of Ankle Injuries in Men's and Women's Collegiate Basketball // Orthop. J. Sports Med. 2018. Vol. 6(11): 2325967118805400.
9. Vynogradov V., Osypenko G., Ilyin V., Vynogradova O., Rusanova O. Effect of special exercises on blood biochemical indices of highly skilled male rowers during pre-start preparation // Journal of Physical Education and Sport. 2021. Vol. 21(1). Art 31. P. 236-242, DOI:10.7752/jpes.2021.01031.

E-mail: bocharin.ivan@mail.ru (Бочарин И.В.)

УДК 681.5.015.42.007.62[61+57].001.89

©2022 г. **Н.В. Ульянычев**¹, канд. физ.-мат. наук, **В.Ф. Ульянычева**², канд. физ.-мат. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск

²Амурский государственный университет», Благовещенск

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ПОДГОТОВКА ДАННЫХ)

Цель работы – создание программного комплекса статистической обработки результатов медико-биологических исследований, обладающего свойствами экспертной системы.

Ключевые слова: программный комплекс, экспертная система, статистическая обработка, медико-биологические данные.

Ulyanychev N.V., Ulyanycheva V.F.

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

Amur State University, Blagoveshchensk

EXPERT SYSTEM FOR STATISTICAL PROCESSING OF THE RESULTS OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH (DATA PREPARATION)

The aim of the work is to create a software package for statistical processing of the results of biomedical research, which has the properties of an expert system.

Key words: software package, expert system, statistical processing, biomedical data.

"Экспертная система" – это разработанный авторами программный комплекс, позволяющий осуществлять ввод, накопление и хранение информации в форме карты пациента, выборочный анализ путем группировки карт по качественным и количественным признакам, статистический анализ более чем 20 методами (дисперсионный, корреляционный, регрессионный, дискриминантный, непараметрические методы, анализ временных рядов).

Интерфейсом между подсистемой накопления информации и подсистемой статистической обработки служит механизм выборки, который осуществляет выборочный анализ собранной информации путем группировки карт по качественным и количественным признакам. Выборка пациентов из базы данных (либо существующей выборки) создается по любому из качественных признаков (или их совокупности) и диапазону значений любого количественного параметра. Полученную выборку можно просмотреть в любой степени детальности, в режиме просмотра распечатать в текстовой файл пронумерованный список пациентов. Выборку можно модифицировать, добавив или исключив из нее пациента, упорядочив по фамилии или по номеру карты. Две выборки можно объединить. Выборку можно удалить; удаление выборки либо пациента из выборки не касается пациентов в базе данных.

Статистическая обработка (основной инструмент научного исследования в медицине) позволяет провести статистический анализ накопленной информации более чем 20 методами. Интерфейс у всех программ примерно одинаков: запрашиваются имена выборок, параметры, производится анализ и пользователю на экране выдается результат и уровень его достоверности. Подсистема статистической обработки включает большинство из известных на сегодня методов статистики и предоставляет пользователю мощный инструмент экспертного уровня интерактивного анализа данных. Экспертный уровень достигается тем, что программа сама строит статистический вывод и определяет его достоверность. На долю пользователя остается содержательная интерпретация полученного результата. Программа имеет как локальную, так и сетевую версии, последнее особенно ценно как инструмент коллективного научного творчества.

Разработка автоматизированных систем для научных исследований предполагает безусловно и в первую очередь автоматизацию стандартных, рутинных, нетворческих операций. Однако раз-

витие современных средств вычислительной техники и первый опыт эксплуатации построенных на их основе систем искусственного интеллекта позволяют ставить и решать эту задачу гораздо шире. Необходимо создать среду, в которой научный работник, при проведении исследования, не выходя за рамки своей предметной области (медицины), мог бы эффективно использовать представления и аппарат других наук, необходимых ему в работе, и прежде всего математики, физики, системного анализа.

Далее будем называть такую среду также и экспертной системой, учитывая, что она, во-первых, действительно практически в каждом своем пункте реализует знания специалистов в самых различных областях, а во-вторых, диапазон применения этого термина сегодня настолько широк, что под него подпадают как простейшие программы диагностики заболеваний, так и целые комплексы аппаратно-программных средств оперативного принятия решений. В самом общем смысле экспертная система – это сложная диалоговая информационно-исследовательская система, обладающая мощной технической базой, специфическим математическим обеспечением, использующая языки высокого уровня, способные описывать знания и манипулировать с ними. С другой стороны, экспертная система – это система искусственного интеллекта, способная в конкретной предметной области эффективно осуществлять консультативные функции.

Предлагаемая система предназначена обеспечить максимально глубокий и объективный анализ данных одного пациента или группы при минимальных затратах времени и усилий врача или научного работника, не имеющего навыков работы на вычислительной технике и глубоких знаний в области обработки информации при решении следующих основных задач:

1. Контроль за состоянием дыхательной системы в реальном масштабе времени.
2. Интерпретация получаемых данных.
3. Диагностика патологических состояний.
4. Прогнозирование будущего состояния.
5. Выработка рекомендаций по управлению (стратегии и тактики лечения).
6. Разработка новых методов и средств по перечисленным выше пунктам.

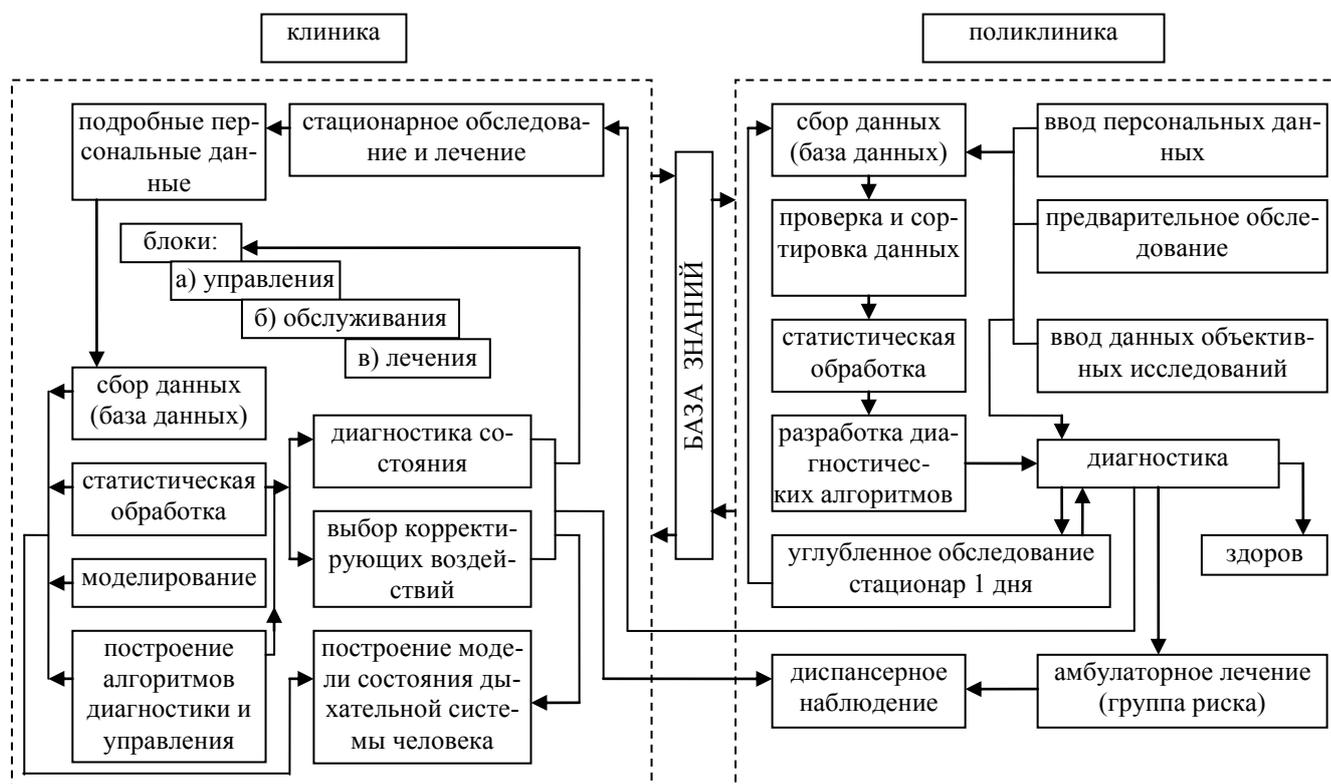


Рис. 1. Структура автоматизированной системы для научных исследований в медицине.

После входа в систему исходное "меню" (рис.2) предлагает работу в следующих режимах: запись результатов обследования, анализ данных пациента, библиографическая консультация, моделирование лечения, выбор данных (сортировка), статистическая обработка, выход из системы.

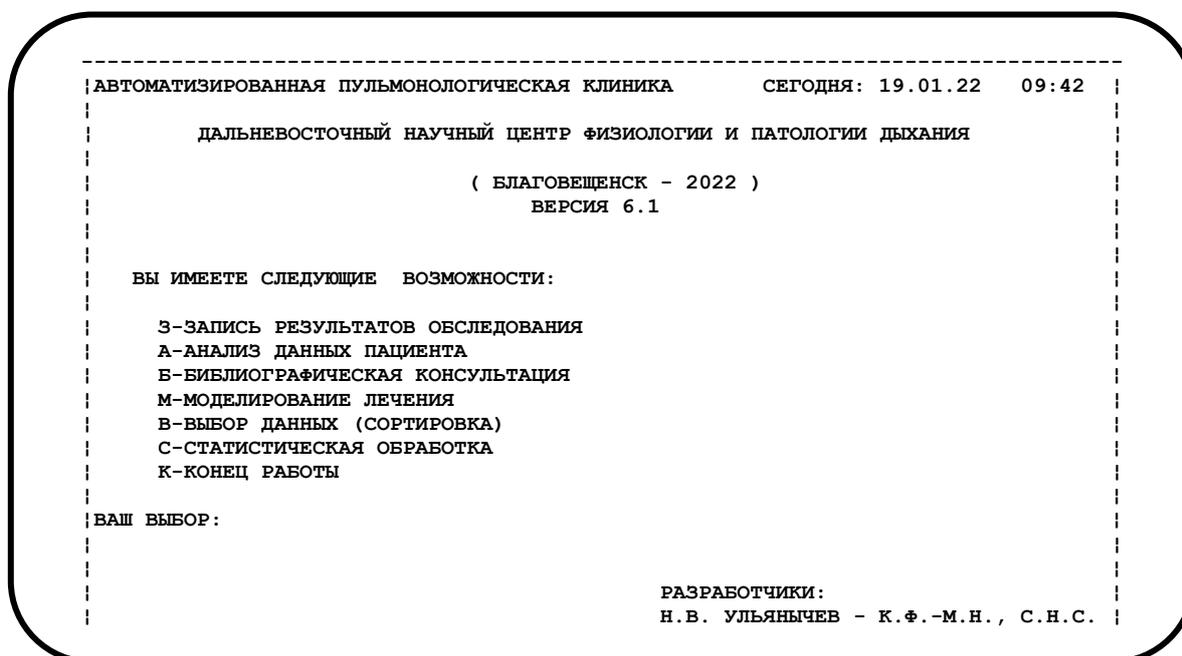


Рис. 2. Исходное "меню" программного комплекса.

Сортировка данных. При выборе этой возможности на экране высвечиваются имена файлов, содержащих данные уже произведенных выборок (рис. 3). Собственное "меню" сортировки предлагает выбор следующих функций: просмотр существующих файлов, их модификация, удаление любого из них, создание нового, объединение двух выборок.

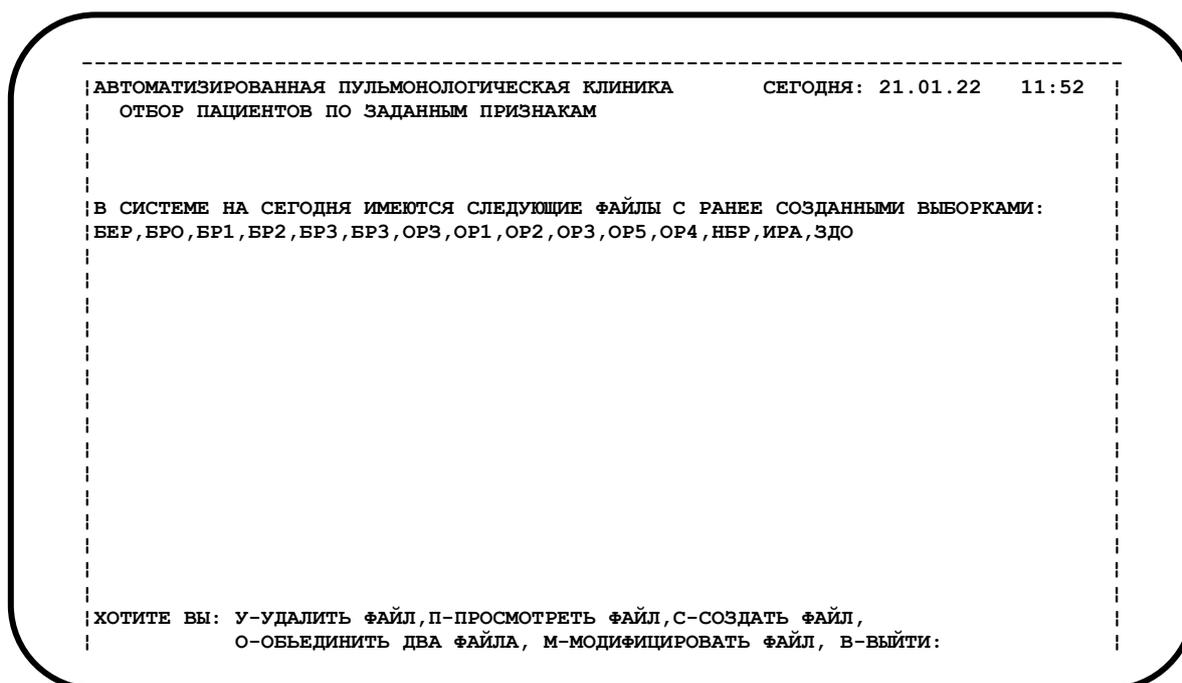


Рис. 3. Создание выборок (групп) пациентов из базы данных.

При создании нового файла осуществляется отбор пациентов по любому желаемому признаку или его отрицанию, составленному из персональных данных (рис.4, 5) и запись номеров записей этих пациентов в файл, указанный пользователем. Отбор может осуществляться как на основе всей базы данных, так и на основе уже существующей выборки.

```

-----
| АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 21.01.22  12:14 |
| ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ПО ЗАДАНЫМ ПРИЗНАКАМ                    |
|
| ВЫ МОЖЕТЕ ОТОБРАТЬ ПАЦИЕНТОВ ПО СЛЕДУЮЩИМ ПРИЗНАКАМ:  |
|
| ДАТА ТЕСТА (ДА/НЕТ) : Д |
| ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ # (ДА/НЕТ) : Н |
| ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ (ДА/НЕТ) : Н |
| ВОЗРАСТ (ДА/НЕТ) : Н |
| ПОЛ (ДА/НЕТ) : Н |
| ВЕС (ДА/НЕТ) : Н |
| РОСТ (ДА/НЕТ) : Н |
| НАЦ. , ПРЕД. МЕСТО Ж-ВА (ДА/НЕТ) : Д |
| МЕСТО ЖИТЕЛЬСТВА (ДА/НЕТ) : Д |
| СОЦИАЛЬНО-ГИГ. ФАКТОРЫ (ДА/НЕТ) : Д |
| ПРОФЕССИЯ (ДА/НЕТ) : Н |
| КУРЕНИЕ (ДА/НЕТ) : Н |
| АНАМНЕЗ (ДА/НЕТ) : Н |
| КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (ДА/НЕТ) : Н |
| ДИАГНОЗ (ДА/НЕТ) : Д |
| ЛЕЧЕНИЕ (ДА/НЕТ) : Н |
| ВЫПОЛНЕННЫЕ ПРОГРАММЫ (ДА/НЕТ) : Д |
|
|-----
    
```

Рис. 4. Выбор характеристик отбора.

```

-----
| АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 21.01.22  12:17 |
| ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ПО ЗАДАНЫМ ПРИЗНАКАМ                    |
|
| ИНТЕРЕСУЮТ ПАЦИЕНТЫ С ДАТОЙ ТЕСТА:                     |
| А ТАКЖЕ С ДАТОЙ ОТ 01.11.88 ДО 28.02.92                |
|
| ИНТЕРЕСУЮТ ПАЦИЕНТЫ С НАЦ. И ПРЕД. МЕСТОМ ЖИТЕЛЬСТВА: НЕ 63%55* |
| А ТАКЖЕ С НАЦИОНАЛ. И ПРЕДЫДУЩИМ МЕСТОМ ЖИТЕЛЬСТВА:    |
|
| ИНТЕРЕСУЮТ ПАЦИЕНТЫ С МЕСТОМ ЖИТЕЛЬСТВА: БЛАГ*        |
| А ТАКЖЕ С МЕСТОМ ЖИТЕЛЬСТВА: ИЛИ 434%%5                |
|
| ИНТЕРЕСУЮТ ПАЦИЕНТЫ С СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧ. ФАКТОРАМИ: 323 |
| А ТАКЖЕ С СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧ. ФАКТОРАМИ:              |
|
| ИНТЕРЕСУЮТ ПАЦИЕНТЫ С ДИАГНОЗОМ: 00*                  |
| А ТАКЖЕ С ДИАГНОЗОМ: 04%%00*                           |
|
| ИНТЕРЕСУЮТ ПАЦИЕНТЫ С ВЫПОЛНЕННЫМИ ПРОГРАММАМИ: 27   (999-для окончания ввода) |
|
|
| ПРОВЕРЬТЕ КРИТЕРИИ ОТБОРА!!! ВСЕ В ПОРЯДКЕ? (ДА/НЕТ) : |
|-----
    
```

Рис. 5. Определение содержания характеристик.

Далее происходит выход в "меню" (рис. 6), которое позволяет распечатать, либо просмотреть данные об отобранной группе пациентов. Распечатать можно как полные данные, так и в сокращенном варианте (рис. 8). Если выбран режим просмотра, на экране высвечиваются персональные данные первого пациента в группе (рис. 7).

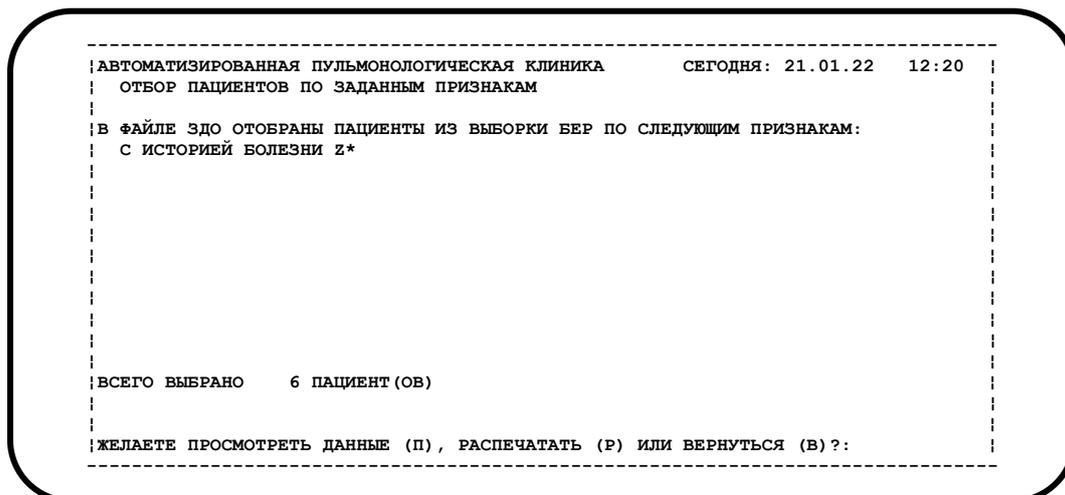


Рис. 6. Отбор.

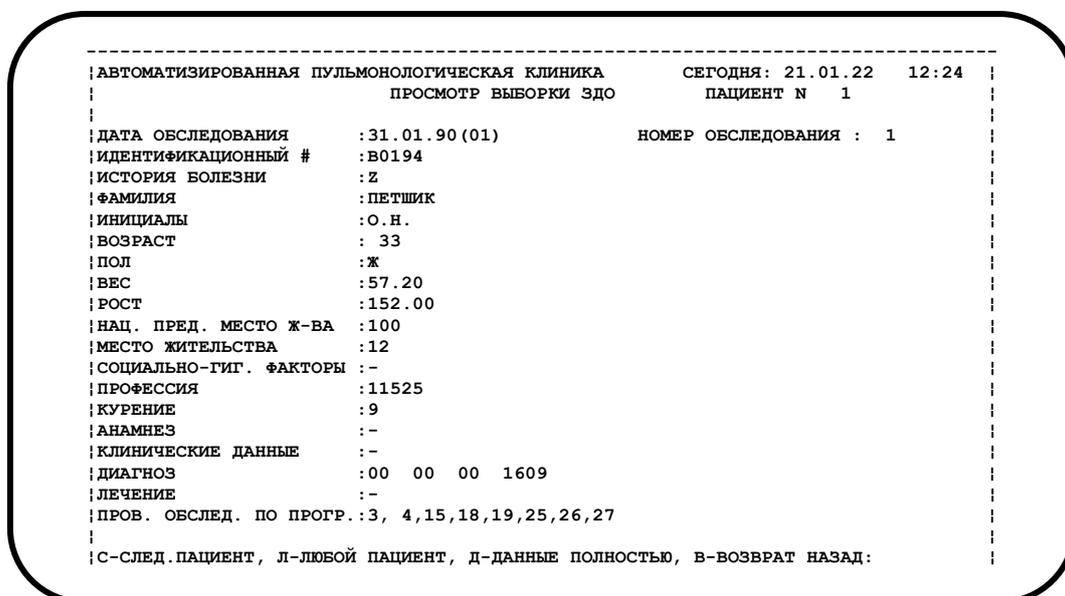


Рис. 7. Просмотр выборки.

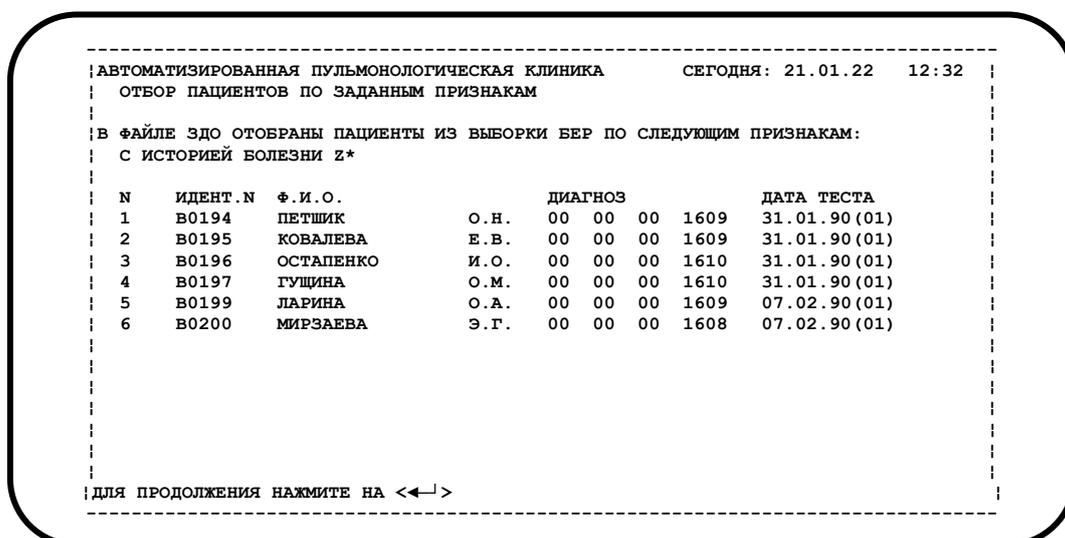


Рис. 8. Просмотр ранее созданной выборки.

"Меню" предлагает возможности перехода к следующему пациенту, любому пациенту в группе, возврата в исходное "меню" сортировки, получения полных данных о пациенте. Если ведется работа не с первым пациентом, то добавляется возможность перехода к данным предыдущего пациента. При выборе режима получения полных данных происходит переход в систему работы с пациентом со всеми предоставленными там возможностями. После просмотра этих данных осуществляется возврат в исходное состояние.

Режим модификации (рис. 9) позволяет добавить пациента в выборку, удалить пациента из выборки, упорядочить выборку. Упорядочить выборку (рис. 10) можно по фамилиям пациентов, по идентификационным номерам, по дате теста.

Еще одна возможность исходного "меню" сортировки – просмотр ранее созданного файла. При этом можно получить сведения о критериях, по которым был создан любой из существующих файлов, о количестве пациентов в нем, а также все данные об этих пациентах в соответствии с описанной процедурой создания нового файла.

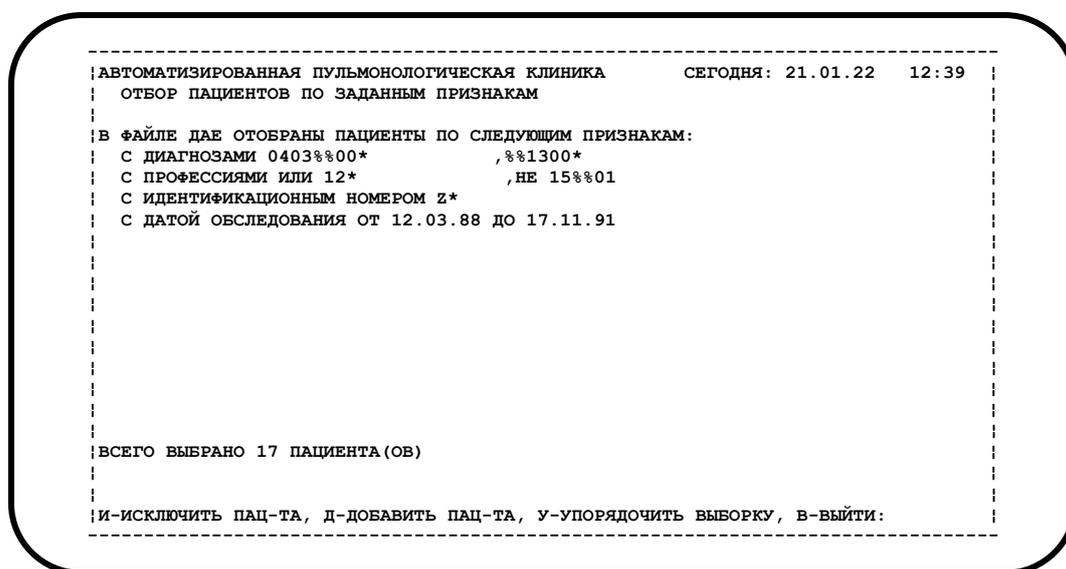


Рис. 9. Модификация выборки.

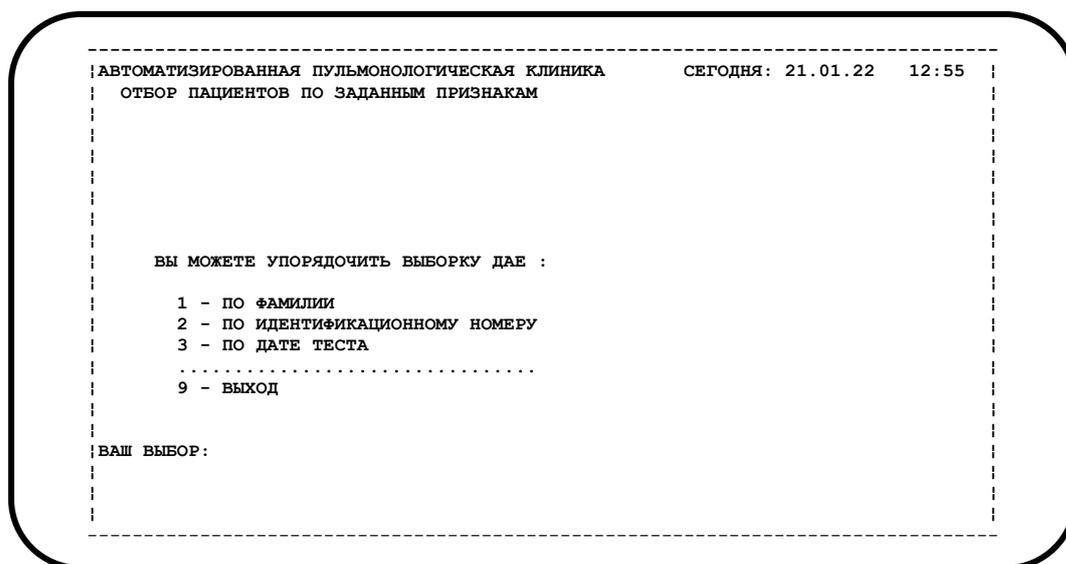


Рис. 10. Упорядочивание выборки.

Для иллюстрации возможностей программы рассмотрим более подробно сортировку по диагнозу. Поле записи диагноза состоит из 16 цифр, куда записывается 4 диагноза: основной диагноз по нарушениям дыхательной системы, сопутствующий диагноз по нарушениям дыхательной системы, диагноз по нарушениям сердечно-сосудистой системы, диагноз по нарушениям других систем. Каждый диагноз состоит из 4 цифр, первые две обозначают группу заболеваний, последние две конкретное заболевание. Пусть, например, 0403 – хронический обструктивный бронхит, стадия ремиссии, 0413 – то же самое, но в стадии обострения. Тогда, если мы при отборе зададим (040300 00 00), то из базы данных отберутся все пациенты только с хроническим обструктивным бронхитом в стадии ремиссии без сопутствующих заболеваний (00 означает, что заболеваний, которые присущи этому знакоместу, нет). Если мы возьмем (04%300 00 00), то будут отобраны все пациенты с хроническим обструктивным бронхитом как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения, то есть знак процента на некотором знакоместе означает, что отбираются пациенты с любой цифрой на этом знакоместе. Если взять (04%3*), то будут отобраны пациенты с хроническим обструктивным бронхитом и любыми сопутствующими заболеваниями. То есть знак звездочки после группы цифр означает, что отбираются пациенты, имеющие произвольные цифры на остальных знакоместах. Возможность сортировки по отрицанию заданного признака означает следующее. Если при отборе задается (не 04%3*), то будут отобраны пациенты, не имеющие в диагнозе хронического обструктивного бронхита и каких-либо сопутствующих заболеваний. Если задать (не 04%3), то будут отобраны пациенты, не имеющие только хронического обструктивного бронхита и любыми сопутствующими заболеваниями и т.д. Приставки "или" и "или не" перед полем диагноза позволяют отобрать группу с заданным заболеванием на знакоместе как основного, так и сопутствующих заболеваний. Аналогичным образом осуществляется сортировка по национальности и предыдущему месту жительства, настоящему месту жительства, анамнезу, курению, профессии, лечению, социально-гигиеническим факторам. Сортировка по полу выбирает либо мужской либо женский; по росту, возрасту и весу задается диапазон от одного числа до другого числа; по дате теста может осуществляться двояко, либо как по диагнозу, либо как по возрасту.

Таким образом, учитывая кроме того возможность сортировки по любой совокупности перечисленных характеристик и выборки из уже отобранной группы, можно сказать, что программа сортировки представляет собой мощный и гибкий инструмент, позволяющий отобрать из базы данных любую группу пациентов с практически произвольным набором характеристик, а также осуществить детальную проверку занесенной информации.

E-mail: nik123455@mail.ru

УДК 681.5.015.42.007.62[61+57].001.89

©2022 г. **Н.В. Ульянычев**¹, канд. физ.-мат. наук, **В.Ф. Ульянычева**², канд. физ.-мат. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск

²Амурский государственный университет», Благовещенск

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (АНАЛИЗ ДАННЫХ)

Цель работы – создание программного комплекса статистической обработки результатов медико-биологических исследований, обладающего свойствами экспертной системы.

Ключевые слова: программный комплекс, экспертная система, статистическая обработка, медико-биологические данные.

Ulyanychev N.V., Ulyanycheva V.F.

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

EXPERT SYSTEM FOR STATISTICAL PROCESSING OF THE RESULTS OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH (DATA ANALYSIS)

The aim of the work is to create a software package for statistical processing of the results of biomedical research, which has the properties of an expert system.

Key words: software package, expert system, statistical processing, biomedical data.

Статистическая обработка осуществляется с помощью двадцати трех программ, реализующих дисперсионный, корреляционный, регрессионный и дискриминантный анализ. После входа в систему статистического анализа предлагается выбрать совокупность обрабатываемых методик (рис. 1) и способ обработки (рис. 2).

```

|-----|
| АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 21.01.22  14:22 |
| СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               |
|-----|
| 2 СПИРОМЕТРИЯ                                           20 ЭХОКАРДИОГРАФИЯ |
| 3 ПОТОК-ОБЪЕМ                                           21 ЗОНАЛЬНАЯ РЕОГРАФИЯ |
| 4 ДИФФУЗИЯ МЕТОДОМ ОДИНОЧНОГО ВДОХА                   22 МОРФОЛОГИЯ ВОЗДУХОН. ОТДЕЛА ЛЕГКИХ |
| 5 ДИФФУЗИЯ МЕТОДОМ УСТОЙЧИВОГО СОСТОЯНИЯ              23 РЕНТГЕНДЕНСИТОМЕТРИЯ |
| 6 МОРФОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ОТДЕЛА ЛЕГКИХ            24 МОРФОЛОГИЯ БАЛ |
| 7 РЕНТГЕНГРАММЕТРИЯ                                    25 БИОХИМИЯ |
| 8 -13 ЭРГОСПИРОМЕТРИЯ                                  26 ТОКСИКОЛОГИЯ |
| 14 БРОНХОТЕРМОМЕТРИЯ                                   27 ГАЗОТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦ. |
| 15 БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИЯ                                  28 РАДИОЛОГИЯ |
| 16 РАСТЯЖИМОСТЬ                                        29 БАКТЕРИОЛОГИЯ |
| 17 ВОЗВРАТНОЕ ДЫХАНИЕ                                  30 РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ |
| 18 ГАЗЫ КРОВИ                                          31 МИОГРАФИЯ |
| 19 ИММУНОЛОГИЯ                                         |
|-----|
| С КАКИМИ ПРОГРАММАМИ БУДЕТЕ РАБОТАТЬ: (999-для ОКОНЧАНИЯ ВЫБОРА) |
|-----|

```

Рис. 1. Выбор методик обследования.

```

|-----|
| АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 21.01.22  14:27 |
| СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               |
|-----|
| П-ПРОВЕРКА ДАННЫХ |
| О-ПРОВЕРКА ОДНОРОДНОСТИ ВЫБОРКИ |
| С-СРАВНЕНИЕ РЯДОВ |
| Г-ГРАФИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ РЯДОВ |
| Б-БЫСТРОЕ СРАВНЕНИЕ РЯДОВ |
| К-КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ |
| М-МАТРИЦА КОРРЕЛЯЦИИ |
| Р-РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ |
| Д-ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ |
| Ш-ПОШАГОВЫЙ ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ |
| НС-НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ РЯДОВ |
| НК-НЕПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ |
| В-ВЫХОД |
|-----|
| ВАШ ВЫБОР: |
|-----|

```

Рис. 2. Выбор программы обработки.

Программа проверки данных позволяет после ввода номера переменной (рис. 3) и имени файла с выборкой, созданной в программе сортировки, просмотреть значения этой переменной

(рис. 4), провести минимальный статистический анализ, в том числе на выделяющиеся значения (рис. 5) и проверить, распределены ли значения этой переменной по закону Гаусса (рис. 6, 7). Проверка осуществляется по критериям асимметрии, эксцесса, Пирсона-Мизеса и Колмогорова-Смирнова. Распределение считается гауссовым, если этого не отрицает ни один из критериев.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА				СЕГОДНЯ: 21.01.22 14:27					
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ				ПРОВЕРКА ДАННЫХ					
!	N	ИМЯ ПЕРЕМЕННОЙ	!	N	ИМЯ ПЕРЕМЕННОЙ	!	N	ИМЯ ПЕРЕМЕННОЙ	!
!	1	ВОЗРАСТ	!	227	УД.РЕБРОВ	!	243	ОФВ 1	!
!	2	РОСТ	!	228	РАЗН.РАО	!	244	ОФВ 3	!
!	3	ВЕС	!	229	!	245	ИВТ	!
!	214	R 0.5	!	230	ВГО	!	246	ИВТ'	!
!	215	G ОБЩ.	!	231	АЛЬФА	!	247	ФЖЕЛ	!
!	216	УД.Р ОБЩ.	!	232	ЧД	!	248	ПОС	!
!	217	УД.Г ОБЩ.	!	233	ДО	!	249	МОС 75	!
!	218	ВЕТА ВД.	!	234	МВ	!	250	МОС 50	!
!	219	ВЕТА ВЫД.	!	235	ЖЕЛ. ВД.	!	251	МОС 25	!
!	220	ВЕТА ОБЩ.	!	236	ЕМК. ВД.	!	252	СОС25-75	!
!	221	ВЕТА 0.5	!	237	РО ВД.	!	253	МОС ВГО	!
!	222	РБР.ВД.Э	!	238	РО ВЫД.	!	254	АМЛО	!
!	223	РБР.ВЫ.Э	!	239	ООЛ	!	255	WB	!
!	224	РБР.ОБ.Э	!	240	ОЕЛ	!	256	ВОСП ВГО	!
!	225	ГБР.ОБ.Э	!	241	ООЛ/ОЕЛ	!	257	ВОСП ООЛ	!
!	226	УД.РЕБРД	!	242	ВГО/ОЕЛ	!	258	СОТРУДН.	!

НОМЕР ПЕРЕМЕННОЙ: (<<←>-СЛЕДУЮЩАЯ СТРАНИЦА)

Рис. 3. Выбор параметров.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА				СЕГОДНЯ: 21.01.22 14:29					
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ				ПРОВЕРКА ДАННЫХ					
		ПЕРЕМЕННАЯ ВГО		ИЗ ФАЙЛА		БЕР			
ИДЕН. N	В0001	В0003	В0004	В0007	В0008	В0010	В0011	В0012	В0013
ЗНАЧ. П.	2.27	2.04	1.93	3.34	3.52	1.63	2.94	2.89	2.44
ИДЕН. N	В0014	В0015	В0016	В0017	В0018	В0019	В0020	В0021	В0022
ЗНАЧ. П.	3.20	1.94	2.12	1.66	3.82	1.86	2.43	2.12	1.83
ИДЕН. N	В0023	В0024	В0025	В0026	В0027	В0028	В0029	В0030	В0033
ЗНАЧ. П.	2.60	1.96	2.06	2.44	1.99	2.28	1.92	3.36	1.92
ИДЕН. N	В0034	В0035	В0037	В0042	В0043	В0054	В0059	В0060	В0061
ЗНАЧ. П.	2.28	2.83	2.65	2.09	1.94	1.97	2.36	2.29	2.62
ИДЕН. N	В0062	В0063	В0064	В0065	В0066	В0067	В0068	В0069	В0070
ЗНАЧ. П.	2.24	2.24	3.03	2.27	1.82	2.21	2.50	2.29	2.82
ИДЕН. N	В0071	В0072	В0073	В0074	В0075	В0076	В0077	В0078	В0079
ЗНАЧ. П.	2.31	2.21	2.57	2.95	2.61	3.81	2.59	2.30	2.13

<<←>-СЛЕДУЮЩАЯ СТРАНИЦА, П-ПОСЛЕДНЯЯ СТРАНИЦА :

Рис. 4. Просмотр параметров.

Программа представляет особый интерес для выделения ошибочно введенных и неправильно измеренных данных.

Программа проверки однородности позволяет выяснить имеются или нет в указанной выборке пациенты, которые хотя по ряду признаков и собраны в ней, но по некоторой совокупности параметров ей не принадлежат (рис. 8).

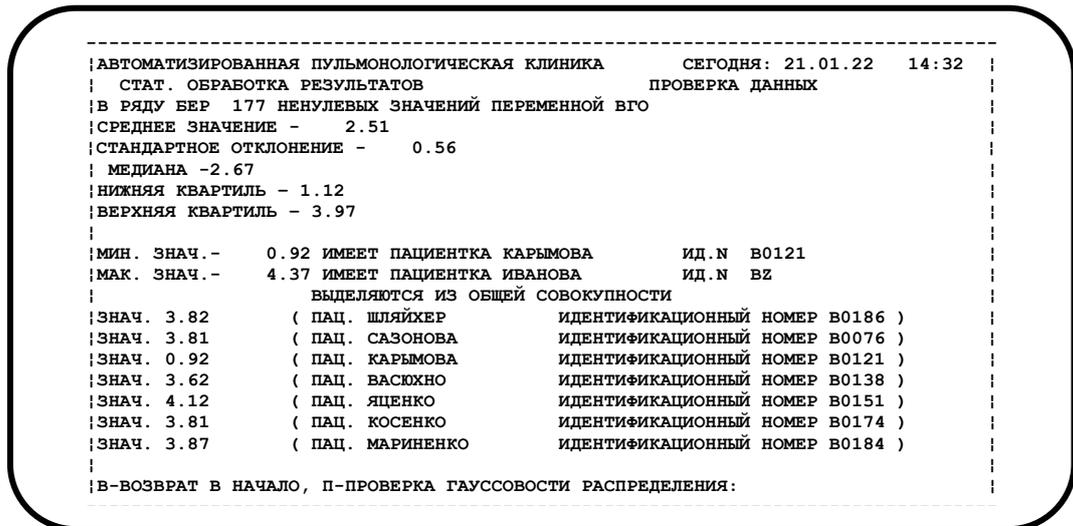


Рис. 5. Описательная статистика.

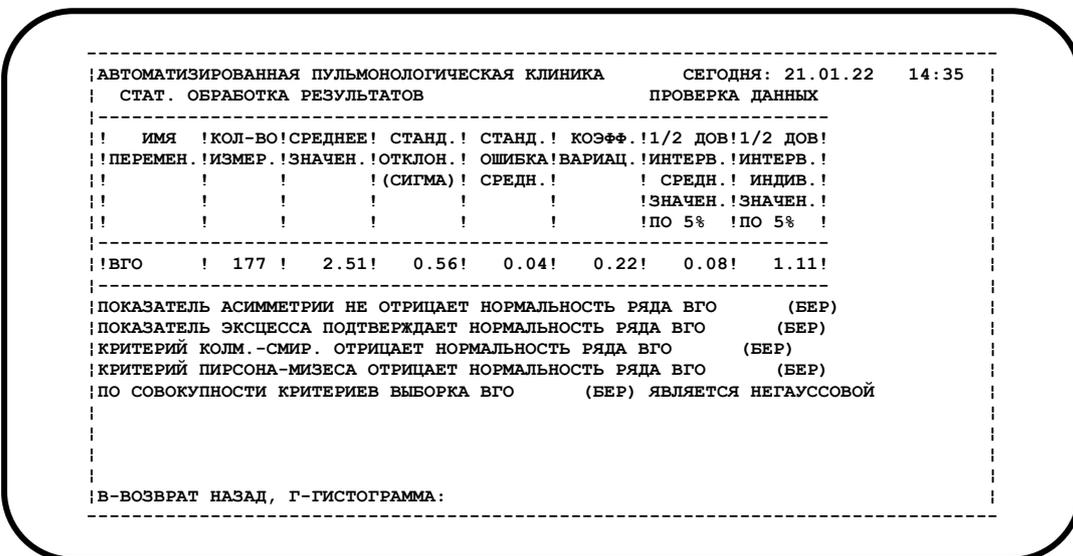


Рис. 6. Проверка нормальности распределения.

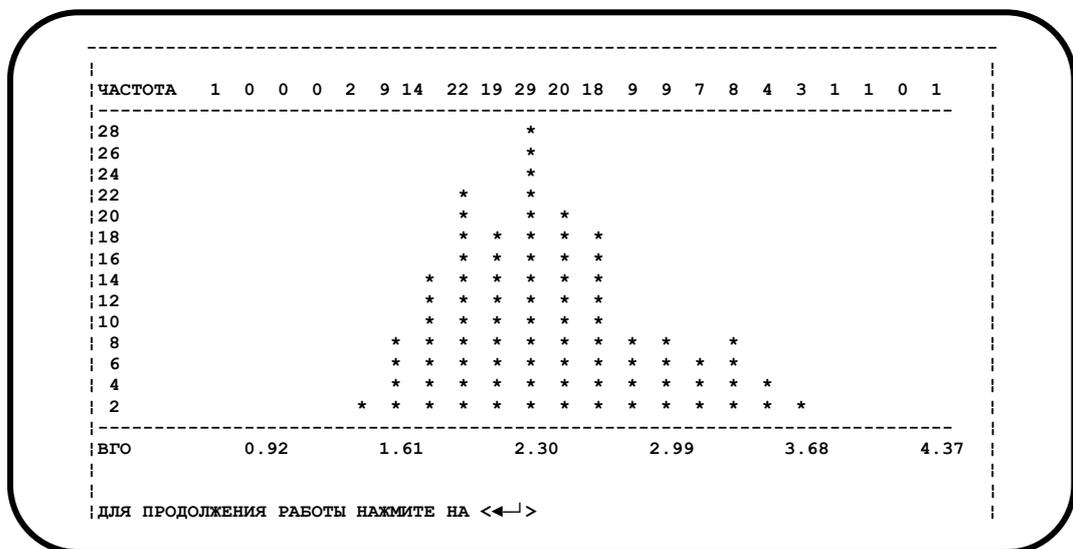


Рис. 7. Гистограмма распределения.

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 21.01.22  14:40
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ          ПРОВЕРКА ОДНОРОДНОСТИ ВЫБОРКИ

ВЫБОРКА БР2, СОСТОЯЩАЯ ИЗ 123 ПАЦИЕНТОВ, ЯВЛЯЕТСЯ НЕОДНОРОДНОЙ ПО СОВОКУПНОСТИ
ПЕРЕМЕННЫХ: ФЖЕЛ ,ОФВ1 ,РН ,ЛЕЙК.С/Я,СОЭ
ПАЦИЕНТКА КОРТАВЕНКО (ИД. N A2876) ВЫДЕЛЯЕТСЯ ИЗ ОБЩЕЙ СОВОКУПНОСТИ
ПАЦИЕНТКА ТЮРНЕВА (ИД. N A2932) ВЫДЕЛЯЕТСЯ ИЗ ОБЩЕЙ СОВОКУПНОСТИ
ПАЦИЕНТКА ГРИЩАНОВА (ИД. N A2934) ВЫДЕЛЯЕТСЯ ИЗ ОБЩЕЙ СОВОКУПНОСТИ
ПАЦИЕНТКА МЕЛЬНИКОВА (ИД. N A2949) ВЫДЕЛЯЕТСЯ ИЗ ОБЩЕЙ СОВОКУПНОСТИ
ПАЦИЕНТКА ПАВЛОВСКАЯ (ИД. N A2964) ВЫДЕЛЯЕТСЯ ИЗ ОБЩЕЙ СОВОКУПНОСТИ
ПАЦИЕНТКА ПОЯН (ИД. N A2973) ВЫДЕЛЯЕТСЯ ИЗ ОБЩЕЙ СОВОКУПНОСТИ

ДЛЯ ПРОДОЛЖЕНИЯ РАБОТЫ НАЖМИТЕ НА <<←>

```

Рис. 8. Проверка однородности.

Сравнение рядов – это программа, которая позволяет определить различаются ли или нет совокупности измерений двух каких-то параметров или одного и того же параметра, но из разных выборок. Определение различия производится по критерию Стьюдента, а также парному критерию Стьюдента с автоматическим отбором парных значений. Различие дисперсий оценивается по критерию Фишера. Результат выдается в форме вероятности различия, что позволяет задаваться произвольным достоверным уровнем. Предварительно осуществляется проверка гауссовости рядов (рис. 9).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 21.01.22  14:43
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ          СРАВНЕНИЕ ДВУХ РЯДОВ

! ИМЯ !КОЛ-ВО!СРЕДНЕЕ! СТАНД.! СТАНД.! КОЭФФ.!1/2 ДОВ!1/2 ДОВ!ВЕРОЯТ.!
!ПЕРЕМЕН.!ИЗМЕР.!ЗНАЧЕН.!ОТКЛОН.! ОШИБКА!ВАРИАЦ.!ИНТЕРВ.!ИНТЕРВ.!РАЗЛИЧ.!
! ! ! ! (СИГМА)! СРЕДН.! ! СРЕДН.! ИНДИВ.! РЯДОВ !
! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! !
! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! !

!ИВТ' ! 36 ! 77.88! 17.32! 2.89! 0.22! 5.89! 35.33! 41.986!
!ИВТ' ! 13 ! 74.92! 13.50! 3.74! 0.18! 8.16! 29.43! !

ПОКАЗАТЕЛЬ АСИММЕТРИИ ОТРИЦАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (ДСЕ)
ПОКАЗАТЕЛЬ АСИММЕТРИИ ПОДТВЕРЖДАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (МСР)
ПОКАЗАТЕЛЬ ЭКССЕССА ОТРИЦАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (ДСЕ)
ПОКАЗАТЕЛЬ ЭКССЕССА ПОДТВЕРЖДАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (МСР)
КРИТЕРИЙ КОЛМ.-СМИР. НЕ ОТРИЦАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (ДСЕ)
КРИТЕРИЙ КОЛМ.-СМИР. ПОДТВЕРЖДАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (МСР)
КРИТЕРИЙ ПИРСОНА-МИЗЕСА НЕ ОТРИЦАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (ДСЕ)
КРИТЕРИЙ ПИРСОНА-МИЗЕСА ПОДТВЕРЖДАЕТ НОРМАЛЬНОСТЬ РЯДА ИВТ' (МСР)
ПО СОВОКУПНОСТИ КРИТЕРИЕВ ВЫБОРКА ИВТ' (ДСЕ) ЯВЛЯЕТСЯ НЕГАУССОВОЙ
ПО СОВОКУПНОСТИ КРИТЕРИЕВ ВЫБОРКА ИВТ' (МСР) ЯВЛЯЕТСЯ НОРМАЛЬНОЙ
ОБРАТИТЕСЬ К НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДАМ СРАВНЕНИЯ ДВУХ РЯДОВ
В-ВОЗВРАТ НАЗАД, П-ПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЬЮДЕНТА:

```

Рис. 9. Сравнение двух рядов.

Программа графического сравнения рядов строит до пяти столбиковых диаграмм (рис.10, 11), позволяющих наглядно оценить различие между средними значениями параметров одновременно в пяти выборках.

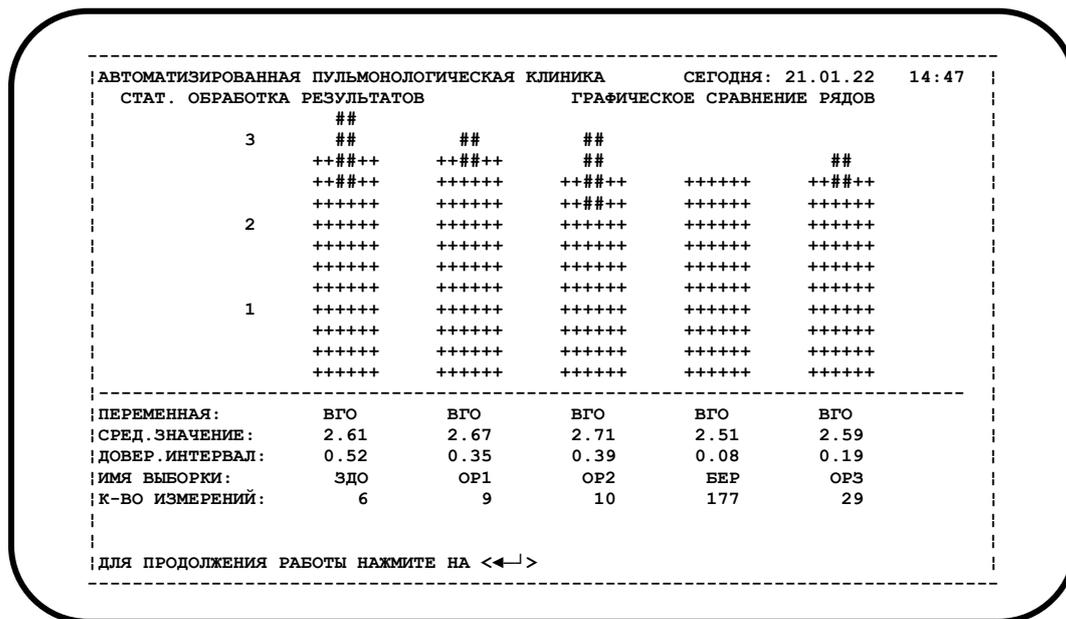


Рис. 10. Графическое сравнение рядов (1).

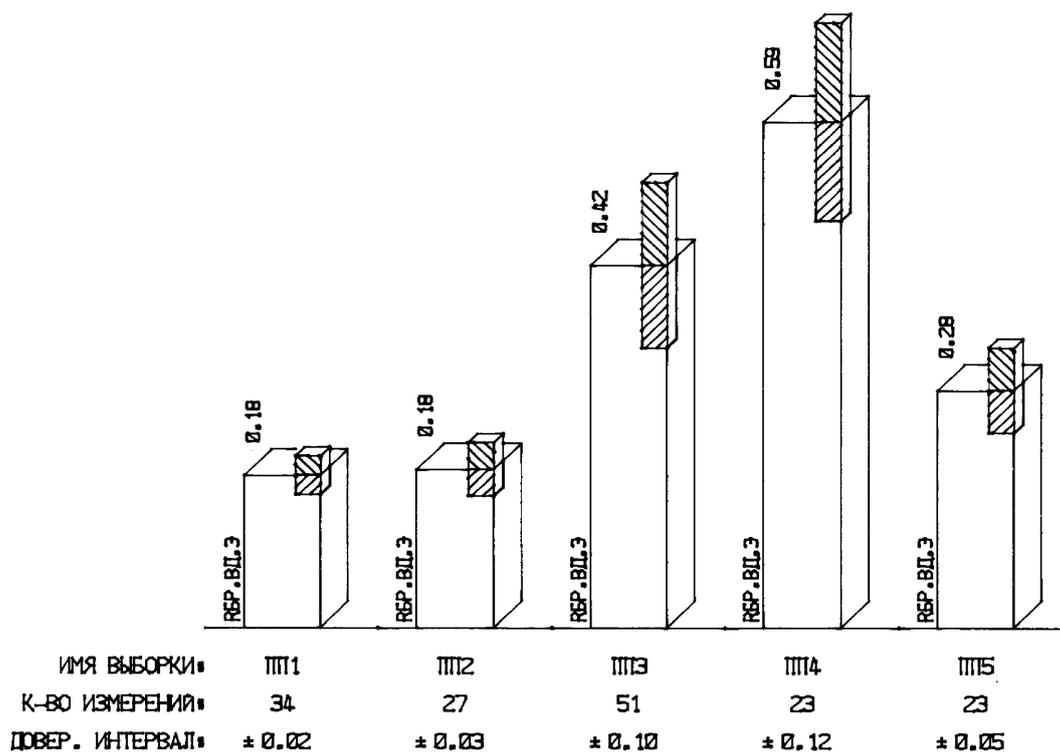


Рис. 11. Графическое сравнение рядов (2).

Программа быстрого сравнения рядов содержит в себе разъяснение ее возможностей (рис. 12). Результаты обработки представляются в виде, показанном на рис. 13.

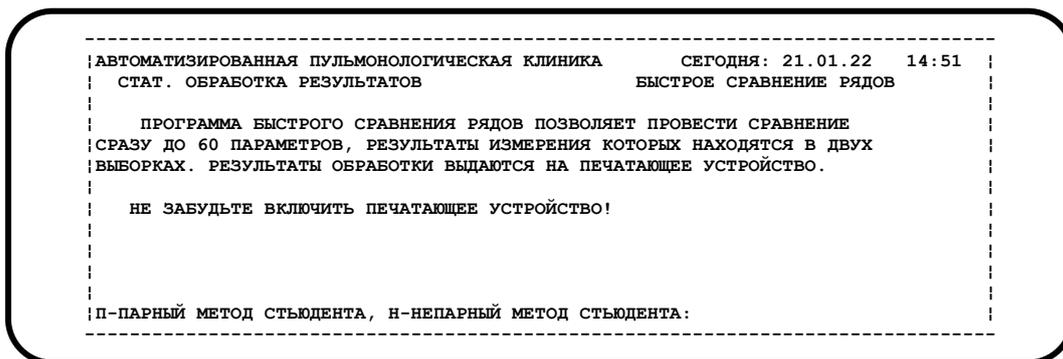


Рис. 12. Быстрое сравнение рядов (пояснение).

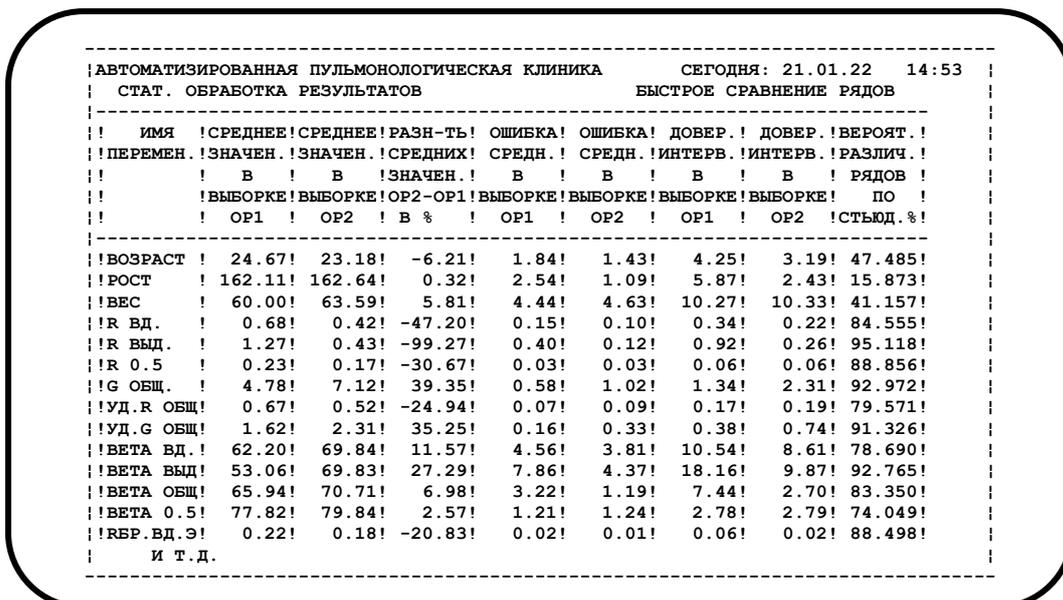


Рис. 13. Быстрое сравнение рядов (результат).

В корреляционном анализе подсчитывается коэффициент парной корреляции, его доверительный интервал и значимость между любыми двумя переменными из любых двух выборок (рис. 14).

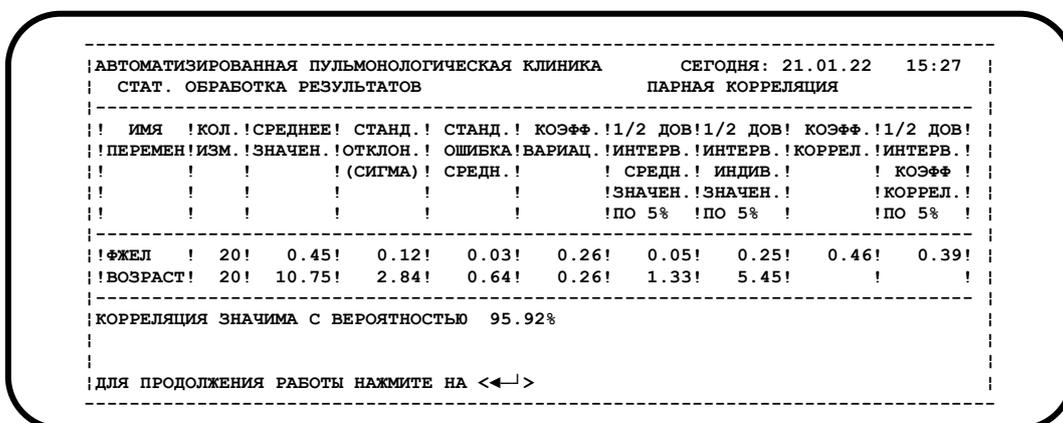


Рис. 14. Парная корреляция.

Программа "матрица корреляции" также разъясняет свои возможности (рис. 15). Необходимо отметить, что все программы при запросе имени выборки могут предоставить помощь, показав

имена существующих на данный момент выборок (рис. 16). Результаты работы программы представлены на рис. 17.

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА      СЕГОДНЯ: 21.01.22  15:11
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                          МАТРИЦА КОРРЕЛЯЦИИ

ЭТА ПРОГРАММА ПОЗВОЛЯЕТ ПОЛУЧИТЬ ОТВЕТ НА ВОПРОС: ИМЕЕТСЯ ЛИЛИ НЕТ
КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ИЗМЕРЕННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ В НЕКОТОРОЙ
ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ. КОЛИЧЕСТВО ПАРАМЕТРОВ НЕ БОЛЕЕ 60, КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ
НЕ БОЛЕЕ 600. ЕСЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ И ДОСТОВЕРНАЯ,
НА СООТВЕТСТВУЮЩЕМ МЕСТЕ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ МАТРИЦЫ СТАВИТСЯ ЗНАК ПЛЮС,
ЕСЛИ ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ - МИНУС, ЕСЛИ НЕДОСТОВЕРНАЯ, ТО НЕ СТАВИТСЯ НИЧЕГО.
В СЛУЧАЕ НЕДОСТАТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА ДАННЫХ, КОРРЕЛЯЦИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ
ПОДСЧИТАНА И В СООТВЕТСТВУЮЩЕМ МЕСТЕ СТАВИТСЯ НОЛЬ.

НЕ ЗАБУДЬТЕ ВКЛЮЧИТЬ ПЕЧАТАЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО !!!

ИМЯ ФАЙЛА:                                     (<<←> - ПОМОЩЬ)
    
```

Рис. 15. Матрица корреляции (пояснение).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА      СЕГОДНЯ: 22.01.22  14:28
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                          МАТРИЦА КОРРЕЛЯЦИИ

В СИСТЕМЕ НА СЕГОДНЯ ИМЕЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ФАЙЛЫ С РАНЕЕ СОЗДАННЫМИ ВЫБОРКАМИ:
БЕР, БРО, БР1, БР2, БР3, БР3, ОР3, ОР1, ОР2, ОР3, ОР5, ОР4, НБР, ИРА, ЗДО
СВЕДЕНИЯ О ФАЙЛАХ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ В ПРОГРАММЕ СОРТИРОВКИ.

ИМЯ ФАЙЛА:                                     (В-ВЫХОД)
    
```

Рис. 16. Матрица корреляции (помощь).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА      СЕГОДНЯ: 22.01.22  15:17
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                          МАТРИЦА КОРРЕЛЯЦИИ
!          1          !          2          !          3          !
!АБВГДЕЖЗИКЛМНОПРСТУФ!АБВГДЕЖЗИКЛМНОПРСТУФ!АБВГДЕЖЗИКЛМНОПРСТУФ!
|ВОЗРАСТ  (А1!+  !          !          !          !          !
|РОСТ     (Б1! ++  !          !          !          !          !
|ВЕС      (В1! +  - + ++  !          !          !          !
|R ВД.    (Г1! ++++---+----+  !          !          !          !
|R ВВД.   (Д1! ++++---+----+  !          !          !          !
|R 0.5    (Е1! ++++---+----+  !          !          !          !
|G ОБЩ.   (Ж1! ++++---+----+  !          !          !          !
|УД. R ОБЩ (З1! +-----+----+  !          !          !          !
|УД. G ОБЩ (И1! ++++---+----+  !          !          !          !
|ВЕТА ВД. (К1! ++++---+----+  !          !          !          !
|ВЕТА ВВД (Л1! ++++---+----+  !          !          !          !
|ВЕТА ОБЩ (М1! ++++---+----+  !          !          !          !
|ВЕТА 0.5 (Н1! ++++---+----+  !          !          !          !
|РБР.ВД.Э (О1! ++++---+----+  !          !          !          !
|РБР.ВВ.Э (П1! ++++---+----+  !          !          !          !
|РБР.ОБ.Э (Р1! ++++---+----+  !          !          !          !
|ГБР.ОБ.Э (С1! ++++---+----+  !          !          !          !
|УД.РБРВД (Т1! ++++---+----+  !          !          !          !
|КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ДЛЯ ДАННЫХ ИЗ ВЫБОРКИ УУУ
    
```

Рис. 17. Матрица корреляции (результат).

Регрессионный анализ состоит из 8 программ (рис. 18).

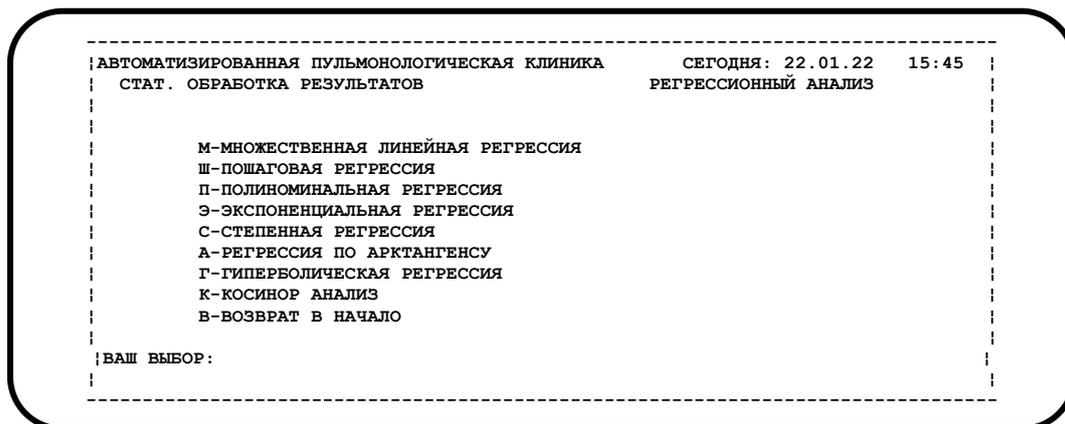


Рис. 18. Регрессионный анализ (выбор варианта).

1. Множественная линейная регрессия позволяет построить уравнение регрессии любой переменной из любой выборки по совокупности (до трех) любых других переменных (рис. 19).

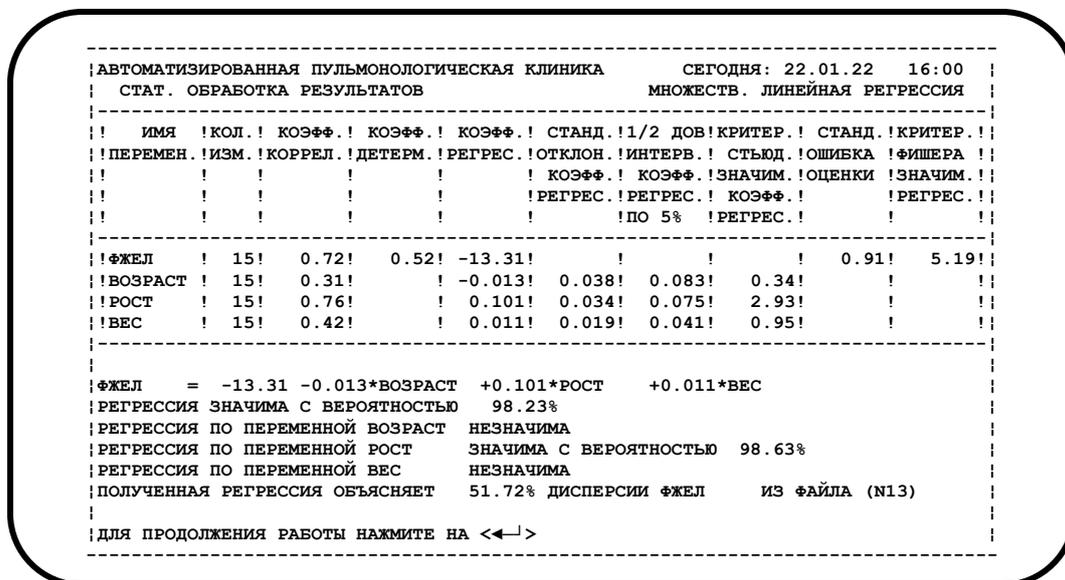


Рис. 19. Множественная линейная регрессия.

2. Программа пошаговой регрессии сама отбирает наиболее существенные для регрессии переменные из двадцати или менее заданных, включая на каждом шагу новую переменную и представляя построенное уравнение регрессии (рис. 20, 21).

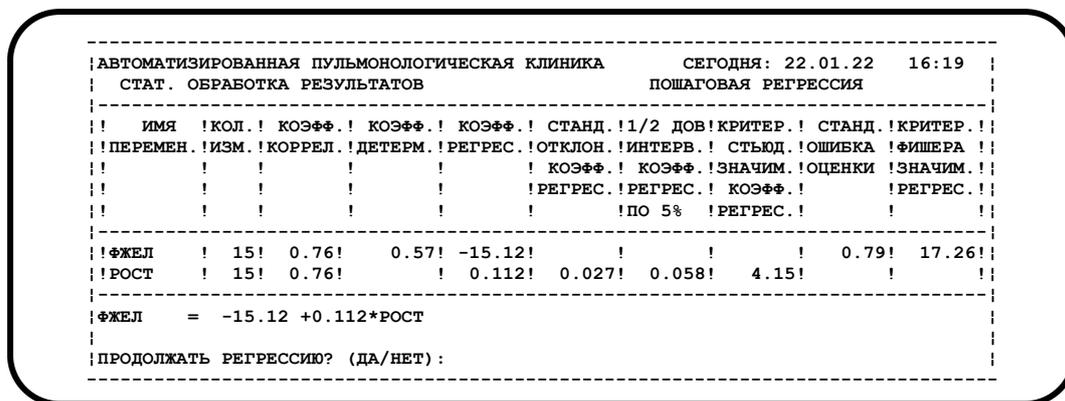


Рис. 20. Пошаговая регрессия (начало).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 22.01.22 16:37
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                              ПОШАГОВАЯ РЕГРЕССИЯ
-----
! ИМЯ !КОЛ.! КОЭФФ.! КОЭФФ.! КОЭФФ.! СТАНД.!1/2 ДОВ!КРИТЕР.! СТАНД.!КРИТЕР.!
!!ПЕРЕМЕН.!ИЗМ.!КОРРЕЛ.!ДЕТЕРМ.!РЕГРЕС.!ОТКЛОН.!ИНТЕРВ.!СТЬЮД.!ОШИБКА !ФИШЕРА !!
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
-----
!ФЖЕЛ ! 15!      ! 0.76!      ! 0.57! -15.12!      !      !      !      ! 0.79! 17.26!
!РОСТ ! 15!      ! 0.76!      !      ! 0.112! 0.027! 0.058! 4.15!      !      !
-----
ФЖЕЛ = -15.12 +0.112*РОСТ
СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ НЕ ДАЕТ УЛУЧШЕНИЯ РЕГРЕССИИ
РЕГРЕССИЯ ЗНАЧИМА С ВЕРОЯТНОСТЬЮ 99.89%
ПОЛУЧЕННАЯ РЕГРЕССИЯ ОБЪЯСНЯЕТ 57.04% ДИСПЕРСИИ ФЖЕЛ ИЗ ФАЙЛА (N13)
-----
!ДЛЯ ПРОДОЛЖЕНИЯ РАБОТЫ НАЖМИТЕ НА <<->

```

Рис. 21. Пошаговая регрессия (завершение).

Далее следуют программы регрессии по нелинейным функциональным зависимостям (полиномиальная, экспоненциальная (рис. 22), степенная, гиперболическая, по арктангенсу, по косинусу (косинор анализ)).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 22.01.22 16:50
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                              ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНАЯ РЕГРЕССИЯ
-----
! ИМЯ !КОЛ.! КОЭФФ.! КОЭФФ.! КОЭФФ.! СТАНД.!1/2 ДОВ!КРИТЕР.! СТАНД.!КРИТЕР.!
!!ПЕРЕМЕН.!ИЗМ.!КОРРЕЛ.!ДЕТЕРМ.!РЕГРЕС.!ОТКЛОН.!ИНТЕРВ.!СТЬЮД.!ОШИБКА !ФИШЕРА !!
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
!!      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !      !
-----
!ФЖЕЛ ! 15!      !      ! 0.62! 0.02!      !      !      !      ! 0.74! 21.60!
!РОСТ ! 15!      ! 0.79!      !      ! 0.0325! 0.0070! 0.0151! 4.65!      !      !
-----
ФЖЕЛ =+0.15E-01*EXP(+0.32E-01*РОСТ )
РЕГРЕССИЯ ЗНАЧИМА С ВЕРОЯТНОСТЬЮ 99.95%
ПОЛУЧЕННАЯ РЕГРЕССИЯ ОБЪЯСНЯЕТ 62.43% ДИСПЕРСИИ ФЖЕЛ ИЗ ФАЙЛА (N13)
-----
!ПОСТРОИТЬ ГРАФИК? (ДА/НЕТ) :

```

Рис. 22. Нелинейная (экспоненциальная) регрессия.

Графически результаты выдаются в виде линий регрессии и исходных точек. В целом, регрессионный анализ, кроме поиска причинно-следственных связей, позволяет создавать системы должных величин.

Программа дискриминантного анализа (рис. 23) позволяет ответить на вопрос: различаются ли две выборки по заданной совокупности параметров? Для этого строится дискриминантная функция, являющаяся наилучшим разделителем этих выборок и определяется вероятность различия. Кроме того, дискриминантная функция позволяет любого пациента, у которого измерены все входящие в нее параметры, отнести либо к первой, либо ко второй выборке. То есть, если эти вы-

борки отличаются диагнозом, то дискриминантная функция позволяет осуществить диагностику состояния пациента.

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 22.01.22  17:00
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ

ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ ПОЗВОЛЯЕТ ОТВЕТИТЬ НА ВОПРОС: РАЗЛИЧАЮТСЯ ЛИ ДВЕ
ВЫБОРКИ ПО ЗАДАННОЙ СОВОКУПНОСТИ ПАРАМЕТРОВ. ДЛЯ ЭТОГО СТРОИТСЯ ДИСКРИМИНАНТНАЯ
ФУНКЦИЯ ИЗ ЗАДАННЫХ ПАРАМЕТРОВ, ЯВЛЯЮЩАЯСЯ НАИЛУЧШИМ РАЗДЕЛИТЕЛЕМ
ЭТИХ ВЫБОРОК. РАССЧИТЫВАЕТСЯ РАССТОЯНИЕ МАХАЛАНОБИСА И ЗНАЧЕНИЕ F-СТАТИСТИКИ,
ПО КОТОРОЙ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗЛИЧИЯ.
КРОМЕ ТОГО ДИСКРИМИНАНТНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ЛЮБОГО ПАЦИЕНТА, У КОТОРОГО
ИЗМЕРЕНЫ ВСЕ ВХОДЯЩИЕ В НЕЕ ПАРАМЕТРЫ ОТНЕСТИ ЛИБО К ПЕРВОЙ ЛИБО КО
ВТОРОЙ ВЫБОРКЕ. Т.Е. ЕСЛИ ЭТИ ВЫБОРКИ ОТЛИЧАЮТСЯ ДИАГНОЗОМ, ТО
ДИСКРИМИНАНТНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ОСУЩЕСТВИТЬ ДИАГНОСТИКУ СОСТОЯНИЯ
ПАЦИЕНТА. ЕСЛИ ЗНАЧЕНИЕ ДИСКРИМИНАНТНОЙ ФУНКЦИИ С ДАННЫМИ ПАЦИЕНТА БОЛЬШЕ
ЛИБО РАВНО ГРАНИЧНОМУ ЗНАЧЕНИЮ (ГРАН.ЗНАЧ.ДИСК.Ф-ЦИИ), ТО ПАЦИЕНТ ОТНОСИТСЯ
К ПЕРВОЙ ВЫБОРКЕ, ЕСЛИ НАОБОРОТ, ТО КО ВТОРОЙ. ГРАНИЧНОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ВЫЧИСЛЯЕТСЯ ПРИ ОТНОШЕНИИ АПРИОРНЫХ ВЕРОЯТНОСТЕЙ, РАВНОМ ОТНОШЕНИЮ
ОБЪЕМОВ ВЫБОРОК И ОТНОШЕНИИ ПЛАТЕЖНЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ РАВНОМ ЕДИНИЦЕ.
КЛАССИФИКАЦИЯ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ МАКСИМУМ ПО 20 ПАРАМЕТРАМ. СТРОГО МЕТОД
СПРАВЕДЛИВ ДЛЯ НОРМАЛЬНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ.

ИМЯ ПЕРВОЙ ВЫБОРКИ:                                     (<<←> - ПОМОЩЬ)
    
```

Рис. 23. Дискриминантный анализ (описание).

Классификация осуществляется максимум по 20 параметрам. В результате работы программы рассчитывается дискриминантное уравнение, дается вероятность ошибок классификации и предлагается осуществить классификацию какого-либо пациента (рис. 24).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 23.01.22  08:19
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ

ИМЯ ! ОБЪЕМ ! КОЛ-ВО ! РАССТОЯН. ! КРИТЕРИЙ ! ВЕРОЯТН. ! ГРАНИЧ. ! ВЕРОЯТН. !
ВЫБОРКИ ! ВЫБОРКИ ! ПАРАМ. ! МАХАЛАН ! ФИШЕРА ! РАЗЛИЧИЯ ! ЗНАЧЕНИЕ ! ОШИБОЧН. !
! ! ! ! ! РАЗЛИЧИЯ ! ВЫБОРОК ! ДИСКРИМ. ! КЛАССИФ. !
! ! ! ! ! ВЫБОРОК ! % ! ФУНКЦИИ ! % !
! ! ! ! !

! ДСЕ ! 15 ! 4 ! 2.87 ! 18.09 ! 100.000 ! -27.52 ! 6.530 !
! МСР ! 26 ! 4 ! ! ! ! ! ! 13.813 !

Д= -1.120*ФЖЕЛ      -5.766*R ВД      +2.248*R ВВД.      -0.388*ИВТ'

БУДЕТЕ ПРОВЕРЯТЬ КЛАССИФИКАЦИЮ КАКОГО-ЛИБО ПАЦИЕНТА? (ДА/НЕТ) :
    
```

Рис. 24. Дискриминантный анализ (уравнение).

При согласии на это предложение, запрашивается идентификационный номер и осуществляется классификация с определением апостериорной вероятности принадлежности к той, либо иной выборке (рис. 25).

Пошаговый дискриминантный анализ определяет совокупность переменных, наилучшим образом разделяющую две заданные выборки и строит по ним дискриминантную функцию (рис. 26, 27, 28).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 23.01.22 08:19
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ

! ИМЯ ! ОБЪЕМ ! КОЛ-ВО ! РАССТОЯН. ! КРИТЕРИЙ ! ВЕРОЯТН. ! ГРАНИЧ. ! ВЕРОЯТН. !
! ВЫБОРКИ ! ВЫБОРКИ ! ПАРАМ. ! МАХАЛАН. ! ФИШЕРА ! РАЗЛИЧИЯ ! ЗНАЧЕНИЕ ! ОШИБОЧН. !
! ! ! ! ! РАЗЛИЧИЯ ! ВЫБОРОК ! ДИСКРИМ. ! КЛАССИФ. !
! ! ! ! ! ВЫБОРОК ! % ! ФУНКЦИИ ! % !
! ! ! ! ! ! ! ! ! !

! N13 ! 15 ! 4 ! 2.87 ! 18.09 ! 100.000 ! -27.52 ! 6.530 !
! N12 ! 26 ! 4 ! ! ! ! ! ! 13.813 !

-----
Д= -1.120*ФЖЕЛ      -5.766*R ВД      +2.248*R ВВД.      -0.388*ИВТ'

ПАЦИЕНТ(КА) БЕСКОРОВАЙНАЯ ПРИНАДЛЕЖИТ К ВЫБОРКЕ N12 С ВЕРОЯТНОСТЬЮ 98.672%
СЛЕДУЮЩИЙ ПАЦИЕНТ? (ДА/НЕТ):
    
```

Рис. 25. Дискриминантный анализ (классификация).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 23.01.22 09:19
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               ПОШАГОВЫЙ ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ

ПОШАГОВЫЙ ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ ОПРЕДЕЛЯЕТ СОВОКУПНОСТЬ ПЕРЕМЕННЫХ,
НАИЛУЧШИМ ОБРАЗОМ РАЗДЕЛЯЮЩУЮ ДВЕ ЗАДАННЫЕ ВЫБОРКИ И СТРОИТ ПО НИМ
ДИСКРИМИНАНТНУЮ ФУНКЦИЮ. (СМ. ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ).
КОЭФФИЦИЕНТЫ ДИСКРИМИНАНТНОЙ ФУНКЦИИ И ГРАНИЧНОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПОЛУЧАЕМЫЕ В ЭТОЙ
ПРОГРАММЕ, ОТЛИЧАЮТСЯ НА ПОСТОЯННЫЙ МНОЖИТЕЛЬ ОТ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ВЕЛИЧИН,
ПОЛУЧАЕМЫХ В ОБЫЧНОМ ДИСКРИМИНАНТНОМ АНАЛИЗЕ. ПОЭТОМУ КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ЭТИМ
ДВУМ УРАВНЕНИЯМ БУДЕТ СОВЕРШЕННО ИДЕНТИЧНА. ГРАНИЧНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЧИСЛЯЕТСЯ ПРИ
ОТНОШЕНИИ АПРИОРНЫХ ВЕРОЯТНОСТЕЙ И ОТНОШЕНИИ ПЛАТЕЖНЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ
РАВНЫХ ЕДИНИЦЕ.

ИМЯ ПЕРВОЙ ВЫБОРКИ:                                     (<<←> - ПОМОЩЬ)
    
```

Рис. 26. Пошаговый дискриминантный анализ (описание).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 23.01.22 08:45
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               ПОШАГОВЫЙ ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ

! ИМЯ ! ОБЪЕМ ! КОЛ-ВО ! РАССТОЯН. ! КРИТЕРИЙ ! ВЕРОЯТН. ! ГРАНИЧ. ! ВЕРОЯТН. !
! ВЫБОРКИ ! ВЫБОРКИ ! ПАРАМ. ! МАХАЛАН. ! ФИШЕРА ! РАЗЛИЧИЯ ! ЗНАЧЕНИЕ ! ОШИБОЧН. !
! ! ! ! ! РАЗЛИЧИЯ ! ВЫБОРОК ! ДИСКРИМ. ! КЛАССИФ. !
! ! ! ! ! ВЫБОРОК ! % ! ФУНКЦИИ ! % !
! ! ! ! ! ! ! ! ! !

! N12 ! 26 ! 1 ! 2.57 ! 62.69 ! 100.000 ! 18.81 ! 10.754 !
! N13 ! 15 ! 1 ! ! ! ! ! ! 10.754 !

-----
Д= +0.335*ИВТ'

ПРОДОЛЖАТЬ АНАЛИЗ? (ДА/НЕТ):
    
```

Рис. 27. Пошаговый дискриминантный анализ (первый шаг).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 23.01.22  09:27
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               ПОШАГОВЫЙ ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ
-----
! ИМЯ ! ОБЪЕМ ! КОЛ-ВО ! РАССТОЯН. ! КРИТЕРИЙ ! ВЕРОЯТН. ! ГРАНИЧ. ! ВЕРОЯТН. !
! ВЫБОРКИ ! ВЫБОРКИ ! ПАРАМ. ! МАХАЛАН. ! ФИШЕРА ! РАЗЛИЧИЯ ! ЗНАЧЕНИЕ ! ОШИБОЧН. !
! ! ! ! ! РАЗЛИЧИЯ ! ВЫБОРОК ! ДИСКРИМ. ! КЛАССИФ. !
! ! ! ! ! ВЫБОРОК ! % ! ФУНКЦИИ ! % !
! ! ! ! ! ! ! ! ! !
-----
! N12 ! 26 ! 1 ! 2.57 ! 62.69 ! 100.000 ! 18.81 ! 10.754 !
! N13 ! 15 ! 1 ! ! ! ! ! ! 10.754 !
-----

Д= +0.335*ИВТ'
СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ НЕ ДАЕТ УЛУЧШЕНИЯ В РАЗДЕЛЕНИИ ВЫБОРОК

ДЛЯ ПРОДОЛЖЕНИЯ РАБОТЫ НАЖМИТЕ НА <<←>

```

Рис. 28. Пошаговый дискриминантный анализ (завершение).

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 23.01.22  09:50
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ РЯДОВ
-----
З-ПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ ЗНАКОВ
У-ПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ УИЛКОКСОНА
С-КРИТЕРИЙ СОГЛАСИЯ КЕНДЭЛА
М-КРИТЕРИЙ МАННА-УИТНИ (НЕПАРНЫЙ)
Х-КРИТЕРИЙ ХИ-КВАДРАТ
К-КРИТЕРИЙ КОЛМОГОРОВА-СМИРНОВА
В-ВОЗВРАТ В НАЧАЛО

ВАШ ВЫБОР :

```

Рис. 29. Непараметрическое сравнение рядов (выбор метода).

Кроме того, в систему включены непараметрические методы сравнения рядов (рис. 29) и корреляции (рис. 30): критерий знаков, Вилкоксона, Манна-Уитни, хи-квадрат, Колмогорова-Смирнова (рис. 31), корреляция по Спирмэну и по Кендэлу (рис. 32). Эти методы достаточно хорошо известны и не требуют комментариев.

```

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА          СЕГОДНЯ: 23.01.22  10:27
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ                               НЕПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ
-----
С-КОРРЕЛЯЦИЯ ПО СПИРМЭНУ
К-КОРРЕЛЯЦИЯ ПО КЕНДЭЛУ
В-ВОЗВРАТ В НАЧАЛО

ВАШ ВЫБОР :

```

Рис. 30. Непараметрическая корреляция (выбор метода).

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА				СЕГОДНЯ: 23.01.22 10:19	
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ				КРИТЕРИЙ КОЛМОГорова-СМИРНОВА	
ИМЯ	ИМЯ	КОЛИЧЕСТВО	ВЕРОЯТНОСТЬ	РАЗЛИЧИЯ	
ВЫБОРКИ	ПЕРЕМЕННОЙ	ИЗМЕРЕНИЙ	РАЗЛИЧИЯ	РЯДОВ %	
БЕР	СИСТ. Д.	138	100.00		
МСР	СИСТ. Д.	74			

ДЛЯ ПРОДОЛЖЕНИЯ РАБОТЫ НАЖМИТЕ НА <<->

Рис. 31. Непараметрическое сравнение рядов (критерий Колмогорова-Смирнова).

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА				СЕГОДНЯ: 23.01.22 10:37	
СТАТ. ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ				КОРРЕЛЯЦИЯ ПО КЕНДЭЛУ	
ИМЯ	КОЛИЧЕСТВО	КОЭФФИЦИЕНТ	КРИТЕРИЙ	ЗНАЧИМОСТИ	
ПЕРЕМЕННОЙ	ИЗМЕРЕНИЙ	КОРРЕЛЯЦИИ	КОЭФФИЦИЕНТА	КОРРЕЛЯЦИИ	
ФЖЕЛ	42	0.58	5.37		
ВОЗРАСТ	42				

КОРРЕЛЯЦИЯ ЗНАЧИМА С ВЕРОЯТНОСТЬЮ 100.00%

ДЛЯ ПРОДОЛЖЕНИЯ РАБОТЫ НАЖМИТЕ НА <<->

Рис. 32. Непараметрическая корреляция (по Кендэлу).

Разработанная система содержит все необходимое для построения обучающихся алгоритмов диагностики типа "Бинарное дерево" (рис. 33) в последовательном, параллельном или совмещенном варианте.

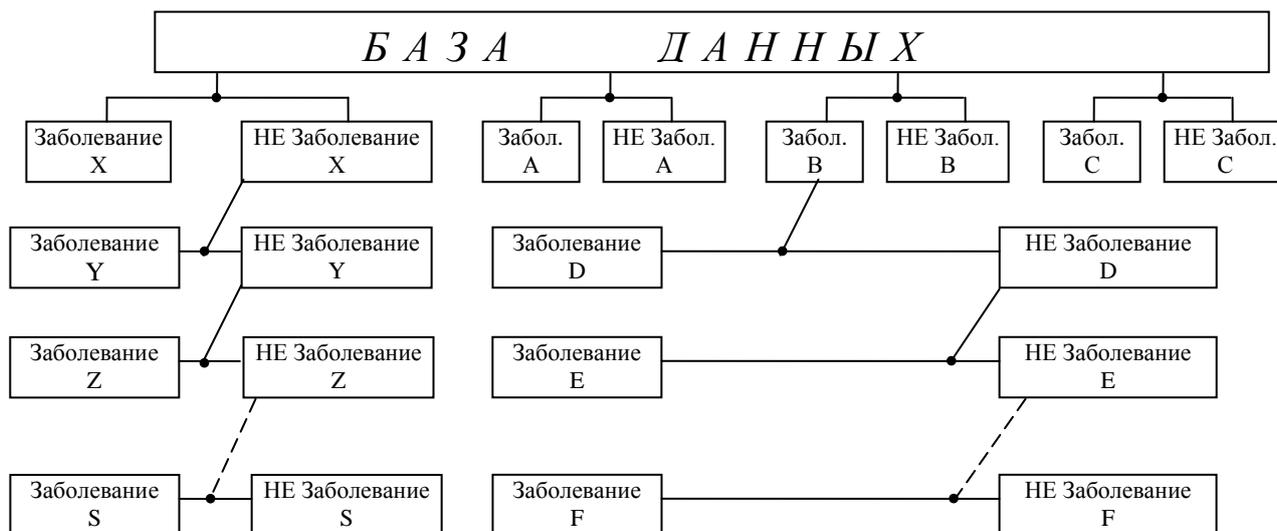


Рис. 33. Общая структура бинарного дерева для построения диагностических алгоритмов.

Для этого необходимо и достаточно в соответствии со структурой дерева и программой сортировки сделать выборки из имеющейся базы данных, проанализировать их на основе пакета статистики, а затем, скорректировав и используя программы пошагового дискриминантного анализа, выделить диагностически значимые параметры и построить дискриминантное уравнение для каждого узла. Это дискриминантное уравнение позволяет осуществить диагностику вновь поступающих пациентов, тем самым увеличивая объем обучающих выборок и точность каждого последующего диагноза.

Система существует как в локальной версии для одного пользователя, так и в сетевой для сети с выделенным сервером и неограниченным количеством пользователей в том числе и VPN-пользователей.

E-mail: nik123455@mail.ru

© 2022 г. **М.С. Голосовский**, канд. техн. наук; **А.Б. Юдин**, канд. мед. наук;

В.Р. Медведев, канд. мед. наук; **С.Н. Васягин**, канд. мед. наук

*Государственный научно-исследовательский испытательный институт Минобороны России,
Санкт-Петербург*

АЛГОРИТМ НЕЧЁТКОГО ЛОГИЧЕСКОГО ВЫВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАЗ ДАННЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМАХ

Предложен алгоритм нечёткого логического вывода для систем, состоящих из большого числа продукционных правил и не уместяющихся в оперативной памяти. Для таких систем предложено хранение продукционных правил в базе данных. С целью сокращения числа правил, участвующих в нечётком логическом выводе предложены ограничивающие правила формирования систем нечёткого логического вывода.

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

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

State Research Testing Institute of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg

FUZZY INFERENCE ALGORITHM USING DATABASES FOR APPLICATION IN MEDICAL SYSTEMS

An algorithm for fuzzy inference is proposed for systems consisting of a large number of production rules that do not fit in RAM. For such systems, storage of production rules in a database is proposed. In order to reduce the number of rules involved in fuzzy inference, restrictive rules for the formation of fuzzy inference systems are proposed.

Key words: fuzzy logic, fuzzy inference systems, Mamdani type systems, Sugeno type systems.

Системы нечёткого логического вывода (НЛВ) широко применяются в различных экспертных системах, в том числе и в медицинских системах [1-3]. Применение таких систем обусловлено относительной простотой вывода и интерпретируемостью полученного результата.

Системы НЛВ могут достигать большого размера в связи с экспоненциальным ростом числа продукционных правил. В предельном случае число таких правил ограничено величиной N^M , где N – число входных переменных, M – максимальное число функций принадлежности во входной переменной. Объём памяти, занимаемый продукционными правилами таких системам может дости-

гать десятков и даже сотен гигабайт. В связи с этим хранить правила для таких систем в оперативной памяти становится экономически нецелесообразным [4, 5].

В этом случае для хранения продукционных правил систем НЛВ предлагается использовать реляционные базы данных. Тем не менее, классический алгоритм нечеткого логического вывода подразумевает использование всех продукционных правил в процессе вывода [6-8]. В этом случае для проведения вычисления из базы данных придется выбирать все продукционные правила в оперативную память, размер которой может значительно превышает размер доступной оперативной памяти. Это обуславливает необходимость разработки алгоритма, позволяющего сократить число правил необходимых для проведения вычисления и извлекаемых из базы данных [9-12].

Ограничения, накладываемые на систему нечеткого логического вывода, для обеспечения возможности использования алгоритма:

1. Система НЛВ должна быть полной - для каждой точки области определения каждой входной переменной должна быть как минимум одна функция принадлежности, входящая в состав продукционного правила.
2. Функции принадлежности должны быть ограниченной областью определения, например треугольные или трапециевидные функции принадлежности. Для функций принадлежности с бесконечной областью определения, например гауссовых, область определения можно искусственно ограничить, задав ограничительное правило, например:

$$\mu(x) > e,$$

где $\mu(x)$ – функция принадлежности, e – пороговое значение, при значении функции принадлежности ниже которого считаем что входное значение не входит в область определения этой функции принадлежности.

Важно, у каждой функции принадлежности должны быть четко заданы левая и правая границы области определения.

3. Каждая точка области определения входной переменной может принадлежать не более чем двум областям определения функций принадлежности. Пример разбиения приведен на рис. 1

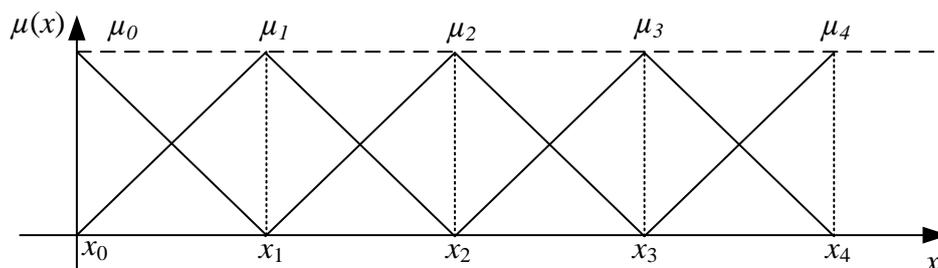


Рис. 1. Пример разбиения области определения входной переменной функциями принадлежности $\mu_0 - \mu_4$

4. В каждом продукционном правиле от каждой входной переменной может использоваться только одна функция принадлежности.

5. Правила хранятся в таблице с $N+1$ столбцами, где каждый из N первых столбцов соответствует одной входной переменной и имеет название $in1 - inN$. Столбец $N+1$ соответствует выходной переменной и имеет название out . В нем хранится или номер функции принадлежности для системы типа Мамдани или значение заключения (действительное число) для системы типа Сугено нулевого порядка.

6. Каждая строка таблицы соответствует одному продукционному правилу системы НЛВ, где в столбце соответствующей входной переменной хранится номер функции принадлежности, используемой в правиле.

На рисунке 2 приведен пример набора правил и соответствующая им таблица в базе данных

для системы типа Сугено.

Приведём формальное описание алгоритма нечеткого логического вывода:

Шаг 1. Для входных значений у каждой входной переменной отобразить функции принадлежности, значения которых не равны нулю.

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

ЕСЛИ (x_1 есть A_{11}) И (x_2 есть A_{21})И(x_3 есть A_{31}) ТО у есть 3
 ЕСЛИ (x_1 есть A_{12}) И (x_2 есть A_{21})И(x_3 есть A_{31}) ТО у есть 1
 ЕСЛИ (x_1 есть A_{11}) И (x_2 есть A_{22})И(x_3 есть A_{31}) ТО у есть 4
 ЕСЛИ (x_1 есть A_{11}) И (x_2 есть A_{21})И(x_3 есть A_{32}) ТО у есть 8

n1	n2	n3	ut

Рис. 2. Пример набора правил и соответствующая им таблица в базе данных для системы Сугено (x_1 - x_2 – значения входной переменной, A – терм-множество функции принадлежности).

Шаг 3. Для каждого отобранного правила определяется степень срабатывания w по формуле 1.

$$w_k = t(\mu_{l_1^k}(x_1), \mu_{l_2^k}(x_2), \dots, \mu_{l_n^k}(x_n)), \tag{1}$$

где k – номер отобранного правила, n – номер входной переменной, l – номер функции принадлежности, t – оператор t - нормы. качестве t-нормы далее в статье используется оператор *min*,

Шаг 4. Вычисляется результирующее значение y по формуле 2 для систем типа Сугено или формуле 3 для систем типа Мамдани. В статье для систем типа Мамдани использовалась формула дефаззификации по методу вычисления центра тяжести.

$$y = \frac{\sum_{k=1}^K w_k b_k}{\sum_{k=1}^K w_k}, \tag{2}$$

где K – число отобранных на шаге 2 продукционных правил, b_k – заключение k -го правила

$$y = \frac{\int_{\min}^{\max} y \mu_r(y) dy}{\int_{\min}^{\max} \mu_r(y) dy}, \tag{3}$$

где $\mu_r(y)$ – результирующая функция принадлежности, полученная посредством суммирования частных усечённых функций принадлежности, полученных при срабатывании k -го правила.

Проверка эффективности предложенного алгоритма проведена для систем типа Сугено нулевого порядка. Сравнение предложенного алгоритма будем проводить с классическим алгоритмом нечеткого логического вывода типа Сугено. Критерием сравнения будет время нечеткого логического вывода. Оба алгоритма реализуются на языке программирования Python 3, в качестве базы данных для хранения используется SQLite. Замеры времени выполнения проводились для систем нечёткого логического вывода с 8 входными переменными и числом функций принадлежности от 2 до 8. В системе область определения каждой входной переменной задаётся от 0 до 10. Для вычисления значения генерируется случайное значение, лежащее в области определения входной пере-

менной и на основании этого значения вычисляется результирующее значение с использованием обоих алгоритмов.

Графики зависимости приведены на рисунке 3 и результаты вычислений в таблице 1.

Таблица 1

Число ФП	Классический алгоритм	Предложенный алгоритм
2	0,0015	0,0089
3	0,0967	0,0111
4	0,5045	0,0076
5	1,2140	0,0118
6	4,4846	0,0124
7	17,1674	0,0164
8	48,4631	0,0181

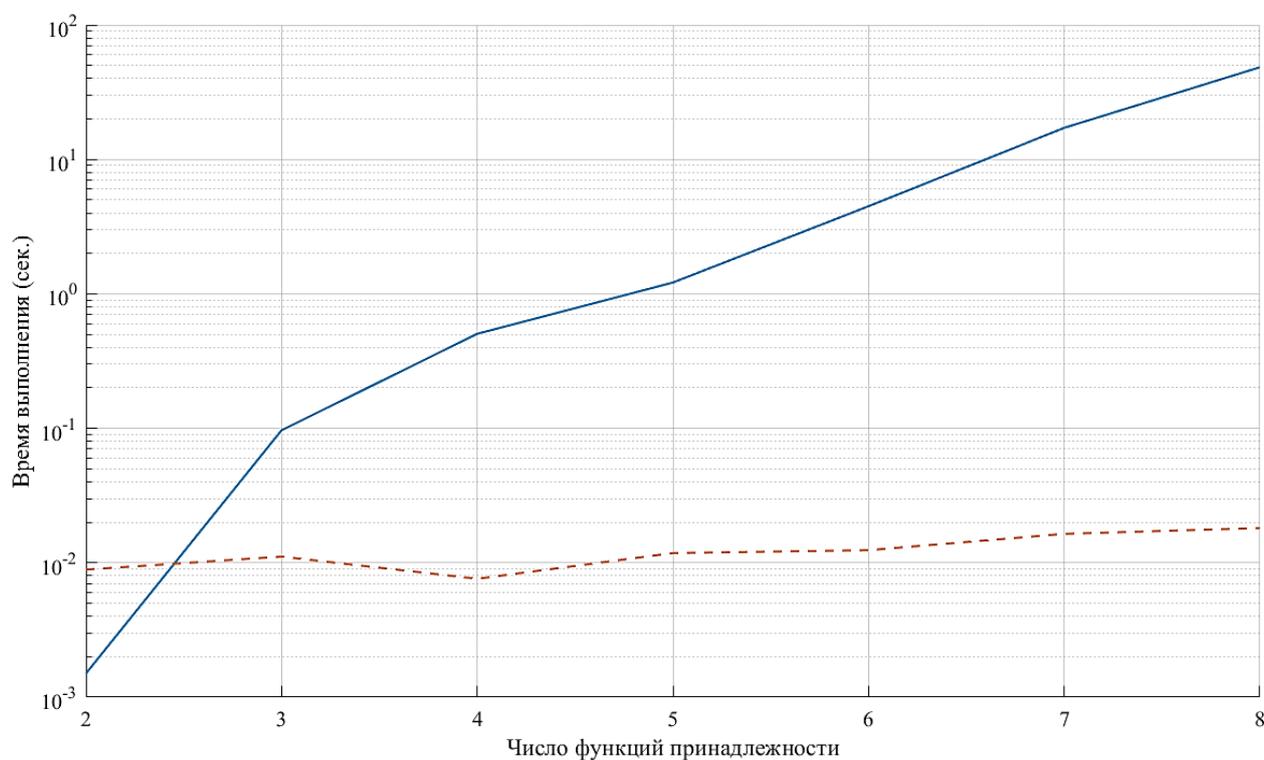


Рис. 3. Графики зависимости времени вычисления от числа функций принадлежности для классического алгоритма (сплошная линия) и предложенного алгоритма (пунктирная линия)

Проведённые расчёты показывают, что время выполнения классического алгоритма сильно зависит от числа продукционных правил. Время выполнения предложенного алгоритма от числа продукционных правил практически не зависит, так как за счёт ограничения (3) для каждой входной переменной всегда отбирается для вычисления не более двух продукционных правил.

* * *

Приведённое исследование показало эффективность предложенного алгоритма. По сравнению с классическим алгоритмом скорость вычислений может быть больше на три порядка. При этом отсутствует необходимость постоянно хранить всю систему нечёткого логического вывода в оперативной памяти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пегат А. Нечёткое моделирование и управление. М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2013. 798 с.
2. Голосовский М.С., Юдин А.Б., Медведев В.Р., Васягин С.Н., Евтушенко Е.В. Алгоритм настройки нечеткого логического вывода в медицинских информационных системах, основанных на знаниях // Материалы Всероссийской межведомственной научно-практической конференции «Прикладные вопросы военной медицины». СПб, 2021. С. 10-14.
3. Голосовский М.С., Юдин А.Б., Медведев В.Р., Васягин С.Н., Евтушенко Е.В. Алгоритм настройки нечеткого логического вывода в медицинских информационных системах, основанных на знаниях // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2021. Т. 11, №4. С. 196-211.
4. Golosovskiy M., Bogomolov A., Balandov M. Algorithm for configuring Sugeno-type fuzzy inference systems based on the nearest neighbor method for use in cyber-physical systems // Studies in Systems, Decision and Control. 2022. Vol. 417. P. 83-97.
5. Голосовский М.С., Богомолов А.В., Баландов М.Е. Оптимизированный алгоритм нечеткого логического вывода для систем типа Сугено // Научно-техническая информация. Серия 2: Информационные процессы и системы. 2022. №9. С. 22-29.
6. Kosko B. Fuzzy systems as universal aproximators // IEEE transactions on computers. 1994. №11, vol. 43. P. 1329-1333.
7. Борисов В.В., Круглов В.В., Федулов А.С. Нечёткие модели и сети. М.: Горячая линия – Телеком, 2007. 284 с.
8. Kosko B. Global stability of generalized additive fuzzy systems // IEEE transactions on systems, man, and cybernetics - part c: applications and reviews. 1998. №3, vol. 28. P. 441-452.
9. Голосовский М.С., Богомолов А.В., Баландов М.Е. Алгоритм настройки систем нечёткого логического вывода типа Сугено на основе метода ближайших соседей // Математические методы в технологиях и технике. 2021. №6. С. 108-112.
10. Голосовский М.С., Богомолов А.В., Теремов Д.С., Евтушенко Е.В. Алгоритм настройки системы нечёткого логического вывода типа Мамдани // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Математика. Механика. Физика. 2018. Т. 10, №3. С. 19-29.
11. Богомолов А.В. Использование лингвистических переменных и методов обработки экспертной информации для автоматизированного распознавания ранних стадий нарушения функционального состояния человека // Информационные технологии. 2000. №8. С. 50.
12. Голосовский М.С., Богомолов А.В., Евтушенко Е.В. Алгоритм настройки систем нечёткого логического вывода типа Сугено // Научно-техническая информация. Серия 2: Информационные процессы и системы. 2021. №5. С. 1-11.

E-mail: golosovskiy@yandex.ru

УДК 612.424:613.693:615.471

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

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА РИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Предложена технологическая платформа для диагностики состояния функций и заболеваний человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. Разработан экспериментальный образец прибора «Регистратор спектра микровибраций головного мозга» для функционально-топической диагностики заболеваний внутренних органов человека. Предложенная технологическая платформа позволит исследовать основные принципы диагностики и управления физиологическими функциями организма человека.

Ключевые слова: пьезоэлектрический датчик вибраций, акустоэнцефалограмма, акустическое поле головного мозга, невровазкулярный рефлекс, матрица множества функциональных состояний.

G.A. Shabanov, A.A. Rybchenko, Yu.A. Lebedev

Research and Development Center "Arctica", Far Eastern Branch of RAS, Magadan

TECHNOLOGICAL PLATFORM FOR DIAGNOSTICS OF THE STATE OF HUMAN FUNCTIONS AND DISEASES BASED ON THE ANALYSIS OF RHYTHMIC ACTIVITY OF THE BRAIN

A technological platform is proposed for diagnosing the state of human functions and diseases based on the analysis of the rhythmic activity of the brain. An experimental model of the device "Recorder of the spectrum of microvibrations of the brain" for the functional-topical diagnosis of diseases of the internal organs of a person has been developed. The proposed technological platform will allow to explore the basic principles of diagnostics and control of the physiological functions of the human body.

Key words: piezoelectric vibration sensor, acoustic encephalogram, acoustic field of the brain, neurovascular reflex, matrix of many functional states.

Введение. Ритмическую активность головного мозга мы исследуем на основе анализа микровибраций головного мозга человека. Микровибрации головного мозга и тела человека рассматриваются как древнейший, очень надежный, относительно скоростной канал связи и интеграции центральной нервной системы со всеми без исключения клетками и структурами организма. Вибрации в ультранизкочастотном диапазоне частот от 0,1 до 27 Гц распространяются по всему телу практически без затухания.

Убедительно показано, что нервная клетка и нервные сети являются источниками акустического сигнала [1, 2]. Во Фрязинском филиале Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН с помощью пьезопреобразователей продольных акустических колебаний были обнаружены новые акустические сигналы, генерируемые головой человека, которые были названы акустоэнцефалограммой (АЭГ) [3].

В основе технологической платформы лежит технология исследования акустических сигналов мозга с использованием разработанного нами медицинского аппарата: «Регистратор спектра микровибраций головного мозга» [4]. Изготовлен экспериментальный образец. Аппарат посредством датчиков вибрации нейронной, сосудистой систем головы регистрирует суммарную ритмическую активность головного мозга человека отдельно для правого и левого полушария и производит её тонкий спектральный анализ.

Методика и результаты. Аппарат состоит из двух пьезоэлектрических датчиков механических микровибраций, блока усиления и преобразования сигналов. В датчиках микровибраций, для повышения коэффициента передачи колебаний от головы к пьезоэлектрическому элементу, последний помещен в силиконовую оболочку. Колебания внутри силикона распространяются условно изотропно. Это позволяет регистрировать колебания не только в направлении перпендикуляра к плоскости пьезоэлектрика, но и параллельные ей. Такая конструкция позволила эффективно воспринимать механические микровибрации в диапазоне частот от 0,1 до 27 Гц. Для эффективного интегрирования акустического сигнала и нормирования условий регистрации, датчик имеет диаметр 60 мм и прилегает к поверхности головы под собственным весом [4].

Предложена модель механизма генерации микровибраций в центральной нервной системе как результат взаимодействия процессов нейроглиального метаболизма с механическими колебаниями мышечных стенок окружающих микрососудов – нейроваскулярного рефлекса [5]. Участие в нейроваскулярном рефлексе продольной гладкой мускулатуры и прекапиллярных сфинктеров позволяет механическим микровибрациям сосудистой системы головного мозга воспроизводить активность нервных клеток в диапазоне частот от 0,1 до 27 Гц и выше. Эта модель подтверждается наличием в нейроваскулярном сигнале аппаратов f-MRT частотных компонент вплоть до гамма ритмов ЭЭГ [6]. Это свойство широко используется в f-MRT диагностике функциональных состояний различных областей и отделов головного мозга.

Детальное изучение акустических волн головы с помощью пьезоэлектрических датчиков сделало возможным исследовать полосу вибраций от 0,1 до 27 Гц, провести корреляцию с классическими отведениями электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Функциональные пробы с открытыми и закрытыми глазами, навязывание вызванных осцилляций с помощью фотостимуляции, раздражения участков кожи показывают, что АЭГ, как и ЭЭГ несет в себе информацию преимущественно о нейрорефлекторной деятельности центральной и вегетативной нервной системы [7]. Мы предполагаем, что если ЭЭГ формируется как суммарное электрическое поле радиально ориентированных корковых элементов (нейронов и глиальных клеток), то АЭГ более интегрально охватывает деятельность как радиально, так и тангенциально ориентированных структур головного мозга, включая нейронные сети и ритмическую активность гладкой мускулатуры внутримозговых сосудов. Получаемая при синхронных записях ЭЭГ и АЭГ информация о деятельности головного мозга взаимно дополняет друг друга.

Цифровая фильтрация и спектральный анализ при быстром Фурье преобразовании имели свои особенности. Частота квантования сигнала – 256 Гц. Весь диапазон изучаемого сигнала от 0,1 до 27 Гц был разбит на 12600 полос, центральные частоты которых составляли геометрическую прогрессию с шагом $q=2^{1/24}$ с опорной частотой 27,005 Гц. Спектральные гармоники, попавшие в одну из 12600 полос, интегрировались по амплитуде. Исходя из характеристик исследуемой пластичности ретикулярной активирующей системы мозга, как среднее время смены функциональных состояний при мозговой деятельности, было выбрано время суммации сигнала по каждой спектральной ячейке равное 160 сек [8].

На входе мы регистрируем микровибрации головного мозга, на выходе получаем многочастотную матрицу множества функциональных состояний «multiple arousal» из 12600 частотных ячеек по каждому полушарию.

По горизонтальной оси матрицы были отложены томы организма (24 висцеральных сегмента), по вертикальной - модальность висцеральных рецепторов (525 мод). Каждая ячейка матрицы имела свою центральную частоту f_i и характеризовалась амплитудой спектральной оценки A_i .

Используя тонкий спектральный анализ ритмической активности ретикулярной активирующей системы головного мозга, систему частотных координат, были разработаны основные подходы для функционально-топической диагностики состояния функций и заболеваний внутренних органов человека. Был разработан ряд интегральных показателей состояния организма человека – вегетативный индекс, индекс напряжения, индекс индивидуального здоровья [8], склонность к раз-

виту бронхолегочных заболеваний [9]. Были получены диагностические правила - особенности ритмической активности головного мозга при заболеваниях пародонта [10], ряда глазных заболеваний [11], диагностики ранних форм развития онкологических заболеваний [12].

Заключение. Установлено, что с поверхности головы с помощью пьезоэлектрических вибродатчиков возможна регистрация акустических сигналов, по своей форме и частотным характеристикам напоминающие стандартный электроэнцефалографический сигнал. Источником таких сигналов могут быть вибрации гладкой мускулатуры внутримозговых сосудов, обеспечивающих метаболизм нейронов, магистральные артерии и вены головы.

Тончайший спектральный анализ суммарной биоакустической активности головного мозга с разрешением 12600 центральных частот и с временем интегрирования 160 сек, позволил смоделировать и исследовать ретикулярную активирующую неспецифическую систему мозга как частотно структурированную матрицу множества функциональных состояний периферических эффекторов "multiple arousal".

Предложенная технологическая платформа позволяет решать широкий круг задач от системного анализа на уровне целостного организма до клеточного уровня. Появляется возможность исследовать основные принципы диагностики и управления физиологическими функциями организма, построить спектральную систему координат «схема тела», висцеральную матрицу «волновой висцером».

Будут изучены спектральные механизмы взаимодействия центральной нервной системы и молекулярно-генетического уровня. Активирующая система мозга будет представлена как совокупность частотно структурированных и функционально подобных матриц множества осцилляторов, контролирующих периферические эффекторы на разных уровнях организации.

Разработанная технологическая платформа позволяет быстро разрабатывать принципиально новые информационные технологии прогнозирования, функционально топической диагностики, оценки эффективности и управления лечебно-диагностическим процессом [13-16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Как работает мозг. Медицинский портал. 13.10.2016. - URL: <http://w.w.w.medportal.ru/mednovosti/news/2016/10/13/788brain/>.
2. Зинкин В.Н. Перспективы использования низкочастотных акустических колебаний в медицине // Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2020. С.18-22. DOI: 10.12737/conferencearticle_5fe01d9b3eeeb1.63326249
3. Миргородский В.И., Герасимов В.В., Пешин С.В. Обнаружение новых акустических сигналов // Акустический журнал. 2014. Т. 60, №4. С. 437-442.
4. Регистратор спектра микровибраций головного мозга: патент на полезную модель РФ №202454 / Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, Ю.А. Лебедев, И.А. Зубков // Официальный бюл. «Изобретения. Полезные модели». 2021 №5.
5. Precapillary sphincters maintain perfusion in the cerebral cortex / S.Grubb, C.Cai, B.O. Hald et al. // Nature Communications. 2020. Vol. 11. P. 395 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14330-z>
6. Исследование частотной специфичности осцилляторов гамма-ритма методами дипольного анализа и анатомической магнито-резонансной томографии / Н.Н. Данилова, Н.Б. Быкова, Ю.А. Пирогов, Е.Н. Соколов // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2005. №4-5. С. 89-97.
7. Изучение взаимосвязи микровибраций головы человека с ритмической активностью центральной нервной системы, вызванной фотостимуляцией / Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, Ю.А. Лебедев, Е.А. Припатинская // Современные проблемы науки и образования. 2020. №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30145>. DOI 10.17513/spno.30145.
8. Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Рыбченко А.А. Функционально-топическая диагностика орга-

- низма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. Владивосток: Дальнаука, 2011. 206 с.
9. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А. Разработка экспресс диагностики холодовой выносливости и склонности к бронхолегочным заболеваниям на основе регистрации микровибраций головного мозга // Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2020. С. 135-138. DOI: 10.12737/conferencearticle_5fe01d9cb71499.17311740
 10. Diagnostics of periodontitis on the basis of spectral analysis of the rhythmic activity of brain / M.A. Polezhaeva, M.Z. Mirgazizov, N.G. Shabanova, G.A. Shabanov // J.Evolution Med. Dent. Sci. 2019. №8(33). P. 2607-2613. DOI: 10.14260/jemds/2019/570
 11. Особенности ритмической активности головного мозга при заболевании глаз / Я.Ф. Пестрякова, А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов, Т.С. Запорожец // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. №2. С. 70-73.
 12. Способ экспресс диагностики онкологического заболевания: пат. №2661098 РФ. / А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов, А.Л. Максимов и др. // Официальный бюл. «Изобретения. Полезные модели». 2020. № 21.
 13. Новый класс лечебно-диагностических комплексов на основе спектрального анализа биоакустической активности головного мозга человека / Е.В. Пегова, Г.А. Меркулова, Ю.А. Лебедев и др. // Вестник СВНЦ. 2020. №2. С. 114–122. DOI: 10.34078/1814-0998-2020-2-114-122.
 13. Шабанов Г.А., Лебедев Ю.А., Рыбченко А.А. Аппарат-корректор функциональный для нормализации психоэмоционального состояния и коррекции выраженных дисфункций организма человека «АНКФ-01» // Информатика и системы управления. 2008. №2. С. 108-110.
 14. Лебедев Ю.А., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А. Мобильный комплекс для оценки состояния здоровья и коррекции выраженных дисфункций организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга // Информатика и системы управления. 2009. №4. С. 175-177.
 15. Лебедев Ю.А., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А. Модель системы для коррекции дисфункций организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга // Информатика и системы управления. 2011. №1. С. 90-93.

E-mail: neurokib@mail.ru

© 2022 г. **Н.С. Потемкина**, канд. биол. наук; **В.Н. Крутько**, д-р техн. наук
Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

**ЦИФРОВОЙ СЕРВИС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ И РОСТА
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АКТИВНОЙ ЖИЗНИ «ПИРАМИДА ПИТАНИЯ –
ОЦЕНКА И ПЛАНИРОВАНИЕ»**

Разработана концептуальная модель, метод и алгоритмы контроля индивидуального питания на основе Средиземноморской Пирамиды питания, что позволяет охарактеризовать индивидуальное питание в терминах полноценности, разнообразия и сбалансированности. Концепция, метод, алгоритмы, информация о питании, а также пользовательские данные структурированы в виде базы знаний.

Ключевые слова. здоровье, долголетие, трудоспособность, Пирамида питания, Средиземноморская диета, оценка и планирование индивидуального питания, база знаний.

© 2022 N.S. Potemkina, PhD, V.N. Krut'ko, PhD

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

DIGITAL SERVICE FOR IMPROVING HEALTH AND GROWTH OF ACTIVE LIFE "NUTRITION PYRAMID –ASSESSMENT AND PLANNING"

A conceptual model, method and algorithms for monitoring individual nutrition based on the Mediterranean Nutrition Pyramid have been developed, which makes it possible to characterize individual nutrition in terms of usefulness, diversity and balance. The concept, method, algorithms, nutritional information as well as user data are structured as a knowledge base.

Key words. health, longevity, work capacity, Nutrition Pyramid, Mediterranean diet, assessment and planning of individual nutrition, knowledge base.

Новизна и актуальность проблемы. Несмотря на тесную и научно обоснованную взаимосвязь питания со здоровьем, долголетием, трудоспособностью и продолжительностью активной жизни, на практике выбор здоровых продуктов питания наталкивается на большие трудности. Среди них - недостаток знаний о здоровом питании, привычки, фактическая невозможность адекватно оценить свое питание на соответствие научным рекомендациям и государственным нормативам. Среди исследователей питания и практикующих диетологов оценка и планирование индивидуального питания производится подсчетом количества калорий и основных нутриентов, представленных в государственных нормативных документах с использованием пищевого дневника, выраженного в весовых показателях [1]. Этот же подход используется практически во всех цифровых сервисах, но для оценки питания учитывается гораздо меньшее количество нутриентов. Как показывает ряд обзоров [2-4], кроме калорийности обычно оцениваются только белки, жиры и углеводы.

Полноценность рациона, сбалансированность нутриентного состава и разнообразие продуктов питания являются классическими признаками здорового и профилактического питания [5]. Это утверждение подтверждено рядом исследований, показывающих, какие группы продуктов снижают риск многих заболеваний и риск смерти, а какие наоборот повышают [6]. Характерно, что если эти группы продуктов расположить в виде пирамиды, где внизу будут самые полезные, а наверху самые вредные, то мы практически получим Средиземноморскую пирамиду питания [7]. В то же время, из анализа многочисленных цифровых сервисов для оценки питания видно, что вопросы о полноценности, сбалансированности и разнообразии питания в них даже не ставятся [2-4]. Но именно такой подход является основным при использовании Пирамиды питания, которая выбрана нами в качестве основы разработанного алгоритмического метода оценки и планирования питания [7]. Как показывает анализ литературных источников, такой подход является новым и не используется практически ни в одном цифровом сервисе для контроля индивидуального питания.

Целью исследования является разработка концептуальной модели, метода и алгоритмов контроля индивидуального питания, характеризующих питание в терминах полноценности, разнообразия и сбалансированности.

Результаты и обсуждение

В качестве концептуальной модели для представления научных знаний в области диетологии и контроля индивидуального питания нами выбрана Пирамида здорового питания. Данная модель обладает необходимой полнотой и гибкостью для того, чтобы отображать текущие знания о здоровом питании в целом и их изменчивость, связанную с развитием и вариативностью науки о питании, а также позволяет учитывать индивидуальные характеристики клиента, его образ жизни и национальные традиции. Основная идея использования Пирамиды питания чрезвычайно проста и состоит в том, чтобы потреблять преимущественно натуральные не обработанные продукты, достаточное количество цельного зерна, овощей, зелени и фруктов при умеренном потреблении жиров, мяса, сладких напитков, сахара и соли.

Пирамида здорового питания используется нами, как эффективный системообразующий элемент, позволяющий связать воедино такие понятия как здоровое питание, энергетические затра-

ты, количество порций заданного вида пищи, трудоспособность и группа труда, физическая, психологическая и интеллектуальная нагрузка, риск возникновения и профилактика ХНИЗ, здоровье и окружающая среда, качество жизни.

В отличие от метода подсчета калорий и количества нутриентов в рационе, оценка питания на основе Пирамиды здорового питания:

- легко адаптируется к различным культурным традициям;
- достаточна для суждения о пользе и вреде текущего питания;
- отражает полноценность, сбалансированность и разнообразие питания;
- позволяет количественно оценить объем пищи, необходимый для реализации целей конкретного пользователя, с помощью количества порций каждого вида продуктов;
- значительно менее требовательна к точности исходных данных.

Опираясь на структуру Пирамиды питания, нами предложен метод, разработаны алгоритмы и прототип on-line системы для оценки и планирования индивидуального питания, направленный на улучшение здоровья и трудоспособности, на увеличение продолжительности активной жизни и формирование экологичной культуры питания.

Разработанные алгоритмы обеспечивают возможность сбора, хранения и обработки индивидуальных данных и информации о взаимосвязях питания, здоровья, трудоспособности и продолжительности активной жизни.

Среди них интерактивный алгоритм, основанный на симбиозе семантической и фреймовой модели представления знаний, который позволяет получать оценку повседневного питания на основе сравнения с Пирамидой питания и вырабатывать индивидуальные рекомендации по коррекции питания, включая индивидуализированный образовательный контент [8], с учетом пищевого статуса клиента и Средиземноморской модели питания, адаптированной к конкретным географическим условиям.

Фрагмент базы знаний, отвечающий за выработку рекомендаций по питанию и физической нагрузке, который иллюстрирует процесс автоматического формирования и предоставления пользователю индивидуальных рекомендаций, показан на рисунке 1.

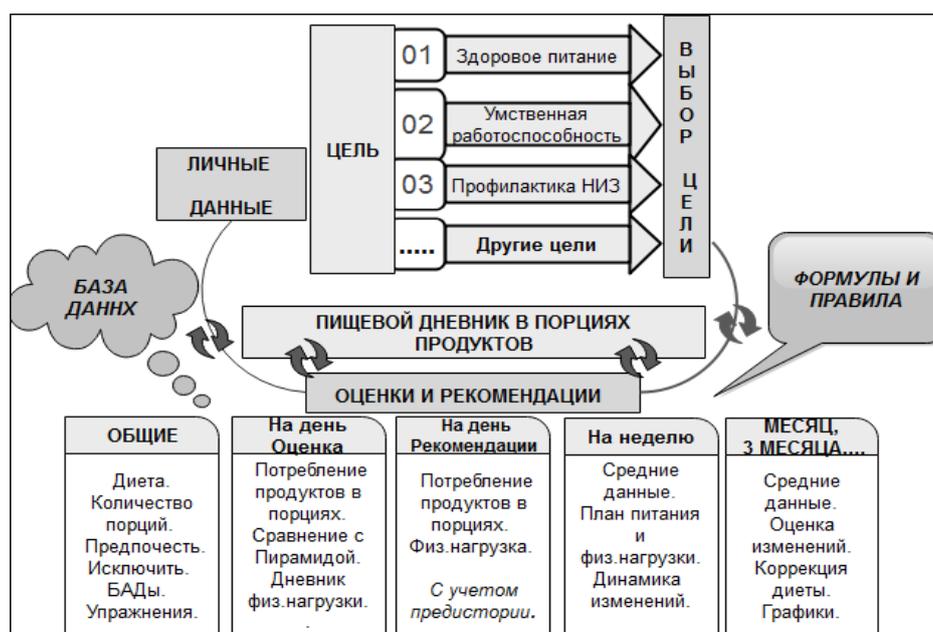


Рис. 1 Структура фрагмента базы знаний, отвечающего за выработку рекомендаций

Разработанная методология и основанные на ней алгоритмы предусматривают реализацию следующих функций. На основе анализа данных введенных пользователем, ему предоставляется

мотивирующая информация для выбора цели, системы и режима здорового питания. Например, пользователю предоставляется возможность, без ущерба для полноценности, сбалансированности и разнообразия, выбрать систему питания. Это могут быть вегетарианство, пскатерианство или другая система. Также возможно выбрать режим питания, такой как временный пост, интервальное питание и другие варианты.

Используя индивидуальные показатели, рекомендуется режим питания и употребление продуктов и БАДов для решения конкретных задач - увеличения силы, выносливости и роста мышечной массы, для снижения уровня стресса, для улучшения умственной трудоспособности. Автоматически определяется индивидуальное количество порций каждой группы продуктов (зерновые, овощи, фрукты ...). Рекомендации по планированию питания учитывают предысторию выбора продуктов за определенный период времени. Оценивается разнообразие выбора продуктов и блюд и рекомендуется, по возможности, использовать разные продукты внутри группы продуктов.

Рекомендации вырабатываются автоматически, на основе знаний, оценки питания и поставленной цели контроля питания.

Заключение. Разработка компьютеризированной методологии контроля индивидуального питания представлена алгоритмами и методами, включенными в состав базы знаний, структурирующей данные, нечисловую информацию, формулы, алгоритмы, и другие знания в области питания в их взаимосвязи с физической, психоэмоциональной и экологической нагрузкой, со здоровьем, трудоспособностью и продолжительностью активной жизни. Это позволяет выполнять сбор и обработку информации, автоматизированную выработку рекомендаций, а также предоставление результатов пользователю в виде индивидуальных рекомендаций, данных мониторинга, статистических данных и образовательного контента с помощью текстовой и графической информации без привлечения специалиста-диетолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Швабская О.Б. Методы изучения питания: варианты использования, возможности и ограничения // Профилактическая медицина. 2021. Т. 8, №24. С. 109-116.
2. Accuracy of Applications to Monitor Food Intake: Evaluation by Comparison with 3-d Food Diary / M.Tosi, D.Radice, G.Carioni et all. // Nutrition. 2021. N 84. P. 111018. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111018>. (accessed 2022 -05 -18).
3. Bzikowska-Jura, A.; Sobieraj, P.; Raciborski, F. Low Comparability of Nutrition-Related Mobile Apps against the Polish Reference Method-A Validity Study // Nutrients. 2021. Vol. 8, N 13. P. 2868. <https://doi.org/10.3390/nu13082868>(accessed 2022 -05 -18).
4. Nutrition-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality. / P.Martinon, I.Saliasi, D.Bourgeois et all. // C.FJMIR Mhealth Uhealth. 2022. Vol.3, N 10. P. e35879. <https://doi.org/10.2196/35879> (accessed 2022 -05 -18).
5. Оптимальное питание - основа здорового образа жизни / В.А.Тутельян, Н.Ф.Герасименко, Д.Б.Никитюк, А.В.Погожева // Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. 2019. Т.3. С. 228-249.
6. Food Groups and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies / L.Schwingshackl, C.Schwedhelm, G. Hoffmann, A.-M. Lampousi // Am. J. Clin. Nutr. 2017. Vol. 6, N105. P.1462-1473. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153148> (accessed 2022 -05 -18).
7. An Italian-Mediterranean Dietary Pattern Developed Based on the EAT-Lancet Reference Diet (EAT-IT): A Nutritional Evaluation / M.Tucci, D.Martini, C.Del Bo' et all. // Foods. 2021. Vol. 10. P. 558. <https://doi.org/10.3390/foods10030558>(accessed 2022 -05 -18).
8. Потемкина Н.С. Системные взаимосвязи между образованием человека в области питания, здоровьем человека, здоровьем населения и здоровьем окружающей среды // Информатика и системы управления. 2009. Т. 22, N4. С. 128-130.

Email: nspotvomkina@mail.ru.

E-mail: krutkovn@mail.ru.

© 2022 yr. **M.V. Poliakova**, PhD in Biology
Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow

COMPUTER-AIDED DESIGN/COMPUTER-AIDED MANUFACTURING OF FUNCTIONAL THREE-DIMENSIONAL TISSUE AND ORGAN CONSTRUCTS

Bioprinting is a rapidly emerging technology and it includes the creation of constructs with a hierarchical architecture. Using biomaterials and embedded cells, a bioprinter produces the complex and functional three-dimensional (3D) structures of the organs or tissues for regenerative medicine, transplantation and drug discovery. This method has different bioprinting strategies based on the computer-aided design/computer-aided manufacturing (CAD/CAM) system.

Key words: Three-dimensional bioprinting, biomaterials, cells, tissue and organ manufacturing, tissue engineering, process automation.

© 2022 г. **М.В. Полякова**, канд. биол. наук
Сколковский институт науки и технологий, Москва

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННОЕ ПРОЕКТИРОВАНИЕ/ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТРЕХМЕРНОЙ ТКАНИ И ОРГАНИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ

Биопринтинг - это быстро развивающаяся технология, которая включает в себя создание конструкций с иерархической архитектурой. Используя биоматериалы и встроены клетки, биопринтер создает сложные и функциональные трехмерные структуры органов или тканей для регенеративной медицины, трансплантации и открытия лекарств. Этот метод имеет различные стратегии биопринтинга, основанные на системе компьютеризированного проектирования/ компьютеризированного производства.

Ключевые слова: Трехмерный биопринтинг, биоматериалы, клетки, производство тканей и органов, тканевая инженерия, автоматизация процессов.

Introduction. 3D bioprinting is one of the newest technologies that are widely used in tissue engineering and regenerative medicine to create complex tissue structures that mimic native organs and tissues. Despite on focusing on these constructs for transplantation, 3D printed tissues may be perfect for the creation of *in vitro* models for studying the disease pathology and to screen potential therapeutic agents efficiently. In comparison with animal models *in vitro* human models provide more reliable prognostic values of actual human biology and by performing analogous functions and characteristics of human organs/tissues [1].

The purpose of study. This investigation provides the information of the main 3D bioprinting modalities and their applications in the fabrication of tissue and organ models.

Materials and Methods. The literature search was conducted in online database publishing articles on biomedical research published in English, including Medline Complete, PubMed, Web of Science, and Embase. The search terms were ‘3D bioprinting’, ‘computer-aided design’, ‘computer-aided manufacturing’, and ‘bioprinter’.

Results and Discussion

In the present time for the creation of *in vitro* models need different technologies. For the production of 3D tissue constructs were designed different 3D bioprinting systems that use CAD and CAM [1]. The major components of bioprinting are (i) bioink, (ii) biopaper, (iii) bioprinter, and (iiii) the bioprinting process. As a one of the key elements of 3D bioprinting, bioink present themselves a cell-encapsulating material. The biopaper is another important element of 3D bioprinting because it is the substrate on which cells (bioink) are deposited in an organized pattern [2].

The procedure of 3D printing is based on the exact layering of biomaterials. The process follows a general outline in the form of three basic steps: Preparatory phase, Printing phase and Post-processing.

Preparatory phase is the designing of anatomically accurate 3D models via computer graphics software such as CAD/CAM and rendering it into stack of 2D layers of user-demarcated thickness which will be fed into the bioprinter for printing. This step also included the material or bioink selection. The Printing phase involves the actual printing of the tissues by additive manufacturing techniques. Post-processing refers to the maturation of the fabricated construct in a bioreaction and it's structural and functional characterization [3]. The illustration given in Figure 1 gives an overview of the bioprinting process.

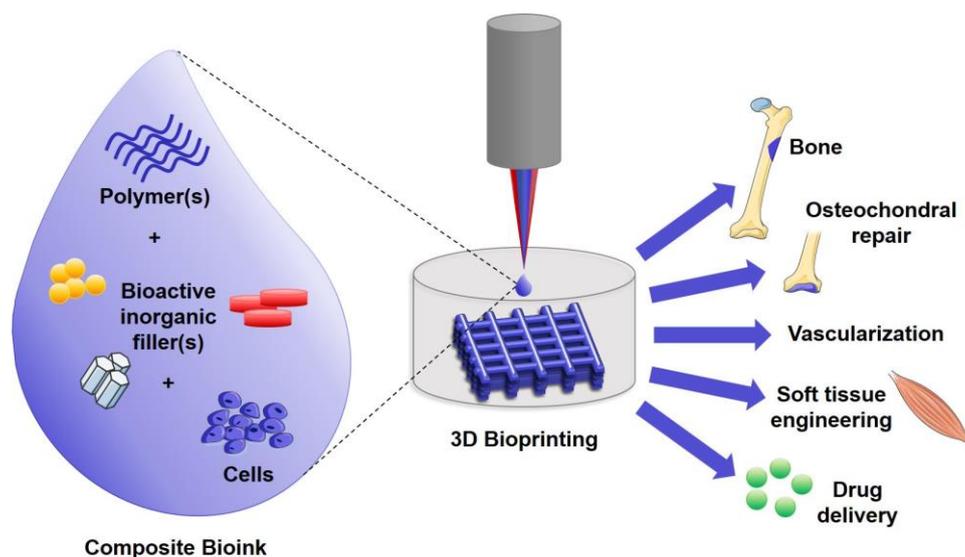


Fig. 1. The illustration for the 3D bioprinting process (illustrated from reference [4]).

Bioprinting technology is divided into three different methods: 1st – extrusion-based, 2nd – inkjet-based, and 3rd – laser-assisted printing methods based on the principle of bioink deposition.

The first category is a bioprinting that uses a combination of automated robotic and fluid allotting system of pneumatic, mechanical force or solenoid micro-extrusion to continuously extrude bioink on the biopaper [2]. The second category is a bioprinting, in which small droplets of cells are ejected to fabricate tissues [5]. This method involves electro-hydrodynamic jetting, acoustic droplet ejection, thermal, piezoelectric, or electrostatic energy for printing [6]. The third category is a bioprinting, which involves cell-transfer and a photopolymerization process using digital light to crosslink the bioink [2]. The principle of operation for the bioprinting modalities are schematically illustrated in Figure 2.

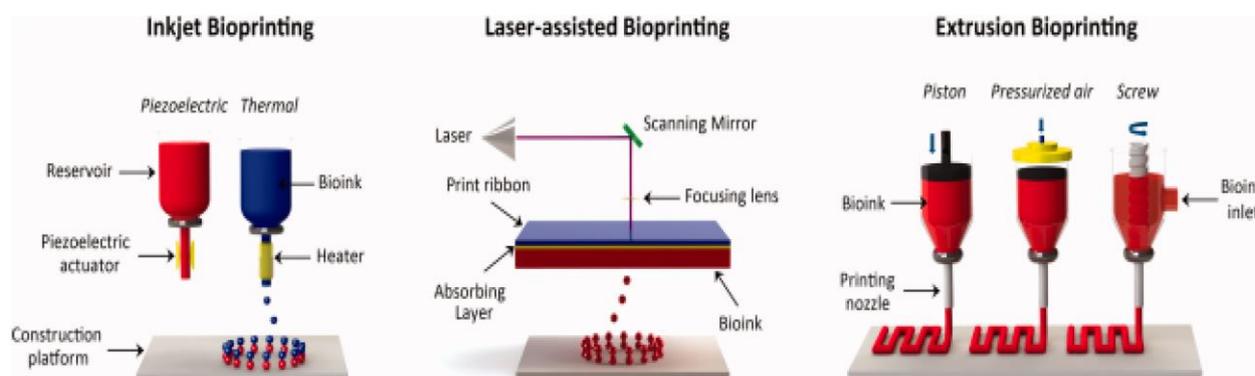


Fig. 2. The schematic representation of the main 3D bioprinting technologies (illustrated from reference [7]).

Conclusion. Three-dimensional models for *in vitro* have achieved significant progress with the rapid evolution of bioprinting technologies. This computer-assisted technology is a powerful tool that has gained attention worldwide and 3D bioprinting methods are driven by unlimited possibilities of innovative use in regenerative medicine, tissue engineering and pharmaceutical industry for screening and drug toxicity testing [8].

REFERENCES

1. Choi, Y.-J.; Park, J.H.; Jang, J.; Kim, Y.K. 3D bioprinting technologies and bioinks for therapeutic and tissue engineering applications. // *J. 3D Print. Med.* 2018. Vol 2, № 4. P. 187–203.
2. Nishat T, De la Vega L, Anil Kumar S, Abelseth L, Alonzo M, Amereh M, Joddar B, Willerth SM. 3D Bioprinting Stem Cell Derived Tissues // *Cell Mol Bioeng.* 2018. Vol. 11, № 4. P. 219–240.
3. Papaioannou, T.G., Manolessou, D., Dimakakos, E., Tsoucalas, G., Vavuranakis, M., and Tousoulis, D. 3D bioprinting methods and techniques: applications on artificial blood vessel fabrication // *Acta Cardiol. Sin.* 2019. Vol. 35, № 3. P. 284–289.
4. Heid S, Boccaccini AR. Advancing bioinks for 3D bioprinting using reactive fillers: A review // *Acta Biomater.* 2020. Vol. 1, № 113. P. 1–22.
5. Gudapati H, Dey M, Ozbolat I. A comprehensive review on droplet-based bioprinting: Past, present and future // *Biomaterials.* 2016. Vol. 102. P. 20–42.
6. Ozbolat IT, editor. 3D Bioprinting: fundamentals, principles and applications. London: Academic Press, 2016.
7. De Mori A, Peña Fernández M, Blunn G, Tozzi G, Roldo M. 3D Printing and Electrospinning of Composite Hydrogels for Cartilage and Bone Tissue Engineering // *Polymers.* 2018. Vol. 10, № 3. P. 285.
8. Peng W, Unutmaz D, Ozbolat IT. Bioprinting towards Physiologically Relevant Tissue Models for Pharmaceuticals // *Trends Biotechnol.* 2016. Vol. 34, № 9. P. 722–732.

E-mail: marusiapoliakova@gmail.com

© 2022 г. Д.Б. Окунь, канд. мед. наук, Р.И. Ковалев

ФГБНУ Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

БАЗА ЗНАНИЙ МЕТОДОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА, КАК ЭЛЕМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ¹

В работе описан вариант формального представления знаний восстановительного лечения (на примере остеохондроза позвоночника сочетанного с заболеваниями нижних отделов желудочно-кишечного тракта). Представленный информационный ресурс предназначен для интеллектуальных сервисов позволяющих формировать рекомендации для персонифицированной немедикаментозной реабилитации. База знаний размещена на платформе IASaaS. При формировании знаний используется общепринятая медицинская терминология.

Ключевые слова: онтология, реабилитация, лечение, физиотерапия, база знаний, дорсопатии, остеохондроз, восстановительная терапия.

¹ Исследование частично финансировалось из Российского фонда фундаментальных исследований №20-07-00670 и Министерства науки и высшего образования России №0202-2021-0004.

Dmitry Okun, Ph.D, Roman Kovalev

Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of RAS

**KNOWLEDGE BASE OF METHODS OF RESTORATIVE TREATMENT
OF OSTEOCHONDROSIS OF THE SPINE AS AN ELEMENT
OF THE INTELLECTUAL SYSTEM**

The paper describes a variant of the formal presentation of knowledge of restorative treatment (on the example of osteochondrosis of the spine combined with diseases of the lower gastrointestinal tract). The presented information resource is intended for intelligent services that allow you to form recommendations for personalized non-drug rehabilitation. The knowledge base is hosted on the IACPaaS platform. Generally accepted medical terminology is used in the formation of knowledge.

Key words: ontology, rehabilitation, treatment, physiotherapy, knowledge base, dorsopathy, osteochondrosis, rehabilitation therapy.

Остеохондроз, как одна из проблем современной медицины, становится с каждым годом все более распространенной патологией, поражающей людей самого трудоспособного возраста. По данным ВОЗ, каждый пятый человек земного шара после 30 лет страдает от сильных болей в спине, а остеохондроз поражает от 40 до 90% всего населения земного шара. Многочисленные данные статистики свидетельствуют не только о большой частоте заболеваний остеохондрозом, но и об отсутствии тенденции к уменьшению [1]. Лечение больных остеохондрозом, входящего в класс болезней «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)» содержащего блока "Дорсопатии", направлено на купирование боли и воспаления межпозвоночных суставов, уменьшение их отека, восстановление связочного аппарата, разгрузку позвоночника. Несмотря на достаточно широкий арсенал лекарственных средств остается ряд проблем при их назначении. Для увеличения качества лечения используются различные методы физиотерапии. Физические методы лечения направлены на все звенья патогенеза заболевания. Цель реабилитации больных остеохондрозом – восстановление физической работоспособности, что достигается разработкой индивидуальной программы с учетом тяжести патологического процесса, наличие сопутствующей патологии и индивидуальные особенности пациента [2], особенно у больных с сочетанной. Одним из подходов современной физиотерапии является использование технологий комбинированных физиотерапевтических методов лечения [3].

Каждый метод физического воздействия насчитывает более 10 различных методик, а каждая методика имеет множество вариантов и технических настроек, поэтому эффективные методики комплексного лечения с доказанной эффективностью действия являются очень ценным ресурсом для здравоохранения в целом, а решение проблемы масштабирования весьма актуально.

Целью работы является формирование нового информационного ресурса, отражающего современные представления об реабилитационных мероприятиях сочетанной патологии, с представлением разнообразных методов физиотерапии и их рационального сочетания, для его последующей обработки в интеллектуальных системах.

Формальное представление знаний о проведении реабилитационных мероприятий для остеохондроза позвоночника, выполнено в соответствии с технологией представления знаний согласно созданной онтологией знаний о восстановительном лечении, которая представляет систему понятий, связей и ограничений для формального описания реабилитационных мероприятий заболеваний в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Описание знаний реализовано на облачной платформе IACPaaS (Intelligent Applications, Control and Platform as a Service). Онтология знаний и сформированная база знаний имеют семантическое представление, понятное пользователям. Базовые средства платформы включают редактор онтологий, семантическое представление и редактор знаний, управляемый онтологией, обеспечивают возможность формирования и сопровождения знаний экспертами предметной области [4]. Ранее авторами [5-8] уже предпринималась попытка создания соответствующей онтологии, но последующее использование сформированных

знаний требовали дополнительных оптимизаций и доработок. В данном материале мы представляем ресурс, созданный по обновленной онтологии для восстановительного лечения, позволяющий формировать знания в терминах предметной области для всех возможных методов реабилитации присутствующих в арсенале врача. Кроме этого данная онтология позволяет формировать уникальные знания для проведения индивидуальных комплексов при сочетанной патологии.

База знаний была сформирована по материалам [9] где авторы дали оценку эффективности включения немедикаментозного физиотерапевтического комплекса в реабилитацию больных дорсопатией поясничного отдела позвоночника, сочетанной с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Курс реабилитации, включал в себя: терапию СМТ; общие укутывания с использованием раствора соли Рапан; седативные ингаляции с настоем корня пиона, согласно описанной методике. Так же в материалах представлены критерии включения (КВ), критерии невключения (КнВ) и критерии исключения, которые содержали основное противопоказание: индивидуальная непереносимость физиопроцедур. КВ и КнВ в модели знаний формируют «Условие модели терапии», при выполнении которых данная модель становится актуальной. Критерии включения представляются как «Группа блоков критериев» с логическим элементом «И». Первый «Блок критериев» определяет возрастной диапазон: 20-65 лет. Второй «Блок критериев» представляет собой «Группу блоков» которые описывают перечень заболеваний относящихся к остеохондрозу «И» СРК, а так же «блоки критериев» описывающих следующие ситуации: «критерии невключения» и «Критерии исключения» (см рис. 1 [10]).

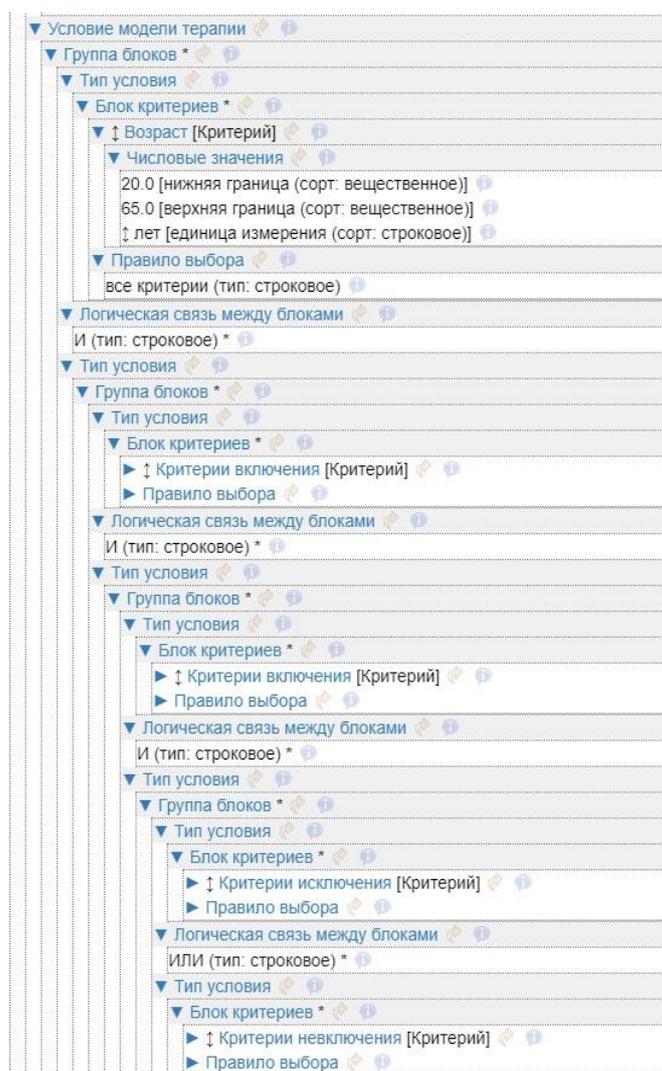


Рис. 1. Условие модели терапии (скриншот).

База формировалась исключительно с использованием общепринятых медицинских терминов и включает такие общеклинические разделы, используемые при описании реабилитационных мероприятий как: «Коды МКБ-10», «Модель терапии», «Схема терапии», «Цель терапии» и подробного описания этапов проведения восстановительной терапии (см. рис. 2 [11]).

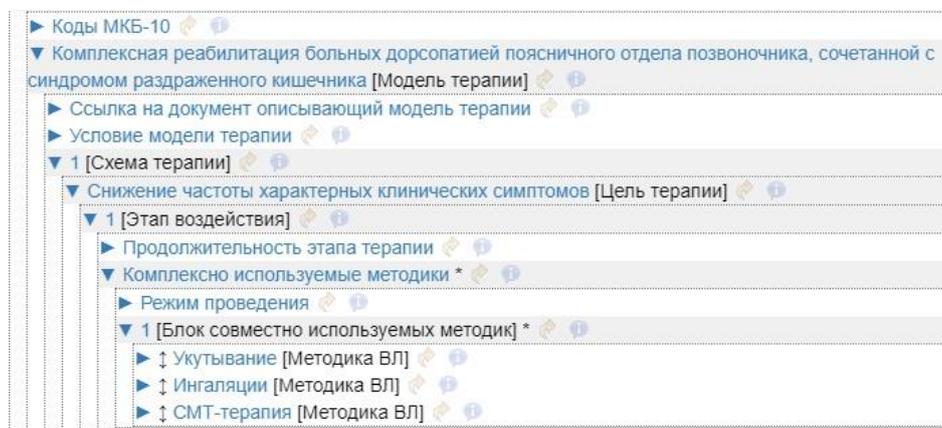


Рис. 2. Схема терапии, скриншот базы знаний

Заключение. В работе представлена база знания включающая описание физиотерапевтического комплекса больным с дорсопатией поясничного отдела позвоночника имеющих сочетанную патологию ЖКТ. Данная база знания предназначена для использования в системах поддержки принятия врачебных решений в качестве входного параметра. Внедрение в практическое здравоохранение интеллектуальных систем содержащих уникальные реабилитационные программы, особенно в условиях коморбидности, открывает возможность масштабирования реабилитационных программ с доказанным эффектом и продвижение персонализированного подхода к немедикаментозной реабилитации различных категорий пациентов как в условиях стационара, так и поликлинической службы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И.П. Шейный остеохондроз: клиника, лечение и профилактика // Здоровоохранение Беларуси. М.: Антидор, 2000. 568 с
2. Киреев И. В. и др. Методы реабилитации больных остеохондрозом позвоночника. 2013.
3. Пономаренко Г.Н. Частная физиотерапия. М.: Медицина, 2008.
4. Gribova V.V., Moskalenko Ph.M., Shalfeeva E.A., Timchenko V.A. Ontological Approach to Viable Decision Support Services Development // Advances in Intelligent Systems Research. 2020. Vol. 483. Pp. 274-277. ISSN 2352-5398. ISBN 978-94-6239-265-6. DOI: 10.2991/aisr.k.201029.052.
5. Грибова В., Окунь Д. Онтологическая модель знаний восстановительного лечения как ресурс медицинских интеллектуальных систем // Информатика и системы управления. 2019. №2(60). С. 108-118. DOI: 10.22250/isu.2019.60.108-118
6. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтологии для формирования баз знаний и реализации лечебных мероприятий в медицинских интеллектуальных системах // Информатика и системы управления. 2018. № 3(57). С. 71-80. DOI: 10.22250/isu.2018.57.71-80
7. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтология база знаний восстановительного лечения // Материалы XII междунар. науч.конф. "Системный анализ в медицине" (САМ 2018) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2018. С. 47-50. DOI: 10.12737/conferencearticle_5bdaacdaece3c2.54899291
8. Комплексная реабилитация больных дорсопатией поясничного отдела позвоночника, сочетанной с синдромом раздраженного кишечника, в терапевтической клинике / Е.В. Севостьянова и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018. Т. 95, №2. С. 10-18.

9. Условия модели терапии (скриншот). URL: <https://clck.ru/sM8eg>. - Postimage. Дата обращения: 22.07.2022.
10. Физиотерапевтический комплекс в реабилитации больных с дорсопатией, фрагмент базы знаний (скриншот). URL: <https://clck.ru/sM8eD>. Postimage. Дата обращения: 22.07.2022.

E-mail: okdm@dvo.ru

© 2022 г. **И.В. Самсонов, И.А. Таратонов**

Московский политехнический университет, Москва

МОДУЛЬНО-НАРАЩИВАЕМАЯ СИСТЕМА РЕГИСТРАЦИИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ ЭКЗОСКЕЛЕТА

Представлены результаты разработки модульно-наращиваемой системы регистрации медико-биологических показателей активности пользователя экзоскелета, обеспечивающей регистрацию медико-биологических показателей при эксплуатации экзоскелетных систем с целью последующего учета этих показателей при разработке и совершенствовании экзоскелетов, распознавании потенциально опасных нарушений состояния пользователя экзоскелета в реальном времени.

Ключевые слова: экзоскелет, испытания экзоскелетов, состояние пользователя экзоскелета, проектирование экзоскелетов, биомедицинская инженерия.

I.V. Samsonov, I.A. Taratonov

Moscow Polytechnic University, Moscow

MODULARLY EXTENDABLE REGISTRATION SYSTEM FOR MEDICAL AND BIOLOGICAL INDICATORS OF ACTIVITY OF EXOSKELETON USER

The results of the development of a modularly extendable system for recording medical and biological indicators of the exoskeleton user's activity are presented, which provides registration of biomedical indicators during the operation of exoskeleton systems with the aim of subsequently taking these indicators into account when developing and improving exoskeletons, recognizing potentially dangerous violations of the state of the exoskeleton user in real time.

Key words: exoskeleton, exoskeleton testing, exoskeleton user state, exoskeleton design, biomedical engineering.

Совершенствование и разработка экзоскелетных систем требует регистрации различных медико-биологических показателей активности функциональных систем организма человека – пользователя экзоскелета [1]. Одним из возможных решений, позволяющим упростить процесс регистрации и обработки получаемых значений, может являться применение единой системы (а не комплекса независимых систем) регистрации и обработки медико-биологической информации. Единая платформа регистрации и обработки таких показателей в режиме реального времени позволит обосновывать решения по совершенствованию и разработке экзоскелетных систем.

Отсутствие единой системы регистрации медико-биологических показателей (температуры поверхности тела, электромиографии, электрической активности кожи) создает ряд неудобств, связанных с: габаритами и весом изделий; необходимостью соблюдения индивидуальных условий эксплуатации для работы каждой системы регистрации, таких как: сетевое питание, возможность

закрепления блока на операторе, устойчивость к незначительным ударам и вибрациям в ходе эксплуатации и др.; наличием индивидуальных программных интерфейсов, что существенно усложняет проведение исследований.

Для реализации задачи объединения регистрируемых значений в единую систему, позволяющую пользователю экзоскелета беспрепятственно выполнять свою деятельность, предлагается использовать единый программно-аппаратный комплекс, интегрированный в экзоскелет.

Для автоматизированного неинвазивного сбора медико-биологических показателей состояния человека реализована интеграция датчиков и централизация сбора регистрируемых ими показателей. В ходе работы была проведена интеграция датчиков: инфракрасного термометра MLX90632 для получения значения температуры поверхности тела, получение значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) методом электрокардиографии с использованием модуля AD8232.

В состав разработанного программно-аппаратного комплекса входят: носимый модуль, который обеспечивает получение и передачу медико-биологических параметров с датчика на вычислитель; вычислитель, который выполняет обработку и регистрацию полученных данных; внешнее приложение для удаленного доступа, позволяющее удаленно получать доступ к массиву зарегистрированных значений.

Носимый модуль, получая значение с датчика, присваивает ему значение реального времени и передает его через радиомодуль на вычислитель. Для регистрации получаемых значений и обеспечения возможности их синхронизировать реализована следующая структура передаваемого пакета данных от носимого до мобильного устройства (табл. 1).

Таблица 1

ID (идентификатор параметра)	TIMECODE (значение в реальном времени)	DATA (значение параметра)
1 байта	2 байта	2 байта

В состав носимого модуля входят отладочная плата на базе микроконтроллера STM32F103C8T6; источник питания: аккумулятор Li-Ion типоразмера 18650, модуль питания на базе TP4056; радиомодуль Bluetooth, на базе чипа CC2541; интегрируемый сенсор.

Вышеперечисленная конфигурация позволяет интегрировать разнотипные датчики и сенсоры в носимый модуль (технические требования приведены в табл. 2).

Таблица 2

Параметр	Значение
Потребляемый ток, мА	< 200
Выходной интерфейс	UART, I2C, SPI, CAN
Напряжение питания, В	3,3 – 5

Мобильным устройством является микрокомпьютер на базе ОС Linux с основным пользовательским приложением. Устройство выполняет регистрацию получаемого сигнала в локальную базу данных, производит фильтрацию поступающих значений, используя модуль обработки значений.

Модуль оперативного анализа данных позволяет получать значения ЧСС после прохождения фильтрации от шума. Обработанные значения выводятся на экран мобильного устройства в режиме реального времени. Порог отсекаемого шума устанавливается пользователем с помощью ползунка в графическом интерфейсе. Для определения ЧСС находится экстремум, образуемый за счет резкого возрастания значения разности потенциалов, что является моментом начала удара сердца. Далее, определяются верхняя и нижняя точки пульсовой волны: один удар формируется при условии попадания их в заданный промежуток времени.

Для более точного определения крайних точек пользователь может указать их примерные значения в графическом интерфейсе.

В качестве сторонних систем регистрации медико-биологических параметров были рассмотрены: холтеровский монитор ЭКГ Валента, термометр инфракрасный бесконтактный TOPMED NC-178 (табл. 3).

Таблица 3

Параметры/Описание	Холтеровский монитор ЭКГ	Инфракрасный бесконтактный термометр
Габаритные размеры	67x62x19 мм	150 x 75 x 40 мм
Вес	70 г	172 г
Мощность	Батарейка ААА	Батарейка 6F22
Графическое отображение зарегистрированных значений	Отображает только малоинформативные данные в быстром доступе. График значений ЧСС, требует загрузки данных через картридер	Отображается только текущий результат измерения
Накопление полученных результатов измерений	Доступно, но ограничено размером цикла записи, требуется загрузка данных через кард-ридер	Нет функциональности

Датчик для измерения температуры интегрирован в носимый модуль. Для проведения измерений модуль размещается на предплечье. Для регистрации ЧСС необходимо закрепить на теле человека три электрода, подключенных к носимому модулю: желтый электрод - правая нога, красный - правая рука, зеленый - левая рука. При нажатии оператором в графическом интерфейсе кнопки “СТАРТ”, программно-аппаратный комплекс начнет регистрацию параметров.

Для регистрации медико-биологических значений, с применением холтеровского монитора ЭКГ, необходимо закрепить электроды на груди испытуемого, подключить кабель электродов к устройству, установить карту памяти и аккумулятор, нажать кнопку “Старт записи” в интерфейсе устройства.

Регистрация температуры человеческого тела осуществляется инфракрасным бесконтактным термометром на расстоянии 40 мм от поверхности кожи. Точка измерения выбирается на расстоянии 10 мм от места установки инфракрасного датчика мобильного устройства. Измерения проводятся с интервалом в 120 с.

Натурные измерения проводились общей протяженностью 4 часа. Оператор пассивного экзоскелета нижних конечностей выполнял малоподвижную работу. В результате эксперимента показано, что максимальная разница полученных результатов составила $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$, общая тенденция изменения значений была сохранена.

При получении результатов измерения ЧСС потребовалось несколько раз повторить фиксацию электродов в связи с возникающим шумом, не позволяющим осуществить подсчет количества ударов по точкам экстремума. Это было вызвано неплотным прилеганием электродов к поверхности кожи из-за его слабого клеевого слоя. Проблема была решена благодаря использованию более качественных электродов от другого производителя. Полученные результаты регистрации показывают, что разница измерений составила 12 уд/мин, при этом общая тенденция изменения значений была сохранена. Эта разница обусловлена выбранным способом анализа для получения значений

ударов в минуту. Используемый пороговый метод чувствителен к возникающим артефактам при активной трудовой деятельности оператора экзоскелета.

Для сравнения полученных результатов была рассчитана относительная погрешность δ :

$$\delta = (\Delta X / X_d) * 100\%,$$

где ΔX – абсолютная погрешность измерения, X_d – действительное значение.

Полученные результаты измерения максимальной относительной погрешности измерения ЧСС составили 14,8%. Полученные результаты измерения максимальной относительной погрешности измерения температуры составили 0,6% относительно значений, регистрируемых с помощью инфракрасного бесконтактного термометра.

Результаты вычислительных экспериментов определения ЧСС, при частоте исходных данных 625 Гц: абсолютное отклонение разницы итогового значения от истинного, при использовании выборки 1 час составило 3 уд/мин, при использовании выборки за 4 часа измерений – 5 уд/мин.

Таким образом, единая система регистрации и обработки медико-биологических параметров с применением различных пакетов прикладных программ [5-11] должна соответствовать следующим требованиям: графическая визуализация процесса регистрации данных; возможность наложения на одну шкалу различных графиков; возможность настройки отображения шкал и графиков визуализации; возможность настройки аппаратной части и подключаемых датчиков; возможность мониторинга получаемых значений в режиме реального времени; единый формат записи, передачи и хранения данных; регистрируемые значения должны иметь общий временной штамп; возможность добавления программного модуля, позволяющего в режиме реального времени проводить корреляционный анализ и генерировать управляющий сигнал, полученный вследствие анализа медико-биологических параметров; обеспечение накопления полученных значений; аппаратные решения системы должны производить обработку получаемых значений на мобильных устройствах, поддерживая модульную архитектуру вычислительных пакетов, согласно основным принципам организации системы проектирования архитектуры [12].

Результаты измерения с применением интегрируемых модулей показали, что тенденция зарегистрированных значений повторяет полученные значения при помощи медицинских приборов, что позволяет отслеживать динамику их изменения в реальном времени.

Уменьшение диапазона допустимых значений на величину полученной относительной погрешности позволит осуществлять мониторинг отклонений.

Таким образом, предложенная структура программно-аппаратного комплекса позволяет автономно регистрировать различные медико-биологические показатели человека без применения ряда разрозненных систем.

Разработанное программное обеспечение позволяет: присвоить значение реального времени, при котором параметр был зарегистрирован; производить преобразование поступающих значений с целью их фильтрации; обеспечить единую базу данных получаемых значений; производить отображение получаемых значений на мобильном устройстве в режиме реального времени; передавать полученные значения с мобильного устройства на удаленную базу данных; добавлять новые программные модули для фильтрации поступающих значений и анализа.

Полученные результаты измерений свидетельствуют о возможности проведения регистрации ЧСС и значений температуры поверхности кожи с применением разработанного программно-аппаратного комплекса.

Полученные результаты позволяют автоматизировано формировать диапазон допустимых значений для системы мониторинга медико-биологических показателей состояния пользователя экзоскелета. Применение разработанной модульно-наращиваемой системы регистрации медико-биологических показателей активности пользователя экзоскелета обеспечивает учет этих показателей при разработке и совершенствовании экзоскелетов, а также позволяет распознавать потенциально опасные нарушения состояния пользователя экзоскелета в реальном времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герегей А.М., Научное обоснование современных методов физиолого-эргономической оценки промышленных экзоскелетов. URL: https://irioh.ru/wp-content/uploads/2020/09/Geregey_disser.pdf (дата обращения: 03.04.2022).
2. MLX90632 FIR sensor Datasheet. URL: <https://media.melexis.com/-/media/files/documents/datasheets/mlx90632-datasheet-melexis.pdf> (дата обращения: 28.04.2022).
3. Зудбинов Ю.И. Азбука ЭКГ и Боли в сердце. 6-е издание. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2022. 248 с.
4. Single-Lead, Heart-Rate Monitor Analog Front End. URL: <https://www.electronicdatasheets.com/download/42508.pdf?format=pdf> (дата обращения: 05.04.2022).
5. Naque M.R., Imtiaz M.H., Kwak S.T., Sazonov E., Chang Y.H. and Shen X. A Lightweight Exoskeleton-Based Portable Gait Data Collection System // Sensors. 2021. Vol. 21(3). P. 781.
6. Лобанов А.А., Провоторов Н.В., Самсонов И.В. Платформенный подход как средство объединения исследовательских систем // Техника и технологии, политика и экономика: проблемы и перспективы. Коломна, 2018. С. 134-142.
7. Shi Y., Guo M., Zhong H., Ji X., Xia D., Luo X., Yang Y. Kinetic Walking Energy Harvester Design for a Wearable Bowden Cable-Actuated Exoskeleton Robot // Micromachines. 2022. №13. P. 571.
8. Taratonov I.A. Development of engineering-ergonomic requirements for design of multi-phase controls for helicopters // 38th Eur. Rotorcraft Forum 2012, ERF 2012, Amsterdam, 2012. P. 671-681.
9. Провоторов Н. В., Таратонов И.А. Алгоритмы управления экзоскелетной системой нижних конечностей человека // Материалы XII международной научной конференции "Системный анализ в медицине" (САМ 2018). Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2018. С. 68-72.
10. Larkin E.V., Bogomolov A.V., Ivutin A.N. Statistical estimations of transaction flows in multi-component information systems // Материалы XX Международной научной конференции «Distributed computer and communication networks: control, computation, communications» (DCCN-2017). М., 2017. С. 596-603.
11. Larkin E.V., Bogomolov A., Gorbachev D.V., Privalov A.N. About approach of the transactions flow to poisson one in robot control systems // Interactive Collaborative Robotics. Proceedings, 2017. P. 113-122.
12. ГОСТ Р 57100-2016. Системная и программная инженерия. Описание архитектуры. М.: Изд-во стандартов, 2016. 36 с.

E-mail: ilya.samsonov@1221.su

© 2022 г. **И.М. Акилова**

ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ «ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА» ДЛЯ ВРАЧА-ИНФЕКЦИОНИСТА

Основной целью проектируемой программы является разработка системы диагностики воспалительного процесса на основе анализа крови, которая позволит снизить время постановки диагноза при работе врача-инфекциониста.

Ключевые слова: воспалительный процесс, анализ крови, диагностика, программа, атрибуты, проектирование, реализация, разработка, база данных.

I.M. Akilova

Amur State University, Blagoveshchensk

**DEVELOPMENT OF SOFTWARE "DIAGNOSTICK
OF THE INFLAMMATORY PROCESS» FOR THE INFECTIONIST**

The main goal of the projected program is to develop a system for diagnosing tics of the inflammatory process based on a blood test, which will reduce the time of diagnosis during the work of an infectious disease specialist.

Key words: inflammatory process, blood test, diagnostics, 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.

Диагностика является одной из наиболее важных задач медицины, а достигаемая точность диагностики определяет соответствующий уровень медицинской науки. В связи с огромной сложностью организма человека, характеризующегося практически бесконечным количеством проявлений болезни, большим влиянием индивидуальных качеств больного на симптоматику и клиническую картину болезни, а также ограниченностью знаний специалистов, медицинская диагностика в настоящее время не наука, а, скорее, искусство немногих высококвалифицированных профессионалов. Создание специализированных компьютерных программ для интерпретации лабораторных исследований может помочь снизить субъективизм и оказать поддержку врачу при постановке диагноза.

Целью работы является уменьшение трудозатрат, а также оказание помощи в установлении диагноза при работе врачей-инфекционистов посредством разработки программы диагностики воспалительных процессов на основе анализа крови.

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

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 используемого в системе прикладного программного обеспечения необходимо также наличие установленной операционной системы

Microsoft Windows. Прикладное программное обеспечение должно обеспечивать выполнение всех функций системы и не допускать "зависания" компьютера.

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

После запуска программы открывается окно входа в программу. Окно авторизации представлено на рисунке 1.

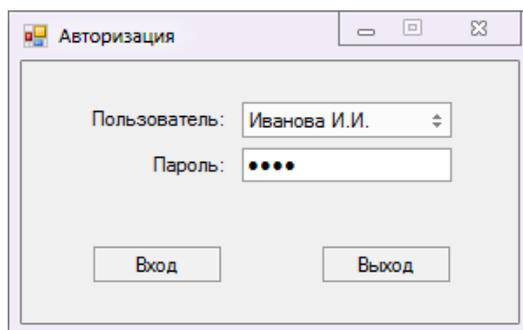


Рис. 1. Окно авторизации пользователя

Если авторизация прошла успешно, то произойдет переход на главную форму, на которой отображается информация об анализах. Главная форма показана на рисунке 2.

При нажатии кнопки «Динамика» откроется окно, на котором представлены графики изменения показателей, которые строятся на основании данных, содержащихся в выбранных записях. Окно представления динамики представлено на рисунке 3. Для построения графиков нужно ввести номера анализов через запятую и нажать кнопку «ОК».

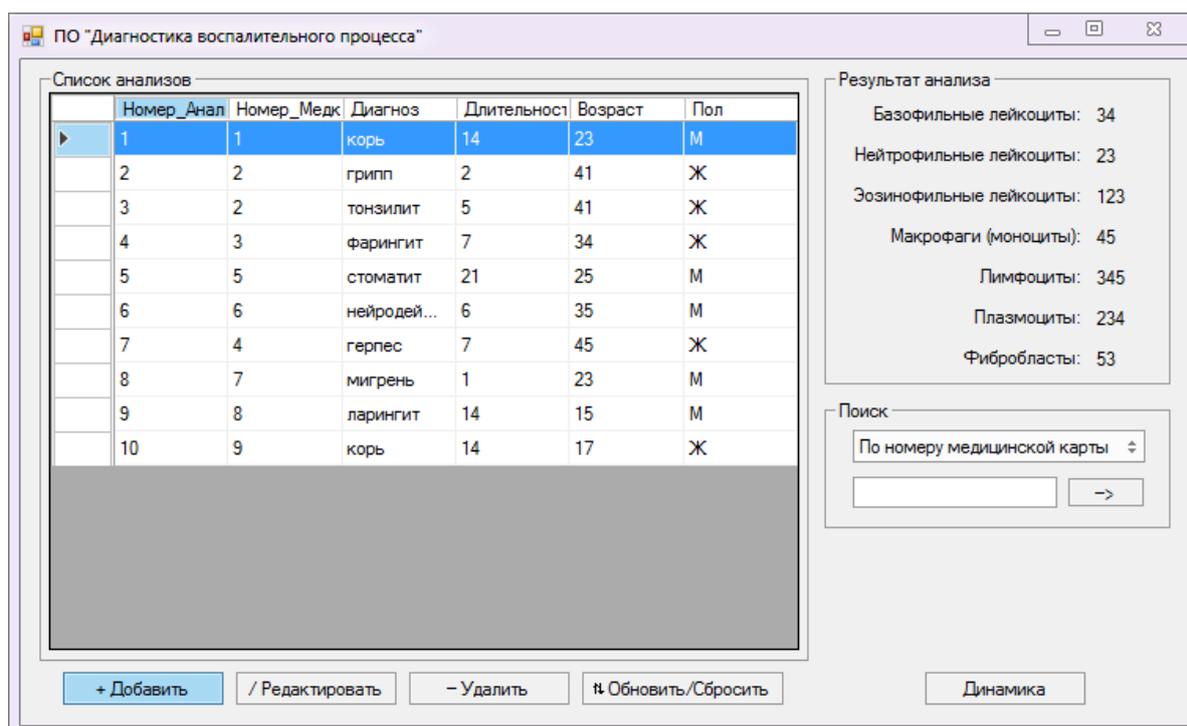


Рис. 2. Главная форма

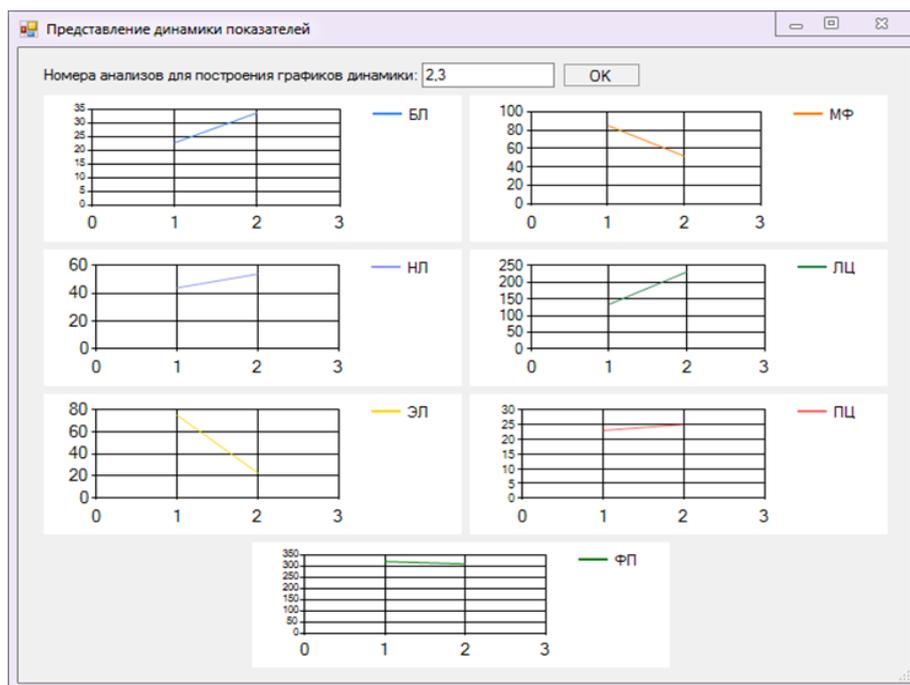


Рис. 3. Окно представления динамики

Заключение. Результатом выполнения работы стало программное обеспечение для диагностики воспалительного процесса на основе анализа крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л.А. Анализ крови, мочи и других биологических жидкостей человека в различные возрастные периоды. СПб: СпецЛит, 2016.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
3. Базы данных / Л.В. Чепак, И.М. Акилова. Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2008.
4. Шарп Д. Microsoft Visual C#. СПб.: Питер, 2016.
5. Объектно-ориентированный анализ и проектирование с примерами приложений / Г. Буч, Р. Максимчук, М.У. Энгл. М.: Вильямс, 2008.
6. Похилько А.Ф. CASE-технология моделирования процессов с использованием средств BPWin и ERWin учебное пособие. Ульяновск: УлГТУ, 2008.

E-mail: akilova@inbox.ru

© 2022 г. М.В. Петряева, канд. мед. наук,

Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

ИНТЕРПРЕТИРУЕМАЯ БАЗА ЗНАНИЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖРЕБЕРНОЙ НЕВРАЛГИИ

Сформирована база знаний заболевания межреберная невралгия в терминах онтологии диагностических знаний и системы медицинских понятий, которая дополняет информационный ресурс для систем поддержки принятия диагностических решений. База знаний включает формальное описание заболевания с возможными причинами, необходимыми условиями, факторами риска, описанием динамики клинических проявлений.

Ключевые слова: база знаний, межреберная невралгия, дифференциальная диагностика, медицинский портал облачной платформы.

Margarita Petryaeva

*Federal State Budget Institution of Science Institute for Automation and Control Processes,
Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences*

**INTERPRETABLE KNOWLEDGE BASE FOR
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTERCOSTAL NEURALGIA**

A knowledge base of the disease intercostal neuralgia has been formed in terms of an ontology of diagnostic knowledge and a system of medical concepts, which complements the information resource for diagnostic decision support systems. The knowledge base includes a formal description of the disease with possible causes, necessary conditions, risk factors, a description of the dynamics of clinical manifestations.

Key words: knowledge base, intercostal neuralgia, differential diagnostics, cloud platform medical portal.

Межреберной невралгии - это неврологическая патология, возникающая в результате повреждения или сдавления межреберных нервов, проявляющаяся в виде острой, жгучей боли в грудной клетке, усиливающейся при вдохе, кашле, движении туловища, с иррадиацией в руку, шею, плечо, поясницу. Она является одним из наиболее тревожных симптомов, так как может быть проявлением тяжелых, жизнеугрожающих состояний, требующих экстренной медицинской помощи [1]. В связи с этим у врача, анализирующего конкретный клинический случай, в котором присутствует такой болевой синдром, возникает необходимость в проведении дифференциально-диагностических исследований для последующего полноценного интеллектуального анализа, который позволит избежать врачебных ошибок. Существует немало заболеваний, симптомы которых легко спутать с проявлениями межреберной невралгии: сердечно-сосудистая патология (нестабильная стенокардия, ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда); заболевания легких (пневмония, туберкулез, опухоли); дегенеративные заболевания позвоночника (остеохондроз, грыжи, протрузии дисков, спондилез); инфекционные болезни (опоясывающий лишай) и др.

На медицинском портале облачной платформе IASaaS разрабатываются системы поддержки принятия решений на основе методов искусственного интеллекта для помощи врачу на всех этапах диагностического процесса (предварительный диагноз, дифференциальный диагноз, уточняющий детализированный диагноз, окончательный диагноз) [2]. В связи с тем, что решения в медицине опираются на логические построения в форме рассуждений, интеллектуальные системы аргументируют предлагаемые решения в процессе диагностики и по ее завершению. Портал Med-IASaaS содержит специализированную программную оболочку для сборки клинических сервисов. На ее основе развернуто несколько интеллектуальных прототипных сервисов диагностики и дифференциальной диагностики для разных медицинских областей (кардиология, гастроэнтерология, вирусные инфекции и др.) [3,4]. Сервис дифференциальной диагностики использует интегрирующую базу знаний (БЗ) – по всем группам заболеваний, с которыми на портале работали эксперты из разных городов и коллективов.

Целью настоящей работы является: формирование базы знаний о заболевании межреберная невралгия для расширения возможностей дифференциальной диагностики заболеваний с болевым синдромом в грудной клетке, с развернутой аргументацией принятых решений на медицинском портале облачной платформы.

Для формирования однозначно интерпретируемых БЗ о заболеваниях и медицинских документов (ЭМК, историй болезни (ИБ), консультаций, осмотров специалистов и др.) Med-IASaaS содержит справочную базу терминологии и наблюдений. Для формирования БЗ «Межреберная невралгия» этот информационный ресурс был расширен и дополнен необходимым и достаточным

набором признаков и данных исследований, требующихся для описания заболеваний нервной системы. БЗ сформирована согласно клиническим рекомендациям и методическим руководствам Министерства Здравоохранения РФ [5]. БЗ имеет семантическое представление, сформирована под управлением онтологии с помощью редактора знаний, это позволяет обеспечить ее формирование и модифицирование непосредственно экспертами знаний. Используются основные онтологические понятия: симптомокомплекс, признак, характеристика, период динамики, вариант значений, модальность и др.

Описание заболевания включает: код заболевания по МКБ-10, причины заболевания, факторы, способствующие развитию болезни (провоцирующие факторы), необходимое условие или событие, которое привело к возникновению этого заболевания, ряд различных симптомокомплексов и детализацию диагноза. Причинами заболевания могут быть события или факты, происходящие в отдельные моменты времени, особенности организма, сопутствующая патология. Симптомокомплекс включает: «Комплекс жалоб и объективного исследования», «Комплекс лабораторных и инструментальных исследований» и «Комплекс данных из анамнеза», которые в свою очередь включают признаки и наблюдения, присутствующие в определенный период заболевания. Каждый признак заболевания описан в зависимости от периода динамики заболевания с возможными вариантами значения характеристик и модальностью. Каждый период динамики характеризуется верхней и нижней границей длительности периода, единицей измерения границ. Для высокоспецифичного симптома (признака) используется модальность «необходимость», для специфичного симптома – «характерность», если симптом малоспецифичный, используется модальность «возможность». Использование понятия модальность связана с ранжированием симптомов заболевания по их специфичности. Например, признак «Боль в грудной клетке» является высокоспецифичным, он включает описание 12 характеристик (характер, локализация, иррадиация, интенсивность, усиление, причина усиления, длительность, периодичность, купирование нитроглицерином и т.д.) со значениями от 3 до 10 в каждой и три периода динамики (1-24 час, 1-3 суток, 3-30 суток). Фрагмент базы знаний представлен на рис. 1.

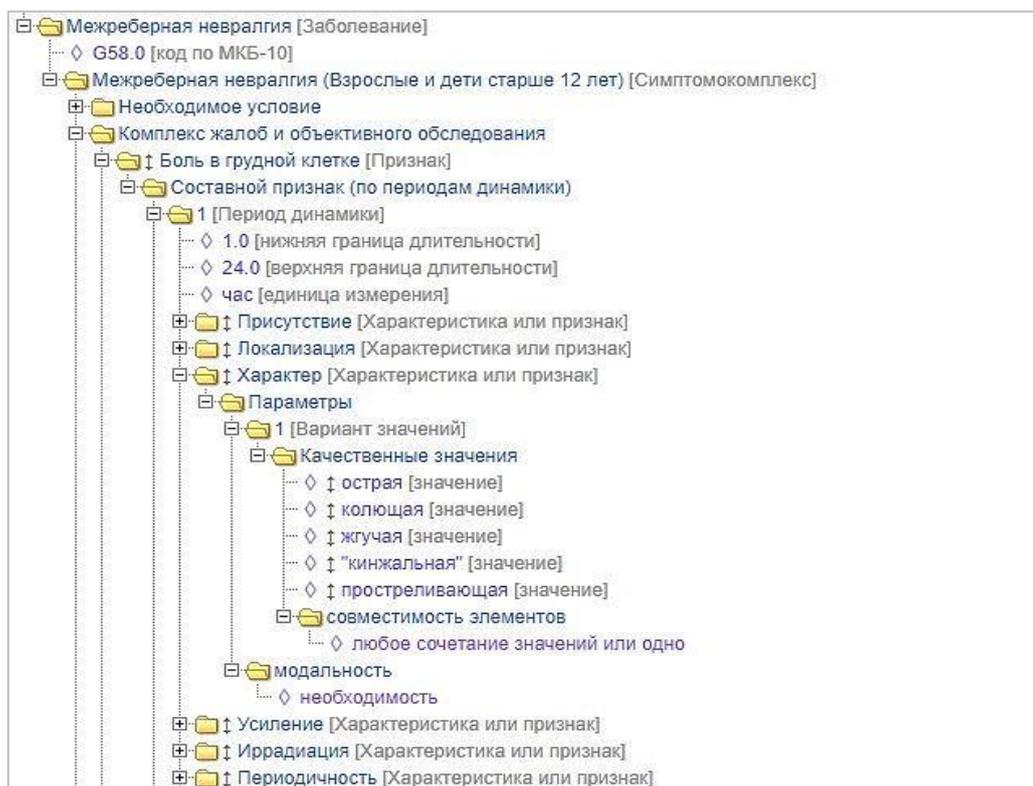


Рис.1. Фрагмент описания признака «Боль в грудной клетке»

Всего БЗ содержит 946 понятий. Она может быть использована как самостоятельный информационный ресурс для системы поддержки принятия решений для диагностики мононевропатий (группа болезней, клинические проявления которых, как правило, связаны с поражением одного двигательного, чувствительного или смешанного нервов), так и для дифференциальной диагностики заболеваний из других нозологических групп с болевым синдромом в грудной клетке.

Для дифференциальной диагностики заболеваний с болевым синдромом в грудной клетке комплексный информационный ресурс «База знаний о диагностике заболеваний» был расширен новым модулем знаний «Межреберная невралгия». Для проверки соответствия знаний проведен тестовый цикл запусков дифференциальной диагностики на доступном датасете (<https://disk.yandex.ru/d/RC1XXjJtIGByoA>). Он составлен из ИБ реальных пациентов, которые обращались за помощью в медицинский центр, специалисты которого работали на платформе в 2021 г. Чтобы получить помощь сервиса IASaaS, нужно внести сведения о пациенте, анамнез, жалобы и данные объективного исследования в ИБ. При запуске процесса первичной диагностики сервис формирует и показывает гипотезы о предварительном диагнозе. Для этой ИБ (с учетом первичных сведений) пользователю было предложено 5 гипотез о предварительном диагнозе, рис. 2

Межреберная невралгия

Гипотезы о предварительном диагнозе:

- Межреберная невралгия
- Остеохондроз позвоночника грудного отдела
- Ишемия миокарда
- Ишемия миокарда [Симптомокомплекс]

Внести недостающие данные:

- Боль в грудной клетке
 - Длительность За период от 0.0 до 60.0 от нач забол (мин),
 - Периодичность За период от 0.0 до 60.0 от нач забол (мин),
 - Причина ослабления За период от 0.0 до 60.0 от нач забол (мин),
 - Учащение приступов болей За период от 0.0 до 60.0 от нач забол
- Частота пульса на лучевой артерии
- Ритм пульса на лучевой артерии
- Систолическое артериальное давление
- Диастолическое артериальное давление

- Острый инфаркт миокарда
- COVID-19, вирус не идентифицирован

Рис.2. Формирование гипотез о диагнозе

Сервис на основе БЗ объясняет результат путем генерации перечня тех (необходимых, характерных и возможных) признаков, которые были указаны в ИБ, и значения которых свидетельствуют в пользу такой гипотезы. Затем можно продолжить второй этап диагностики для формирования окончательного диагноза. После внесения данных лабораторных и инструментальных исследований, запрашиваемых системой, процесс дифференциальной диагностики поможет исключить не подходящие по каким-либо признакам заболевания со сходными симптомами, приводя пользователя к единственно вероятной гипотезе о заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Межреберная невралгия - симптомы и лечение / ГГБУЗ Горбольница №12, г. Барнаул. URL: <https://gb12-barnaul.ru/blog/mezhrebernaja-nevralgija-simptomu-i-lechenie/> (дата обращения 28.07.2022).
2. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Инфраструктура IASaaS для формирования интерпретируемых баз диагностических знаний по заболеваниям произвольной

направленности // Семнадцатая Национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием. КИИ-2019: сборник научных трудов. Т. 2. Ульяновск: УлГТУ, 2019. С. 81-89.

3. 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.
4. Грибова В.В., Кульчин Ю.Н., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Ковалев Р.И., Шалфеева Е.А. Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений по дифференциальной диагностике и лечению Covid-19 // Вестник РАН. 2022. Т. 92. №8. С. 28-39.
5. Клинические рекомендации "Мононевропатии" (утв. Минздравом России), 2022 URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-mononevropatii-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения 28.07.2022).

Петряева М.В.: margaret@iacp.dvo.ru

© 2022 г. П.О. Кашеев, магистрант

ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОВЕДЕНИЯ ВИРТУАЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ

Разработан метод реализации нейронной сети, способной моделировать поведение некоего виртуального объекта, которое зависит как от состояния самого объекта, так и от окружающей среды.

Ключевые слова: искусственный интеллект, модель поведения, нейронная сеть.

P.O. Kashcheev

Amur State University, Blagoveshchensk

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES IN MODELING THE BEHAVIOR OF VIRTUAL OBJECTS

A method has been developed for implementing a neural network capable of modeling the behavior of a certain virtual object, which depends both on the state of the object itself and on the environment.

Key words: artificial intelligence, behavior model, neural network.

На данный момент технологии искусственного интеллекта и нейросетей используются во многих направлениях. Одним из актуальных направлений является использование нейросетей в моделировании поведения различных объектов. Это очень перспективное направление, поскольку благодаря таким моделям можно более реалистично отразить процессы взаимодействия объектов с внешней средой. Такие модели могут найти применение в сфере медицины. Например, вполне возможно, основываясь на текущем состоянии здоровья человека и его биологических особенностях (например, его иммунитете, генетической предрасположенности к болезням, образе жизни и привычкам, наличию аллергических реакций и т.д.) и характерным свойствам самого возбудителя заболевания (вируса или бактерий), смоделировать процесс протекания некоторых болезней. Данная модель может использоваться как в специальных учебных тренажерах, так и просто как наглядная модель, по которой можно спрогнозировать дальнейшее протекание болезни и выбрать оптимальный курс лечения.

Цель работы – создание модели поведения виртуального объекта при помощи технологии искусственного интеллекта на базе виртуальной игры.

Задачи работы:

- изучение предметной области;
- формулирование задач и требований к создаваемому продукту;
- проектирование программного продукта;
- создание условий для реализации программного продукта.

Материалы и методы

Суть разрабатываемого проекта заключается в создании модели поведения виртуального объекта, которая могла бы имитировать поведение живого объекта в некоей ситуации. Для решения данной задачи была выбрана технология нейросети. Нейронная сеть – это искусственная, многослойная высокопараллельная логическая структура, составленная из формальных нейронов [1]. Данная технология была выбрана, поскольку её основной целью, как и целью сферы искусственного интеллекта, является моделирование поведения и процессов принятия решений, схожих с теми, что происходят в человеческой нервной системе. Хотя такие объекты как вирусы и бактерии не обладают комплексной нервной системой, как у более развитых живых организмов, тем не менее, с помощью нейронных сетей можно задать общую модель поведения самой болезни. Например, заражение определённой части дыхательной системы и дальнейшее распространение воспалительного процесса в зависимости от текущего состояния человека.

Нейронная сеть состоит из множества взаимосвязанных нейронов, которые имеют входные и выходной канал. Каждый нейрон можно представить математически как взвешенный сумматор, единственный выход которого определяется через его входы и матрицу весов следующим образом:

$$u = \sum_{i=1}^n x_i \omega_i + x_0 \omega_0 \quad (1)$$

$y=f(u)$, где

x_i и w_i – сигналы на входах нейрона и веса входов соответственно. Функция u называется индуцированным локальным полем, а $f(u)$ – передаточной функцией. Возможные значения сигналов на входах нейрона считают заданными в интервале $[0,1]$. Они могут быть либо дискретными (0 или 1), либо аналоговыми. Дополнительные данные (вход x_0 и вес w_0) используются для инициализации нейрона. Под инициализацией подразумевается смещение активационной функции нейрона по горизонтальной оси, то есть формирование порога чувствительности нейрона [2]. Кроме того, иногда к выходу нейрона специально добавляют некую случайную величину, называемую сдвигом. Сдвиг можно рассматривать как сигнал на дополнительном, всегда нагруженном, синапсе.

Нейроны формируют три основные части нейронной сети: слой нейронов, принимающих сигнал, внутренний (или же вычислительный) слой и слой нейронов, передающих выходной сигнал. Связь между нейронами определяется таким параметром как вес [3]. Вес меняется в зависимости от вычислений и результатов. Если принятое действие дало положительный эффект, то связи усиливаются, в противном случае они ослабляются.

Также нейронные сети подразумевают под собой обучение, и общая модель поведения заключается не в программировании, а в обучении системы этой модели. Это также может помочь при создании модели болезни. То, как протекала болезнь в одном человеке, может повлиять на то, как эта же болезнь будет протекать у человека, который заразился от предыдущего пациента. В результате могут формироваться штаммы вирусов с более или менее вредными для человека свойствами.

Результаты работы

В результате работы была разработана концепция системы. Сама система создаётся на основе игры. Сутью любой игры является активное взаимодействие игрока и игрового оппонента с некоей окружающей средой. Главной целью работы является разработка именно интеллекта для игрового оппонента.

На входной слой сети подаются сигналы, соответствующие текущим характеристикам и состоянию окружающей среды. Нейроны, расположенные в этом слое, можно условно разделить на несколько групп: нейроны, наблюдающие за положением игрока, за расположением ближайших стен и за положением игровых предметов, восстанавливающих очки здоровья. В каждой группе находится по восемь нейронов. С помощью этих нейронов отслеживается ближайший из объектов по 8 направлениям. На входном слое не происходит никаких вычислений, они просто передают данные в следующий внутренний слой.

Во внутреннем слое происходит основной процесс обработки информации. Каждый нейрон принимает сигналы от всех нейронов предыдущего слоя, умноженные на соответствующие коэффициенты синоптических связей (то есть на вес). Все сигналы с предыдущего слоя нейронов суммируются, и полученный результат сравнивается с некоторым внутренним значением. Если сумма сигналов больше либо равна этому значению, происходит активация нейрона, и создаётся новый сигнал, который передаётся на следующий слой. Количество нейронов в данной части не зависит от внешних условий, и может быть разным. При этом и результаты работы системы также будут разными.

Выходной слой сети состоит из нескольких нейронов, каждый из которых отвечает за действие, которое выполнит виртуальный объект. В проекте объект выполняет действия передвижения в восьми направлениях и атаки в четырёх. Нейросеть выбирает, какое именно действие будет выполнено в этот игровой цикл, основываясь на сигналах с внутреннего слоя. И подобно этому слою, действие совершается, если в соответствующем нейроне значение общего сигнала со всех нейронов предыдущего слоя выше внутреннего значения нейрона.

После совершения действия происходит его оценка. Если действие дало некоторый положительный для объекта эффект, то связи между всеми активированными нейронами усиливаются, и в следующий проход сигналов вес связей между этими нейронами будет сильнее влиять на получаемый сигнал. Если никакого эффекта не было, то вес не меняется, а при неблагоприятном для объекта исходе – уменьшается. И так на основе изменения веса связей между слоями выстраивается некий шаблон поведения, согласно которому система и будет себя вести.

Заключение. На данный момент разработан метод реализации нейронной сети, способной моделировать поведение некоего виртуального объекта, а также приложение, на котором можно реализовать эту модель поведения. В дальнейшем планируется разработка и адаптация нейросети к созданному приложению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейронная сеть // Большая российская энциклопедия. В 35 т. / под ред. Ю. С. Осипова. М.: Большая российская энциклопедия, 2004-2017.
2. Терехов В.А., Ефимов Д.В., Тюкин И.Ю. Нейросетевые системы управления. 1-е. М.: Высшая школа, 2002. С. 184.
3. Круглов В. В., Борисов В. В. Искусственные нейронные сети. Теория и практика. 1-е. М.: Горячая линия - Телеком, 2001. С. 382.

© 2022 И.А. Андриевская, д-р биол. наук, Н.А. Ишутина, д-р биол. наук,
О.Л. Кутепова, канд. биол. наук, А.С. Абулдинов, К.С. Лязгиан, О.В. Жуковская
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 ПНЕВМОНИЕЙ

Предложен способ прогнозирования риска развития анемии у беременных женщин с COVID-19 пневмонией в третьем триместре путем исследования в периферической крови общего гемоглобина и показателя сатурации кислорода.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, анемия, гемоглобин, сатурация кислорода.

**I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina, O.L. Kutepova, A.S. Abuldinov,
K.S. Lyazgiyan, O.V. Zhukovskaya**

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

METHOD FOR PREDICTION OF ANEMIA IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 PNEUMONIA

A method for predicting the risk of developing anemia in pregnant women with COVID-19 pneumonia in the third trimester is proposed by examining total hemoglobin and oxygen saturation in peripheral blood.

Key words: COVID-19, pregnancy, anemia, hemoglobin, oxygen saturation.

Влиянию новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности, родов, послеродового периода в настоящее время посвящено большое количество исследований [3, 4, 7]. При этом показано, что неблагоприятные последствия SARS-CoV-2 во время беременности напрямую зависят от срока гестации, в котором произошло инфицирование. В первом триместре, возможно ее прерывание, неразвивающаяся беременность, врожденные аномалии ввиду как повреждающего действия SARS-CoV-2, так и действие препаратов, используемых для лечения COVID-19. Во втором триместре опасность подстерегает фетоплацентарный комплекс ввиду повреждения плаценты. А третий триместр опасен преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, острой гипоксией плода, ввиду микроциркуляторных изменений в плаценте [1, 4, 11, 14].

С другой стороны, по мнению исследователей, беременность обостряет характерное для COVID-19 острое воспаление, повышая риск «цитокинового шторма», который, в свою очередь, увеличивает риск потери беременности и способствует формированию полиогранной патологии у беременной и плода. В частности, деструкция эритроцитов вследствие острого воспаления приводит к гипоксии и неконтрольному перераспределению железа между тканями. В результате создаются условия одновременно как для формирования гемосидероза легких и других тканей, так и усиления потерь железа организмом, которые усугубляют железодефицитную анемию (ЖДА) у беременных женщин [5].

Инфекция COVID-19 ассоциирована с выраженной гипоксией. В то же время у беременных могут иметься нарушения обмена кислорода даже при отсутствии вирусной пневмонии [5, 10]. Во-первых, соматофизиологическое расположение матки у беременной и ограничения движения диафрагмы при дыхании создают условия для гиповентиляции легких. Во-вторых, снижение числа и качества эритроцитов ускоряет развитие кислородной недостаточности [2]. В частности, у женщин в период гестации нередко повышены значения СОЭ (более 20 мм/час), что соответствует снижению количества функциональных эритроцитов, осуществляющих газообмен [9]. Снижению числа и качества эритроцитов способствуют дефициты фолатов и других витаминов группы В [5]. В третьих, у беременных (особенно к моменту родов) истощается депо железа и формируется ЖДА [6].

В настоящее время для диагностики анемии у беременных используются общепринятые гематологические показатели, в основе которых лежат характеристики эритроцитов (концентрация

гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, концентрация эритроцитов по размеру).

Концентрация гемоглобина является одним из наиболее важных факторов, определяющих кислородную емкость крови. Низкий уровень гемоглобина у пациентов с COVID-19, особенно в группах риска может указывать на то, что пациенты могут страдать от сниженной способности гемоглобина поддерживать повышенную потребность периферических тканей в кислороде из-за гиперметаболических состояний во время инфекции [15].

Несколько исследований были посвящены роли инфекции SARS-CoV-2 в нарушении функции эритроцитов и гемоглобина. Так, зарубежные исследователи сообщили об анемии у 61% пациентов, в основном легкой степени тяжести, вызванной воспалением, с более низким гемоглобином и количества эритроцитов у женщин [12]. На концентрацию гемоглобина влияли широта распределения эритроцитов, возраст, активность фермента лактатдегидрогеназы и отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе [13].

Значительную роль в обеспечении транспорта газов в тканях играют не только переносчики кислорода (эритроциты и уровень гемоглобина), но и функциональная состоятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также уровень биохимических реакций. Например, у пациентов с хронической анемией развиваются компенсаторные механизмы в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, в результате чего увеличивается отдача кислорода в тканях. Как следствие такой повышенной отдачи кислорода периферическим тканям его напряжение в венозной крови (сатурация – SvO₂) может существенно снижаться, что косвенным образом будет указывать на кислородное голодание тканей (на уровне микроциркуляции) [8], тем самым на развитие гипоксии и в последующем анемии.

Следует указать о том, что наиболее информативным и специфическим показателем, характеризующим состояние кислородтранспортных функций организма, является динамика насыщения кислородом артериальной крови (сатурация – SpO₂), в том числе у беременных женщин. SpO₂ определяют как процентное содержание оксигемоглобина по отношению к сумме не только оксигемоглобина, но и восстановленного гемоглобина (дезоксигемоглобина) [8, 9].

Следовательно, сатурация кислорода наряду с общим гемоглобином может использоваться в качестве первичной диагностической процедуры для оценки развития анемии у беременных женщин.

Учитывая вышеизложенное, отечественными и зарубежными исследователями ведется активный поиск адекватных и доступных в рутинной акушерской практике алгоритмов и программ по прогнозированию анемии у беременных женщин, что позволит проводить своевременную профилактику развития данной патологии.

Новизна заявляемого способа состоит в определении с учетом значений общего гемоглобина (Hb), показателя сатурации кислорода в периферической крови (SpO₂) у беременных с COVID-19 пневмонией в третьем триместре, прогностического индекса ПИ, по отношению которого к граничному значению дискриминантной функции прогнозируют риск развития анемии беременных женщин с COVID-19 пневмонией в третьем триместре.

Ранее совокупность указанных признаков в прогнозировании анемии беременных женщин с COVID-19 пневмонией в третьем триместре, не использовалась.

Задачей исследования явилась разработка способа прогнозирования анемии беременных женщин с COVID-19 пневмонией в третьем триместре, основанного на исследовании в периферической крови общего гемоглобина и показателя сатурации кислорода.

Для получения диагностических критериев была исследована периферическая кровь 48 пациенток с COVID-19 пневмонией в третьем триместре и 36 практически здоровых беременных. У обследуемых пациенток в периферической крови определяли концентрацию общего гемоглобина (Hb) (г/л) методом фотометрии на гематологическом анализаторе «Medonic M» (Швейцария) и проводили оценку показателя сатурации кислорода артериальной крови (SpO₂) неинвазивным методом с использованием портативного пульсоксиметра «Armed» YX301. С помощью дискрими-

нантного уравнения определяли прогностический индекс

$$\text{ПИ} = -140,961 + (8,916 \times \text{Hb}) - (8,747 \times \text{SpO}_2),$$

где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (21,614). При ПИ равном или меньше граничного значения, прогнозируют риск развития анемии беременных женщин с COVID-19 пневмонией в третьем триместре. При ПИ больше граничного значения прогнозируют отсутствие риска развития анемии беременных женщин с COVID-19 пневмонией в третьем триместре.

Точность прогноза составляет 100%.

Правильность выводов была подтверждена следующими примерами

Пример 1. Пациентка Е., 32 лет заболела остро, когда появились жалобы на слабость, потерю обоняния, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,6 °С, через 3 дня – до 38,2 °С.

На четвертые сутки после начала заболевания на дом вызвала участкового терапевта, после осмотра была госпитализирована в пульмонологическое отделение Амурской областной клинической больницы (г. Благовещенск).

При поступлении состояние пациентки расценено как средней тяжести.

При обследовании на КТ органов грудной клетки выявлены признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии с вероятностью COVID-19, объем выявленного поражения легочной паренхимы 15%, мониторинг витальных функций SpO₂ – 96%, ЧД – 21 в минуту, ЧСС – 87, АД – 130/85, температура тела – 38,0 °С. Гематологические показатели: Hb – 120 г/л, количество Eг – 3,80×10¹²/л.

Мазок из полости носа и ротоглотки – положительный результат. Был выставлен диагноз: беременность 27 недель, COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, подтверждена лабораторно, среднетяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести. КТ-1 (до 15%). Дыхательная недостаточность 0.

На 9-е сутки пребывания в стационаре состояние пациентки ухудшилось, нарастала слабость, боли в мышцах, отмечалась заложенность носа, дискомфорт в области грудной клетки, максимальные цифры температуры тела достигли 38,5 °С, мониторинг витальных функций SpO₂ – 95%, ЧД – 25 в минуту, ЧСС – 94, АД в пределах 125/80. Гематологические показатели: Hb – 95 г/л, количество Eг – 3,20×10¹²/л.

По заявленному способу прогностический индекс, рассчитанный по формуле ПИ= -140,961+(8,916×Hb)-(8,747×SpO₂), составил – (-124,91), что свидетельствовало о высоком риске развития анемии.

У данной женщины беременность осложнилась развитием анемии легкой степени тяжести в третьем триместре гестации. Фактические данные соответствовали прогнозу по заявляемому способу.

Пример 2. Пациентка в возрасте 26 лет поступила в пульмонологическое отделение Амурской областной клинической больницы (г. Благовещенск) с диагнозом: беременность 33 недели. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, подтверждена лабораторно.

Пациентка предъявляла жалобы на насморк, заложенность носа, сухой кашель, першение в горле, повышение температуры до 37,6 °С. При поступлении состояние пациентки расценено как средней степени тяжести.

Проведены обследования. Выполнено КТ органов грудной клетки – объем выявленного поражения легочной паренхимы 9%, мониторинг витальных функций SpO₂ – 98%, ЧД – 24 в минуту, ЧСС – 78, АД – 125/80, температура тела – 37,9 °С. Гематологические показатели: Hb – 125 г/л, общее количество Eг – 4,0×10¹²/л. На основе чего был выставлен диагноз: левосторонняя нижнедолевая пневмония, легкой степени тяжести. КТ-1 (9%).

По заявленному способу прогностический индекс, рассчитанный по формуле ПИ=-140,961+(8,916×Hb)-(8,747×SpO₂), составил – (816,33), что свидетельствовало об отсутствии риска

развития анемии. Фактические данные соответствовали прогнозу по заявляемому способу.

Приведенные примеры наглядно показывают точность прогнозирования риска развития анемии у беременных с COVID-19 пневмонией в третьем триместре.

Таким образом, снижение концентрации общего гемоглобина и низкая сатурация кислорода в артериальной крови может являться прогностическим маркером развития анемии у беременных с COVID-19 пневмонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2021. Т. 27, № 3. С. 70-77.
2. Белокриницкая Т.Е., Шапошников К.Г. Грипп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
3. Внебольничные пневмонии у беременных: дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. МКБ-10 (J13–J16 и J18; U07.1, U07.2) / под ред. В.Ф. Беженаря, И.Е. Зазерской. СПб.: ЭкоВектор, 2020. 672 с. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWDS20202>.
4. Вуколова В.А., Енькова Е.В., Рыжиков Ю.С., Сокол Е.Б., Ипполитова Л.И., Киселева Е.В., Корж Е.В. Оценка течения беременности, родов и состояния плода у женщин с COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №6. С. 56-62.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 144 с.
6. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи и патогенеза и терапии / О.А. Громова и др. // Акушерство и гинекология. 2020. Т. 14, № 5. С. 644-655.
7. Возможные последствия для здоровья новорожденных от матерей, болевших COVID-19 во время беременности / Т.Г. Денисова и др. // Acta Medicina Eurasica. 2021. №3. С. 35-47.
8. Оценка газотранспортной функции крови у пациентов с анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов / Н.А. Романенко и др. // Трансфузиология. 2017. Т. 18, №4. С. 30-41.
9. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии. Пер. с англ. под общ. ред. А.И. Воробьева. М.: Практическая медицина, 2011. 352 с.
10. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S., Smirnova N.A. Gas exchange and acid-base balance of blood of pregnant women with community-acquired pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. Vol. 203: A3875. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3875
11. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S. Factors that aggravate the course of pneumonia in pregnant women // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. Vol. 203: A3874. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3874
12. Internal Medicine Covid-19 Collaborators. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance / G. Bergamaschi et al. // Clin Exp Med. 2021. Vol. 21(2). P. 239-246. doi: 10.1007/s10238-020-00679-4
13. Complete Blood Count Peculiarities in Pregnant SARS-CoV-2-Infected Patients at Term: A Cohort Study. / R. Covali et al. // Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 12(1):8 0. doi: 10.3390/diagnostics12010080
14. Kolosov V.P., Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Talchenkova T.V., Bereza K.V., Abuldinov A.S. Features of acute respiratory viral infections in pregnant women // European Respiratory Journal 2020 56: 2384; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2384
15. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Raguindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M., Salvador D. Jr., Groothof D., Minder B., Kopp-Heim D., Hautz W.E., Eisenga M.F., Franco O.H., Glisic M., Muka T. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2020; 35(8): 763-773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5

© 2022 **И.В. Довжикова**, д-р биол. наук, **Н.А. Ишутина**, д-р биол. наук,
И.А. Андриевская, д-р биол. наук, **И.Н. Гориков**, канд. мед. наук,
Н.Н. Дорофиенко, канд. мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ У ЖЕНЩИН С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Предложен новый способ прогнозирования развития преэклампсии у женщин с реактивацией латентной цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности путем исследования в периферической крови эндотелина-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, преэклампсия, эндотелин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

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

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

METHOD FOR PREDICTING PREECLAMPSIA IN THE SECOND TRIMESTER IN WOMEN WITH REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

A new method for predicting the development of preeclampsia in women with reactivation of latent cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy was proposed by studying endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in peripheral blood.

Key words: cytomegalovirus infection, preeclampsia, endothelin-1, vascular endothelial growth factor.

Одним из самых серьезных осложнений беременности, приводящим к развитию патологических состояний, а часто и к гибели матери и плода, является преэклампсия. Она представляет собой комплекс клинических синдромов, потенциально, затрагивающих все системы организма [1, 4]. Несмотря на широкомасштабные исследования, точные причины развития данного заболевания неизвестны. Решающая роль в патогенезе преэклампсии принадлежит плаценте, поскольку данное состояние развивается только при наличии в организме плацентарной ткани и практически всегда купируется после ее удаления [7]. Нарушение инвазии трофобласта, ангиогенный дисбаланс, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и воспаление – основные этапы дисрегуляции, составляющие патофизиологическую основу преэклампсии [15].

В настоящее время наиболее приоритетной теорией развития преэклампсии считается роль дисфункции эндотелия [6]. Предполагается, что она возникает в ответ на действие ряда циркулирующих факторов, высвобождаемых плацентой в период беременности [16]. Зарубежные исследователи считают, что ключевым элементом в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии является плацентарный оксидативный стресс [13], который при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции выражен в значительной степени [2]. Этому способствует активация апоптоза, поступление в материнский кровоток провоспалительных цитокинов, апоптатических частиц (некротических элементов, фактора некроза опухолей (TNF) α , интерлейкина- 1β) [3, 8, 13].

При преэклампсии повышенный синтез цитокинов, гипоксия стимулируют выработку эндотелина-1, что ассоциируется с дисфункцией эндотелиальных клеток [11]. Показано, что эндотелин-1 играет ключевую роль в патогенезе преэклампсии, индуцируя апоптоз клеток трофобласта и увеличивая количество оксидантных и антиангиогенных веществ [10], в том числе и в условиях ЦМВ инфекции [12].

Неотъемлемым компонентом развития плаценты является ангиогенез, заключающийся в образовании ростков новых капилляров из уже существующих сосудов. В области плацентарного ложа происходит трансформация сосудистого русла, в процессе которой клетки вневорсинчатого

трофобласта проникают через децидуальную ткань матки и преобразуют спиральные артерии в широкие сосуды с низким сопротивлением, которые эффективнее обеспечивают полноценное кровоснабжение плаценты материнской кровью [17].

Причиной эндотелиальной дисфункции при беременности является нарушение баланса про- и антиангиогенных индукторов, ответственных за формирование плаценты и процесса имплантации [1]. Сигнальным механизмом, посредством которого регулируется пролиферация, миграция и инвазия клеток цитотрофобласта, является система эндотелиальных факторов роста, одним из которых является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFA) [9]. Данный полипептид повышает миотическую активность в клетках эндотелия и стимулирует васкулогенез, увеличивает область трофобласта и кровеносных сосудов более чем в два раза, что приводит к увеличению площади обменной поверхности плаценты [5]. Помимо этого, VEGFA регулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, ангиогенез и проницаемость сосудов [14].

Исследования показали, что изменение продукции VEGFA приводит к нарушению сосудистого развития плаценты, следствием чего является локальная плацентарная ишемия. Низкий уровень содержания VEGFA в периферической крови беременных женщин свидетельствует о недостаточной степени инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки. Следствием чего является развитие плацентарной ишемии и системной дисфункции эндотелия сосудов. При развитии преэклампсии нормальная перестройка маточных артерий не происходит или происходит только в децидуальных сегментах спиральных артерий. Объяснением данного феномена является отсутствие инициации новой группы миграционных клеток вневорсинчатого цитотрофобласта и как следствие – отсутствие миграции клеток цитотрофобласта в миометриальные участки спиральных артерий матки [5]. Помимо этого, показано, что изменение содержания ангиогенных факторов, в том числе VEGFA, приводят к нарушению процессов ремоделирования сосудов в плаценте, а также функции эндотелия материнских сосудов, способствуют развитию гломерулярного эндотелиоза [4].

Следовательно, нарушение выработки эндотелина-1 и VEGFA может быть одним факторов развития дисфункции эндотелия, способствующей развитию преэклампсии.

Новизна заявляемого способа заключается в определении с учетом значений эндотелина-1 и VEGFA в сыворотке крови у беременных женщин с реактивацией латентной цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности прогностического индекса ПИ, по отношению которого к граничному значению дискриминантной функции прогнозируют риск развития преэклампсии. Ранее совокупность указанных признаков в прогнозировании угрозы развития преэклампсии у беременных женщин с реактивацией латентной цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности не использовалась.

Задачей исследования явилась разработка способа прогнозирования развития преэклампсии во втором триместре беременности при реактивации латентной ЦМВ инфекции, основанного на исследовании в периферической крови эндотелина-1 и VEGFA.

Способ осуществляется следующим образом. Для разработки диагностических критериев была исследована периферическая кровь 45 пациенток с реактивацией латентной ЦМВ инфекции и 36 ЦМВ-серонегативных женщин. У обследуемых женщин осуществлялся забор крови в стандартные пробирки. После отстаивания и центрифугирования крови, сыворотку использовали для определения иммуноферментным методом анализа содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) с помощью стандартного набора реактивов «Biomedica» (Австрия) и концентрацию VEGFA с использованием наборов ЗАО «БиоХимМак» (Москва). С помощью дискриминантного уравнения определяли прогностический индекс

$$\text{ПИ} = -70,775 + (9,05 \times \text{ЭТ-1}) - (3,775 \times \text{VEGFA}),$$

где ПИ – прогностический индекс дискриминантной функции, граничное значение которого -6,286. При ПИ равном или больше граничного значения, прогнозируют риск развития преэкламп-

сии у беременных женщин с реактивацией латентной ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, при ПИ меньше граничного значения – прогнозируют отсутствие риска развития преэклампсии.

Правильность выводов была подтверждена следующими примерами.

Пример 1. Пациента С., 23 л., 22 недели беременности находилась на стационарном лечении в отделении патологии беременности Городской клинической больницы (г. Благовещенск). При поступлении в стационар были жалобы на тянущие боли внизу живота и кровянистые выделениями из половых путей. Гинекологический анамнез осложнен: первая беременность в 20 лет закончилась операцией медицинского аборта.

Проведен клинический анализ крови, анализ крови на TORCH-инфекции, определена концентрация эндотелина-1, VEGFA. Проведено УЗИ органов малого таза.

По ИФА выявлены антитела IgM к цитомегаловирусу, титр антител IgG составил 1600, индекс авидности – 91%.

По УЗИ: в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 21 неделя 5 дней. Сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут.

Диагноз: Угрожающий поздний самопроизвольный выкидыш при сроке беременности 21-22 недели. Реактивация латентной ЦМВ инфекции.

При лабораторном исследовании сыворотки крови были определены маркеры эндотелиальной дисфункции: эндотелин-1 и VEGFA. Были получены следующие показатели: эндотелин-1 – 18,34 пмоль/л, VEGFA – 14,48 нг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил 41,94, что свидетельствовало о дисфункции эндотелия и высоком риске развития преэклампсии в третьем триместре беременности, в связи, с чем пациентка была отнесена в группу высокого риска по развитию данного осложнения беременности.

С 25 недели у пациентки появились жалобы на головную боль и головокружение, повышение артериального давления (АД) до 135/95 мм рт. ст., с 33 недели – отеки на ногах, повышение АД до 150/100 мм рт. ст. – госпитализирована в отделение патологии беременности Городской клинической больницы (г. Благовещенск). В 37 недель на фоне повышения АД до 165/100 выявлена протеинурия (0,69 г/л). По данным доплерометрического исследования – задержка роста плода I степени, нарушение кровотока в артериях пуповины. Выставлен диагноз: тяжелая преэклампсия.

Женщина была родоразрешена путем кесарева сечения. Родилась живая доношенная девочка весом 3050 г с оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов (в легкой асфиксии). Послеоперационный период протекал без осложнений, анализы и АД нормализовались в течение 6 дней, пациентка выписана домой с ребенком в удовлетворительном состоянии.

Заключение: У беременной с отягощенным гинекологическим анамнезом (медицинский аборт); вторая беременность на сроке 22 недели осложнилась реактивацией латентной ЦМВ инфекцией, угрожающим поздним выкидышем; при высоком показателе эндотелина-1 и низком показателе VEGFA в 22 недель развилась эндотелиальная дисфункция; в 37 недель тяжелый гестоз, экстренное кесарево сечение с рождением живого ребенка в состоянии легкой асфиксии.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Пример 2. Беременная К., 25 л., находилась на очередном приеме у перинатолога в женской консультации № 1 Городской клинической больницы (г. Благовещенск). Гинекологический анамнез без осложнений. Проведен анализ сыворотки крови на TORCH-инфекции, содержание эндотелина-1, VEGFA, УЗИ органов малого таза.

По ИФА титр антител IgG – 800, индекс авидности – 92%. Диагноз: Беременность 18 недель. Хроническая ЦМВ инфекция, латентная стадия.

По УЗИ: в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 17 недель 4 дня. Сердцебиение определяется. Внутренний зев сомкнут.

Диагноз: Беременность 17-18 недель. Хроническая ЦМВ инфекция, латентная стадия.

По заявленному способу при лабораторном исследовании сыворотки крови получены следу-

ющие показатели: содержание эндотелина-1 – 12,22 пмоль/л, VEGFA – 18,30 нг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил -29,264. Отсутствие риска развития преэклампсии.

Биохимический и ультразвуковой скрининг в установленные сроки без патологий. Согласно заявленному способу, можно прогнозировать благоприятное течение беременности. На всех последующих этапах беременности, включая роды, жалобы отсутствовали. При объективном обследовании АД 120/80, белок в суточной моче не обнаружен. Последующее наблюдение за пациенткой до конца беременности, завершившейся рождением в сроке 39 недель через естественные родовые пути плодом женского пола массой 3500 г. с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, подтвердило отсутствие развития преэклампсии.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Приведенные примеры наглядно показывают точность прогнозирования преэклампсии у беременных с реактивацией латентной ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веропотвелян П.Н., Радченко В.В., Цехмистренко И.С., Русак Н.С., Гнилуша И.С. Проблема преэклампсии далека от своего решения // *Здоровье женщины*. 2017. №1(117). С. 25-30.
2. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015. Вып. 55. С.78-81.
3. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Довжикова И.В., Дорофиенко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре // *Acta biomedica scientifica*. 2019. Т. 4, №2. С. 16-22.
4. Мурашко А.В., Файзуллин А.Л., Мурашко Л.Е. Ангиогенные факторы роста в патогенезе преэклампсии // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017. Т.4, №1. С. 15-19.
5. Патсаев Т.А. Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста в динамике беременности, осложненной преэклампсией // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005. Т.54, Вып. 3., С. 67-69.
6. Сидоренко В.Н., Зенько Л.И. Предикторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии // *Медицинский журнал*. 2020. № 4. С. 15-21.
7. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М., Сухих Г.Т. экспрессия ангиогенных факторов в структурах плаценты при преэклампсии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012. Т. 154, № 8. С. 257-261.
8. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // *Am. J. Respir. Care Med*. 2019. Vol. 199: A6173. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173
9. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997; 18(1): 4-25. doi: 10.1210/edrv.18.1.0287.
10. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. / G. Fiore et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90. P. 4205-4210.
11. George E.M., Granger J.P. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2011. 24(9): 964-9. doi: 10.1038/ajh.2011.99.
12. Gorikov I.N., Milovanov A.P., Kolosov V.P., Andrievskaya I.A., Nakhamchen L.G., Ishutina N.A., Dovzikova I.V. Endothelin-1 content in pregnant women with chronic simple bronchitis associated with cytomegalovirus infection // *Respirology*. 2019. Vol. 24, №S2. P. 126-127. doi:10.1111/resp.13700_95
13. A role for alphavbeta3 integrin during implantation in the rabbit model / M.J. Illera et al. // *Biol Reprod*. 2003. Vol. 68(3). P. 766-771. doi: 10.1093/biolreprod/68.3.766.

14. Jardim L.L., Rios D.R., Perucci L.O., de Sousa L.P., Gomes K.B., Dusse L.M. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin Chim Acta*. 2015. 447: 34-38.
15. Kell D.B., Kenny L.C. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia // *Front Med (Lausanne)*. 2016; 29(3): 60.
16. Maynard S.E., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; 31(1): 33-46.
17. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009; 24: 147-158.

© 2022 **Н.А. Ишутина**, д-р биол. наук, **И.А. Андриевская**, д-р биол. наук,
Довжикова И.В., д-р биол. наук, **Дорофиев Н.Н.**, канд. мед. наук.
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ У ПАЦИЕНТОК С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Предложен способ прогнозирования угрозы прерывания беременности в первом триместре у пациенток с обострением цитомегаловирусной инфекции путем исследования в периферической крови витамина Е и полиненасыщенных жирных кислот ω -3 семейства: эйкозо- и докозагексаеновой.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, угроза прерывания беременности, витамин Е, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота.

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

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

METHOD FOR PREDICTION OF THREATENED MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER IN PATIENTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

A method for predicting the threatened miscarriage in the first trimester in patients with exacerbation of cytomegalovirus infection is proposed by examining vitamin E and polyunsaturated fatty acids of the ω -3 family in peripheral blood: eicoso- and docosahexaenoic acids.

Key words: cytomegalovirus infection, threatened miscarriage, vitamin E, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid.

Невынашивание беременности в ранние сроки представляет собой актуальную проблему современного акушерства, так как является полиэтиологическим состоянием, объединяющим различные нарушения, как в репродуктивной системе, так и в организме женщины в целом [6]. Нередко факт невынашивания беременности связывают с инфекционным фактором, в частности с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией [11]. Угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с обострением ЦМВ инфекцией [10]. Инфицирование ЦМВ в ранние сроки беременности является причиной самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов, перинатальной заболеваемости [5]. Механизмом данных патологий может являться патогенное действие вируса на фетоплацентарную систему. При этом наблюдается нарушение инвазии синцитиотрофобласта [19], гестационной трансформации трофобласта и ворсин хориона [7, 9], происходят деструктивные процессы вследствие активации процессов перекисного окисления липидов и медиаторов воспаления [1, 12], нарушения гормонального баланса [2] и функций клеточных элементов [8].

Таким образом, за счет оказания патогенного действия вируса на уровне микроскопических структур, обмена веществ при ЦМВ инфекции намного чаще встречается неразвивающаяся беременность.

В настоящее время установлено, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) ω -3 семейства (докозагексаеновая – ДГК и эйкозапентаеновая – ЭПК) оказывают влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также стимулирует формирование нервной трубки в первом триместре гестации [14]. Помимо этого показано, что данные липидные молекулы обладает антиапоптотическим эффектом и подавляет окислительный стресс путем уменьшения уровня активных форм кислорода, малонового диальдегида и усиления продукции фермента глутатионпероксидазы в условиях гипоксии. В сочетании с γ -аминомасляной кислотой и метморфином поддерживают жизнеспособность клеток при гипоксии посредством повышения уровня экспрессии гипоксией индуцированного фактора и снижения активности каспазы 3 [13].

Есть свидетельства того, что наряду с ПНЖК решающее значение для эмбрионального развития человека имеет витамин Е [21], который обладает иммуномодулирующим эффектом, участвует в развитии плаценты [15], способствует ангиогенезу [22]. Помимо этого, витамин Е необходим для формирования нервной системы, тогда как его дефицит способствует продолжительным нейрокогнитивным нарушениям. Также отмечается, что эмбриональный дефицит витамина Е вызывает стойкие нарушения липидного, антиоксидантного и энергетического метаболизма, несмотря на потребление адекватной диеты с добавлением данного витамина [18].

Получены новые научные данные, описывающие взаимодействие между витамином Е, ПНЖК и липооксигеназами во время эмбриогенеза. При этом показано, что витамин Е во время эмбрионального развития специально требуется для защиты ω -3 ДГК или опосредования продукции и/или действия биоактивных липидных медиаторов, синтезируемых из данной кислоты [17]. Подчеркивается, что в условиях дефицита витамина Е истощаются запасы ПНЖК, повышается синтез их гидроксипроизводных [16]. В конечном итоге развивается окислительный стресс, который может быть причиной возникновения апоптоза в различных тканях. Клетки, имеющие дефекты антиоксидантной защиты, наиболее чувствительны к воздействиям, вызывающим их запрограммированную гибель [20].

Установлено, что апоптоз может изменять функциональную активность плаценты, регулируя процесс дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Более того, формирование новых сосудов путем ангиогенеза происходит при одновременном участии процессов апоптоза. Таким образом, в физиологических условиях апоптоз является ключевым механизмом, осуществляющим комплексный контроль фетоплацентарного роста и развития [4]. Нарушение регуляции апоптоза, наблюдаемое при обострении ЦМВ инфекции, приводит к снижению числа клеток синцитиотрофобласта [3], нарушению инвазии трофобласта в маточно-плацентарные артерии [7, 9], способствующее морфофункциональной несостоятельности развивающейся плаценты.

Таким образом, дефицит витамина Е и ПНЖК ω -3 семейства может являться одной из причин самопроизвольного прерывания беременности, так как данные соединения являются важными факторами эмбрионального развития.

Новизна заявляемого способа состоит в определении с учетом значений витамина Е, ЭПК и ДГК в сыворотке крови у беременных женщин с выявленной ЦМВ инфекцией, прогностического индекса ПИ, по отношению которого к граничному значению дискриминантной функции прогнозируют угрозу прерывания беременности в ранние сроки при обострении ЦМВ инфекции. Ранее совокупность указанных признаков в прогнозировании угрозы прерывания беременности в ранние сроки при обострении ЦМВ инфекции не использовалась.

Задачей исследования явилась разработка способа прогнозирования угрозы прерывания беременности в ранние сроки при обострении ЦМВ инфекции, основанного на исследовании в периферической крови витамина Е, ЭПК и ДГК.

Способ осуществляется следующим образом. Для получения диагностических критериев бы-

ла исследована периферическая кровь 40 пациенток с обострением ЦМВ инфекции и 36 ЦМВ-серонегативных женщин. У обследуемых пациенток производили забор крови в стандартные пробирки. После отстаивания и центрифугирования крови, сыворотку использовали для выявления ПНЖК ω -3 семейства: ЭПК и ДГК (%) методом капиллярной газожидкостной хроматографии с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 (Россия) по времени удерживания с использованием стандартов жирных кислот фирмы «Supelco» (США). Концентрацию витамина Е определяли флюорометрическим методом L.G. Hansen et W.I Warwich (1966). С помощью дискриминантного уравнения определяли прогностический индекс

$$ПИ = -151,975 + (26,946 \times ДГК) - (23,532 \times \text{вит. Е}) - (13,563 \times ЭПК),$$

где ПИ – прогностический индекс дискриминантной функции, граничное значение которого (-32,709). При ПИ равной или меньше граничного значения, прогнозируют угрозу прерывания беременности в ранние сроки, при ПИ больше граничного значения – прогнозируют отсутствие угрозы прерывания беременности в ранние сроки.

Вероятность правильного прогноза составляет 86%.

Правильность выводов была подтверждена следующими примерами

Пример 1. Пациентка Г., 27 л., проходила стационарное лечение в гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Поступила с болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей. Гинекологический анамнез осложнен: один медицинский аборт без осложнений. Проведен анализ крови на TORCH-инфекции, содержание витамина Е, ЭПК и ДГК, УЗИ органов малого таза. По ИФА выявлены антитела IgM к цитомегаловирусу, титр антител IgG составил 1600, индекс avidности – 95%.

По данным УЗИ-исследования – в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 6-недельной беременности, сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Диагноз: беременность 6-7 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. Стадия обострения хронической цитомегаловирусной инфекции.

По заявленному способу при лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание витамина Е – 1,30 мкг/мл, ЭПК – 1,07%, ДГК – 5,58%. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил (-46,72), что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания в ранние сроки.

На третий день пребывания в стационаре усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 6 недель беременности.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Пример 2. Пациентка О., 22 л., проходила стационарное лечение в гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Гинекологический анамнез без осложнений. Проведен анализ сыворотки крови на TORCH-инфекции, содержание витамина Е, ЭПК и ДГК, УЗИ органов малого таза.

По ИФА титр антител IgG – 800, индекс avidности – 94%. Диагноз: Беременность 7 недель. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, латентная стадия. По данным УЗИ-исследования – в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 7-недельной беременности. Внутренний зев сомкнут. Диагноз: Беременность 7-8 недель. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, латентная стадия.

По заявленному способу при лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание витамин Е – 1,42 мкг/мл, ЭПК – 1,24%, докозогексаеновой кислоты – 8,53%. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил – (27,64). Отсутствие риска угрозы прерывания беременности ранних сроков. Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Применение данного способа позволяет своевременно реализовать необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению невынашивания беременности ранних сроков у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей α в периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып. 55. С. 78-81.
2. Ишутина Н.А., Луценко М.Т., Андриевская И.А. Роль холестерина и эстрадиола в развитии плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции в III триместре гестации // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 65. С. 54-58.
3. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиенко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре // Acta biomedical scientifica. 2019. Т. 4, №2. С. 16-22.
4. Колобов А.В., Соколов Д.И., Королева Л.И., Евсюкова И.И., Сельков С.А., Кветной И.М. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. Вып. 2(11). С. 157-167.
5. Кытjikова О.Ю., Новгородцева Т.П., Петрова К.К. Патологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции при беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 66. С. 98-107.
6. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта / О.П. Лебедева и др. // Проблемы репродукции. 2014. №6. С. 88-91.
7. Луценко М.Т. Цитомегаловирусная инфекция // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 44. С. 131-136.
8. Пат. 2389021 РФ. Способ оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов периферической крови у беременных при обострении герпес-вирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина // Официальный бюл. Изобретения. Полезные модели. 2010. №13.
9. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999. 446 с.
10. Телеуова Ж.К. Невынашивание беременности и инфекция // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2001. №1(29). С. 72-73.
11. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные абортy у женщин в I и II триместрах беременности // Вопросы вирусологии. 2016. №61(2). С. 74-78.
12. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // Am. J. Respir. Care Med. 2019. Vol. 199: A6173. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173
13. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia // Eur. J. Pharmacol. 2016. № 791. P. 424-432.
14. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo // Placenta. 2011. Vol. 32. № 9. P. 626-632.
15. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Haldorson G.J., Tibary A. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012. №10. P. 4.
16. Novel liquid chromatography-mass spectrometry method shows that vitamin E deficiency depletes arachidonic and docosahexaenoic acids in zebrafish (*Danio rerio*) embryos / K.M. Lebold et al. // Redox Biol. 2013. Vol. 2. P. 105-113.
17. Lebold K.M., Traber M.G. Interactions between α -tocopherol, polyunsaturated fatty acids, and lipox-

- ygenases during embryogenesis // *Free Radic Biol Med.* 2014. № 66. P.13-9.
18. McDougall M., Choi J., Truong L., Tanguay R., Traber M.G. Vitamin E deficiency during embryogenesis in zebrafish causes lasting metabolic and cognitive impairments despite refeeding adequate diets // *Free Radic Biol Med.* 2017. Vol. 110. P. 250-260.
 19. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function / L. Tao et al. // *Virology J.* 2011, №8. P. 114.
 20. Stehbens W.E. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS // *Exp. Mol. Pathol.* 2004. Vol. 77, № 2. P. 121-131.
 21. Wilcox A.J., Baird D.D., Weinberg C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol.340, № 23. P. 1796-1799.
 22. Wu Z., Zheng X., Meng L. et al. α -Tocopherol, especially α -tocopherol phosphate, exerts antiapoptotic and angiogenic effects on rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells under high-glucose and hypoxia conditions // *J. Vasc. Surg.* 2018; 67(4):1263–1273.e1.

Л.В. Бельская, канд. хим. наук

Омский государственный педагогический университет, Омск

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЛЮНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ HER2-СТАТУСА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведен анализ вклада уровня экспрессии рецептора 2-го типа эпидермального фактора роста человека (HER2) в изменение биохимического состава слюны. Установлено, что статистически значимо отличаются от группы контроля группа HER2(-)/HER2(+), которую следует рассматривать как единую. Единственным индикатором, статистически значимо отличающим между собой подгруппы с разной экспрессией HER2, являлся альбумин.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-статус, слюна, биохимия.

L.V. Bel'skaya, PhD in Chemistry

Omsk State Pedagogical University, Omsk

CHANGES IN BIOCHEMICAL COMPOSITION OF SALIVA DEPENDING ON HER2 STATUS OF BREAST CANCER

The contribution of the level of expression of the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) to changes in the biochemical composition of saliva was analyzed. It was found that the HER2(-)/HER2(+) group differed statistically significantly from the control group, which should be considered as a single group. The only indicator that statistically significantly differed between subgroups with different HER2 expression was albumin.

Key words: breast cancer, HER2 status, saliva, biochemistry.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенная женская онкологическая патология во всем мире [1]. Несмотря на улучшение ранней диагностики и активное использование адъювантного лекарственного лечения, 5-летний период наблюдения в России переживают всего 59% пациенток, а смертность от РМЖ в России не снижается вследствие выявления заболевания на поздних сроках [2]. Современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития РМЖ, его чувствительности или резистентности к различным препаратам, воздействиям позволяет осуществить переход от усредненных стандартных схем терапии к так называемой «персонализированной медицине» [3], т. е. назначению лечения в соответствии с индивидуальными

особенностями больного и биологическими характеристиками опухоли. Определение молекулярных характеристик опухоли возможно только после хирургического лечения или биопсии, причем результаты могут быть значительно искажены после проведения предоперационной химио- и лучевой терапии. Для некоторых пациенток данные о молекулярных характеристиках опухоли не могут быть получены по ряду причин. Так, в нашей выборке у 13.1% пациенток с РМЖ отсутствуют результаты иммуногистохимии опухоли, что накладывает определенные ограничения на выбор лечебной тактики и определение прогноза заболевания. В связи с этим необходим поиск альтернативных неинвазивных маркеров, позволяющих характеризовать отдельные типы опухолей и выступающих в качестве диагностических и прогностических признаков [4]. В настоящей работе мы проанализировали изменение 34 биохимических индикаторов слюны в зависимости от уровня экспрессии рецептора 2-го типа эпидермального фактора роста человека (HER2).

Материал и методы

В исследование включены 487 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РМЖ и 298 добровольцев, у которых при плановой диспансеризации не было выявлено патологий молочных желез. В качестве критериев включения рассматривались: возраст пациентов 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения на момент включения в исследование, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого.

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 5 мл. Во всех образцах определяли рН, минеральный состав (кальций, фосфор, натрий, калий, магний, хлориды), содержание мочевины, общего белка, альбумина, мочевой кислоты, α -аминокислот, имидазольных соединений, серогликоидов, сиаловых кислот, молочной и пировиноградной кислот, оксида азота (NO), а также активность ферментов (аминотрансферазы – ALT, AST; щелочная фосфатаза – ALP; лактатдегидрогеназа – LDH; гамма-глутамилтранспептидаза – GGT; α -амилаза). Дополнительно определяли содержание субстратов процессов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов – DC, триеновых конъюгатов – TC, оснований Шиффа – SB, малонового диальдегида – MDA), уровень молекул средней массы (ММ 254 и 280 нм). Оценивали антиоксидантную активность, активности антиоксидантных ферментов (каталазы – CAT, супероксиддисмутазы – SOD) и пероксидазы.

При определении одной из четырех категорий уровня экспрессии HER2 (-, +, ++, +++) следовали рекомендациям ASCO/CAP [5]. Исследуемая группа включала 156 пациентов (36,1%) с уровнем экспрессии HER2 – «-», 124 пациента (28,7%) – «+», 83 пациента (19,2%) – «++» и 69 пациентов (16,0%) – «+++».

Исследование одобрено на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

Результаты

На первом этапе исследования мы провели сравнение 5 групп (-, +, ++, +++ и контрольная) по 34 биохимическим показателям слюны. Установлено, что значимо различаются уровни оксида азота ($p=0,0030$), общего белка ($p<0,0001$), мочевины ($p<0,0001$), мочевой кислоты ($p=0,0614$), альбумина ($p=0,0705$), α -аминокислот ($p=0,0001$), МДА ($p=0,0025$), активности АСТ ($p=0,0609$), ЛДГ ($p=0,0078$), ЩФ ($p=0,0060$), ГГТ ($p<0,0001$), каталазы ($p=0,0058$), α -амилазы ($p=0,0014$) и соотношения АСТ/АЛТ ($p=0,0467$) и СОД/каталаза ($p=0,0944$). Эти параметры в дальнейшем были использованы для сравнения групп методом РСА.

На рис.1а видно, что значимые отличия наблюдались только между группой контроля и HER2-отрицательным РМЖ ($p=0,0178$). Разделение было обусловлено вкладом альбумина ($r=0,7412$), общего белка ($r=0,6717$), каталазы ($r=0,6123$), ГГТ ($r=0,6058$), ЩФ ($r=0,5767$), ЛДГ ($r=0,5409$), α -аминокислот ($r=0,5314$) и мочевины ($r=0,4334$) (рис.1б), где r – коэффициент корреляции. Горизонтальная ось разделяла HER2-положительных и HER2-отрицательных пациентов, различия между группами были статистически недостоверны (рис.1а). В этом случае положительные корреляции были отмечены для АСТ/АЛТ-ratio ($r=0,7608$) и АСТ ($r=0,7048$), отрицательные

корреляции – для мочевой кислоты ($r=-0,3065$) и α -амилазы ($r=-0,3076$) (рис.1б). Если рассматривать разделение без контрольной группы (рис.1с), то вертикальная ось позволяла сформировать две подгруппы: HER2(-) и HER2(+), а также HER2(++) и HER2(+++) ($p=0,0189$). Горизонтальная ось делила группы HER2(++) и HER2(+++). К перечню параметров, по которым происходит разделение для PC1 добавилась α -амилаза ($r=0,4028$), для PC2 – каталаза ($r=-0,3205$), при этом усилилось влияние мочевой кислоты ($r=-0,4758$) (рис.1д).

Нами было установлено, что большинство индикаторов меняются однонаправленно. Исключение составили кальций, хлориды, диеновые конъюгаты и ММ 254 нм. Статистически значимые различия между HER2-положительным и HER2-отрицательным РМЖ наблюдаются по AST/ALT-ratio и активности ЩФ и α -амилазы, а также соотношения СОД/Пероксидаза. В целом, отклонения от контрольной группы в большей степени выражены для HER2-положительного рака груди. Единственным индикатором, статистически значимо отличающим между собой подгруппы с разной экспрессией HER2, являлся альбумин.

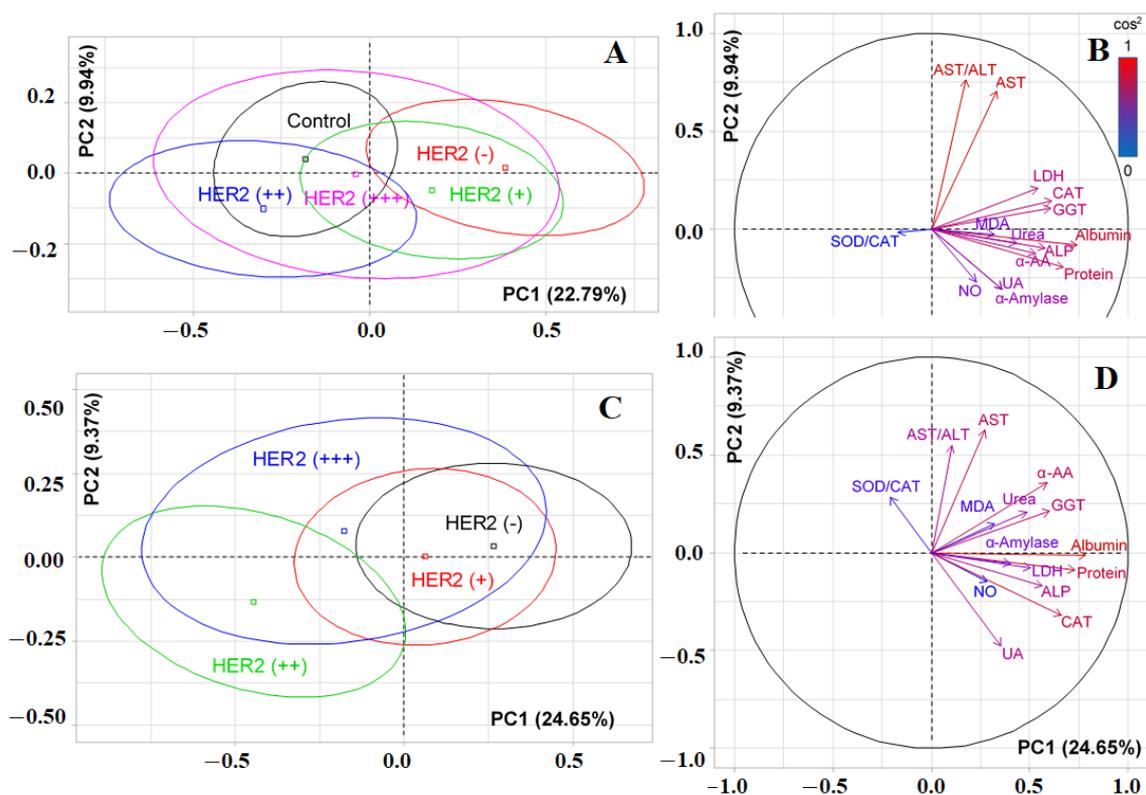


Рис.1. PCA - Факторная плоскость и соответствующий корреляционный круг для групп пациентов с раком молочной железы: A, B – HER2 (-, +, ++, +++) с контрольной группой; C, D – HER2 (-, +, ++, +++) без контрольной группы.

Полученные результаты не описаны ранее в литературе. Так, считается, что пациентки, образцы которых были оценены как HER2 (+++) имеют положительный HER2 статус, а HER2 (-)/(+) имеют отрицательный статус. Образцы HER2 (++) считаются неопределенными и должны быть повторно протестированы с помощью гибридизации in situ. По нашим данным, образцы, имеющие статус HER2 (-) и HER2 (+), не имеют отличий и выделяются на факторной диаграмме одним полем, что еще раз подтверждает правомерность рассмотрения данных подгрупп как одной HER2-отрицательной группы. Различия с группой контроля в этом случае выражены максимально. Важнейшими биохимическими индикаторами, определяющими разделение на HER2-положительные и HER2-отрицательные подгруппы, являются метаболические ферменты АЛТ и АСТ и, а также мочевая кислота и соотношение СОД/каталаза.

Заключение. Проведен анализ отдельного вклада уровня экспрессии HER2, в изменение биохимического состава слюны. Установлено, что статистически значимо отличаются от группы контроля группа HER2(-)/HER2(+), которую следует рассматривать как единую. Таким образом, состав слюны очень тонко реагирует на изменения в организме человека, в том числе позволяет оценивать метаболические изменения при разных молекулярно-биологических подтипах РМЖ. Все это подчеркивает перспективность продолжения исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71. P. 209-249.
2. Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашников Н.Д., Борисов Д.А., Макарова М.В. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра // *Современная онкология.* 2015. Т. 17, №1. С. 25-29.
3. Кушлинский Н.Е., Красильников М.А. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. М.: Изд-во РАМН, 2017. 632 с.
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Прогностическое значение рецепторного статуса опухоли при раннем раке молочной железы // *Современные технологии в медицине.* 2012. Т. 4. С. 48-53.
5. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update // *Journal of Clinical Oncology.* 2018. Vol. 36, N 20. P. 2105-2122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>

E-mail: Ludab2005@mail.ru

Л.В. Бельская, канд. хим. наук

Омский государственный педагогический университет, Омск

АНАЛИЗ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Показано, что риск возникновения рецидива рака молочной железы снижался при наличии менопаузы и возрастал с ростом размера первичной опухоли и поражения лимфоузлов. Значимыми факторами риска возникновения рецидива являлись активность щелочной фосфатазы слюны до начала лечения ниже 71,7 Е/л и уровень диеновых конъюгатов ниже 3,93 у.е. Таким образом, оценка биохимических индикаторов слюны до начала лечения может давать прогностически важную информацию сопоставимую по значимости с кликопатологическими характеристиками опухоли и может быть использовано для выделения группы риска по возникновению рецидива при первично операбельном раке груди.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидив, прогноз, слюна, биохимия.

L.V. Bel'skaya, PhD in Chemistry

Omsk State Pedagogical University, Omsk

ANALYSIS OF THE RISK OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH PRIMARY RESECTABLE BREAST CANCER

It was shown that the risk of breast cancer recurrence decreased in the presence of menopause and increased with an increase in the size of the primary tumor and damage to the

lymph nodes. Significant risk factors for recurrence were salivary alkaline phosphatase activity before treatment below 71.7 U/l and the level of diene conjugates below 3.93 c.u. Thus, the assessment of salivary biochemical indicators before treatment can provide prognostic information comparable in importance to the clinical and pathological characteristics of the tumor and can be used to identify a risk group for recurrence in primary resectable breast cancer.

Key words: breast cancer, recurrence, prognosis, saliva, biochemistry.

Рак молочной железы является вторым по частоте онкологическим заболеванием после рака легкого [1]. Высокая частота заболеваемости раком груди обусловлена как генетическими факторами, так и действием факторов окружающей среды. Несмотря на то, что методы лечения рака груди постоянно совершенствуются и уровень смертности снижается, полностью избежать региональных и отдаленных рецидивов не удается [2]. Раннее выявление первичного и рецидивного рака молочной железы имеет большое клиническое значение для принятия решений о лечении рака молочной железы для улучшения показателей выживаемости [3]. Ранний (первично операбельный) рак молочной железы включает 0, I, IIA, IIB, IIIA стадии ($T_{1-3}N_{0-1}M_0$) [4]. Однако даже при выявлении рака груди на ранних стадиях прогноз не всегда является благоприятным.

Большое количество исследований посвящено применению слюны для диагностики рака груди [5], однако прогностическое значение биохимических индикаторов слюны до настоящего времени не было описано. Ранее нами была показана потенциальная применимость биохимических индикаторов слюны для определения прогноза рака легкого [6]. В связи с полным отсутствием литературных данных о прогностической значимости исследуемых нами биохимических индикаторов слюны при раке груди, мы провели новый отбор прогностически важных признаков. В рамках настоящей работы мы рассмотрели влияние клиникопатологических характеристик пациентов и состава слюны до начала лечения на риск возникновения рецидива первично операбельного рака груди.

Материал и методы

В исследование включены 355 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска, госпитализированных с диагнозом первично операбельный рак молочной железы в период 2014-2017. У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 5 мл. Во всех образцах определяли 34 биохимических показателя [5].

Все пациентки были разделены на возрастные группы с шагом в десять лет: 30-39 лет – 34 (9,6%), 40-49 лет – 68 (19,2%), 50-59 лет – 117 (33,0%), 60-69 лет – 105 (29,6%), старше 70 лет – 31 человек (8,6%). В состоянии постменопаузы находились 248 (69,9%) пациенток. Для стадирования рака молочной железы использовали TNM-классификацию AJCC (8-е издание, 2017 г.). Так, стадия pT₁ была верифицирована у 133 (37,5%), pT₂ – у 172 (48,5%), pT₃ – у 50 (14,0%) пациенток. Статус поражения лимфоузлов pN₀ был подтвержден у 245 (69,0%) пациенток, у остальных 110 пациенток – pN₁. По гистологическому типу 171 (74,7%) пациентка имела протоковый рак молочной железы, 58 (25,3%) – дольковый. По гистологической степени злокачественности статус G1 был установлен для 28 (16,1%), G2 – для 58 (33,3%), G3 – для 88 (50,6%) пациенток. По молекулярно-биологическому подтипу 50 (15,9%) пациенток были отнесены к люминальному A, 41 (13,1%) – к люминальному B(-), 181 (57,6%) – к люминальному B(+), 22 (7,0%) – к нелюминальному и 20 (6,4%) – к базально подобному подтипам соответственно. По рецепторному статусу HER2-отрицательный статус имели 112 (35,0%), HER2-положительный статус – 208 (65,0%), ER-отрицательный – 49 (15,3%), ER-положительный – 271 (84,7%), PR-отрицательный – 85 (26,6%), PR-положительный – 235 (73,4%) пациенток соответственно. Органосохраняющее хирургическое лечение (секторальная резекция) выполнено у 61 (17,2%) пациентки, мастэктомия у 286 (80,6%) пациенток, у 8 (2,2%) пациенток хирургическое лечение не было выполнено в виду наличия противопоказаний. Адьювантная лучевая терапия была проведена у 191 (53,8%) пациентки, адьювантная

химиотерапия проведена у 181 (51,0%) пациентки, гормонотерапия – у 241 (67,9%) пациентки.

Общее время наблюдения составило 7 лет; медиана времени наблюдения составила 59,8 месяцев. Исследование одобрено на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

Результаты

У 59 пациенток за период наблюдения наблюдался рецидив заболевания. Мы проанализировали основные факторы, которые могли быть связаны с повышенным риском рецидива заболевания (табл. 1). Было показано, что риск возникновения рецидива снижался при наличии менопаузы и возрастает с ростом размера первичной опухоли и поражения лимфоузлов. Отсутствие лучевой и химиотерапии снижало риск возникновения рецидива. Нами были выделены три биохимических индикатора слюны, которые могут выступать в качестве прогностических маркеров, а именно: щелочная фосфатаза (ЩФ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) и диеновые конъюгаты (ДК). Значимым фактором риска возникновения рецидива являлась активность ЩФ слюны до начала лечения ниже 71,7 Е/л и уровень ДК ниже 3,93 у.е. Мы определили, что в слюне пациентов с рецидивом рака груди активность ЩФ составляла 60.8 [47.8; 78.2] Е/л, тогда как в группе без рецидива активность ЩФ была выше - 76.1 [48.9; 108.7] Е/л. Различия между группами были статистически значимы ($p=0,0274$). Уровень ДК в группах с рецидивом и без рецидива составил 3.89 [3.70; 4.10] и 3.93 [3.72; 4.17] у.е. соответственно ($p=0,2529$), поэтому данный показатель мы использовали как вспомогательный при расчете прогноза в сочетании с активностью ЩФ.

Таблица 1.

Относительный риск возникновения рецидива

Категория		Рецидив, n=59	Нет рецидива, n=292	ОР (95% ДИ)	p-value
Клиникопатологические характеристики пациентов					
Возрастная группа	30-39	9	28	1	0.69523
	40-49	16	51	0.98 (0.38-2.48)	
	50-59	19	98	0.60 (0.25-1.48)	
	60-69	13	91	0.44 (0.17-1.15)	
	70+	2	25	0.25 (0.05-1.26)	
Менопауза	Нет	40	84	1	0.00526
	Да	19	208	0.19 (0.11-0.35)*	
pT	1	10	123	1	0.00032
	2	30	141	2.62 (1.23-5.51)*	
	3	19	28	8.35 (3.47-19.50)*	
pN	0	26	216	1	0.00079
	1	33	76	3.61 (2.02-6.34)*	
Степень злокачественности	1	4	24	1	0.46751
	2	8	50	0.96 (0.27-3.48)	
	3	16	71	1.35 (0.41-4.40)	
Гистологический тип	Протоковый	32	137	1	0.98523
	Дольковый	14	44	1.36 (0.67-2.76)	
Молекулярно-биологический подтип	Люминальный А	11	39	1	0.72153
	Люминальный (HER2-)	В 8	33	0.86 (0.31-2.37)	
	Люминальный (HER2+)	В 30	149	0.71 (0.33-1.55)	
	Нелюминальный (HER2+)	2	20	0.35 (0.07-1.75)	
	Базально подобный	4	15	0.95 (0.26-3.41)	
HER2-статус	(-)	24	87	1	0.12697
	(+)	16	81	0.72 (0.36-1.44)	
	(++)	10	52	0.70 (0.31-1.57)	
	(+++)	7	39	0.65 (0.26-1.63)	

ER-статус	(-)	8	39	1	0.56214
	(+)	11	30	1.79 (0.64-4.94)	
	(++)	9	48	0.91 (0.32-2.57)	
	(+++)	29	142	1.00 (0.42-2.34)	
PR-статус	(-)	16	69	1	0.64852
	(+)	6	36	0.72 (0.26-1.99)	
	(++)	10	50	0.86 (0.36-2.05)	
	(+++)	25	105	1.03 (0.51-2.05)	
Тип лечения					
Операция	Секторальная резекция	5	56	1	0.16325
	Мастэктомия	51	235	2.43 (0.93-6.29)	
Лучевая терапия	Выполнялась	41	150	1	0.00289
	Не выполнялась	18	145	0.45 (0.25-0.83)*	
Химиотерапия	Выполнялась	42	139	1	0.00117
	Не выполнялась	17	156	0.36 (0.20-0.66)*	
Гормонотерапия	Выполнялась	38	203	1	0.62547
	Не выполнялась	21	92	1.22 (0.68-2.18)	
Биохимические показатели слюны					
ЩФ, Е/л	>71.7	22	163	1	0.00524
	<71.7	36	129	2.07 (1.16-3.66)*	
АСТ, Е/л	>6.33	29	142	1	0.69441
	<6.33	28	133	1.03 (0.58-1.82)	
ДК, у.е.	>3.93	26	148	1	0.45597
	<3.93	33	144	1.30 (0.74-2.28)	
ЩФ + АСТ	>71.7, >6.33	16	86	1	0.14965
	<71.7, <6.33	23	67	1.85 (0.90-3.73)	
ЩФ + ДК	>71.7, >3.93	10	81	1	0.00124
	<71.7, <3.93	21	61	2.79 (1.22-6.27)*	
ЩФ + АСТ + ДК	Благоприятный прогноз	7	45	1	0.08963
	Неблагоприятный прогноз	14	37	2.43 (0.89-6.57)	

Примечание. * - различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

Заключение. Мы проанализировали группу пациентов, у которых в течение срока наблюдения возник местный или отдаленный рецидив рака груди. Показано, что в группе с рецидивом больше пациентов с сохраненной менструальной функцией (67,8% vs. 28,8%), выше доля опухолей большего размера (38,7% vs. 9,6% для pT_2) и чаще поражены лимфоузлы (67,3% vs. 26,0%). Остальные факторы не являются статистически значимыми факторами возникновения рецидива. Дополнительно показано, что в группе с рецидивом заболевания активность щелочной фосфатазы слюны ниже, чем в группе без рецидива. А сочетание активности ЩФ выше 71,7 Е/л и уровня ДК выше 3,93 у.е. является благоприятным фактором и снижает риск возникновения рецидива рака груди в 2,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung et al. // CA Cancer J Clin. 2021. Vol. 71. P. 209-249.
2. Kabel A.M., Elkhoely A.A. Ameliorative potential of fluoxetine/raloxifene combination on experimentally induced breast cancer // Tissue Cell. 2016. Vol. 48, N 2. P. 89-95.
3. Shah R., Rosso K., Nathanson S.D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer // World J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 5, N 3. P. 283-298.
4. Тюляндин С. А., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б., Фролова М. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной

железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021. Т. 11, №3s2. С. 119-157.

5. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Solomatin D.V., Kosenok V.K. Metabolic Features of Saliva in Breast Cancer Patients // *Metabolites*. 2022. Vol. 12, N 2. P. 166.
6. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K. Survival Rates of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Depending on Lymph Node Metastasis: A Focus on Saliva // *Diagnostics*. 2021. Vol. 11. 912.

E-mail: Ludab2005@mail.ru

©2022 П.Е. Бородин

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ COVID-19 У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В исследовании приняли участие 83 неврологических пациента (43 с COVID-19 и 40 с отрицательным SARS-Cov2) и 44 здоровых человека. У больных с неврологическими заболеваниями содержание окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови повышено относительно здоровых людей. При добавлении COVID-19 содержание окисленных форм липидов практически не меняется, но значительно увеличивается провоспалительный ИЛ-6 и снижается противовоспалительный ИЛ-10. У больных с ишемическим инсультом содержание окислительно-модифицированных липидов в крови выше, чем при других неврологических заболеваниях.

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

©2022 P.E. Borodin

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN COVID-19 IN NEUROLOGICAL PATIENTS

83 neurological patients (43 with COVID-19, and 40 SARS-Cov2 negative) and 44 healthy people were involved in the study. In patients with neurological diseases, the content of oxidized forms of lipids and pro-inflammatory interleukins in the blood was increased relative to healthy people. With the addition of COVID-19, the content of oxidized lipid forms practically does not change, but pro-inflammatory IL-6 significantly increases, and anti-inflammatory IL-10 decreases. In patients with ischemic stroke, the content of oxidatively modified lipids in the blood is higher than in other neurological diseases.

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

Воспаление и окислительный стресс рассматриваются в качестве важных патогенетических механизмов в развитии COVID-19 [1]. Неврологические осложнения зачастую сопровождают COVID-19 [2].

Цель исследования – выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления у неврологических больных на фоне COVID-19.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 83 неврологических больных (ишемические инсульты, энцефалопатии, радикулопатии, полинейропатии, параплегии, люмбоишиалгии). У 43 был выявлен COVID-19, а 40 были SARS-Cov2 негативными (контрольная

группа). Также обследованы 44 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. В плазме крови определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным E233нм/E204нм и 278нм/E204нм [3]. Кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe²⁺ [4]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты определения содержания продуктов окисления липидов в плазме крови в обследованных группах приведены в таблице 1.

Содержание неокисленных форм липидов, имеющих максимум поглощения при 204 нм, не различалось в обследованных группах. В отличие от этого содержание всех окисленных форм липидов у больных неврологическими заболеваниями вне зависимости от инфицированием SARS-Cov2, было достоверно выше по сравнению с группой здоровых людей в 1,7-2 раза. Гидроперекиси липидов в группах больных были увеличены более чем в 2,5 раза. В то же время, не выявлено достоверных различий между неврологическими больными с COVID-19 и без него (табл. 1).

Таблица 1

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/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±0,665	27,5±1,73
Контроль (n=40)	2	0,583±0,034 P _{2,1} =0,243	0,063±0,0071 P _{2,1} <0,001	0,109±0,0087 P _{2,1} <0,001	0,023±0,0025 P _{2,1} <0,001	0,044±0,0036 P _{2,1} <0,001	12,0±1,36 P _{2,1} <0,001	74,8±10,4 P _{2,1} <0,001
COVID-19 (n=43)	3	0,542±0,0026 P _{3,1} =0,585 P _{3,2} =0,262	0,053±0,006 P _{3,1} =0,002 P _{3,2} =0,281	0,099±0,0078 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,441	0,020±0,0021 P _{3,1} =0,006 P _{3,2} =0,350	0,039±0,0032 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

При исследовании содержания интерлейкинов в крови в обследованных группах установлено достоверное резкое увеличение провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, Ил-18 и противовоспалительного ИЛ-10 в крови больных неврологическими заболеваниями по отношению к здоровым людям (табл. 2).

Таблица 2.

Содержание интерлейкинов в плазме крови в обследованных группах (пг/мл)

Группы	№ п/п	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
Здоровые люди (n=44)	1	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16
Контроль (n=15)	2	18,6±5,7 P _{2,1} =0,014	24,9±5,12 P _{2,1} =0,0012	16,1±2,7 P _{2,1} <0,001	445±102 P _{2,1} =0,0025
COVID-19 (n=17)	3	66,7±14,7 P _{3,1} =0,0013 P _{3,2} =0,014	20,7±0,97 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,428	8,90±1,41 P _{3,1} =0,0067 P _{3,2} =0,030	357±57 P _{3,1} =0,0033 P _{3,2} =0,228

Особенно резко было увеличено содержание ИЛ-6 - с 2,36±0,33 пг/мл в группе здоровых людей до 18,6±5,7 пг/мл у SARS-Cov2 негативных неврологических больных (в 8 раз) и до 66,7±14,7

пг/мл у SARS-Cov2 позитивных больных (в 28 раз). Достоверные различия в содержании интерлейкинов также установлены между двумя группами неврологических больных. В частности, у больных с COVID-19 содержание провоспалительного ИЛ-6 было выше в 3,6 раза, а противовоспалительного ИЛ-10 ниже в 1,8 раза при сравнении с SARS-Cov2 негативными неврологическими больными.

Содержание окисленных форм липидов и интерлейкинов в крови больных зависело от нозологической формы заболевания и было выше у больных с ишемическим инсультом в сравнении с прочими неврологическими заболеваниями. В частности, в группе SARS-Cov2+ у больных с инсультом оно составило $86,0 \pm 5,05$ нмоль/мл, а при прочих неврологических заболеваниях $68,3 \pm 4,87$ нмоль/мл. В группе SARS-Cov2 величины составили $81,4 \pm 10,4$ нмоль/мл и $69,8 \pm 10,1$ нмоль/мл, соответственно.

Среди обследованных больных были двое с сепсисом с очень высокими величинами определяемых показателей. У одного из них содержание диеновых конъюгатов достигало 46 нмоль/мл, гидроперекисей липидов 409 нмоль/мл, ИЛ-6 50,4 пг/мл, а ИЛ-18 887 пг/мл.

Выводы. У больных неврологическими заболеваниями содержание в крови окисленных липидов провоспалительных интерлейкинов увеличено по отношению к здоровым людям. Содержание окисленных форм липидов практически не изменяется при присоединении COVID-19, провоспалительного ИЛ-6 достоверно возрастает, а противовоспалительного ИЛ-10 снижается. У больных с ишемическим инсультом содержание в крови окислительно модифицированных липидов выше, чем при прочих неврологических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. 2020. Т. 26, №4. С. 244–247.
2. 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. Vol. 48(1). P. 66-76.
3. 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. Vol. 7 (11). P.186-192.
4. 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. N 4. С.73-77.

©2022 Л.А. Нагиева

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ COVID-19 У ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

84 офтальмологических больных (50 с COVID-19, 34 SARS-Cov2 негативных и 64 здоровых взрослых людей) приняли участие в исследовании. В крови и глазной жидкости офтальмологических больных содержание окисленных форм липидов достоверно увеличено по отношению к здоровым людям. Присоединение COVID-19 сопровождается достоверным дополнительным возрастанием содержания окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови.

Ключевые слова: офтальмологические больные, окислительный стресс, воспаление.

©2022 L.F. Nagieva

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION DURING COVID-19 IN OPHTHALMOLOGICAL PATIENTS

84 ophthalmic patients (50 with COVID-19, and 34 SARS-Cov2 negative) and 64 healthy people were involved in the study. In the blood and lacrimal fluid of ophthalmological patients the content of oxidized forms of lipids is significantly increased in relation to healthy people. In patients with COVID-19 significant additional increase in the content of oxidized forms of lipids and pro-inflammatory interleukins in the blood was observed.

Key words: ophthalmological patients, COVID-19, inflammation, oxidative stress.

Осложнения со стороны органов зрения нередко сопутствуют COVID-19 [1]. В качестве важных патогенетических механизмов развития COVID-19 рассматриваются воспаление и окислительный стресс [2].

Цель исследования – выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления у офтальмологических больных на фоне COVID-19.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 84 офтальмологических больных с катарактой, глаукомой, диабетической ретинопатией, эпиретинальной мембраной, гемофтальмом и некоторыми другими заболеваниями. Из этого числа у 50 был выявлен COVID-19, а 34 были SARS-Cov2 негативными (контрольная группа), 26 здоровых людей человек без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и пол, обследованы на содержание в крови и слезной жидкости окисленных форм липидов, а 64 на содержание провоспалительных интерлейкинов. В крови определяли содержание окислительно модифицированных липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным $E_{233\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ и $278\text{нм}/E_{204\text{нм}}$ [3]. Кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe^{2+} [4]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты определения содержания продуктов окисления липидов в плазме крови в обследованных группах приведены в таблице 1.

Содержание неокисленных форм липидов, имеющих максимум поглощения при 204 нм, не различалось между обследуемыми группами. За исключением гидроперекисей липидов, содержание которых в контрольной группе было достоверно увеличено более чем в 2 раза по отношению к здоровым людям, содержание других окисленных липидов, не различалось между контрольной группой и здоровыми людьми. В отличие от этого содержание всех окисленных форм липидов у больных офтальмологическими заболеваниями и COVID-19 было достоверно выше по сравнению с группой здоровых людей и контрольной группой. в 1,4-2,8 раза. Особенно сильно были увеличены гидроперекиси липидов (табл. 1).

Метод ультрафиолетовой спектроскопии позволяет анализировать липидные экстракты из слезной жидкости. Содержание неокисленных липидов в глазной жидкости офтальмологических больных достоверно снижалось по отношению к здоровым людям в 1,45 раза у SARS-Cov2 негативных больных и в 2 раза у больных с COVID-19. Единственное достоверное различие в содержании в слезной жидкости SARS-Cov2 негативных больных окисленных липидов состояло в увеличении индекса 233/204, отражающего отношение диеновых конъюгатов к неокисленным липидам. В отличие от этого, в группе больных с COVID-19 относительные индексы 233/204 и 278/204, а также абсолютное содержание диеновых конъюгатов в слезной жидкости имели достоверные раз-

личия со здоровыми людьми и были увеличены в 3-4,4 раза. Достоверных различий в определяемых показателях между контрольной группой больных и больных с COVID-19 не установлено (табл. 2).

Таблица 1

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)
Здоровые люди (n=26)	1	0,586± 0,046	0,037± 0,029	0,057± 0,007	0,013 ±0,002	0,021± 0,002	7,12± 0,85	27,5± 1,73
Контроль (n=34)	2	0,505± 0,0230 P _{2,1} = 0,243	0,031± 0,0024 P _{2,1} = 0,905	0,063± 0,045 P _{2,1} = 0,792	0,011± 0,0013 P _{2,1} = 0,339	0,0215± 0,0035 P _{2,1} = 0,901	5,88± 0,455 P _{2,1} < 0,905	58,3± 1,18 P _{2,1} < 0,001
COVID-19 (n=50)	3	0,540± 0,018 P _{3,1} = 0,585 P _{3,2} = 0,216	0,051± 0,002 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} < 0,001	0,099± 0,0062 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} < 0,001	0,023± 0,001 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} < 0,001	0,0450± 0,0038 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} < 0,001	9,70± 0,467 P _{3,1} < 0,001 P _{3,1} < 0,001	78,1± 2,63 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} <0,001

Таблица 2.

Показатели окисленности липидов в слезной жидкости в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль /мл)
Здоровые люди (n=26)	1	0,933± 0,335	0,087± 0,014	0,076± 0,010	0,0258± 0,0055	0,0213± 0,0039	2,24± 0,21
Контроль (n=29)	2	0,642± 0,089 P _{2,1} = 0,040	0,164± 0,051 P _{2,1} = 0,160	0,285± 0,0618 P _{2,1} = 0,007	0,0311± 0,0070 P _{2,1} = 0,535	0,0757± 0,0140 P _{2,1} = 0,081	4,52± 0,898 P _{2,1} = 0,142
COVID-19 (n=10)	3	0,469± 0,10381 P _{3,1} = 0,004 P _{3,2} = 0,216	0,119± 0,018 P _{3,1} = 0,185 P _{3,2} = 0,481	0,286± 0,0271 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,986	0,0373± 0,0044 P _{3,1} = 0,113 P _{3,2} = 0,477	0,0921± 0,0094 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,339	6,57± 1,15 P _{3,1} = 0,014 P _{3,2} = 0,175

При исследовании содержания интерлейкинов в крови установлено достоверное увеличение провоспалительных ИЛ-6, Ил-18 и снижение в контрольной группе по отношению к здоровым людям в 2,4 и 1, 7 раза, соответственно. В группе больных с COVID-19 содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 было достоверно увеличено по отношению к здоровым людям, а ИЛ-8 и к SARS-Cov2 негативным больным. Достоверных изменений в содержании противовоспалительного ИЛ-10 не выявлено (табл. 3).

Таблица 3.

Содержание интерлейкинов в плазме крови в обследованных группах (пг/мл)

Группы	№ п/п	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
Здоровые люди (n=64)	1	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16
Контроль (n=28)	2	5,73±0,66 P _{2,1} <0,001	6,97±1,02 P _{2,1} =0,271	3,92±0,71 P _{2,1} =0,702	266±23 P _{2,1} <0,001
COVID-19 (n=51)	3	7,78±1,56 P _{3,1} =0,0013 P _{3,2} =0,232	26,2±3,28 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} <0,001	5,19±0,69 P _{3,1} =0,318 P _{3,2} =0,248	260±25 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,859

Выводы. В крови и глазной жидкости офтальмологических больных содержание окисленных форм липидов достоверно увеличено по отношению к здоровым людям. Присоединение COVID-19 сопровождается достоверным дополнительным возрастанием содержания окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Н., Олефир Я.В., Гажданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. 2020. Т. 26, №4. С. 244-247.
2. Kharel Sitaula R, Khatri A, Janani MK, Mandage R, Sadhu S, Madhavan HN, Upadhyay MP, Biswas J. Unfolding COVID-19: Lessons-in-Learning in Ophthalmology // Clin. Ophthalmol. 2020 Vol. 14. P. 2807-2820.
3. 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. Vol. 7 (11). С.186-192.
4. 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.

©2022 М.А. Петренко

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КАТАРАКТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Среди 128 пациентов с катарактой, перенесших оперативное лечение, сердечно-сосудистые заболевания чаще всего были связаны с катарактой. Окислительный стресс может быть фактором, способствующим развитию катаракты у больных ХОБЛ, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, как следует из результатов исследования продуктов свободнорадикального окисления липидов в плазме крови, слезной и внутриглазной жидкостях. Повышенное содержание провоспалительных ИЛ-8 и ИЛ-18 в плазме крови указывает на возможную роль воспаления.

Ключевые слова: катаракта, окислительный стресс, воспаление.

©2022 М.А. Petrenko

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

**THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN
THE DEVELOPMENT OF CATARACTS IN CHRONIC
NON-INFECTIOUS DISEASES**

Among 128 patients with cataracts, who underwent surgical treatment, cardiovascular diseases were most often associated with cataract. Oxidative stress may be a factor contributing to the development of cataracts in patients with COPD, cardiovascular diseases and diabetes mellitus as follows from the study of products of free radical oxidation of lipids in the blood plasma, lacrimal and intraocular fluids. The increased content of pro-inflammatory IL-8 and IL-18 in the blood plasma indicates a possible role of inflammation.

Key words: cataracts, oxidative stress, inflammation.

Важнейшими и клеточными механизмами, вовлеченными в формирование катаракты, являются воспаление окислительный стресс [1]. Катаракта часто возникает у больных с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2]. Результаты ряда работ указывают, что катаракта является коморбидным заболеванием для ХОБЛ [3].

Цель исследования – сопоставить роль этих трех групп заболеваний как причинных факторов в развитии катаракты и выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления при этих заболеваниях.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 128 больных с катарактой, которым проводилось оперативное лечение. Из этого числа у 80 пациентов катаракта возникла на фоне сопутствующих ССЗ, у 23 на фоне ХОБЛ и у 18 на фоне СД. У 7 участников катаракта развилась на фоне других заболеваний. Контрольную группу составили 64 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. В плазме крови, слезной и внутриглазной жидкостях определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным E233нм/E204нм и у278нм/E204нм [4]. В плазме крови кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe²⁺ [5] и малонового диальдегида (МДА) по реакции тиобарбитуровой кислотой [5]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и их обсуждение. В таблицах 1-2 приведены результаты определения содержания продуктов окисления липидов и провоспалительных цитокинов в плазме крови в обследованных группах.

Во всех группах больных по отношению к здоровым людям в плазме крови было увеличено содержание ДК, ГЛ и МДА. За исключением группы больных с ССЗ в остальных группах больных были увеличены конъюгированные диены и кетодиены (табл. 1). Среди определяемых цитокинов только ИЛ-18 был достоверно увеличен во всех группах больных, а достоверное увеличение ИЛ-8 было характерно для больных с ССЗ и прочими заболеваниями (табл. 2).

Метод-УФ спектроскопии высокочувствителен и позволяет анализировать липидные экстракты из слезной и внутриглазной жидкостей. Получить внутриглазную жидкость у здоровых людей невозможно. Содержание неокисленных липидов (204нм) во внутриглазной жидкости у больных ХОБЛС и СД было выше, а у больных ССЗ ниже по отношению к слезной жидкости здоровых людей. Отношение содержания окисленных форм липидов к неокисленным (233/204 и 278/204) было достоверно выше у больных ХОБЛ и ССЗ по отношению к здоровым людям. У больных ХОБЛ содержание неокисленных липидов, конъюгированных триенов и кетодиенов имело достоверные различия с группой больных ССЗ (табл.3).

Таблица 1.

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233 /204	278нм	278 /204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)	МДА (нмоль/мл)
Здоровые люди (n=26)	1	0,586±0,046	0,037±0,029	0,057±0,007	0,013±0,002	0,021±0,002	7,12±0,85	27,5±1,73	4,79±0,158
ХОБЛ (n=23)	2	0,761±0,051 P _{2,1} =0,014	0,067±0,014 P _{2,1} =0,021	0,090±0,021 P _{2,1} =0,160	0,020±0,005 P _{2,1} =0,013	0,029±0,004 P _{2,1} =0,123	16,1±2,95 P _{2,1} <0,001	42,3±2,67 P _{2,1} <0,001	5,75±0,22 P _{2,1} =0,001
ССЗ (n=80)	3	0,694±0,0290 P _{3,1} =0,892	0,041±0,0038 P _{3,1} =0,942	0,067±0,006 P _{3,1} =0,66	0,0128±0,001 P _{3,1} =0,26	0,020±0,004 P _{3,1} =0,49	11,3±1,05 P _{3,1} <0,004	38,3±0,86 P _{3,1} <0,001	5,40±0,076 P _{3,1} =0,001
СД (n=18)	4	0,733±0,055 P _{4,1} =0,048	0,041±0,058 P _{4,1} =0,965	0,051±0,006 P _{4,1} =0,553	0,0094±0,001 P _{4,1} =0,111	0,013±0,005 P _{4,1} =0,011	11,2±1,58 P _{4,1} <0,001	38,5±1,72 P _{4,1} =0,001	5,66±0,254 P _{4,1} =0,007
Прочие заболевания (n=7)	5	0,802±0,121 P _{5,1} =0,133	0,032±0,011 P _{5,1} =0,497	0,033±0,012 P _{5,1} =0,048	0,080±0,0020 P _{5,1} =0,088	0,011±0,0026 P _{5,1} =0,011	8,86±2,94 P _{5,1} =0,329	36,9±0,71 P _{5,1} <0,001	5,88±0,257 P _{5,1} =0,005

Таблица 2.

Содержание интерлейкинов и CRP в плазме крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18	CRP
Здоровые люди (n=64)	1	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16	3,12±0,32
ХОБЛ (n=17)	2	2,16±0,38 P _{2,1} >0,802	6,58±1,58 P _{2,1} =0,224	3,75±0,64 P _{2,1} =0,519	248±18 P _{2,1} <0,001	3,42±0,68 P _{2,1} >0,664
Сердечно-сосудистые (n=60)	3	3,15±0,49 P _{3,1} =0,178	12,6±1,68 P _{3,1} <0,001	6,48±0,43 P _{3,1} =0,219	333±26 P _{3,1} <0,001	3,19±0,36 P _{3,1} >0,836
Сахарный (n=13)	4	1,84±0,37 P _{4,1} =0,297	7,58±2,07 P _{4,1} =0,164	4,76±0,87 P _{4,1} =0,775	275±29 P _{4,1} =0,002	3,71±0,75 P _{4,1} =0,466
Прочие заболевания (n=6)	5	3,81±1,26 P _{5,1} =0,308	6,96±0,91 P _{5,1} =0,037	4,62±1,03 P _{5,1} =0,865	309±71 P _{5,1} =0,08	3,53±1,72 P _{5,1} =0,821

Таблица 3.

Показатели окисленности липидов в слезной и внутриглазной жидкостях в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль /мл)
Слезная жидкость							
Здоровые люди (n=30)	1	1,39±0,113	0,087±0,014	0,076±0,010	0,0258±0,0055	0,0213±0,0039	2,24±0,21
Внутриглазная жидкость (больные с катарактой)							
ХОБЛ (n=12)	2	0,25±0,049 P _{2,1} <0,001	0,104±0,042 P _{2,1} =0,72	0,424±0,128 P _{2,1} <0,002	0,0292±0,0056 P _{2,1} =0,672	0,1261±0,0240 P _{2,1} <0,001	4,11±1,64 P _{2,1} =0,28
Сердечно-сосудистые заболевания (n=13)	3	1,01±0,112 P _{3,1} =0,021 P _{3,2} <0,001	0,119±0,051 P _{3,1} =0,23 P _{3,2} =0,32	0,186±0,032 P _{3,1} =0,002 P _{3,2} =0,082	0,0036±0,0152 P _{3,1} =0,51 P _{3,2} =0,04	0,0241±0,0036 P _{3,1} =0,61 P _{3,2} =0,056	4,57±1,04 P _{3,1} =0,05 P _{3,2} =0,83
Сахарный диабет (n=7)	4	0,36±0,143 P _{4,1} <0,001 P _{4,2} =0,006	0,132±0,070 P _{4,1} =0,559 P _{4,2} =0,737	0,236±0,084 P _{4,1} =0,155 P _{4,2} =0,215	0,0215±0,0071 P _{4,1} =0,635 P _{4,2} =0,657	0,0786±0,0202 P _{4,1} =0,124 P _{4,2} =0,153	5,11±2,7 P _{4,1} =0,341 P _{4,2} =0,760

Выводы. Катаракта чаще всего сочеталась с ССЗ. Окислительный стресс может являться фактором, способствующим развитию катаракты у больных ХОБЛ, ССЗ и СД. Повышенное содержание провоспалительных ИЛ-8 и ИЛ-18 в группах больных указывает на возможную роль воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hejtmancik JF. The genetics of cataract: our vision becomes clearer // *Am J. Hum Genet.* 1998. Vol. 62(3). P. 520-525.
2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Романко Ю.С., Абакушина Е.В., Гречанинов В.Б. Факторы возникновения, патогенез развития лучевой катаракты // *Вестник офтальмологии.* 2015. №4. С. 97-101.
3. Miller DP, Watkins SE, Sampson T., Davis KJ. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011. Vol. 6. P. 467-76.
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. Vol. 7 (11). P. 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.

© 2022 г. **Е.И. Буданова**¹, канд. мед. наук

Л.К. Тушнова² канд. техн. наук, доцент, **Н.В. Еркин**³

¹ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», г. Обнинск

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», г. Санкт-Петербург; ³ГБОУ «Школа № 2117», г. Москва

АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВООБРАЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ

Рассматривается комплексный подход к изучению воображения у детей с ограниченными возможностями здоровья, который включает исследование различных параметров их творческой деятельности, оказывающих воздействие на формирование креативности дошкольников.

Ключевые слова: интегральный показатель развития воображения у ребенка, изобретательство, комплексный подход, приоритетные факторы развития воображения детей с ограниченными возможностями здоровья через их продуктивную деятельность.

E.I. Budanova, L.K. Tushnova, N.V. Erkin

AN ALGORITHM FOR A COMPREHENSIVE STUDY OF IMAGINATION IN CHILDREN WITH DISABILITIES

A comprehensive approach to the study of imagination in children with disabilities is considered, which includes the study of various parameters of their creative activity that affect the formation of creativity of preschoolers.

Key words: integral indicator of the development of imagination in a child, inventiveness, an integrated approach, priority factors for the development of imagination of children with disabilities through their productive activities.

Введение. В современном мире очень важны креативные и неординарные способы решения проблем, отмечается высокая востребованность людей, умеющих мыслить нестандартно, творчески. Для успешности и развития человека в дальнейшей жизни очень важно развивать воображение у детей как можно раньше. Так, уже к школе ребенок должен уметь ориентироваться в ситуациях, в которых происходят различные преобразования образов предметов, знаков и символов, и быть готовым к предвосхищению возможных изменений [5].

По мнению многих психологов и педагогов наиболее успешно становление воображения происходит в игре и изобразительной деятельности. Важно отметить, что это становление происходит не само по себе, а в процессе целенаправленного обучения и воспитания. Как показывает практика, в тех случаях, когда в семье, в дошкольном образовательном учреждении уделялось значительное внимание специальным развивающим занятиям по изобразительной деятельности, с включением заданий, требующих от детей самостоятельного воссоздания и создания новых образов и ситуаций, их воображение оказывается на более высоком уровне развития [1,3].

Развитие воображения у ребенка не ограничивается традиционными техниками изобразительной деятельности, такими как рисование, пение или лепка. Актив воображения намного шире, и включает в себя: стремление познавать мир и делать открытия; умение использовать полученные знания на практике, изобретательство; стремление видеть необычное в повседневных объектах; проявление инициативы; интуиция; живая активность ума. Поэтому возникает необходимость активного использования в работе педагогов новых технологий, позволяющих более эффективно развивать воображение детей через продуктивную деятельность, в том числе в сфере художественного творчества, в частности поиск новых нетрадиционных техник рисования [2,4].

Основная часть. С целью комплексного исследования развития воображения у детей с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ) нами было проведено исследование в МКДОУ «Детский сад «Улыбка». В исследовании приняли участие 20 дошкольников 6-7 лет, подготовительной группы детского сада.

Воображение ребенка оценивалось по степени развитости у него фантазии, которая в свою очередь может проявляться в рассказах, рисунках, поделках и других продуктах творческой деятельности. Ребенку, в связи с этим предлагалось выполнить три задания в соответствии с методиками «Вербальная фантазия» (речевое воображение), «Рисунок» и «Скульптура» Р.С. Немова [5].

При обработке полученных данных использовались следующие методы математической статистики: коэффициент корреляции Спирмена, критерий различий Манна-Уитни.

Результаты исследования по методике «Вербальная фантазия» показали, что из 20 воспитанников у 40% детей с ОВЗ средний уровень развития воображения, у 15% очень низкий уровень, у 15% низкий уровень, у 15% высокий уровень, у 15% очень высокий уровень развития воображения. В данной группе затруднения были вызваны лишь расширением своего повествования и дополнениями, а также эмоциональностью самого рассказа. В основном дети старшего дошкольного возраста рассказывали об уже услышанных сказках, таких как «Гадкий утенок», «Айболит», «Стрекоза и Муравей», «Кот в сапогах». Многие дети на среднем уровне очень ярко и подробно описали предметы из своего рассказа, уходя от сюжета, из-за чего история становилась непонятной и несвязной. На низком уровне дети затруднялись в выборе фабулы своего рассказа, обращались за помощью. После того, как им был предложен сюжет или тема, дошкольники пытались сделать рассказ ярким, но чаще всего он был не очень логичным, «перескакивающим» с места на место. В итоге дети забывали, что они уже говорили, путались в своем рассказе и начинали заново, часто делая одни и те же ошибки.

По второй методике результаты показали, что из 20 воспитанников у 50% детей с ОВЗ средний уровень развития воображения, у 10% очень низкий уровень, у 15% низкий уровень, у 15% высокий уровень, у 10% очень высокий уровень развития воображения.

Двое детей нарисовали полноценные картины с интересными сюжетами с долей фантазии и необычности в деталях (о детских играх, о купании на речке), используя большое количество цве-

тов. Основная масса детей нарисовали сюжеты или просто предметы, легко узнаваемые и всем известные. Только двое детей нарисовали предметы фломастерами 2-3 цветов, которые мало детализованы и в целом представляют схематические рисунки. На вопрос: «Почему ты нарисовал эту картинку?» дети или не хотели разговаривать, или отвечали, что не понимают, что здесь можно нарисовать. Большинство нарисовали животных (собак, кроликов, кошек), некоторые изобразили бытовые предметы. Установлено, что наименее развитыми у детей оказались эмоциональность образов, их оригинальность и глубина проработанности.

Результаты исследования по методике «Скульптура» Р.С. Немова показали, что из 20 воспитанников у 50% детей с ОВЗ средний уровень развития воображения, у 10% очень низкий уровень, у 25% низкий уровень, у 10% высокий уровень, только у 5% очень высокий уровень развития воображения. Таким образом, большинство детей показали средний уровень развития воображения. Трое детей с высоким и очень высоким уровнем развития, вылепили из пластилина не только поделку, но и небольшой сюжет к ней (ёжик собирает грибы, ягоды и перевозит бабочку на носу).

Для развития воображения у детей ОВЗ нами был разработан комплекс занятий с использованием нетрадиционных техник рисования. В этот возрастной период мы использовали различные техники рисования, такие как: рисование пальчиками; оттиск печатками из картофеля; тычок жесткой полусухой кистью; оттиск поролоном; оттиск печатками из ластика; восковые мелки и акварель; свеча и акварель; отпечатки листьев; рисунки из ладошки; волшебные веревочки; кляксография с трубочкой; монотипия пейзажная; печать по трафарету; монотипия предметная; кляксография обычная.

Заключение. В процессе работы мы можем отметить, что воображение детей с ОВЗ приобрело более активный и творческий характер, у детей развилась способность к творческой деятельности. Дошкольники начали уделять больше внимания замыслу своего произведения, сюжету своего рисунка, игры или сочинения. При этом дети использовали в своей творческой деятельности не только реальные предметы и явления, но и сказочные образы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик О.В. Развиваем воображение // Дошкольное образование. 2016. №1. 244 с.
2. Кравцова Е.В. Развитие воображения // Дошкольное воспитание. 2017. № 12. С.45-47.
3. Новикова Н.А. Творческое воображение как перспектива развития личности // Электронный журнал «Педагогика искусства». 2018. №1. С. 102
4. Теплов Б.М. Способности и одаренность // Хрестоматия по возрастной и педагогической психологии. М.: Просвещение, 2018. 121 с.
5. Фарман И.П. Воображение в структуре познания. М.: Академия, 2012. 215 с.

E-mail: erkina_elena@mail.ru

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

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХОЛОДОВОЙ И СОЧЕТАННОЙ ХОЛОДОВОЙ И ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Предложен способ дифференциальной диагностики изолированной и сочетанной гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, основанный на оценке проходимости дыхательных путей и тестов чувствительности к холоду, важности воздуха и физической нагрузке.

Ключевые слова: диагностика, холодовая и осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, бронхиальная астма.

Prikhodko A.G., Nakhamchen L.G.

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

METHOD FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ISOLATED COLD AND COMBINED COLD AND OSMOTIC AIRWAY HYPER-REACTIVITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A method is proposed for the differential diagnosis of isolated and combined airway hyper-reactivity in patients with bronchial asthma, based on the assessment of airway patency and tests of sensitivity to cold, air humidity and physical activity.

Key words: diagnostics, cold and osmotic airway hyperreactivity, bronchial asthma.

Восприятие человеком холода в сочетании с изменённой влажностью окружающей среды отличается многообразием и сезонной флюктуацией, особенно в условиях северо-восточных и северо-западных регионов России, а также ряда стран мира [1, 2]. Многолетние наблюдения за больными бронхиальной астмой (БА) показали большую распространённость респираторных симптомов при воздействии холода либо повышенной влажности атмосферного воздуха, что проявляется холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей (ГДП) [1, 3].

До 87% больных БА страдают холодовой ГДП, из которых свыше 35% сочетано реагируют и на низкую температуру, и на высокую влажность атмосферного воздуха [1, 4]. Последние, в большей степени подвержены потере контроля заболевания, как в зимний, так и в летний душно-влажный сезон года вследствие снижения эффективности стандартной противовоспалительной терапии.

Основным диагностическим методом подтверждения холодовой и осмотической ГДП является проведение инструментальных бронхопровокационных проб, которые дают количественную оценку реакции бронхов на низкотемпературный и влажностный стимул [1, 5]. Применение в клинической практике перечисленных выше проб ограничено. Последнее связано как с необходимостью проведения обследования в специализированном медицинском учреждении при наличии соответствующего оборудования, квалифицированного медицинского персонала, владеющего навыками проведения бронхопровокационных проб, трудоёмкостью и невысокой пропускной способностью описанных инструментальных тестов для выявления холодовой и осмотической ГДП, так и с рядом ограничений, связанных с проведением самих тестов (например, нарушением функции дыхания у больного, когда объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 70% должной величины, наличием холодовой аллергии и т.д.). Кроме того, не исключается вероятность получения ложноотрицательного результата у больного при «скрытой» бронхиальной обструкции на момент проведения бронхопровокационного тестирования.

Цель исследования – разработать способ дифференциальной диагностики изолированной холодовой и сочетанной (холодовой и осмотической) ГДП у больных БА, что позволит осуществлять персональный подход к назначению медикаментозной противовоспалительной терапии с целью достижения лучшего контроля над заболеванием.

Материал и методы. Под наблюдением находились 62 больных лёгкой и среднетяжёлой БА с холодовой и/или осмотической ГДП, обоих полов, в возрасте 18-60 лет. Критерии исключения: наличие холодовой аллергии, документально подтверждённой аллергологом; острые респираторные заболевания в течение предшествующих 4 недель; ОФВ₁ менее 70% должной величины; лица, не подписавшие «информированное согласие пациента на исследование».

Дизайн исследования включал: физикальное обследование, анкетирование больных, базовое исследование вентиляционной функции лёгких, проведение бронхопровокационной пробы ультразвуковой ингаляции дистиллированной водой (ИДВ) и бронхопровокационной пробы 3-

минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [1]. Бронхопровокационные пробы проводились под контролем параметров бронхиальной проходимости (ОФВ₁).

Анкетирование предусматривало заполнение больным БА совместно с врачом на этапе поликлинического приёма трёх скрининг-анкет [5]: по выявлению чувствительности к холоду ($T_{\text{хв}}$); по выявлению чувствительности к высокой влажности; по реагированию на физическую нагрузку в зимний и летний периоды года с последующим подсчётом полученных результатов в баллах отдельно по каждой анкете.

Скрининг-анкета по выявлению чувствительности к холоду включала в себя ответы на 7 вопросов, насколько часто в зимнее время года больной испытывал следующие симптомы: 1 - затруднённое дыхание (трудно сделать вдох или выдох); 2 - усиление одышки (учащённое дыхание) при выполнении обычной повседневной нагрузки на улице; 3 - усиление или появление кашля (сухой, с мокротой, приступообразный); 4 - появление боли, дискомфорта, скованности в грудной клетке (за грудиной); 5 - появление заложенности носа; 6 - появление слизистых выделений из носа; 7 - увеличение количества доз используемого бронхолитика.

Скрининг-анкета по выявлению чувствительности к высокой влажности включала в себя ответы на 9 вопросов, насколько часто испытывал больной в летний период (душно-влажный), особенно при увеличении влажности воздуха (дождь, туман) следующие симптомы: 1 - затруднённое дыхание (трудно сделать вдох или выдох); 2 - усиление одышки (учащённое дыхание) при выполнении обычной повседневной нагрузки на улице; 3 - усиление или появление кашля (сухой, с мокротой, приступообразный); 4 - появление боли, дискомфорта, скованности в грудной клетке (за грудиной); 5 - появление заложенности носа; 6 - появление слизистых выделений из носа; 7 - появление першения в горле; 8 - появление осиплости голоса; 9 - увеличение количества доз используемого бронхолитика при контакте с высокой влажностью.

Скрининг-анкета по выявлению реакции на любую физическую нагрузку в зимний и летний периоды года включала в себя ответы на 5 вопросов: 1 - затруднённое дыхание (трудно сделать вдох или выдох); 2 - усиление одышки (учащённое дыхание) при выполнении обычной повседневной нагрузки на улице; 3 - усиление или появление кашля (сухой, с мокротой, приступообразный); 4 - появление боли, дискомфорта, скованности в грудной клетке (за грудиной); 5 - увеличение количества доз используемого бронхолитика.

Во всех скрининг-анкетах каждый из симптомов оценивался от 1 до 7 баллов (ни разу - 1 балл; редко - 2 балла; непродолжительное время - 3 балла; меньшую часть времени - 4 балла; большую часть времени - 5 баллов; почти все время - 6 баллов; все время - 7 баллов), сумма баллов подсчитывалась [5].

Исследование вентиляционной функции лёгких выполнялось на спирометре Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с оценкой параметров кривой поток-объем форсированного выдоха (ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅) по стандартной методике.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [6]. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили по критериям Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Определялась дискриминантная функция с вероятностью различий не менее 95%, с построением дискриминантного уравнения [7].

Результаты. По результатам бронхопровокационного тестирования, больные были разделены на 2 группы: 1 группа – с изолированной холодовой ГДП ($n=32$), 2 группа – с сочетанной холодовой и осмотической ГДП ($n=30$) (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинико-функциональные параметры у больных БА с разными типами реакции на пробу ИГХВ и ИДВ

Параметр	1 группа			2 группа			p
	M	m	SD	M	m	SD	
Возраст, лет	37,1	2,06	4,19	37,0	1,93	3,93	0,97
АСТ, баллы	17,1	0,89	1,83	15,9	0,91	1,86	0,33
T _{хв} , баллы	17,7	1,40	2,86	25,0	1,28	2,62	0,0003
T _{ос} , баллы	16,2	1,68	3,42	21,0	1,92	3,93	0,068
T _{фн} , баллы	9,2	0,83	1,69	13,4	1,24	2,53	0,007
ОФВ ₁ , % долж.	95,1	3,63	7,41	88,6	3,00	6,11	0,17
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	75,2	1,27	2,59	68,9	1,66	3,38	0,004
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	70,4	4,38	8,94	56,6	4,06	8,32	0,025
ΔОФВ _{1бл} , %	13,8	2,61	5,37	21,0	4,17	8,58	0,14
ΔОФВ _{1игхв} , %	-16,2	1,38	2,81	-19,6	1,35	2,76	0,09
ΔОФВ _{1идв} , %	-3,3	0,80	1,63	-23,8	2,08	4,25	0,0001

Примечание: АСТ - Asthma Control Test, ΔОФВ_{1бл} - изменение ОФВ₁ после ингаляции аэрозоля β₂-агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг); СОС₂₅₋₇₅ - средняя объёмная скорость выдоха на уровне 25-75% выдыхаемой жизненной ёмкости легких.

На основании проведённых исследований из всей совокупности измеренных показателей, отражающих клинический статус больных, состояние вентиляционной функции легких, результатов анкетирования пациентов, при помощи дискриминантного анализа выделено четыре основных параметра, наилучшим образом разделяющие эти группы: СОС₂₅₋₇₅ (в % от должной величины, отражает проходимость бронхов на уровне от 25% до 75% выдыхаемой жизненной емкости легких), T_{хв}, T_{ос} и T_{фн}. Построено дискриминантное уравнение:

$$D = 0,3 \times \text{СОС}_{25-75} - 1,587 \times T_{хв} + 0,428 \times T_{ос} - 0,653 \times T_{фн},$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением равным -14,06.

Уравнение позволило разработать способ дифференциальной диагностики изолированной холодовой и сочетанной холодовой и осмотической ГДП у больных БА.

Способ содержит следующие приёмы:

1. При помощи спирометрии определяют СОС₂₅₋₇₅ (в % от долж.).
2. Больной БА совместно с врачом заполняют скрининг-анкету по выявлению чувствительности к холоду, скрининг-анкету по выявлению чувствительности к высокой влажности, скрининг-анкету по выявлению реакции на физическую нагрузку.
3. Отдельно подсчитывается сумма баллов, полученная при заполнении каждой из анкет.
4. Используя дискриминантное уравнение, вносят в формулу индивидуальные значения больного и рассчитывают величину дискриминантной функции:

$$D = 0,3 \times \text{СОС}_{25-75} - 1,587 \times T_{хв} + 0,428 \times T_{ос} - 0,653 \times T_{фн},$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением равным -14,06.

5. Сравнивают рассчитанную величину дискриминантной функции с её граничным значением.
6. При D равной и больше граничного значения диагностируют изолированную холодовую ГДП у больного БА; при D меньше граничного значения диагностируют наличие сочетанной холодовой и осмотической ГДП у больного БА.

Пример 1: Больная Ж., 37 лет, обратилась в поликлинику ДНЦ ФПД к пульмонологу с жалобами на дыхательный дискомфорт, эпизоды затруднённого дыхания при контакте с холодным воз-

духом во влажную погоду. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, лёгкая степень тяжести, частичный контроль, ДНО. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей? Осмотическая гиперреактивность дыхательных путей?

Больной выполнена спирограмма, определена $СОС_{25-75}$: 71,6% должной.

На амбулаторном приёме больной, совместно с врачом, заполнены 3 скрининг-анкеты: $T_{xb} = 21$ балл, $T_{oc} = 17$ баллов, $T_{fn} = 17$ баллов.

При решении дискриминантного уравнения рассчитано, что $D = -15,672$. Таким образом, у больной предполагается наличие сочетанной холодовой и осмотической ГДП.

После проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ зарегистрировано уменьшение $ОФВ_1$ на 22,0% (проба положительная), после пробы ИДВ зарегистрировано уменьшение $ОФВ_1$ на 55,0% (проба положительная), что подтверждает у больной наличие сочетанной холодовой и осмотической ГДП.

Пример 2: Больной О., 34 года, обратился к пульмонологу в ДНЦ ФПД с жалобами на кашель, дыхательный дискомфорт, затруднение дыхания при контакте с холодным воздухом, при контакте с высокой влажностью окружающего воздуха. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, лёгкая степень тяжести, неконтролируемое течение, ДНО. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей? Осмотическая гиперреактивность дыхательных путей?

Больному выполнена спирограмма, определена $СОС_{25-75}$: 54,4% должной.

На амбулаторном приёме больной, совместно с врачом, заполнены 3 скрининг-анкеты: $T_{xb} = 13$ баллов, $T_{oc} = 12$ баллов, $T_{fn} = 7$ баллов.

При решении дискриминантного уравнения установлено, что $D = -5,052$. Таким образом, у больного диагностирована изолированная холодовая ГДП.

После проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ зарегистрировано уменьшение $ОФВ_1$ на -18,0% (проба положительная), после пробы ИДВ зарегистрировано уменьшение $ОФВ_1$ на -9,4% (проба отрицательная), что подтверждает наличие у больного изолированной холодовой ГДП.

Приведённые примеры наглядно подтверждают эффективность предлагаемого способа дифференциальной диагностики изолированной холодовой и сочетанной холодовой и осмотической ГДП на экологически обусловленные стимулы (холодовой и влажностный) у больных БА.

Разработанный способ апробирован в 62 клинических наблюдениях у больных лёгкой и среднетяжёлой БА с холодовой и/или осмотической ГДП. На основании наблюдения за этой категорией пациентов были рассчитаны чувствительность, специфичность и точность [6] данного способа.

Чувствительность (в %) определяли как отношение истинно положительных результатов (27 наблюдений) к сумме истинно положительных результатов (27 наблюдений) и ложноотрицательных (5 наблюдений). Показатель составил 84,4%.

Специфичность (в %), рассчитывалась как отношение истинно отрицательных результатов (26 наблюдения) к сумме истинно отрицательных результатов (26 наблюдения) и ложно положительных (4 наблюдения). Показатель специфичности составил 86,7%.

Точность (в %) рассчитывалась как отношение всех правильных результатов, т.е. суммы истинно положительных (27 наблюдений) и истинно отрицательных (26 наблюдений) результатов к общему количеству выполненных прогнозов (т.е., к общему количеству больных). Точность дифференциальной диагностики составила 85,5%.

Технический результат предлагаемого способа заключается в возможности проведения дифференциальной диагностики сочетанной или изолированной ГДП на физические стимулы, что открывает перспективы определения дальнейшей тактики ведения больных, оптимизации лечения, своевременного усиления лекарственной противовоспалительной терапии больным БА с сочетанной ГДП в критические по климатическим характеристикам сезоны года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
2. Миррахимов М.М., Колосов В.П., Сооронбаев Т.М., Перельман Ю.М. Респираторная система в экстремальных природных условиях. Бишкек: Турар, 2011. 140 с.
3. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Hassi J. Cold-related respiratory symptoms in the general population // Clin. Respir. J. 2010. Vol. 4, №3. P. 176-185.
4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Ульянычев Н.В., Нарышкина С.В., Афанасьева Е.Ю. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с изолированной и сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотической стимулы // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып. 53. С. 36-41.
5. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. С. 15-16.
6. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.
7. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып. 22. С. 20-23.
8. Кармазановский Г.Г. Оценка диагностической значимости метода (“чувствительность”, “специфичность”, “общая точность”) // Анналы хирургической гепатологии. 1997. №2. С. 139-142.

Е.А. Игнатьева

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

ГРАНИЦЫ НОРМЫ И КРИТЕРИИ ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ КТ-ДЕНСИТОВОЛУМЕТРИИ

С целью повышения практической ценности метода компьютерно-томографической денситоволуметрии разработаны границы нормы и критерии отклонения от нормальных значений, позволяющие определить степень тяжести поражения органов дыхания патологическим процессом.

Ключевые слова: количественная компьютерная томография, статистические границы нормы, саркоидоз.

Е.А. Ignatieva

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

LIMITS OF NORMAL RANGE AND CRITERIA OF ABNORMALITY FOR SOME CT-DENSITOVOLUMETRY PARAMETERS

In order to increase the practical value of the CT-densitovolumetry method, the limits of the norm and criteria for deviation from normal values have been developed to determine the severity of respiratory damage by means of a pathological process.

Key words: quantitative computed tomography, statistical limits of normal, sarcoidosis.

Определение степени тяжести заболевания при компьютерной томографии (КТ) варьирует от простой визуальной до сложной количественной оценки с использованием программного обеспечения.

Цель – для повышения практической ценности метода количественной оценки цифровых рентгеновских изображений, КТ-денситоволюметрии, разработать границы нормы и критерии отклонения от нормальных значений основных параметров, позволяющих определить степень тяжести поражения органов дыхания патологическим процессом.

Материалы и методы. В исследуемую группу здоровых пациентов был включен 21 человек европеоидной расы, из которых 52% мужчин, 48% женщин. Средний возраст составил $40,7 \pm 3,1$ лет, рост $173,7 \pm 2,6$ см, вес $73,7 \pm 4,0$ кг. Все пациенты были некурящими. Критериями исключения были хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также заболевания других органов и систем в фазе декомпенсации; ожирение II степени; поражения скелета и нервно-мышечного аппарата грудной клетки; беременность и кормление грудью. Частота ОРВИ составляла не более 2 раз в год.

Исследование проводилось с одобрения локального Комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД с соблюдением требований Хельсинской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.). Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [1-3].

Всем здоровым лицам проводили оценку вентиляционной функции лёгких методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) с анализом параметров поток-объем форсированного выдоха в процентах к должным значениям (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ). По данным общей плетизмографии, выполненной на аппарате Power Cube BODY+ (Гансхорн, Германия), оценивали в процентах от должной величины общую ёмкость лёгких (ОЕЛ), остаточный объём лёгких (ООЛ). Исследование диффузионной способности лёгких проводили на аппарате CO-Diffusion (Ganshorn, Германия) с определением DLCO (%), КСО (%), в процентах к должным значениям.

КТ-денситоволюметрию выполняли на сканерах «Canon Aquilion Lightning 160» и «Activion 16» (Toshiba, Япония) в инспираторную (на высоте максимального вдоха) и экспираторную (на высоте максимального выдоха) фазы дыхания, с последующей трехмерной реконструкцией. Полученные изображения анализировали с использованием программного обеспечения Vitrea Lung Density Analysis в трёхуровневом денситометрическом диапазоне: от -850 HU и ниже (верхний диапазон плотности, соответствующий плотности воздуха); от -850 HU до -650 HU (средний диапазон плотности, соответствующий плотности нормальной лёгочной ткани), и от -650 до 0 HU (нижний диапазон плотности, соответствующий плотности изменённой, слабоаэрируемой лёгочной ткани) [4, 5].

Статистический анализ проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации». Оценку соответствия признака закону нормального распределения выполняли при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. Если выборка соответствовала гауссовому типу распределения, использовался непарный критерий t (Стьюдента), при негауссовом распределении применяли критерий Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me[Q1; Q3]$). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты. До проведения компьютерной томографии были собраны данные легочных функциональных тестов, чтобы убедиться, что у выбранных пациентов нет бронхиальной астмы и ХОБЛ. Снижения значений показателей функциональных тестов у выбранных пациентов не отмечалось. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Данные основных показателей лёгочных функциональных тестов

ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	ОЕЛ	ООЛ	КСО	DLCO
106,4±3,9	106,9±4,1	81,5±1,2	109,0 [87,0;114,0]	108,0 [73,0;134,0]	98,0 [91,0;102;5]	95,0 [92,0;98,5]

Для статистического анализа данных количественной КТ были выбраны следующие основные показатели 3 денситометрических диапазонов: суммарная инспираторная воздухонаполненность обоих лёгких (ИВ₂) – показатель объёма в верхнем диапазоне плотности в инспираторную фазу; показатель объёма в среднем диапазоне плотности в инспираторную фазу в обоих лёгких (ИС₂); показатель объёма в нижнем диапазоне плотности в инспираторную фазу в обоих лёгких (ИН₂); инспираторный объём обоих лёгких (ИО₂); суммарная экспираторная воздухонаполненность обоих лёгких (ЭВ₂) – показатель объёма в верхнем диапазоне плотности в инспираторную фазу; показатель объёма в среднем диапазоне плотности в экспираторную фазу в обоих лёгких (ЭС₂); показатель объёма в нижнем диапазоне плотности в экспираторную фазу в обоих лёгких (ЭН₂); суммарный экспираторный объём обоих лёгких (ЭО₂) [4]. Статистические данные показателей представлены в табл. 2.

Таблица 2

Статистические данные основных показателей КТ-денситоволюметрии

Показатель	М (среднее значение)	σ (стандартное отклонение)	m (стандартная ошибка среднего)	Коэффициент вариации	5% ДИ среднего значения	5% ДИ индивидуального значения
ИВ ₂	4566,7	1310,8	300,8	0,3	628,6	2811,2
ИС ₂	805,9	268,7	596,4	0,3	124,7	543,6
ИН ₂	284,7	59,3	13,9	0,2	29,1	127,0
ЭВ ₂	159,2	110,7	27,7	0,7	58,9	235,7
ЭС ₂	1605,6	529,2	121,1	0,3	254,3	1108,5
ЭН ₂	648,7	217,1	50,3	0,3	105,7	460,8
ИО ₂	5375,2	1281,3	290,2	0,2	606,6	2712,8
ЭО ₂	1709,9	662,63	160,7	0,4	340,7	1404,8

При проведении количественных исследований важно не только точно установить величину показателя, но и соотнести эту величину с нормативом и оценить степень отклонения от нормы. Наиболее широко принято определять норму в пределах 95%-го доверительного интервала. При однонаправленном изменении показателя, когда отклонение от нормы возможно в одну сторону – увеличения или уменьшения, принято использовать односторонний критерий оценки границ нормы, то есть в нашем случае при 95%-ом доверительном интервале граница нормы устанавливается в пределах $M \pm \sigma$. Отклонение значения показателя на величину, превышающую установленную границу, будет считаться патологическим [6,7]. Располагая величиной $M \pm \sigma$, мы составили таблицу критериев нормы и градаций отклонения от нормы наиболее диагностически значимых показателей (табл. 3). В области значений больших или меньших, чем $M \pm \sigma$, был установлен ряд градаций отклонения от нормы. К лёгким отклонениям отнесено повышение или снижение показателей на $M \pm 1,64\sigma$, умеренным $M \pm 3,0\sigma$, значительным – на $M \pm 5,0\sigma$, резким – более чем на $M \pm 5,0\sigma$ (табл. 3).

Установленные границы нормальных значений и градации отклонения показателей были применены относительно результатов КТ-денситоволюметрии 100 пациентов с саркоидозом органов дыхания.

Таблица 3

Границы нормы и степени отклонения от нормы показателей КТ-денситоволюметрии

Параметр	$M \pm 1\sigma$	$M \pm 1,64\sigma$	$M \pm 3\sigma$	$M \pm 5\sigma$	$>(M \pm 5\sigma)$
словесная характеристика	норма	лёгкая	умеренная	значительная	резкая
ИВ ₂ (мл)	3256	2417	634	>634	>634
ЭВ ₂ (мл)	270	341	491	713	>713
ИС ₂ (мл)	1075	1247	1612	2149	>2149
ЭС ₂ (мл)	2135	2474	3193	4252	>4252
ИН ₂ (мл)	344	382	463	581	>581
ЭН ₂ (мл)	866	1005	1300	1734	>1734
ИО ₂ (мл)	4689	4092	1531	<1531	<1531
ЭО ₂ (мл)	2373	2797	3698	4360	4360

Ранее определено, что наибольшую диагностическую значимость при саркоидозе имеют инспираторные показатели диапазонов плотности, такие как ИС₂ и ИН₂, отображающие количественное увеличение объёма патологических малоаэрируемых и неаэрируемых изменений в лёгких согласно комбинации рентгенологических паттернов, и ИВ₂ - показатель, отображающий соответствующее уменьшение воздухонаполненности.

В результате получили процентное соотношение пациентов по степени тяжести рентгенологических проявлений лёгочного саркоидоза (рис. 1).

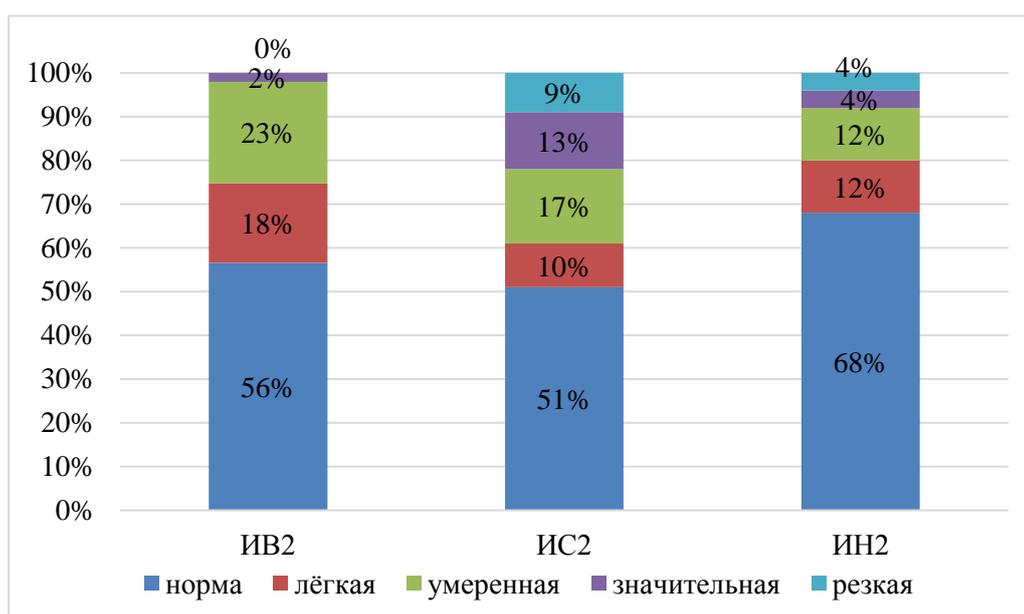


Рис. 1 Процентное соотношение пациентов с лёгочным саркоидозом по степеням тяжести отклонений от нормы показателей КТ-денситоволюметрии.

Заключение. Для врача клинициста большую диагностическую значимость для своевременного назначения адекватной терапии имеет не сам факт наличия патологических изменений в органе, а степень выраженности патологического процесса. Разработанный метод КТ-денситоволюметрии позволяет перевести визуально характеризуемый врачом-рентгенологом качественный объём изменений в лёгких в точные количественные показатели, при этом предлагаемые нами границы нормы этих показателей и отклонения от нормальных значений более точно определяют степень его выраженности, а, значит, тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Standardisation of spirometry / M.R. Miller et al. // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 26. P. 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
2. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests / A.L. Coates et al. // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49: 1601526. doi: 10.1183/13993003.01526-2016.
3. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing / T.S. Hallstrand et al. // Eur. Respir. J. 2018. Vol. 52, №5: 1801033. doi: 10.1183/13993003.01033-2018.
4. Игнатъев Е.А., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Диагностика лёгочного саркоидоза методом компьютерно-томографической денситоволюметрии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С. 49-62. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-49-62>
5. Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests / F.Salaffi et al. // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015: 834262. doi: 10.1155/2015/834262.
6. Клемент Р.Ф., Аганезова Е.С., Котегов Ю.М. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров кривой форсированного выдоха // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л., 1987. С. 20-27.
7. Кирюхина Л.Д., Лаврушин А.А., Аганезова Е.С. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии // Пульмонология. 2004. №5. С. 41-44.

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

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Предложен для широкого внедрения в клиническую практику простой способ диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, основанный на оценке реакции дыхательных путей на ингаляционно вводимый β_2 -агонист короткого действия, уровня контроля над бронхиальной астмой (Asthma Control Test) и теста чувствительности к холоду по данным анкетирования.

Ключевые слова: диагностика, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, бронхиальная астма.

A.G. Prikhodko, L.G. Nakhamchen

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

METHOD FOR DIAGNOSTICS OF COLD HYPERREACTIVITY OF AIRWAYS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A simple method for diagnosing cold airway hyperreactivity in patients with bronchial asthma, based on the assessment of the airway response to an inhaled short-acting β_2 -agonist, the level of control over bronchial asthma (Asthma Control Test) and the test of sensitivity to cold by survey data was proposed for widespread implementation in clinical practice.

Key words: diagnostics, cold airway hyperreactivity, bronchial asthma.

Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) широко распространена среди больных с хроническими болезнями органов дыхания и служит причиной обострений, госпитализаций, накладывает ограничения на образ жизни, физическую активность и работоспособность. Около 10% здоровых лиц имеет генетическую предрасположенность к развитию ХГДП. Среди больных бронхиальной астмой (БА) частота выявления ХГДП достигает 87% [1,2].

В клинической практике для верификации ХГДП используют инструментальную бронхопровокационную пробу изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) с количественной оценкой реакции бронхов и степени её выраженности [1, 3]. Следует подчеркнуть, что инструментальное исследование имеет ряд ограничений, в число которых входит необходимость его проведения в специализированном медицинском учреждении при наличии квалифицированного медицинского персонала с соответствующей подготовкой, владеющего практическими навыками выполнения спирометрического исследования, бронхопровокационной пробы, навыками оказания экстренной медицинской помощи больному при появлении бронхоспазма. К недостаткам относятся и отсутствие сертифицированного оборудования (установки для генерации холодного воздуха) в практическом здравоохранении. Помимо этого, присутствует ряд ограничений при назначении врачом самой бронхопровокационной пробы с ИГХВ, включая нарушение вентиляционной функции лёгких по обструктивному типу с уменьшением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 70% должной величины; вероятность получения ложноотрицательного результата при наличии у больного «скрытой» бронхиальной обструкции на момент проведения теста, которая может нивелировать реакцию гладкой мускулатуры дыхательных путей на бронхопровокационный стимул. Всё это послужило побудительным мотивом разработки способа диагностики ХГДП у больных БА без проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ.

Цель исследования – разработать способ верификации холодовой гиперреактивности дыхательных путей на амбулаторном этапе у больных бронхиальной астмой без проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ, что позволит осуществить персональный подход к назначению медикаментозной противовоспалительной терапии с целью достижения лучшего контроля над заболеванием.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 149 больных лёгкой и средней тяжести бронхиальной астмы обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет. Критерий включения в исследование: отсутствие выраженной холодовой аллергии, острых вирусных инфекций, ОФВ₁ более 70% должной величины.

Дизайн включал в первый день оценку симптомов заболевания, анкетирование больных, базовое исследование вентиляционной функции лёгких с анализом интегрального показателя ОФВ₁ и последующей оценкой его изменений в ответ на действие ингаляционно вводимого β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг) (Δ ОФВ_{16л}); на следующий день проведение бронхопровокационной пробы ИГХВ с целью выявления ХГДП.

Анкетирование заключалось в заполнении больным вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Test – АСТ, Quality Metric Inc., 2002) и скрининг-анкеты по выявлению чувствительности к холоду ($T_{хв}$) (табл. 1, 2) [1, 3]. Исследование вентиляционной функции лёгких выполнялось на спирометре Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) [4].

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [5]. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили по критериям Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Определялась дискриминантная функция с вероятностью различий не менее 95%, с построением дискриминантного уравнения [6].

Таблица 1

Тест по контролю над астмой

Вопросы					Баллы
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?					
все время	очень часто	иногда	редко	Никогда	
1	2	3	4	5	
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затруднённое дыхание?					
чаще, чем раз в день	1 раз в день	от 3 до 6 раз в неделю	1 или два раза в неделю	ни разу	
1	2	3	4	5	
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?					
4 ночи в неделю или чаще	2 - 3 ночи в неделю	1 раз в неделю	1 или 2 раза	ни разу	
1	2	3	4	5	
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беродуал, Атровент, Сальбутамол) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)?					
3 раза в день или чаще	1 или 2 раза в день	2 или 3 раза в неделю	1 раз в неделю или реже	ни разу	
1	2	3	4	5	
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?					
совсем не удавалось контролировать	плохо удавалось контролировать	в некоторой степени удавалось контролировать	хорошо удавалось контролировать	полностью удавалось контролировать	
1	2	3	4	5	
Итог					

Таблица 2

Скрининг-анкета по выявлению чувствительности к холоду

Как часто в зимнее время года Вы испытываете следующие симптомы:*	Баллы						
	1	2	3	4	5	6	7
1. Затруднённое дыхание (трудно сделать вдох или выдох)							
2. Усиление одышки (учащённое дыхание) при выполнении обычной повседневной нагрузки на улице							
3. Усиление или появление кашля (сухой, с мокротой, приступообразный)							
4. Появление боли, дискомфорта, скованности в грудной клетке (за грудиной)							
5. Появление заложенности носа							
6. Появление слизистых выделений из носа							
7. Увеличение количества доз используемого бронхолитика							
Итог							

Примечание: *оцените симптом по шкале от 1 до 7 баллов, отметьте в таблице «+».

По результатам проведённого тестирования, включавшего индивидуальный подсчёт результатов тестов АСТ и $T_{хв}$ (в баллах), а также изменение $ОФВ_1$ в ответ на пробу ИГХВ, больные были разделены на 2 группы: 1 группа – с диагностированной ХГДП (n=76), 2 группа (n=73) – пациенты без ХГДП (табл. 3)

Таблица 3

Основные клинические и функциональные параметры у больных БА с разными типами реакции на пробу ИГХВ ($M \pm m$)

Параметр	1 группа	ДИ	2 группа	ДИ	p
Возраст, лет	37,3±1,3	2,53	39,0±1,2	2,36	0,31
АСТ, баллы	16,8±0,6	1,09	18,4±0,6	1,14	0,041
$T_{хв}$, баллы	22,4±0,9	1,85	16,1±0,8	1,68	0,001
$ОФВ_1$, % долж.	91,7±2,1	4,29	94,4±2,0	4,08	0,36
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, % долж.	87,9±1,2	2,№7	91,5±1,1	2,15	0,028
$\Delta ОФВ_{1бл}$, %	15,0±1,7	3,42	13,6±1,8	3,55	0,57
$\Delta ОФВ_{1игхв}$, %	-18,3±0,9	1,84	-3,2±0,47	0,94	0,0001

На втором этапе работы из всей совокупности измеренных показателей, отражающих клинический статус больных, состояние вентиляционной функции легких и реакцию дыхательных путей на β_2 -агонист короткого действия, при помощи дискриминантного анализа выделено три основных параметра, наилучшим образом разделяющие эти группы: $T_{хв}$ (баллы), АСТ (баллы) и $\Delta ОФВ_{1бл}$ (%). Построено дискриминантное уравнение:

$$D = +8,01 \times T_{хв} (\text{баллы}) - 4,855 \times АСТ (\text{баллы}) + 2,235 \times \Delta ОФВ_{1бл} (\%)$$

где D –дискриминантная функция с граничным значением, равным +95,87.

Уравнение позволило разработать простой, удобный для широкого применения уже на амбулаторном этапе способ диагностики ХГДП у больных БА. Сущность способа заключается в определении у больных лёгкой и среднетяжёлой БА дискриминантной функции (D), по отношению которой к граничному значению диагностируют у больного наличие или отсутствие ХГДП.

Способ содержит следующие приёмы:

1. Больной БА совместно с врачом заполняет вопросник по контролю над астмой (АСТ) и скрининг-анкету по выявлению чувствительности к холоду ($T_{хв}$), отдельно подсчитывается сумма баллов, полученных при заполнении анкет.

2. Проводится спирометрическое исследование с измерением $ОФВ_1$ (в литрах), затем через дозированный аэрозольный ингалятор вводят больному β_2 -агонист короткого действия (например, сальбутамол, 400 мкг), через 20 минут повторно проводят измерение $ОФВ_1$ (в литрах). По формуле $\Delta ОФВ_{1бл} = ((ОФВ_1 \text{ после ингаляции} - ОФВ_{1исходное}) / ОФВ_{1исходное}) \times 100$ подсчитывают разницу (в %) между фактическим значением $ОФВ_1$ до и после ингаляции сальбутамола.

3. Используя дискриминантное уравнение, определяют величину дискриминантной функции, сравнивают полученное значение с граничным значением. При D равной и больше граничного значения диагностируют наличие ХГДП у больного БА, при D меньше граничного значения диагностируют отсутствие ХГДП у больного БА.

Эффективность применения в клинической практике заявляемого способа иллюстрируют следующие примеры.

Пример 1: Больной К. 23 лет, обратился к пульмонологу в ДНЦ ФПД с жалобами на дыхательный дискомфорт при контакте с холодным воздухом. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, лёгкая степень тяжести, неконтролируемое течение, ДНО. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей?

На амбулаторном приёме больным, совместно с врачом заполнены 2 анкеты с подсчетом итога: АСТ = 21 балл; Т_{хв} = 24 балла. Определена реакция бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бл}}$) в ответ на аэрозольную ингаляцию 400 мкг сальбутамола, равная 5,7%.

Далее решено дискриминантное уравнение:

$$D = +8,01 \times 24 (\text{баллы}) - 4,855 \times 21 (\text{баллы}) + 2,235 \times 5,7(\%) = 103,0245.$$

Так как величина D, полученная при решении дискриминантного уравнения, больше граничного значения, у больного диагностировано наличие ХГДП.

В отделении функциональной диагностики клиники ДНЦ ФПД больному выполнена стандартная бронхопровокационная проба ИГХВ (3 мин., -20С°). После пробы зарегистрировано уменьшение ОФВ_1 на 36,0% (проба положительная), что подтверждает наличие у больного ХГДП.

Пример 2: Больная Ж., 29 лет, обратилась к пульмонологу в ДНЦ ФПД с жалобами на кашель, дыхательный дискомфорт, насморк при контакте с холодным воздухом.

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, лёгкая степень тяжести, частичный контроль, ДНО. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей?

На амбулаторном приёме больной, совместно с врачом заполнены 2 анкеты: АСТ = 10 баллов, Т_{хв} = 17 баллов. Определена реакция бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бл}}$) в ответ на аэрозольную ингаляцию 400 мкг сальбутамола, равная 3,2%.

Далее решено дискриминантное уравнение:

$$D = +8,01 \times 17 (\text{баллы}) - 4,855 \times 10 (\text{баллы}) + 2,235 \times 3,2 (\%) = 94,822.$$

Так как величина D, полученная при решении дискриминантного уравнения, меньше граничного значения, у больной диагностировано отсутствие ХГДП.

Больная направлена лечащим врачом в отделение функциональной диагностики клиники ДНЦ ФПД для проведения обследования с целью верификации ХГДП. Выполнена бронхопровокационная проба ИГХВ, после которой зарегистрировано уменьшение ОФВ_1 на 3,6% (проба отрицательная), у больной отсутствует ХГДП.

Заявляемый способ апробирован в 149 клинических наблюдениях у больных лёгкой и среднетяжёлой БА. На основании наблюдения за этой категорией пациентов были рассчитаны чувствительность, специфичность и точность [7] диагностики ХГДП у больных БА.

Чувствительность (в %) определяли как отношение истинно положительных результатов прогноза (70 наблюдений) к сумме истинно положительных результатов (70 наблюдений) и ложноотрицательных (8 наблюдений). Показатель составил 89,7%.

Специфичность (в %) рассчитывалась как отношение истинно отрицательных результатов (65 наблюдений) к сумме истинно отрицательных результатов (65 наблюдений) и ложно положительных (6 наблюдений). Показатель специфичности составил 91,5%.

Точность (в %) рассчитывалась как отношение всех правильных результатов, т.е. суммы истинно положительных (70 наблюдений) и истинно отрицательных (65 наблюдений) результатов к общему количеству больных. Точность прогноза составила 90,6%.

Данный способ позволяет выявить больных БА с ХГДП без проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ, предоставляет возможность оценить дальнейшую тактику ведения больных, оптимизировать лечение и более обоснованно назначать лекарственную противовоспалительную терапию с целью улучшения контроля заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
2. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure // Br. J. Sports Med. 2012. Vol. 46, №6. P. 397-401.
3. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей Владивосток: Дальнаука, 2016. С. 15-16.

4. ARTP statement on pulmonary function testing 2020/ К.Р. Sylvester et al. // BMJ Open Respir. Res. 2020. Vol. 7, №1: e000575. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000575
5. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.
6. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып. 22. С. 20-23.
7. Кармазановский Г.Г. Оценка диагностической значимости метода (“чувствительность”, “специфичность”, “общая точность”) // Анналы хирургической гепатологии. 1997. №2. С. 139-142.

А.Б. Пирогов, канд. мед. наук, **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук, **А.Г. Приходько**, д-р мед. наук,
Е.В. Колотова, канд. мед. наук, **Н.В. Ульянычев**, канд. ф.-м. наук
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

**ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ
ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

В работе представлены подходы к изучению особенностей бронхиального воспаления у больных бронхиальной астмой с разными формами гиперреактивности дыхательных путей, что позволяет систематизировать и расширить полученные знания о патофизиологических механизмах течения заболевания.

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

A.B. Pirogov, Yu.M. Perelman, A.G. Prikhodko, E.V. Kolotova, N.V. Ulyanychev
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk

**APPROACHES TO THE STUDY OF BRONCHIAL INFLAMMATION
IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH DIFFERENT FORMS
OF AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS**

The paper presents approaches to studying the characteristics of bronchial inflammation in patients with bronchial asthma with various forms of airway hyperresponsiveness, which allows us to systematize and enlarge the obtained knowledge about the pathophysiological mechanisms of the course of the disease.

Key words: diagnostics, bronchial asthma, airway hyperresponsiveness, statistical research methods.

В настоящее время доказана зависимость гиперреактивности дыхательных путей (ГДП) больных бронхиальной астмой (БА) от медиаторной активности эозинофилов, инфильтрирующих бронхи. Результатом дегрануляции эозинофилов является экзоцитоз синтезированных в эозинофильных гранулах цистеиновых лейкотриенов (LTC 4, LTD 4, LTE 4), обладающих мощным эффектом бронхоконстрикции [1, 2], а также цитотоксичного эозинофильного катионного протеина (ЕСР). Последний вызывает деструкцию бронхиального эпителия, участвует в бронхоспазме за счёт повреждения лейомиоцитов и в ремоделировании бронхов за счёт стимуляции активности фибробластов [3]. Цитотоксичность ЕСР потенцируется несостоятельностью репаративных процессов эпителия в связи с обнаруженным в эпителиальной выстилке дыхательных путей больных

БА маркером раннего апоптоза р85+, экспрессируемым большинством эпителиоцитов [4]. Усиление апоптоза сочетается с низким уровнем экспрессии факторов антиоксидантной защиты, в частности, супероксиддисмутазы, и уязвимостью эпителия по отношению к агрессивному действию оксидантов [5-7]. Отсюда становится актуальным вопрос о цитотоксическом и оксидантном влиянии эозинофилов на эпителий бронхов больных БА при различных видах гиперреактивности дыхательных путей [8] с точки зрения системного подхода в исследовании особенностей существующих взаимосвязей.

Цель работы – определить подходы и характер существующих взаимосвязей между содержанием эозинофилов и эпителиальных клеток в бронхах больных БА с разными формами ГДП путей.

Материал и методы. У 139 больных с диагнозом БА среднетяжелого и лёгкого неконтролируемого течения и наличием холодовой ГДП, по данным бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом, проводили сбор и цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ). Путём светооптической иммерсионной микроскопии определяли количество эозинофилов и клеток бронхиального эпителия (структурно целостных цилиндрических реснитчатых и бокаловидных), выраженное в процентах от общего числа подсчитанных в мазках ИМ клеток. Дополнительно оценивали контроль над БА посредством вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002), функцию внешнего дыхания (ОФВ₁), а также реакцию дыхательных путей (ΔОФВ₁) на непрямые бронхопровокационные триггеры: дозированную физическую нагрузку, гипо- и гиперосмолярные растворы с целью дальнейшего распределения больных в группы.

Статистический анализ проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [9]. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. Если выборка соответствовала гауссовому типу распределения, использовался непарный критерий t (Стьюдента), при распределении негауссовом, применяли критерий Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей (Me[Q1; Q3]). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовали классический корреляционный анализ по Пирсону (r) и непараметрический по Спирмену. Для установления формы зависимости и построения математической модели между случайной величиной и значениями независимых величин проводили регрессионный анализ. Строили уравнение регрессии со значимостью не менее 95%. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты. По результатам бронхопровокационных тестов исследуемые больные были распределены в 2 группы. В 1 группу (n=82) вошли пациенты с изолированной холодовой ГДП, во 2 группу (n=57) – лица, у которых помимо холодовой ГДП присутствовала гиперреактивность бронхов на другие непрямые провокационные стимулы. Исходя из полученных данных, при отсутствии значимых различий ОФВ₁ (табл. 1), следует отметить более выраженную реакцию бронхов на холодovou стимул во 2 группе по сравнению с первой ΔОФВ₁ -21,0 [-27,0; -13,0] и -13,0 [-22,0; -11,0] %, соответственно (p<0,05). Кроме того, больные 2 группы имели более низкие значения АСТ 17(13; 22) и 14(10; 20) баллов, соответственно (p<0,05). Индукция мокроты осуществлялась путём аэрозольной ингаляции 3%, 4% и 5% раствора хлорида натрия сеансами по 5 минут, под контролем ОФВ₁. Все больные адекватно перенесли предложенную нагрузку солевыми растворами. У 4% больных 1 группы и у 12% больных 2 группы ($\chi^2=1,24$; p>0,05) было зарегистрировано падение ОФВ₁ ниже -10% от исходного значения (табл. 1).

Содержание эозинофилов в ИМ больных 1 группы было значимо более низким, чем у пациентов 2 группы и составляло 6,4(2,0; 19,8) и 17,8(10; 31,1) %, соответственно (p<0,0001). На рисунке 1 представлен разброс полученных значений эозинофилов и частота их встречаемости в каждой

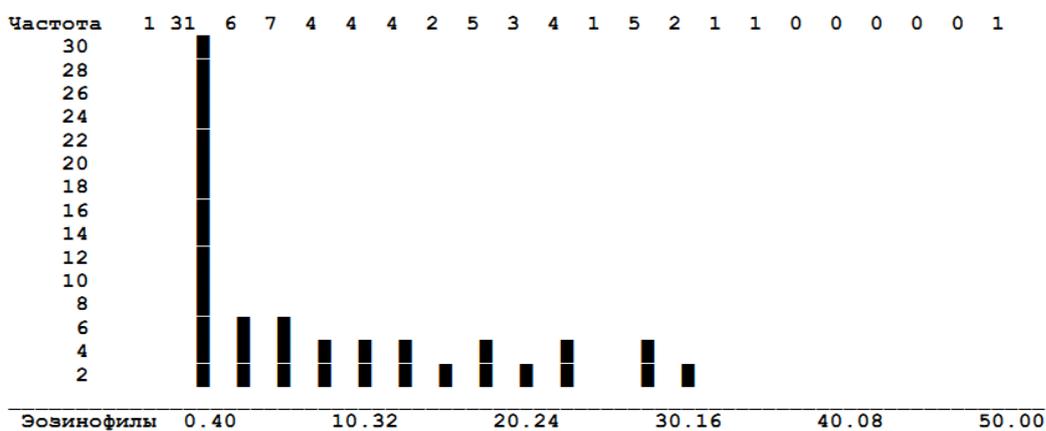
группе. Одновременно с этим, содержание клеток бронхиального эпителия (БЭ) в 1 группе превышало аналогичный показатель во 2 группе 1,8(1,1; 9,4) и 1,4(0,19; 2,5) %, соответственно, ($p=0,003$).

Таблица 1

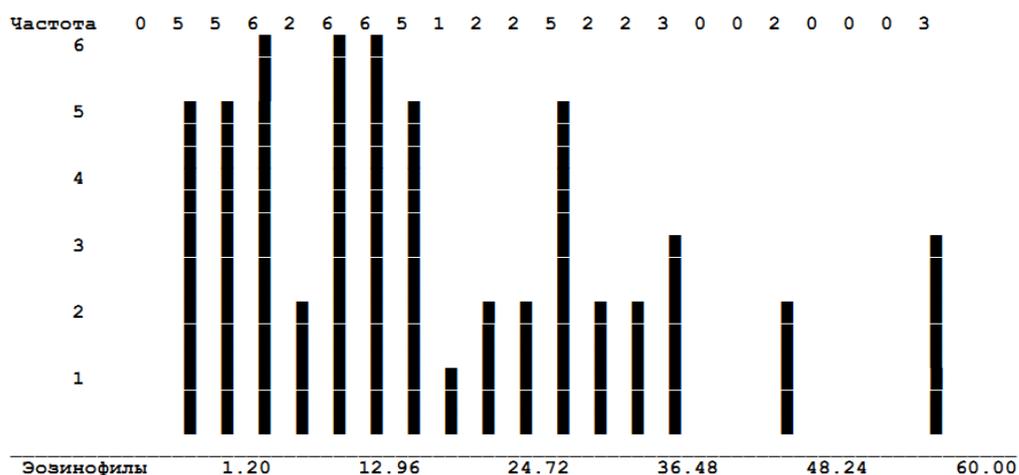
Величина $ОФВ_1$ и её изменение при индукции мокроты

Переменная	M_1	M_2	$M_1 - M_2, (\%)$	m_1	m_2	SD_1	SD_2	значимость (%)
$ОФВ_1$, долж.	92,4	90,3	-2,25	1,80	2,41	3,58	4,85	51,355
$ОФВ_1$, л	3,43	3,35	-2,44	0,13	0,13	0,26	0,26	32,254
$\Delta ОФВ_{1бл}$, %	12,5	16,7	28,37	1,98	2,21	3,97	4,5	81,629
$\Delta ОФВ_{1им}$, %	-0,064	-3,31	135,3	1,19	1,36	2,39	2,77	84,400

Примечание: $ОФВ_1$ – исходная величина показателя, $\Delta ОФВ_{1бл}$, - изменение показателя в ответ на введение β_2 -агониста (сальбутамол, 400 мкг); $\Delta ОФВ_{1им}$ – изменение показателя после индукции мокроты; $M_{1,2}$ – среднее значение в 1 и 2 группе, $M_1 - M_2$ – разность средних значений; $m_{1,2}$ – ошибка среднего значения, $SD_{1,2}$ – доверительный интервал; значимость – вероятность различий по Стьюденту, в %.



(а)



(б)

Рис.1 Разброс значений содержания эозинофилов и частота его встречаемости у больных 1 группы(а) и 2 группы (б).

В обеих группах обнаружена тесная связь между уровнем эозинофилов и количеством неповреждённых эпителиоцитов ($R_s=-0,54$ $p=0,001$ и $R_s=-0,37$ $p=0,047$, соответственно). На общей группе нами было построено уравнение регрессии, которое наилучшим образом отражает зависимость между этими двумя переменными (рис. 2). Таким образом, в соответствии с наименьшим количеством

эозинофилов, найденным в воспалительном паттерне бронхов, наибольшее число эпителиальных клеток нормального строения наблюдалось у пациентов 1 группы.

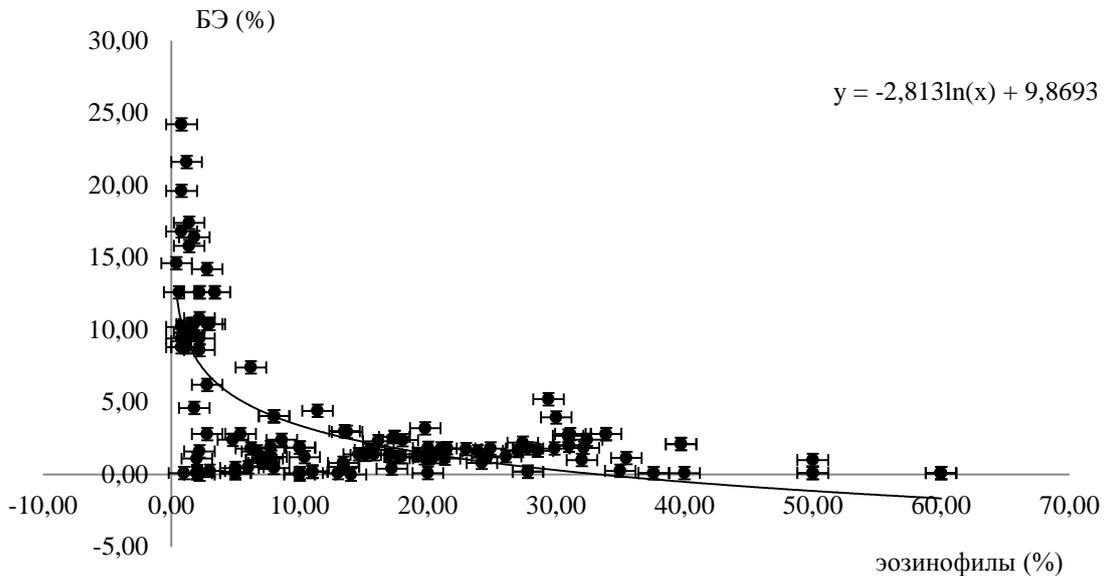


Рис. 2 Характер зависимости между эозинофилами и эпителиоцитами мокроты. По оси y – значения переменной бронхиального эпителия (БЭ), по оси x – содержание эозинофилов в % от количества найденных в мазках клеток. Значимость регрессии – 99,77%.

Напротив, снижение числа неповрежденных, сохранивших структурную целостность эпителиоцитов, обнаруженное у пациентов 2 группы, было сопряжено с увеличением содержания эозинофилов, инфильтрирующих дыхательные пути. Также представляется важной полученная нами корреляционная связь, показавшая характер зависимости между уровнем контроля над заболеванием и количеством неизменённого БЭ у больных 1 группы ($R_s=0,24$; $p=0,04$) и числом эозинофилов у лиц 2 группы ($R_s=-0,27$; $p=0,043$). Более наглядно характер внутригрупповых взаимоотношений представлен на рис. 3, 4.

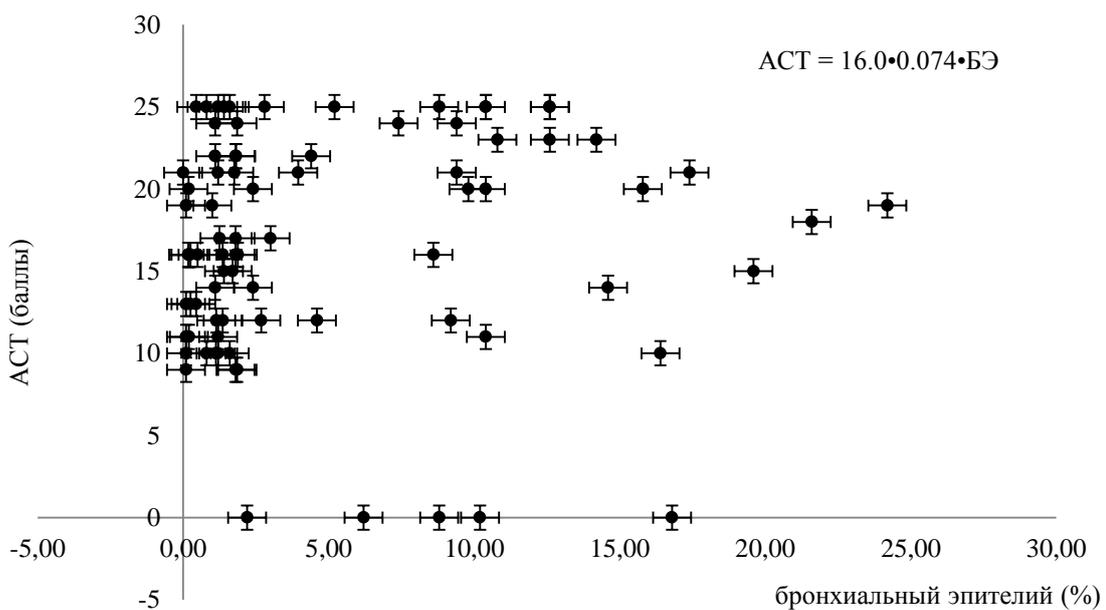


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнем контроля над заболеванием и бронхиальным эпителием в мокроте у больных 1 группы. Значимость регрессии – 99,78%.

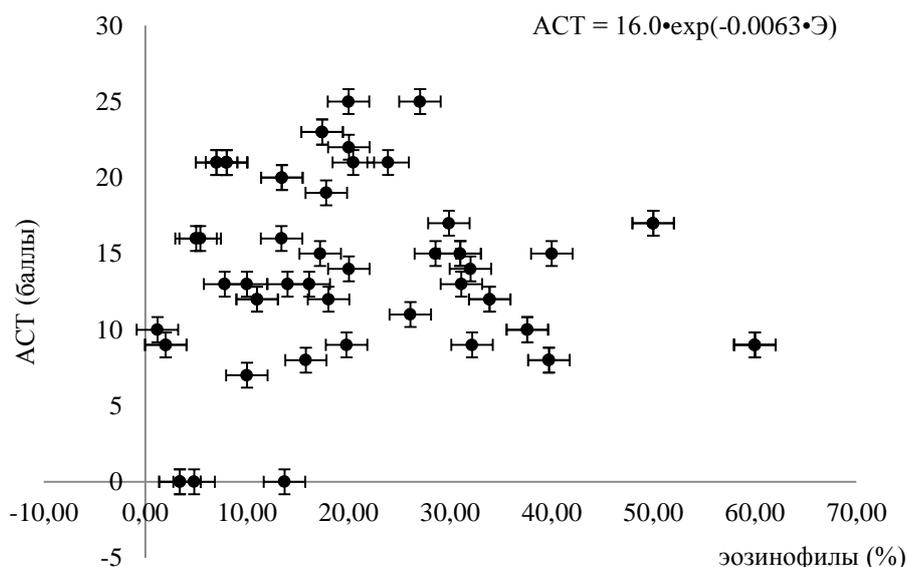


Рис. 4. Корреляционная связь между уровнем контроля над заболеванием (ACT) и эозинофилами (Э) мокроты у больных 2 группы. Значимость регрессии – 95,37%.

Выявленные различия в содержании эозинофилов у больных БА с сочетанной ГДП свидетельствуют об активации у них эозинофильного компонента воспаления по сравнению с активностью пула эозинофилов, координирующего изолированную холод-индуцированную реакцию бронхов. Мобилизация эозинофилов, обусловленная сочетанием холодной ГДП с ГДП на другие не прямые бронхопровокационные стимулы, может быть трактована в качестве фактора, стимулирующего деструкцию бронхиального эпителия, приводящего к уменьшению количества эпителиальных клеток типичного строения, разрушению и реорганизации десмоэпителиального барьера бронхов, способствующего ремоделированию дыхательных путей при БА.

Представленный ступенчатый подход в изучении особенностей бронхиального воспаления, лежащего в основе формирования ГДП у больных БА, способствует лучшему пониманию патофизиологических механизмов, более обоснованному выбору тактики ведения и лечения пациентов практикующими врачами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma// Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 161. P. 73-76.
2. Княжеская Н.П. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: новые представления о противовоспалительной терапии бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. №1. С. 61-64.
3. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte // Respir. Res. 2011. Vol. 12(1): 10.
4. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling // Cell. Mol. Immunol. 2007. Vol. 4(6). P. 419-429.
5. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология. 2012. Т. 22, №5. С. 85-91.
6. Пирогов А. Б., Зиновьев С. В., Мальцева Т. А., Приходько А. Г., Колосов В. П., Перельман Ю. М. Влияние деструкции эпителия бронхов на клинические проявления бронхиальной астмы у больных с холодной гиперреактивностью дыхательных путей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, №1.1. С.52-57.
7. Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Колосов В.П., Перельман Ю.М.

Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, №3. С. 31–35.

8. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ушакова Е.В. Комплексная характеристика эозинофильного звена воспаления у больных бронхиальной астмой при холоду-индуцированном бронхоспазме // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2019. Вып. 71. С. 8-15.
9. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.

А.Б. Пирогов¹, канд. мед. наук, **С.В. Зиновьев**², канд. мед. наук, **А.Г. Приходько**¹, д-р мед. наук,
Ю.М. Перельман¹, д-р мед. наук, **Д.Е. Наумов**¹, канд. мед. наук,
Н.В. Ульянычев¹, канд. физ.-мат. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск;

²Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ПАТТЕРНЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОРГАНИЗАЦИИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Представлен подход к изучению клеточного воспаления с привлечением методов цитохимического анализа индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. Эндотипирование больных способствует лучшему пониманию патофизиологических механизмов и выбору тактики лечения болезни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, клеточный паттерн, воспаление, статистические методы исследования.

**A.B. Pirogov, S.V. Zinoviev, A.G. Prikhodko, Yu.M. Perelman, D.E. Naumov,
N.V. Ulyanychev**

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

INFLAMMATORY PATTERNS IN THE ORGANIZATION OF CYTOLOGICAL PHENOTYPING IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

An approach to the study of cellular inflammation using the methods of cytochemical analysis of induced sputum in patients with bronchial asthma with osmotic airway hyperresponsiveness is presented. Endotyping of patients contributes to a better understanding of the pathophysiological mechanisms and the choice of tactics for treating the disease.

Key words: bronchial asthma, airway osmotic hyperresponsiveness, cellular pattern, inflammation, statistical research methods.

Введение

Воспаление как основное звено патогенеза бронхиальной астмы (БА) характеризуется гетерогенностью структурно-физиологических проявлений и манифестируется фенотипами [12, 13, 16]. Практическое значение для фенотипирования воспаления у больных БА имеет цитологический метод исследования индуцированной мокроты (ИМ) с подсчетом процентного содержания клеток в цитограмме [12]. В клинической диагностике используются следующие клеточные фенотипы

цитограмм: эозинофильный ($\geq 2\%$ эозинофилов), нейтрофильный ($\geq 61\%$ нейтрофилов), смешанный ($\geq 2\%$ эозинофилов и $\geq 61\%$ нейтрофилов), незозинофильный ($< 2\%$ эозинофилов), ненейтрофильный (малогранулоцитарный, $< 2\%$ нейтрофилов). Эозинофильный фенотип цитограммы ассоциируется с атопическим фенотипом БА, Th2-иммунным воспалительным ответом, положительной реакцией на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами и препаратами антиинтерлейкина-5. Нейтрофильный фенотип, характеризующийся реакциями воспаления Th1 типа, индуцируется вирусно-бактериальной инфекцией и связан с развитием системного воспаления, усугубляющего течение болезни и ухудшающего результаты лечения [12, 13, 16, 17].

Климатические условия Дальнего Востока, связанные с резкой сменой сезонов, неблагоприятным воздействием холодного, влажного, загрязненного атмосферного воздуха, способствуют нестабильности воспалительных паттернов и развитию у астматиков холодовой и осмотической гиперреактивности бронхов.

Цель работы заключалась в изучении особенностей клеточного паттерна воспаления бронхов и его вкладе в организацию цитологического фенотипирования больных БА с изолированной гиперреактивностью дыхательных путей на гипо- и гиперосмолярный стимулы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 52 больных БА (средний возраст $43,2 \pm 1,8$ лет), у которых в лабораторных условиях была диагностирована гиперреактивность дыхательных путей на 3-минутную аэрозольную ингаляцию дистиллированной воды (ИДВ) либо гипертонического (4,5%) раствора натрия хлорида (ИГР) ($\Delta\text{ОФВ}_1 -18,8 \pm 3,5\%$ и $-10,1 \pm 0,59\%$, соответственно). У этих больных проводился сбор и цитологическое исследование микропрепаратов ИМ по общепринятой методике. Микропрепараты ИМ изучались при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (менее 20% плоских эпителиоцитов от всех клеток). Подсчитанное количество клеток выражали в процентах от общего числа [7, 8].

Для определения в мазках ИМ активности миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов и эозинофилов применялся метод Грэхема-Кнолля с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2 [8]. Для цифровой обработки изображений клеток использовали компьютерные программы Image Tool и Optika Vision Pro (Италия), Mac Biophotonics Image S (США). На основании полученных данных оптической плотности фермента в исследуемых клетках рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (в пикселях).

Степень и интенсивность процессов деструкции в нейтрофилах и эозинофилах определяли по методу Л.А. Матвеевой [8] с выделением пяти классов деструкции в зависимости от изменений структурной целостности клеток. Степень повреждения клеток вычисляли с помощью суммарного индекса деструкции клеток (ИДК). Индекс интенсивности цитолиза (ИЦ) рассчитывали как отношение наиболее разрушенных элементов к содержанию остальных поврежденных клеток. По отношению индекса деструкции клеток к индексу их цитолиза (ИДК/ИЦ) оценивалась интенсивность цитолиза клеток [8].

Статистический анализ выполнялся на основе стандартных методов вариационной статистики. После проверки рядов на правильность распределения для определения уровня статистической значимости различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Для всех величин принимали во внимание уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе цитограмм ИМ в обеих группах больных БА в популяции гранулоцитов при эозинофильном фенотипе воспаления обнаруживалась существенная доля нейтрофилов (рис. 1). Повышение числа нейтрофилов было связано с увеличением потребности в продукции провоспалительных медиаторов, в частности, синтезируемой и резервируемой нейтрофилами МПО. Чем

больше нейтрофилов в инфильтрате бронхов и чем выше их функциональная активность, тем сильнее стимул для процессов возбуждения и чувствительности клеток-мишеней к осмотическим стимулам.

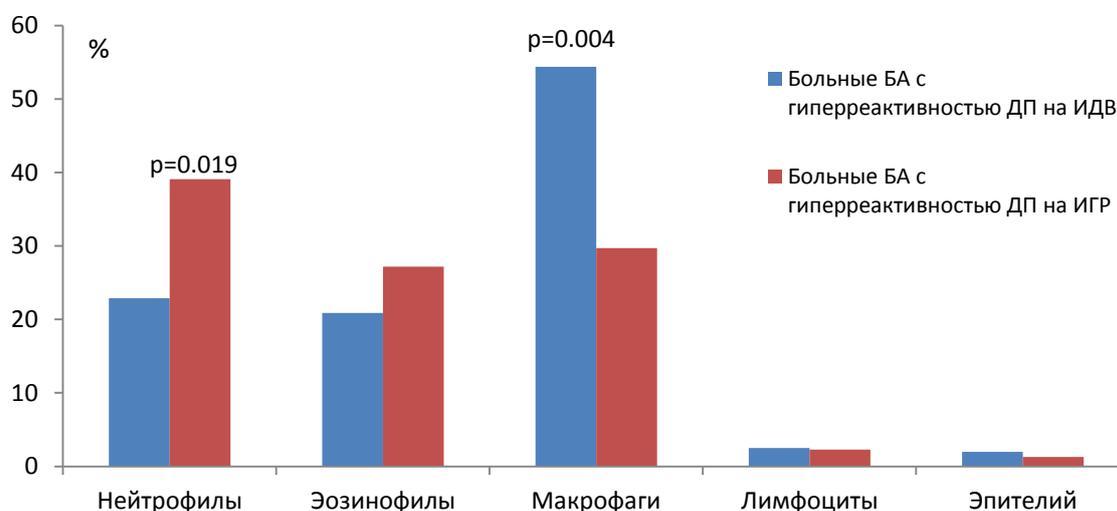


Рис. 1. Клеточный состав индуцированной мокроты

Известно, что базовый вклад нейтрофилов в воспаление – оксидантные реакции, респираторный взрыв – зависят от стимула и могут подвергаться негативному и позитивному кондиционированию – деактивации или праймированию [4]. Ранее, при изучении содержания в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) цитокинов, праймирующих эозинофилов провоспалительных ферментов лейкоцитами, у больных с реакцией бронхов на ИГР нами был отмечен двукратный прирост уровня IL-8 из CXCL суперсемейства хемокинов. IL-8 секретируется активированным эндотелием и занимает ключевую позицию в хематтракции лейкоцитов, стимуляции выхода клеток из посткапиллярных венул и рекрутировании в очаг воспаления [10]. Под влиянием IL-8 в лейкоцитах повышается концентрация Ca^{2+} , стимулируется движение клеток, активируется пентозофосфатный шунт и индуцируется продукция АФК [10]. IL-8 активирует эозинофилы, наряду с агрессивной цитотоксической пероксидазой депонируется и секретируется эозинофилами [14] и способен взаимодействовать с клетками-мишенями через связывание с α -IL8-рецептором (IL8RA), ассоциируясь с патогенетическими элементами астмы [15, 17].

В предрасположенности к развитию астмы роль гена IL8RA является приоритетной; при астме нейтрофильного воспалительного фенотипа повышается экспрессия как IL8RA, так и гена IL8RB, кодирующего другой высокоаффинный рецептор IL-8 [15, 17]. Согласно полученным нами данным, в КВВ пациентов с реакцией бронхов на ИГР также повышался уровень IL-12 – синергиста IL-8 в экспрессии адгезионных молекул на эндотелии с целью привлечения и активации лейкоцитов, стимуляции выработки хемоаттрактантов, цитокинов и факторов роста не только эндотелием, но и фибробластами и лейомиоцитами [10]. В итоге воспаление в бронхах усиливалось, приобретая персистирующий характер.

Респираторный взрыв нейтрофилов запускается активацией клеточных рецепторов, киназ, гуанозинтрифосфатаз, ведущих к фосфорилированию и мембранной передислокации оксидантных компонентов, сборке NADPH-оксидазы [4]. У больных БА с осмотической реакцией дыхательных путей сборку нейтрофильного NADPH-оксидазного комплекса праймирует IL-8. В ходе респираторного взрыва NADPH-оксидаза восстанавливает O_2 до супероксид-аниона, спонтанно превращаемого под действием супероксиддисмутазы в H_2O_2 . На этом этапе в респираторный взрыв встраивается лизосомальная МПО, высвобождаемая из нейтрофилов и конвертирующая оксидативный стресс в галогенирующий.

МПО, содержащаяся в матриксе азурофильных гранул нейтрофилов и вторичных (специфических) гранул эозинофилов, катализирует окисление галогенидов (Cl⁻, Br⁻, I⁻) с образованием гипогалогенидов и активных форм галогенов (АФГ), повреждающих белки и гликопротеины, меняющих активность рецепторов, активирующих окислительные и гидролитические ферменты [6]. Окислительной модификацией белков обусловлены их антигенные свойства, окисление липидов приводит к появлению хемотрактантов, увеличивающих воспалительную миграцию фагоцитов [11]. В результате окисления галогенидов развивается АФГ-индуцированное ПОЛ, инициирующим звеном которого служит реакция HOCl с гидропероксидной группой, всегда содержащейся в ненасыщенном липиде в результате его естественного окисления, с образованием пероксильных радикалов, затем трансформирующихся в алкоксильные радикалы [6]. МПО, как и активированные нейтрофилы, в присутствии своих субстратов (H₂O₂, Cl⁻) разрушает активированный гидропероксид, синтезируя O-центрированные радикалы, идентифицированные как пероксильный и алкоксильный, а при воздействии на гидропероксид жирной кислоты, помимо O-центрированных радикалов образует некоторое количество синглетного кислорода [6]. Следовательно, у больных БА с реакцией дыхательных путей на осмотические стимулы уровень МПО в нейтрофилах и эозинофилах ИМ (СЦК МПО) (табл. 1) может быть расценен как маркер свободно-радикального повреждения и воспаления тканей бронхов, что подтверждается найденными нами корреляционными связями (рис. 2).

Таблица 1

Параметры интенсивности цитолиза (ИНЦК) и деструкции (ИДК), среднего цитохимического коэффициента (СЦК) МПО (пиксели) эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов (M±m)

Показатели	Больные с гиперреактивностью дыхательных путей на ИДВ		Больные с гиперреактивностью дыхательных путей на ИГР	
	нейтрофилы	эозинофилы	нейтрофилы	эозинофилы
ИДК/ИЦ	0,81±0,04	0,69±0,04	0,44±0,02	0,34±0,03
ИДК	0,55±0,05	0,40±0,06	0,41±0,02	0,42±0,02
СЦК МПО	67,7±4,29		148,4±7,1	

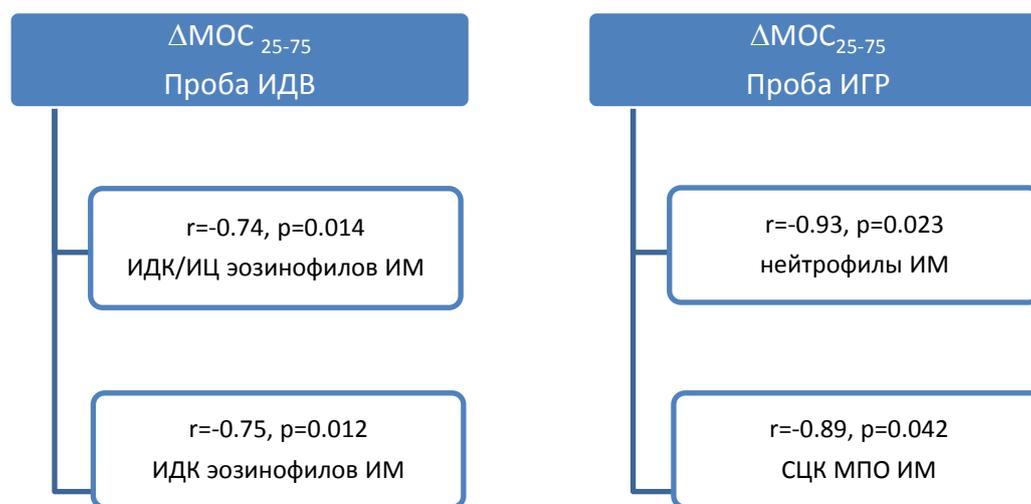


Рис. 2. Корреляционные зависимости гиперреактивности дыхательных путей на осмотические стимулы от клеточного воспалительного паттерна.

К факторам влияния на уровень пероксидазы в гранулоцитах относятся мобилизация синтеза фермента в лизосомах, интенсивность респираторного взрыва, потребность в продукции нестабильных продуктов восстановленного кислорода и галогенов, аккумуляция и депонирование МПО в гранулах, степень дегрануляции, деструкции и цитолиза клеток. Низкие внутриклеточные концентрации МПО на фоне усиления деструкции и цитолиза указывают на повышение уровня галогидных кислот, АФГ, АФК во внеклеточном пространстве, эскалацию воспаления в бронхах. Со стимуляцией синтетической, секреторной и лизосомальной функции праймированных гранулоцитов, лабилизацией и повреждением мембран связан некроз, развивающийся в исходе деструктивного процесса. В деструкции, как известно, отмечаются общебиологические закономерности функциональной активности лейкоцитов [3].

Показатели деструкции и интенсивности цитолиза гранулоцитов, отражающие экзоцитоз флогогенных агентов и прогрессирование воспаления, в ИМ представлены в таблице. Интенсификация деструкции и цитолиза лейкоцитов ассоциируется с альтерацией, лизисом мембран, изоляцией и некрозом клеток [5], чему способствует IL-5-зависимое увеличение экспрессии генов bcl-2, негативно влияющее на апоптоз, пролонгирующее провоспалительную активность эозинофилов, увеличивающее долю гибнущих некротическим путем полинуклеаров и стимулирующее воспаление [1, 5]. IL-5, IL-6, IL-13 выступают мощными внешними регуляторами апоптоза и некроза клеток, элиминирующими эффекторы воспаления с целью его ограничения [5]. Ранее нами было показано, что в КВВ больных БА с чрезмерной реакцией бронхов на ИДВ было найдено увеличение содержания супрессора апоптоза и стимулятора некроза - IL-5 [9].

Наиболее уязвимым звеном в патогенезе клеточной деструкции при заболеваниях органов дыхания являются мембраны митохондрий [2, 3]. Если регулирующие апоптоз антиапоптозные факторы образуются в очаге воспаления, то в межмембранном пространстве митохондрий нейтрофилов содержатся проапоптозные белки, проникающие при апоптозе в цитозоль [2]. Изменения в митохондриях вызывают нарушение биологического окисления и клеточного дыхания, дефицит АТФ и деструкцию органелл [3]. Снижение способности нейтрофилов к апоптозу коррелирует с деструкцией митохондриальных крист, свидетельствуя о процессах деэнергизации клеток [2, 3]. У астматиков доказано двукратное (в 2,1 раза по сравнению с контролем) увеличение пула низкоэнергизованных нейтрофилов, характеризующихся разрушением крист и наружной мембраны митохондрий, и повышение на 22,0% ($p \leq 0,05$) активности кислой фосфатазы, что стимулирует цитолиз и разрушение клеток [2, 3]. Подобное агрессивное действие на нейтрофилы оказывает и МПО. В мазках ИМ больных с осмотической гиперреактивностью бронхов нередко наблюдаются лизис цитоплазмы и пикноз ядер нейтрофилов с распространением пероксидазопозитивных гранул вокруг некротизированных и, по-видимому, деэнергизированных клеток.

Высокие показатели уровня МПО в нейтрофилах и эозинофилах таких пациентов могут быть связаны с пополнением функционального резерва гранулоцитов, их готовностью к дегрануляции и экзоцитозу. В результате индуцируются персистирующее воспаление, образование АФГ, свободных радикалов и продуктов ПОЛ. Вариабельность интенсивности цитолиза и деструкции клеток свидетельствует о степени участия МПО в оксидативном стрессе и развитии гиперреактивности дыхательных путей. Концентрация МПО в клетках изменяется в зависимости от утилизации фермента в процессе катализа галогенсодержащих реагентов, расходования ферментативного запаса гранул, компенсаторного нарастания лизосомального синтеза и гранулярного депонирования фермента.

Выводы. Подвижность воспалительно-инфильтративных процессов, связанных с активацией продукции и секреции пероксидазы, интенсивностью цитолиза и деструкции гранулоцитов, значительной долей нейтрофильного сегмента в популяции лейкоцитов обуславливают динамику клеточных паттернов воспаления и служат платформой для формирования цитологических фенотипов у больных БА с разными типами реакции бронхов на гипо- и гиперосмолярный стимулы. Исследование полиморфной картины воспаления, морфофункциональное фенотипирование с привлечени-

ем методов цитохимического анализа индуцированной мокроты имеют непосредственное отношение к эндотипированию таких пациентов, к пониманию патофизиологических механизмов осмоиндуцированной гиперреактивности дыхательных путей и выбору эффективного персонализированного лечения болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой / И.И. Иванчук, Л.М. Огородова, Э.А. Сазонов, И.С. Лещева и др. // Медицинская иммунология. 2004. Т.6, №1-2. С.117-120.
2. Киселева Р.Е., Федотова Г.Г. Апоптоз и его роль в ответе нейтрофилов // Современные наукоемкие технологии. 2005. №8. С.75-76.
3. Киселева Р.Е., Федотова Г.Г. Деструктивные изменения в лейкоцитах при бронхолегочной патологии // Современные наукоемкие технологии. 2007. № 1. С. 81-82.
4. Маянский А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6, №3. С.3-13.
5. Роль процессов клеточной гибели в развитии воспаления при бронхиальной астме / В.А. Невзорова, С.А. Пазыч, Д.А. Бархатова, В.А. Кудрявцева // Тихоокеанский медицинский журнал. 2006. №2. Р.54-58.
6. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // Вестник РАМН. 2010. №1. С.27-39.
7. Фенотипические особенности воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с различными типами реакции дыхательных путей на гипосмолярный и холодовой стимулы / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, С.В. Зиновьев и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2015. Вып.58. С.8-14.
8. Воспалительно-клеточный состав индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, С.В. Зиновьев и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2016. Вып.59. С.8-15.
9. Фенотипические различия и особенности воспаления у больных бронхиальной астмой с изолированной и сочетанной реакцией дыхательных путей на холодный воздух и дистиллированную воду / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, А.Б. Пирогов, Е.А. Бородин и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.54. С.8-16.
10. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал. 2008. №6. С.5-8.
11. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. Т.22, № 1. С.5-10.
12. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, Н.Л. Шапорова, В.А. Александрин и др. // Пульмонология. 2015. Т.25. №1. С.5-18.
13. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes / A.T. Hastie et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol.125, №5. P.1028-1036.
14. Eosinophils: biological properties and role in health and disease / S.P. Hogan et al. // Clin. Exp. Allergy. 2008. Vol.38, №5. P.709-750.
15. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections / B. Puthothu et al. // Clin. Mol. Allergy. 2006. Vol.4. P.2.
16. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum / J.L. Simpson, R. Scott, M.J. Boyle, P.G. Gibson // Respirology. 2006. Vol.11, № 1. P.54-61.
17. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma / L.G. Wood et al. // Chest. 2012. Vol.142, №1. P.86-93.

А.Б. Пирогов¹, канд. мед. наук, Ю.М. Перельман¹, д-р мед. наук, А.Г. Приходько¹, д-р мед. наук,
Л.Г. Нахамчен¹, канд. мед. наук, А.В. Прозорова², канд. мед. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск;

²ГАУЗ АО «Городская поликлиника №3», Благовещенск

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Представлен подход к диагностике изолированной и сочетанной гиперреактивности дыхательных путей на физико-химические стимулы у больных бронхиальной астмой, позволяющий прогнозировать появление сочетанной гиперреактивности и определить дальнейшую тактику лечения больных.

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

A.B. Pirogov, Yu.M. Perelman, A.G. Prikhodko, L.G. Nakhamchen, A.V. Prozorova
*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk
Municipal Polyclinic № 3, Blagoveshchensk*

APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF ISOLATED AND COMBINED AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

An approach is presented to the diagnosis of isolated and combined airway hyperresponsiveness to physical and chemical stimuli in patients with bronchial asthma, which makes it possible to predict the appearance of combined hyperresponsiveness and determine further tactics for treating patients.

Key words: diagnostics, bronchial asthma, airway hyperresponsiveness, statistical research methods.

В повседневной жизни больной бронхиальной астмой (БА) сталкивается с действием большого числа провоцирующих факторов физическо-химической природы, таких как холод, высокая либо низкая влажность, физическая нагрузка и т.д., которые способны приводить к бронхоспазму опосредованно, через разные патофизиологические механизмы, включая бронхиальное воспаление [1-3]. Эозинофилия дыхательных путей, ассоциирующаяся с индукцией Th2 иммунного ответа при БА, обуславливает не только атопический фенотип болезни, но и формирование гиперреактивности дыхательных путей (ГДП) и ремоделирование бронхов. В то же время, воспалительное повреждение при БА тесно связано с продукцией гранулоцитами активных форм кислорода, активных форм галогенов, генератором которых является миелопероксидаза (МПО), высвобождаемая во внеклеточное пространство из лизосом нейтрофилов, дегранулирующих при респираторном взрыве [4, 5]. Тип морфофункционального статуса эозинофилов и нейтрофилов дыхательных путей и их участие в появлении разных форм гиперреактивности бронхов продолжают исследоваться.

Цель работы – разработать подходы к диагностике изолированной и сочетанной гиперреактивности бронхов у больных БА в ответ на физико-химические стимулы.

Материал и методы. В ретроспективном наблюдательном исследовании приняли участие 142 больных БА с ГДП на не прямые провоцирующие триггеры физическо-химической природы, распределённые в 4 группы. В 1 группу включены 82 больных БА с изолированной холодовой ГДП, выявленной по результатам бронхопровокационной пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ). В группы сравнения вошли больные, у которых помимо холодовой ГДП была дополнительно выявлена чрезмерная реакция бронхов на дозированную физическую нагрузку (ДФН) (2 группа, n=15); больные с гиперреактивностью на гипоосмолярный стимул (3 группа, n=32), выявленной с помощью пробы с ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ); боль-

ные с гиперреактивностью на гиперосмолярный стимул (4 группа, n=13), выявленной с помощью пробы с ингаляцией гипертонического раствора хлорида натрия (рис. 1).

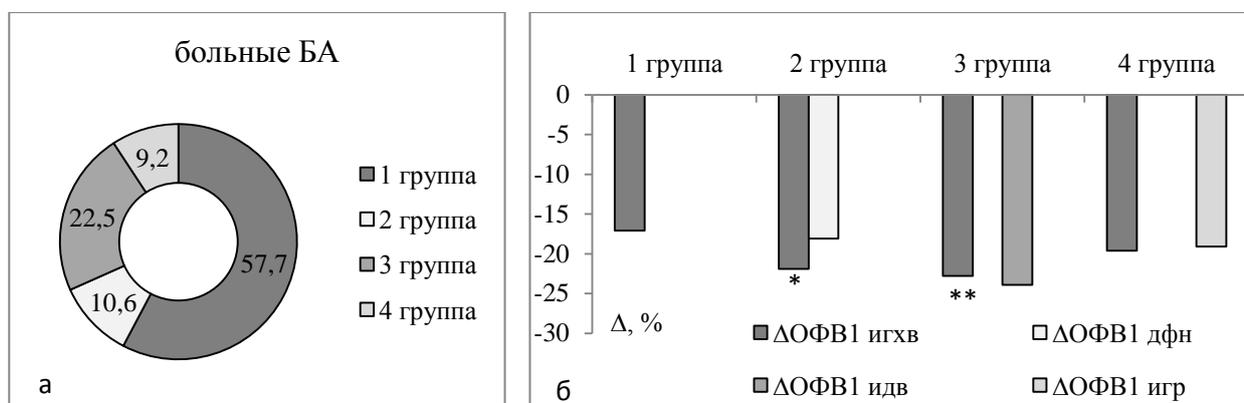


Рис. 1. Частота появления изолированной и сочетанной гиперреактивности бронхов среди больных с ХГДП (в % от общего числа больных) (а) и степень её выраженности (б). Здесь и далее (*) – значимость различий в сравнении с 1 группой (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$)

Всем больным был проведён анализ клинических симптомов астмы посредством вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002), оценка функции внешнего дыхания методом спирометрии форсированного выдоха с определением показателей ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ и обратимости обструкции (ΔОФВ_{16л}, %) после ингаляции β₂-агониста (сальбутамол, 400 мкг). С помощью светооптической иммерсионной микроскопии изучены микропрепараты индуцированной мокроты (ИМ) с определением процентного содержания подсчитанных в мазках клеток. Показатели цитоза рассчитывали путём определения количества клеток в 1 мкл индуцированной мокроты. Цитохимическое исследование активности миелопероксидазы (МПО) проводили по методу Грэхема-Кнолля с докраской мазков ИМ после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2. Изображения микропрепаратов переводили в цифровую форму с помощью видеокамеры ДСМ 510 и системы захвата изображения. Средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО в нейтрофилах рассчитывали по данным оптической плотности фермента (в пикселях) [6, 7].

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [8]. При нормальном типе распределения использовали непарный критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовали классический корреляционный анализ по Пирсону (r). Для установления формы зависимости и построения математической модели между случайной величиной и значениями нескольких переменных независимых величин проводили пошаговый и множественный регрессионный анализ. Строили уравнение регрессии со значимостью не менее 95%. При проведении дискриминантного анализа определяли дискриминантную функцию с вероятностью различий не менее 95%, с построением дискриминантного уравнения. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты. Сравнительная характеристика клиничко-функциональных показателей выявила значимо более низкий уровень контроля над заболеванием по данным АСТ у больных с сочетанной гиперреактивностью бронхов относительно лиц с изолированной холодовой ГДП (табл. 1).

Процент содержания эозинофилов в воспалительном паттерне бронхов у больных 1 группы существенно уступал таковому у пациентов 2-4 групп (рис. 2). Содержание нейтрофилов в бронхиальном секрете во 2 и 4 группах относительно больных 1 группы имело тенденцию к снижению, у

больных 3 группы было достоверно ниже, что могло быть обусловлено интенсификацией клеточной дегрануляции, деструкции и цитолиза, сопровождавшихся усиленным экзоцитозом МПО, с более выраженной реакцией бронхов на холодовой триггер (рис. 1б).

Таблица 1

Основная клинико-функциональная характеристика больных БА

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Возраст, лет	42,1±1,2	33,9±2,8*	38,1±2,1	39,3±3,3
АСТ, баллы	17,7±0,6	14,2±1,6*	15,0±0,9*	15,1±1,1*
ОФВ ₁ /ЖЕЛ%	71,6±0,9	71,7±2,3	70,1±1,6	67,7±3,0
ОФВ ₁ , % долж.	92,4±1,8	96,2±5,4	87,2±2,8	91,9±6,6
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	65,1±2,6	67,4±4,6	56,5±3,2	60,8±4,0
ΔОФВ _{16л} , %	13,0±1,5	20,8±2,6	19,0±2,7	21,0±2,3

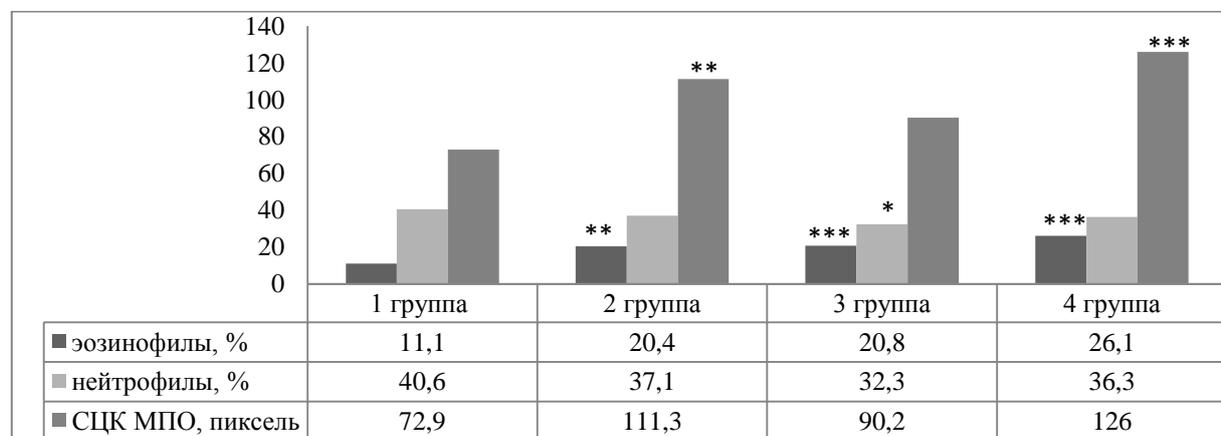


Рис. 2. Содержание эозинофилов (Э), нейтрофилов (Н) и МПО в индуцированной мокроте

Значение СЦК МПО (рис. 2) во 2-4 группах были выше, чем в 1 группе, что указывало на повышение активности фермента и мобилизацию пероксидазной функции нейтрофилов. Вероятнее всего, синтез и депонирование МПО в азурофильных гранулах нейтрофилов у больных с сочетанной гиперреактивностью бронхов протекали более интенсивно, чем в нейтрофилах больных с изолированной холодовой ГДП. Для того чтобы подтвердить выдвинутое предположение, мы объединили больных с сочетанной гиперреактивностью в одну группу и на общей совокупности данных построили регрессионное уравнение, которое показало характер зависимости между значением СЦК МПО, клеточными элементами мокроты и реактивностью дыхательных путей на холодовой триггер:

$$МПО = 95,0 + 0,60 \times Н + Э + 1,1 \times \Delta ОФВ_{1 \text{ изхв}}$$

где Н – нейтрофилы, Э – эозинофилы мокроты (в %). Значимость регрессии - 95,84%

Далее был проведен дискриминантный анализ клинико-функциональных и цитологических параметров, на основании которого выделены наиболее значимые, которые наилучшим образом позволяли отнести больных к одной из групп – с изолированной холодовой или сочетанной ГДП с построением дискриминантного уравнения вида:

$$D = 1,06 \times \Delta ОФВ_{1 \text{ изхв}} (\%) - 0,175 \times Н (\%) - 0,403 \times Э (\%) - 0,218 \times МПО (\text{пиксель})$$

Вероятность различия выборок 99,96%. Вероятность ошибочной классификации – 15,5%. Граничное значение дискриминантной функции (D) – 46,77. Из представленного уравнения следу-

ет, что при D меньше граничного значения у больного можно предположить сочетанную ГДП на физико-химические стимулы.

Предложенный подход к диагностике изолированной и сочетанной гиперреактивности дыхательных путей позволит провести своевременную дифференциальную диагностику, сократив диагностический период обследования с пяти до двух дней, что уменьшит нагрузку на кабинет функциональной диагностики, а также прогнозировать появление сочетанной гиперреактивности в плане определения дальнейшей тактики лечения и назначения адекватной противовоспалительной терапии больным БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
2. Миррахимов М.М., Колосов В.П., Сооронбаев Т.М., Перельман Ю.М. Респираторная система в экстремальных природных условиях. Бишкек: Турар, 2011. 140 с.
3. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
4. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г., Чжоу С., Ли Ц., Перельман Ю.М. Обострение астмы и нейтрофильный сегмент воспаления бронхов у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, №2. С. 71-78. doi: 10.20538.1682-0363-2021-2-71-78
5. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41, №2. С. 40-48. doi: 10.18699.SSMJ20210206
6. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993.
7. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. Пер. с англ. Под ред. Н.С. Кисляк. М.: Медицина, 1983.
8. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

Л.Г. Нахамчен¹, канд. мед. наук; **И.Н. Гориков**¹, канд. мед. наук; **А.Н. Оди́рев**¹, д-р мед. наук;
А.В. Бушманов², канд. тех. наук; **Т.А. Баталова**³, **С.Н. Гасанова**³

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

²Амурский государственный университет, Благовещенск

³Амурская государственная медицинская академия МЗ России, Благовещенск

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Проводилось исследование состояния центральной нервной системы и оценка кровотока в средней мозговой артерии (СМА) у новорожденных на 3 день жизни от матерей, перенесших во втором триместре гестации обострение хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией цитомегаловирусной инфекции. Установлено, что у детей раннего неонатального возраста с отягощенным антенатальным анамнезом чаще диагностируется угнетение рефлексов, нарушение мышечного тонуса, развитие синдро-

ма угнетения и гипертензионно-гидроцефального синдрома, а также снижение индекса резистентности СМА по сравнению со здоровыми новорожденными.

Ключевые слова: новорожденный, центральная нервная система, средняя мозговая артерия, цитомегаловирусная инфекция, хронический простой бронхит, беременность.

**L.G. Nakhamchen, I.N. Gorikov, A.N. Odireev, A.V. Bushmanov, T.A. Batalova,
S.N. Gasanova**

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

**THE STATE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORN BORN
FROM MOTHERS WHO SURVIVED EXACERBATION OF CHRONIC SIMPLE
BRONCHITIS OF CYTOMEGALOVIRUS ETIOLOGY**

The study of the state of the central nervous system and the assessment of blood flow in the middle cerebral artery (MCA) was carried out in newborns on the 3rd day of life from mothers who had an exacerbation of chronic simple bronchitis associated with reactivation of cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation. It has been established that in children of early neonatal age with a burdened antenatal history, inhibition of reflexes, impaired muscle tone, development of depression syndrome and hypertensive-hydrocephalic syndrome, as well as a decrease in the MCA resistance index are more often diagnosed compared to healthy newborns.

Key words: newborn, central nervous system, middle cerebral artery, cytomegalovirus infection, chronic bronchitis, pregnancy.

Обострение хронического простого бронхита у женщин в период гестации часто приводит к поражению головного мозга у их новорожденных [1]. При оценке влияния соматической патологии у беременных на развитие церебральной патологии у их потомства важная роль отводится оценке нервнорефлекторного статуса и кровотока в сосудах головного мозга [2]. Несмотря на известный нейротропизм продуктов воспалительной реакции при основных соматических заболеваниях, перенесенных пациентками во втором триместре гестации, до настоящего времени не выделены клинико-эхографические и доплерометрические маркеры повреждения головного мозга у потомства от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, инициированной реактивацией цитомегаловирусной инфекции.

Цель работы – оценить состояние центральной нервной системы у новорожденных от матерей, перенесших обострение хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии.

Материалы и методы исследования

Исследовались особенности клинического течения, нейросонографической картины и кровотока головного мозга при церебральной ишемии средней степени тяжести у 27 недоношенных и доношенных новорожденных, матери которых перенесли обострение хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией ЦМВИ во втором триместре беременности (основная группа). Контрольную группу составили 30 здоровых доношенных новорожденных, не имеющих церебральной ишемии и осложнений в период их антенатального онтогенеза. Верификация обострения ЦМВИ у женщин в период гестации осуществлялась посредством выделения ДНК ЦМВ в крови, моче, соскобе буккального эпителия, слизистой шейки матки и в тканях плаценты. В сыворотке периферической крови выявлялись антитела IgM к ЦМВ и IgG к ЦМВ. Во всех случаях рассчитывали индекс avidности антител IgG к ЦМВ более 65% (реагенты ”ЗАО ”Вектор-Бест”, г.Новосибирск).

Диагностика внутриутробной ЦМВИ проводилась с помощью определения в крови из вены пуповины и в буккальном эпителии ДНК ЦМВ, а также антител IgM и IgG к ЦМВ (”ЗАО ”Вектор-Бест”, г.Новосибирск).

При осмотре новорожденных обращалось внимание на цвет кожи, степень зрелости организма, активность, мышечный тонус, сухожильные, физиологические и патологические рефлексы. Оценка состояния их здоровья осуществлялась по шкале Апгар на 1 и 5 минутах.

Проводилось нейросонографическое исследование головного мозга и ликворных путей у детей на 3 сутки жизни с соблюдением требований к оформлению протокола ультразвукового анализа [3]. При ультразвуковом исследовании ликворных путей головного мозга у здоровых новорожденных за норму принимались следующие размеры боковых и третьего желудочков: ширина передних рогов боковых желудочков от 2 до 4 мм, задних рогов боковых желудочков от 12 до 13 мм, третьего желудочка от 2 до 4 мм. Вентрикуломегалия легкой степени диагностировалась при увеличении размеров передних рогов боковых желудочков до 5-8 мм и отсутствии изменений третьего желудочка; умеренная вентрикуломегалия регистрировалась в случае расширения передних рогов до 9 мм, а третьего желудочка до 6 мм, а выраженная - при росте вышеуказанных ультразвуковых показателей более, чем при умеренном расширении желудочковой системы головного мозга [4].

С помощью доплерометрического анализа исследовали индекс резистентности средней мозговой артерии (аппарат "Sim 5000 - Plus", Италия).

При проведении настоящего исследования соблюдались требования Хельсинкской Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000г. и "Правил клинической практики в Российской Федерации", утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г №226.

Определение достоверности различий значений между сравниваемыми параметрами разных выборок осуществлялось с использованием t критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

У доношенных новорожденных с неотягощенным антенатальным анамнезом кожные покровы были розовыми, отмечалась адекватная реакция и громкий крик, а размеры большого родничка соответствовали возрастной норме. Состояние здоровья по шкале Апгар оценивалось на 1 минуте в $8,3 \pm 0,12$ баллов, а на 5 минуте - в $8,7 \pm 0,11$ баллов. Использование полимеразной цепной реакции не выявило в пуповинной крови и в эпителии ротовой полости ДНК ЦМВ. Во всех случаях отсутствовали иммуноферментные маркеры IgM к ЦМВ. У 90% новорожденных определялись минимальные титры антител IgG к ЦМВ, которые были меньше, чем у их матерей. У обследованных в течение первых суток после рождения регистрировали нормальный мышечный тонус, сухожильные и физиологические рефлексы, а также показатели функционального состояния дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Период адаптации у новорожденных протекал без особенностей, к груди они были приложены сразу при рождении. Нейросонографически у детей на 3 сутки после рождения в 4 случаях отмечались нечётко выраженные признаки перивентрикулярной ишемии и в 1 - легкая вентрикуломегалия боковых желудочков. Индекс резистентности средней мозговой артерии составлял $0,68 \pm 0,02$ отн. ед.

В основной группе при церебральной ишемии средней степени тяжести выделялись следующие особенности клинического течения: гипертензионно-гидроцефальный синдром (12 новорожденных), синдромы угнетения (10 новорожденных), гипервозбудимости (3 новорожденных) и мышечной гипотонии (2 новорожденных).

У обследованных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом в сопоставлении с контролем отмечалась более низкая оценка по шкале Апгар (на 1 минуте $6,3 \pm 0,38$ баллов, $p < 0,001$; и на 5 минуте - $7,8 \pm 0,17$ баллов, $p < 0,001$). С помощью молекулярно-генетического анализа в крови у 2 выделялась ДНК цитомегаловируса. У 1 ребенка в сыворотке пуповинной крови выявлялись антитела IgM к ЦМВ, а у 3 - более высокие титры антител IgG к ЦМВ в сопоставлении с таковыми у рожениц.

У 66,7% новорожденных кожа при рождении была розовая и чистая, а у 33,3% - отмечались признаки локальной внутриутробной инфекции (везикулеза). В 100% случаев у них диагностировали цианоз носогубного треугольника. Большой родничок был увеличен в размерах и напряжен. У

41,7% детей определялась гипотрофия I-II степени. Рефлекторный статус недоношенных отличался от доношенных менее выраженными физиологическими рефлексам. Повторный осмотр детей через 4-6 часов показал отрицательную динамику. В течение первых суток обращали на себя внимание вялость, более слабый крик, снижение активности, легкий тремор подбородка и рук, более выраженный тонус в мышцах нижних конечностей, угнетение сухожильных и физиологических рефлексов. В 33,3% случаях диагностировалась ригидность мышц затылка, запрокидывание головы, судорожная готовность, локальные или полиморфные судороги, а также сглаженность носогубных складок и симптом Грефе.

На нейросонограмме у 83,3% новорожденных регистрировались признаки умеренного отека мозга, у 25% - незрелости, у 58,3% - легкой вентрикуломегалии, у 66,7% - перивентрикулярной ишемии, у 33,3% - псевдокисты сосудистых сплетений боковых желудочков и у 25% - субэпендимальные геморрагии. Допплерометрически у детей раннего неонатального возраста выявлялось снижение индекса резистентности в средней мозговой артерии до $0,63 \pm 0,01$ отн. ед. по сравнению с таковым у новорожденных контрольной группы ($p < 0,05$).

У пациентов с синдромом угнетения при церебральной ишемии средней степени тяжести по сравнению со здоровыми новорожденными оценка по шкале Апгар составляла на 1 минуте $6,6 \pm 0,31$ баллов ($p < 0,001$), а на 5 минуте – $7,9 \pm 0,28$ баллов ($p < 0,01$). В пуповинной крови в 1 случае выделялась ДНК ЦМВ, а в 2 – обнаруживались антитела IgG к ЦМВ в более высоких титрах в сопоставлении с таковыми в крови у беременных. У 80% новорожденных кожа при рождении была розовая, чистая, а у 20% - с элементами пиодермии. У всех обследованных отмечались цианотические изменения кожи носогубного треугольника. Большой родничок был обычных размеров. У 30% диагностировались признаки гипотрофии I-II степени. Наблюдалась вялость, сонливость, гиподинамия, снижение активности и тонуса мышц, угнетение сосательного рефлекса, сухожильных и физиологических рефлексов, а также косоглазие и нистагм.

Эхографически у 70% детей выявлялись маркеры умеренного отека, у 10% - незрелости, у 20% - слабо выраженного расширения боковых желудочков, 50% - перивентрикулярной ишемии и у 20% - псевдокист сосудистого сплетения. У обследованных пациентов с синдромом угнетения по сравнению со здоровыми детьми не наблюдалось достоверных изменений индекса резистентности в средней мозговой артерии, который составлял $0,61 \pm 0,01$ отн. ед. ($p < 0,01$).

Церебральная ишемия с синдромом гипервозбудимости проявлялась оценкой по шкале Апгар на 1 минуте 6-7 баллов, а на 5 минуте – 8-9 баллов. В крови из вены пупочного канатика не выявлялась ДНК ЦМВ и диагностировались минимальные титры антитела IgG к ЦМВ в сопоставлении с титрами анти- IgG к ЦМВ в венозной крови у беременных. У 1 ребенка обнаруживалась гипотрофия I степени. У обследованных часто встречалось повышение тонуса мышц, двигательной активности, сухожильных и врожденных рефлексов. На нейросонограмме документировалась перивентрикулярная ишемия, которая сочеталась с псевдокистами сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга. Сосудистое сопротивление в средней мозговой артерии (индекс резистентности) равнялось соответственно, $0,70 - 0,72$ отн. ед.

При мышечной гипотонии у детей с церебральной ишемией средней степени тяжести состояние здоровья в первые минуты жизни было удовлетворительным (на 1 минуте 7-8 баллов, а на 5 минуте – 8-9 баллов). При молекулярно-генетическом исследовании в венозной крови не обнаруживались антигены ЦМВ, а использование иммуноферментного анализа выявило минимальные титры антител IgG к ЦМВ у потомства по сравнению с таковыми у их матерей. В 1 случае определялись признаки врожденной гипотрофии I степени. Оценка нервнорефлекторного статуса показала снижение мышечного тонуса и угнетение врожденных рефлексов. Обращали на себя внимание поза “лягушки” и падение двигательной активности. С помощью ультразвукового исследования головного мозга обнаруживалось сочетание умеренного отека, перивентрикулярной ишемии и его незрелости. Показатели индекса резистентности в церебральной артерии у новорожденных составляли $0,68$ и $0,71$ отн. ед.

Важно отметить, что церебральная ишемия средней степени тяжести у доношенных новорожденных от матерей, перенесших обострение хронического простого бронхита, ассоциированное с реактивацией ЦМВИ, по сравнению со здоровыми новорожденными, характеризуется более частым развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома и синдрома угнетения, которые чаще сочетаются с лабораторными маркерами внутриутробной вирусной агрессии и клинической картиной локального воспалительного процесса. Это позволяет утверждать о важной роли инфекта и стимуляции иммунного ответа в изменении экоструктуры и кровоснабжения фетального головного мозга [5, 6].

Выводы

1. В поражении центральной нервной системы у новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита, обусловленным реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации, важная роль отводится антенатальному инфицированию ДНК ЦМВ и реакции иммунной системы плода. Это может быть обусловлено повреждением гематоплацентарного барьера и повышением его проницаемости для антигенов и материнских антител.

2. При церебральной ишемии средней степени тяжести с гипертензионно-гидроцефальным синдромом и синдромом угнетения у новорожденных, матери которых перенесли обострение хронического простого бронхита, сочетающееся с острой фазой ЦМВИ во втором триместре беременности, в сравнении с таковой у детей с синдромом гипервозбудимости и мышечной гипотонии, чаще документируется отек головного мозга, перивентрикулярная ишемия и легкая вентрикуломегалия, а также падение сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии.

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. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов., изд. 3-е испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
3. Володин Н.Н., Митьков В.В., Зубарева Е.А. и другие. Стандартизация протокола ультразвукового исследования головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста // Ультразвуковая диагностика. 2001. №4. С.74-77.
4. Козлова Е.М., Ремизова Н.В., Халецкая О.В. Гидроцефалия у новорожденных с перинатальным повреждением головного мозга средней степени тяжести // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. Т.109, №4. С.9-12
5. Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Федосеева Т.А., Терешков П.П. Роль иммунных механизмов в патогенезе перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных от матерей с гестозами // Сибирский мед. журнал. 2008. №1. С.40-43.
6. Самсонова Т.В., Лобанова Л.В., Бурцев Е.М. Церебральная гемодинамика плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях недостаточности маточного и фетоплацентарного кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. 1999. №11. С.29-31.

УДК 618.36 -06 : 616.233-002-036.65] 578.825.12

Л.Г. Нахамчен¹, канд. мед. наук; И.Н. Гориков¹, канд. мед. наук; В.П. Колосов¹, д-р мед. наук; А.Н. Оди́реев¹, д-р мед. наук; И.А. Андриевская¹, д-р биол. наук; Н.А. Ишутина¹, д-р биол. наук; А.В. Бушманов², канд. тех. наук; И.В. Довжикова¹, д-р биол. наук;

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

²Амурский государственный университет, Благовещенск

СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Изучена зависимость между содержанием эстриола, дегидроэпиандростерона и иммуноглобулина G в сыворотке крови у женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Показано более значимое падение уровня эстриола, дегидроэпиандростерона и увеличение иммуноглобулина G, а также усиление корреляционной связи между эстриолом, дегидроэпиандростероном и иммуноглобулином G у больных с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, обусловленной ЦМВИ, инициирующей в последующем развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности по сравнению с компенсированной формой дисфункции плаценты.

Ключевые слова: эстриол, дегидроэпиандростерон, иммуноглобулин G, цитомегаловирусная инфекция, хронический простой бронхит, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

L.G. Nakhamchen, I.N. Gorikov, V.P. Kolosov, A.N. Odireev, I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina, A.V. Bushmanov, I.V. Dovzhikova

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

THE STATE OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX DURING THE SECOND TRIMESTER OF GESTATION IN WOMEN WITH EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

The relationship between the content of estriol, dehydroepiandrosterone and immunoglobulin G in the blood serum of women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of chronic simple bronchitis associated with reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI), was studied. It was shown that there is a more significant drop in the level of estriol, dehydroepiandrosterone and an increase in immunoglobulin G, as well as an increase in the correlation between estriol, dehydroepiandrosterone and immunoglobulin G in patients with chronic simple bronchitis in the acute stage caused by CMVI, which subsequently initiates the development of chronic subcompensated placental insufficiency compared with pregnant women with a compensated form of placental dysfunction.

Key words: estriol, dehydroepiandrosterone, immunoglobulin G, cytomegalovirus infection, chronic bronchitis, pregnancy, chronic placental insufficiency.

Обострение хронического простого бронхита (ХПБ), ассоциированное с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в период беременности, сопровождается нарушением противовирусной резистентности женского организма [1]. Наиболее значимым фактором гуморальной иммунной защиты является сывороточный IgG, обладающий вируснейтрализующими, опсонизирующими и эндотоксин-инактивирующими свойствами [2. В регуляции антителообразования важная роль отводится эстрогенам, воздействующим на иммунциты посредством взаимодействия с ядер-

ными рецепторами (ER α , ER β) и связанным с плазмой G-белком ER (GPR30/GPER) [3].

В эндокринной системе ДЭАС рассматривается как антагонист кортизола, влияющий на функциональное состояние иммунных органов и головного мозга. Синтез ДЭАС осуществляется в коре фетальных надпочечников, где продуцируются преимущественно С19-стероиды, которые используются для выработки эстриола в плаценте [4].

Известно, что ХПБ у беременных в стадии обострения, инициированной реактивацией ЦМВИ, сопровождается изменением уровня иммуноглобулинов и половых гормонов [5]. Однако до настоящего времени при данной бронхолегочной патологии не установлена значимость иммуно-гормональных отношений в развитии в последующем хронической компенсированной (ХКПН) и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН).

Цель работы - оценить состояние фетоплацентарного комплекса во втором триместре гестации у женщин с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Во втором триместре у 80 женщин с физиологической серонегативной по цитомегаловирусу (ЦМВ) беременностью и с беременностью, осложненной ХПБ в стадии обострения, инициированной реактивацией ЦМВИ, исследовалось содержание эстриола, дегидроэпиандростерона и неспецифического IgG. Первую группу (контрольную) составили 30 женщин с неосложненной беременностью. Ретроспективно во вторую группу были включены 25 пациенток с ХПБ в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН, а в третью - 25 пациенток с обострением ХПБ, ассоциированным с ЦМВИ, инициирующей формирование ХСПН в третьем триместре гестации.

Обострение ХПБ диагностировалось с помощью клинических и функциональных тестов, а реактивация ЦМВИ – посредством использования молекулярно-генетического и иммуноферментного анализа. Для установления стадии хронической плацентарной недостаточности проводилось доплерометрическое и эхоструктурное исследование фетоплацентарной системы, а также патогистологический анализ биоптатов плаценты.

Определение содержания эстриола и дегидроэпиандростерона в сыворотке крови проводилось с помощью наборов “Стероид ИФА-эстриол” и “Стероид ИФА-ДЭА сульфат” (ООО “Алкор-Био”)(Санкт-Петербург, Россия), а концентрации иммуноглобулина G с помощью реагентов “IgGобщий – ИФА-БЕСТ” (ЗАО “Вектор-Бест”, г.Новосибирск).

В настоящей работе учитывался кодекс этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. и правила клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ № 200н от 1 апреля 2016 года.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Оценка значимости различий между группами осуществлялась с помощью t- критерия Стьюдента. Сила и направленность связей между показателями оценивались посредством корреляционного анализа (r). Различия были статистически значимыми при $p < 0,05$. При исследовании взаимосвязи между гормонами и иммуноглобулином G в группах использовали метод аппроксимации кривой серии точек, полученных из экспериментальных данных (программа CurveFitting (Maple)[6].

Результаты и их обсуждение

У женщин первой группы содержание эстриола в сыворотке крови составляло $21,4 \pm 1,73$ нмоль/л, дегидроэпиандростерона – $11,8 \pm 0,49$ нмоль/л, а иммуноглобулина G – $13,5 \pm 0,32$ мг/мл (табл. 1). Концентрация эстриола коррелировала с уровнем дегидроэпиандростерона ($r = +0,42$; $p < 0,05$). Во второй группе по сравнению с первой наблюдалось падение уровня эстриола в 1,40 раза ($p < 0,01$) и рост иммуноглобулина G в 1,18 раза ($p < 0,01$) на фоне отсутствия значимых изменений дегидроэпиандростерона. Между показателями эстриола и дегидроэпиандростерона регистрировалась умеренная прямая корреляционная связь ($r = +0,53$; $p < 0,01$), отражающая участие коры надпочечников плода в синтезе женского полового гормона в плаценте [4]. У пациенток третьей

группы в сопоставлении с первой отмечалось падение концентрации эстриола в 1,86 раза ($p < 0,001$), дегидроэпиандростерона – в 1,71 раза ($p < 0,001$) на фоне роста иммуноглобулина G – в 1,40 раза ($p < 0,001$). В третьей группе в отличие от второй выявлялись более низкие показатели эстриола (в 1,32 раза, $p_1 < 0,05$), дегидроэпиандростерона (в 1,5 раза, $p_1 < 0,001$) и более высокие значения иммуноглобулина G (в 1,17 раза, $p_1 < 0,05$).

Таблица 1

Изменение содержания эстриола, дегидроэпиандростерона и иммуноглобулина G на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Эстриол, нмоль/л	21,4±1,73	15,2±1,24 $p < 0,01$	11,5±1,05 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	11,8±0,49	10,4±0,52 $p > 0,05$	6,9±0,45 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Иммуноглобулин G, мг/мл	13,5±0,32	16,3±0,80 $p < 0,01$	19,2±0,77 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_1 – то же с показателями второй группы.

При этом возрастала прямая зависимость между содержанием эстриола и дегидроэпиандростерона ($r = +0,61$; $p < 0,001$), а также обратная корреляционная связь уровня эстриола и иммуноглобулина G ($r = -0,63$; $p < 0,001$).

У пациенток с обострением ХПБ, обусловленным реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию в последующем ХКПН, с помощью метода аппроксимации кривой четко документировалась взаимосвязь эстриола, дегидроэпиандростерона и иммуноглобулина G, которая описывалась в виде параболы (рис. 1), на которой визуализировались точки, отражающие максимальные, минимальные и средние значения этих показателей. Математически они были представлены в виде уравнения: $Y = 8.5 * x^2 - 29.9 * x + 33$.

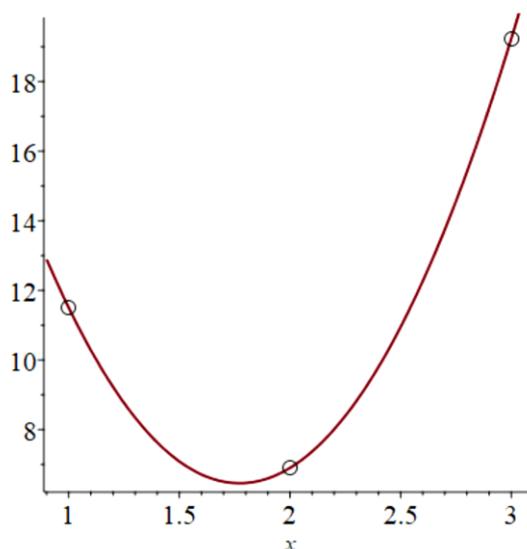


Рис. 1. Взаимосвязь концентрации эстриола, дегидроэпиандростерона и сывороточного IgG у женщин во втором триместре беременности с обострением ХПБ, обусловленным реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН

У женщин во втором триместре гестации при обострении ХПБ, ассоциированном с ЦМВИ, инициирующей в последующем формирование ХСПН, наблюдалось изменение связей между концентрацией эстриола, дегидроэпиандростерона и иммуноглобулина G (рис. 2). Они были представлены параболой, на которой выявлялись более низкие показатели эстриола и дегидроэпиандростерона при более высоких значениях иммуноглобулина G. При математическом анализе вышеуказанные показатели рассчитывались по формуле: $Y = 5.4 * x^2 - 21 * x + 31$.

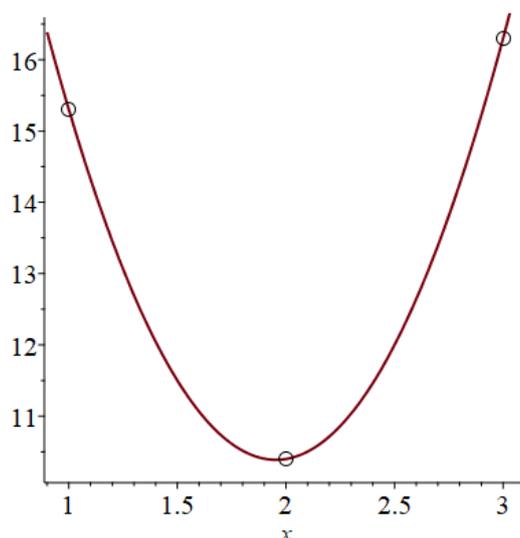


Рис. 2. Взаимосвязь концентрации эстриола, дегидроэпиандростерона и сывороточного IgG у женщин во втором триместре беременности с обострением ХПБ, обусловленным реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН

Как известно, эстриол в период беременности способствует росту содержания регуляторных Т-супрессоров (regulatory T cells, Treg) ($CD4^+ FoxP3^+$) и угнетает синтез Th17 ($CD4^+ RORC^+$) лимфоцитов [7]. Снижение его концентрации в сыворотке крови у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью является достоверным маркером нарушения иммунорегуляторных процессов [3].

Показано, что молекула IgG, имеющая Y-образное строение, представлена двумя легкими полипептидными цепями (L) и двумя тяжелыми цепями (H), объединенными дисульфидными связями. Она состоит из антиген-связывающих участков (Fab-фрагмент) и константных участков, включающих Fc-фрагмент, участвующий в повышении активности системы комплемента и в контактах с соответствующими Fc-рецепторами на мембране иммуноцитов [8]. Повышение концентрации IgG в сыворотке крови способствует стимуляции функциональной активности Т-супрессоров [9].

На основании вышеизложенного можно заключить, что во втором триместре беременности у женщин с обострением ХПБ ЦМВИ этиологии, приводящим к формированию ХСПН, в отличие от пациенток с аналогичной бронхолегочной патологией, инициированной реактивацией ЦМВИ и развитием в последующем ХКПН в третьем триместре беременности, отмечается падение уровня эстриола и дегидроэпиандростерона на фоне увеличения концентрации неспецифического IgG. При этом между содержанием эстриола, дегидроэпиандростерона и IgG устанавливается четкая корреляционная связь, иллюстрирующая доминирующую роль иммуно-гормональных факторов в патогенезе более тяжелой степени хронической плацентарной недостаточности.

Выводы

1. Во втором триместре гестации при обострении ХПБ, ассоциированном с реактивацией ЦМВИ, определяющей развитие ХКПН, по сравнению с женщинами с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью, наблюдается падение уровня эстриола и рост концентрации имму-

ноглобулина G при отсутствии значимых изменений содержания дегидроэпиандростерона. Изменение иммуно-гормонального статуса иллюстрирует их первостепенную роль в формировании ХКПН.

2. У пациенток с ХПБ в стадии обострения во втором триместре гестации на фоне реактивации ЦМВИ, инициирующей формирование ХСПН, в сопоставлении с женщинами с аналогичной бронхолегочной патологией ЦМВИ этиологии, приводящей к ХКПН, отмечаются более низкие значения эстриола и дегидроэпиандростерона, более высокий уровень иммуноглобулина G, а также усиление взаимосвязи между вышеуказанными параметрами. Это указывает на возрастающую роль половых гормонов и гуморального звена иммунитета в патогенезе хронической плацентарной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kolosov V.P., Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Nakhamchen L.G. The content of IgE and circulation immune complexes (CIC) in pregnant women with exacerbation of chronic simple bronchitis due to cytomegalovirus infection (CMVI) // *European Respiratory Journal*. 2020. №56. P.2287.
2. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. - Новосибирск: Наука, 2009. 274 с.
3. Fuentes N., Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms // *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019. V.116. P.135-170.
4. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Волевозд Н.Н. и др. Эндокринные аспекты функционирования фетоплацентарного комплекса (обзор литературы)// *Проблемы репродукции*. 2017. Т.23, №1. С. 15-24.
5. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н. Иммуно-биохимические и гормональные показатели при обострении хронического бронхита у женщин в ранние сроки беременности // *Аллергология и иммунология*. 2009. Т.11, №1. С.39.
6. Маркина Н.В. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных / Н.В. Маркина, О. А. Степанова, Т.Н. Шамаева - Электрон. текстовые данные. - Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 107с. http://www.lib-usmu.chelsma.ru:8087/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=114
7. Shirshv S.V., Nekrasova I.V., Gorbunova O.L., Orlova E.G. Effect of Estriol, Chorionic Gonadotropin, and Oncostatin M on the Expression of Recombinase RAG-1 in Regulatory T Lymphocyte Subpopulations// *Bull Exp Biol Med*. 2019. V.167,№1. P.57-61.
8. Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Внутривенный иммуноглобулин в педиатрической практике//*Вопросы современной педиатрии*. 2010. Т.9, №4. С.114-118.
9. Петрова В.Ю. Внутривенные иммуноглобулины – препараты выбора в терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей // *Педиатрия*. 2016. Т.95, №4. С.36-41.

В.П. Колосов¹, д-р мед. наук, акад. РАН, **О.П. Курганова²**, канд. мед. наук,
Л.Г. Манаков¹, д-р мед. наук, **Е.В. Полянская¹**, канд. экон. наук,
Ю.М. Перельман¹, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН

¹*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск*

²*Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области*

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ДИНАМИКУ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

На основе эпидемиологического и статистического анализа представлена оценка степени влияния пандемии новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 на уровень смертности населения по различным классам МКБ-10, на территории Амурской области.

Ключевые слова: пандемия респираторной вирусной инфекции COVID-19; смертность населения; МКБ-10; методы эпидемиологического и статистического анализа; Амурская область.

V.P. Kolosov, O.P. Kurganova, L.G. Manakov, E.V. Polyanskaya, Yu.M. Perelman
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk
Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
in the Amur Region

IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE DYNAMICS OF MORTALITY IN THE AMUR REGION

Based on epidemiological and statistical analysis, an assessment of the degree of influence of the pandemic of a new respiratory viral infection COVID-19 on the mortality rate of the population according to various ICD-10 classes in the Amur Region is presented.

Key words: pandemic of respiratory viral infection COVID-19; mortality of the population; ICD-10; methods of epidemiological and statistical analysis; the Amur region.

Введение. Новые вирусные респираторные инфекции человека позволяют говорить о корона-вирусах, как о крайне опасных патогенах человека. Они характеризуются высоким уровнем летальности и представляет значительную медико-социальную угрозу для общества вследствие угрожающих жизни осложнений заболевания [1, 2, 3]. В этой связи, представляется необходимым ответить на вопросы о динамике смертности населения региона по различным классам МКБ-10 в до пандемический и пандемический период.

Цель – оценить степень влияния пандемии новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 на уровень смертности населения по различным классам МКБ-10, на территории Амурской области.

Материалы и методы. Для реализации задач исследования проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Используются методы: эпидемиологического анализа и мониторинга; структурного и сравнительного анализа и контент-анализа публикаций по проблеме [4]. Эпидемиологическая и статистическая оценка смертности населения проведена на основе МКБ-10 с использованием базы данных региональной службы государственной статистики (Амурстат) за 2019-2021 годы на территории Амурской области [5]. При анализе результатов эпидемиологических исследований использованы следующие показатели и единицы их измерения: смертность на 100 000 населения; структура смертности в процентах [6]. Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы (MS Excel-2016) и технологии.

Результаты и обсуждение

Результаты статистического анализа показывают, что пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения Амурской области. И это влияние нашло отражение, хотя и в разной степени, по всему спектру причин смерти, изменив темпы и направления демографических процессов (рис. 1).

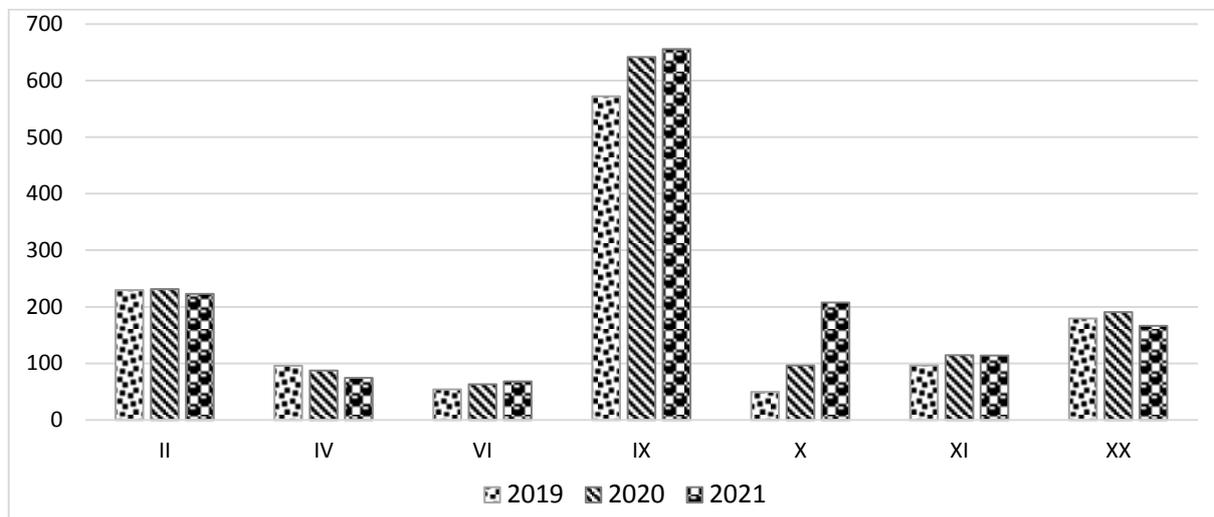


Рис. 1. Динамика основных причин смерти населения Амурской области в период пандемии COVID-19 (II – новообразования, IV – болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ, VI – болезни нервной системы, IX – болезни системы кровообращения, X – болезни органов дыхания, XI – болезни органов пищеварения, XX – внешние причины смерти), на 100 тыс. населения

В частности, за период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.) на территории Амурской области произошло снижение коэффициентов смертности по многим классам причин смерти населения, наиболее существенное по классу «Болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ» (на 22,4%), по классу «болезни мочевыделительной системы» (на 21,5%), по классу «Внешние причины смерти» (на 7,1%). При этом, что парадоксально, на территории области за этот период наблюдалось снижение, по сравнению с 2019 годом, уровня смертности населения по причине новообразований (класс II) на 3,1%, хотя на протяжении последних двух десятилетий среднегодовые темпы динамики показателя в Дальневосточном федеральном округе демонстрировали свой положительный тренд, составляющий 1,02%. В 2 раза снизился уровень смертности по причине болезней крови и кроветворных органов. При этом в 6,3 раза снизился уровень смертности по причине «Психические расстройства и расстройства поведения» (класс V по МКБ-10). Уровень смертности по причине инфекционных и паразитарных болезней (класс I), если рассматривать традиционную структуру этого класса (без новой коронавирусной инфекции), только за первый год пандемии снизился на 15,8%, но в 2021 году вернулся к исходным его значениям.

Вместе с тем, на этом фоне наблюдалось увеличение показателей смертности населения по причине болезней системы кровообращения (класс IX), уровень которой на территории Амурской области вырос с отметки 572,2 на 100 000 населения в 2019 году до 655,8 в 2021 году, то есть на 12,7%, при том, что за многолетний предшествующий период (1999-2019 гг.) наблюдалась устойчивая тенденция снижения смертности населения по причине болезней системы кровообращения, как на территории ДФО, так и РФ в целом при среднегодовых темпах снижения показателей, соответственно (-1,12%) и (-2,28%).

Аналогичный темп прироста показателей смертности населения, как одна из основных причин смерти, демонстрирует и динамика болезней органов пищеварения (класс XI), уровень которых на территории области за период пандемии увеличился на 15,2%. При этом следует отметить,

что положительная динамика (с приростом показателей) болезней органов пищеварения, как причины смертности населения, наблюдается уже не одно десятилетие, среднегодовые темпы прироста которых за период 1999-2019 годы составляют на территории ДФО +2,05%. Не менее значительный прирост показателей смертности населения области за период пандемии COVID-19 зарегистрирован и по классу «Болезни нервной системы» - на 20,4%.

Однако беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания (класс X), уровень которой на территории Амурской области в период пандемии COVID-19 увеличился с отметки 49,8 на 100 000 населения до 207,6 (в 4,2 раза), при том, что в предыдущие годы (1999-2019) наблюдалась уже достаточно устойчивая тенденция снижения уровня смертности от данных причин.

В целом уровень общей смертности населения Амурской области за период пандемии увеличился с 1402,5 на 100 000 населения в 2019 году до 1816,4 в 2021 году, то есть на 22,8%, а без внешних причин смерти – на 27,2%. При этом уровень смертности сельского населения, как в до, так и в пандемический период, на 9,7% и 11,1% соответственно выше, чем населения, проживающего в городах (рис. 2).

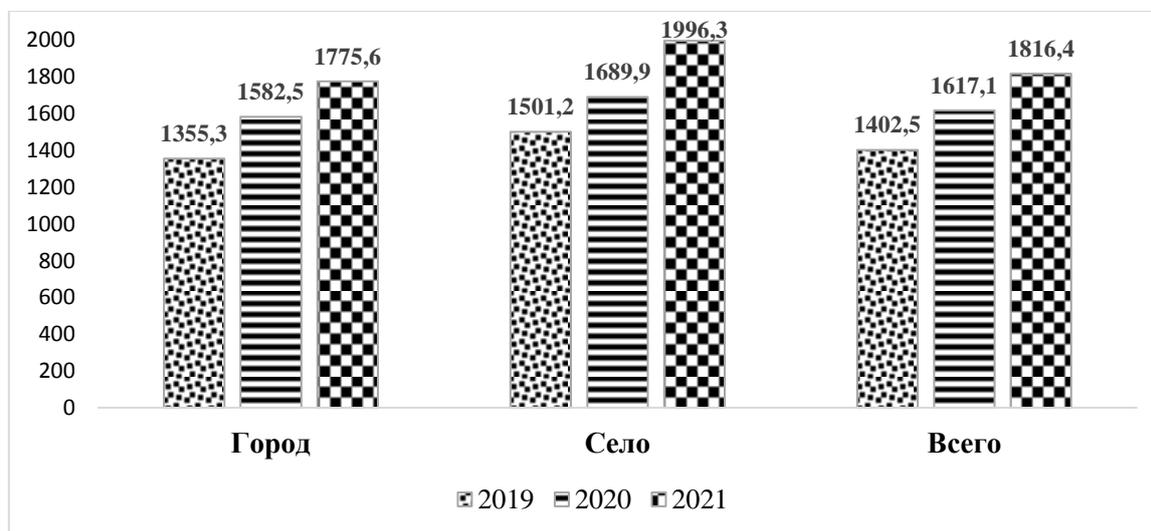


Рис. 2. Динамика смертности населения по всем причинам смерти в период пандемии COVID-19 на территории Амурской области (на 100 000 населения)

Следует отметить, что за период пандемии COVID-19 на территории области изменилась и структура смертности населения, главным образом за счет снижения удельного веса почти всех причин смерти, за исключением класса «Болезни органов дыхания», удельный вес которых увеличился с 3,6% в 2019 году до 11,4% - в 2021 году. При этом в МКБ-10 появилась новая рубрика причин смерти – COVID-19, величина которой по своему удельному весу в структуре всех причин смерти (13,3%) и уровню превышает целый класс причин смерти (J00-J99): соответственно, 207,6 и 242,3 на 100 000 населения (2021 год), оказывая существенное влияние, хотя и в разной степени, не только на уровень, но и структуру смертности населения Российской Федерации и ее субъектов [7].

Заключение. Пандемия новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения Амурской области по всему спектру основных причин смерти, особенно по классу МКБ-10 «Болезни органов дыхания», изменив темпы и направления демографических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19: только научные факты / К.В. Жмеренецкий и др. // Дальневосточный медицинский журнал. 2020, №1. С. 5-22.

2. Экономические потери от преждевременной смерти от COVID-19 / И. Николаев, В. Черепов, О. Соболевская // Общество и экономика. 2020. №9. С. 59-74.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Математическая статистика в медицине: учебное пособие / В.А. Медик, М.С. Токмачев. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.
5. Территориальный орган федеральной службы государственной статистики по Амурской области. URL: www.amurstat.gks.ru
6. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения / В.А. Медик, М.С. Токмачев. М.: Медицина, 2006. 528 с.
7. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, Е.В. Полянская, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Выпуск 82. С. 8-21

С.Ц. Манжикова, канд. тех. наук, доцент
Университет АДАМ, Бишкек

АНАЛИТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ТЕКУЩЕЙ СИТУАЦИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Проведен анализ предварительных результатов выполнения в Кыргызской Республике рекомендаций по преодолению сложной ситуации с туберкулезом, сформулированных в документах ВОЗ. Представленная модель множественной линейной регрессии позволяет оценить достижимость провозглашенных целей ВОЗ в КР.

Ключевые слова: заболеваемость активным ТБ, регрессионный анализ, моделирование, коэффициент детерминации, автокорреляция, прогнозирование, “международные стратегии по контролю над туберкулезом”.

S.Ts. Manzhikova, Ph.D. in Engineering, Associate Professor
ADAM University, Bishkek

ANALYTICAL MONITORING OF THE CURRENT SITUATION WITH TB IN THE KYRGYZ REPUBLIC

An analysis of the preliminary results of the implementation in the Kyrgyz Republic of the WHO recommendations to overcome the difficult situation with tuberculosis was carried out. The presented model of multiple linear regression makes it possible to assess the achievability of the WHO declared goals in the Kyrgyz Republic.

Key words: incidence of active TB, regression analysis, modeling, coefficient of determination, autocorrelation, forecasting, “International strategies for TB control”.

Введение

В “документах ВОЗ [1-4] сформулирована Глобальная стратегия по туберкулезу, которая направлена на ликвидацию глобальной эпидемии туберкулеза. Основными целями в период с 2015 по 2035 год являются снижение смертности от туберкулеза на 95% и уменьшение числа новых случаев заболевания на 90%” [4], а также максимальное снижение бремени туберкулеза [1, 5]. Это, в свою очередь, должно обеспечить условия, чтобы расходы на лечение болезни не были катастрофическими для семей больных туберкулезом. Как отмечается в ряде публикаций, эпидемию туберкулеза не удастся остановить в большинстве развивающихся стран мира, а начиная с последнего

десятилетия XX века тревога по поводу ее нарастания возникла и во многих промышленно развитых странах [6]. “Социально-экономические, геополитические, демографические и медико-биологические факторы последних десятилетий существенно осложнили эпидемическую ситуацию по туберкулезу” [4-13, 14, 15].

Начиная с 2001 г. ситуация с туберкулезом в Кыргызстане контролируется согласно принципам Стратегии ВОЗ, что подтверждается последовательно принимаемыми Национальными программами по борьбе с туберкулезом [16] «Туберкулез - I», «Туберкулез – II, III (стратегия DOTS)», научно-технической программой «Разработка и внедрение новых технологий качественной диагностики и лечения туберкулеза в Кыргызской Республике» на 2001-2015гг. (Государственная регистрация [17] № 0003060, № 0005625, № 0007011), Национальной программой развития Кыргызской Республики до 2026 года, Программой Правительства Кыргызской Республики «Туберкулез - V» на 2017-2021 годы и др. документами. В настоящее время на доработке находится программа «Туберкулез - VI» [18].

Целью данной работы является некоторый аналитический мониторинг текущей ситуации с туберкулезом в Кыргызстане и её прогнозирование до 2025 г.

Данные и методы их анализа

Для проведения такого аналитического мониторинга использовались официальные данные Национального статистического комитета Кыргызской Республики (НСК КР) и Министерства здравоохранения [19-22]. Необходимо отметить, что источников данных типа [20] на самом деле использовано девять: с 2013 по 2021 гг. В качестве исследуемой мониторинговой переменной у мы выбрали заболеваемость активным туберкулезом (число случаев), а в качестве объясняющих (экзогенных) переменных были определены показатели роли государства в преодолении эпидемии туберкулеза в КР, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Годы	Заболеваемость акт. ТБ, число случаев	Структура расходов госбюджета, млн. сом			
		Жилищные и коммунальные услуги	Здравоохранение	Соц. Защита	Охрана окр. среды
	y	x_1	x_2	x_3	x_4
2012	5851	3002,7	9714	15951	438,1
2013	5859	3121,4	10171,1	18429,9	411,2
2014	5898	3563,2	10443	21060,9	516,8
2015	5853	3858,6	10538,6	22703	580,8
2016	5680	4444,4	11188	23313,1	680,1
2017	5616	4761,4	13168,1	24384,3	574,5
2018	5249	4381,3	11955,6	27376,6	670,2
2019	5096	4428,3	12139,8	29830,3	595,2
2020	3518	4623,8	15164,4	31149,5	514,3
2021	3891	5109,2	18925,7	33088,4	541,5

Принимая во внимание данные таблицы 1, проведем первый численный эксперимент с моделью следующего вида:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + \varepsilon. \quad (1)$$

Оценим, насколько тесно коррелируют между собой исследуемая переменная y с каждым из факторов x_1, x_2, x_3, x_4 , а также факторы между собой.

Для этого используем инструмент надстройки MS Excel *Анализ данных/Корреляция* и сформируем матрицу коэффициентов парной корреляции (табл. 2). Из таблицы 2 видно, что коэффициент линейной парной корреляции между результативной переменной [23] – заболеваемостью туберкулезом (ТБ) y – и первым фактором $r_{yx_1} \approx -0,67$. Это свидетельствует о следующем: заболеваемость ТБ y и объемы расходов госбюджета на ЖКХ x_1 коррелируют между собой умеренно и обратно, т.к. $0,3 < |r_{yx_1}| < 0,7$. Принимая во внимание существование умеренной корреляции, мы можем обоснованно включить фактор x_1 в модель. Коэффициенты линейной парной корреляции между результативной переменной [23] – заболеваемостью ТБ y – и факторами x_2 и x_3 говорят о связи сильной и обратной, т.к. $r_{yx_2} \approx -0,87$, а $r_{yx_3} \approx -0,85$.

Таблица 2

	y	x_1	x_2	x_3	x_4
y	1				
x_1	-0,6689	1			
x_2	-0,87469	0,805757	1		
x_3	-0,84652	0,890312	0,843059	1	
x_4	-0,03456	0,626267	0,116851	0,447685	1

Но влияние фактора x_4 на y незначительно, и поэтому его можно не включать в модель. Достаточно сильная межфакторная корреляция объясняется тем, что факторы являются динамическими рядами, что не мешает применять к ним регрессионный анализ как в случае перекрестных данных [23].

Построение линейной модели множественной регрессии

Проведем регрессионный анализ с использованием MS Excel надстройки *Анализ данных/Регрессия*. Полученные результаты показаны на рис. 1.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	ВЫВОД ИТОГОВ							
2								
3	<i>Регрессионная статистика</i>							
4	Множественный R	0,93487518						
5	R-квадрат	0,873991602						
6	Нормированный R-кв	0,810987402						
7	Стандартная ошибка	375,2485362						
8	Наблюдения	10						
9								
10	<i>Дисперсионный анализ</i>							
11		<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Значимость F</i>		
12	Регрессия	3	5859992,116	1953330,705	13,87195794	0,004164379		
13	Остаток	6	844868,7835	140811,4639				
14	Итого	9	6704860,9					
15								
16		<i>Коэффициенты</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-статистика</i>	<i>P-Значение</i>	<i>Нижние 95%</i>	<i>Верхние 95%</i>	<i>Нижние 95,0%</i>
17	Y-пересечение	7901,504996	766,1101397	10,3137977	4,85506E-05	6026,901016	9776,108976	6026,901016
18	Переменная X 1	0,713379946	0,397172069	1,796148323	0,122604641	-0,258465097	1,685224988	-0,258465097
19	Переменная X 2	-0,204049803	0,084400869	-2,417626793	0,052030881	-0,410571289	0,002471684	-0,410571289
20	Переменная X 3	-0,124475351	0,055608531	-2,238421872	0,066491206	-0,260544524	0,011593821	-0,260544524

Рис. 1. Выходные данные регрессионного анализа для 3-факторной модели заболеваемости туберкулезом в Кыргызстане

Анализ качества множественной регрессионной модели

Результаты регрессионного анализа (рис. 1) позволяют сделать следующие выводы. Множественный коэффициент корреляции $R = 0,93$. Т.к. его значение больше 0,7, то можно [23] констатировать сильную связь результативной переменной y и выбранными факторами. Далее приводятся значения коэффициента детерминации R -квадрат и Нормированного коэффициента детерминации R -квадрат. “Как известно, если множественный коэффициент корреляции возвести в квадрат, то получим смещенную оценку коэффициента детерминации. Поэтому рассчитывают скорректированный коэффициент детерминации. Его значение несколько меньше. С увеличением объема выборки разница между этими показателями уменьшается и можно использовать просто квадрат коэффициента корреляции [23]. В нашем случае, $R^2 = 0,81$. Это означает, что 81% вариации результативной переменной” [23] – заболеваемости y - объясняется вариацией факторов, учтенных в модели, а именно – расходами госбюджета КР на ЖКХ, здравоохранение и социальную защиту населения, а оставшиеся 19% - влиянием других причин, не учтенных при построении модели. Полученное значение R^2 является достаточно высоким и приемлемым для принятия решений. Исходя из того, что коэффициент детерминации является характеристикой качества модели, то можно сделать обоснованный вывод о высоком уровне качества построенной регрессионной модели.

В следующей секции таблицы, показанной на рис. 1, приводятся результаты “дисперсионного анализа. С помощью критерия Фишера проверяется статистическая значимость уравнения регрессии в целом. Фактическое (наблюдаемое) значение критерия равно 13,87 и соответствующий ему уровень значимости” [23] $\alpha = 0,0042$. “Это число очень близко к нулю, а т.к. оно характеризует вероятность ошибки, то для полученной модели это означает, что признать уравнение регрессии статистически значимым можно с очень высокой вероятностью” [23].

Выходные данные (рис. 1) также предоставляют информацию о значениях коэффициентов построенной регрессионной модели, поэтому предлагаемая модель может быть записана в виде:

$$y = 7901,5 + 0,713x_1 - 0,204x_2 - 0,124x_3 + \varepsilon. \quad (2)$$

Значения коэффициентов модели проверяются на статистическую значимость с помощью t -критерия Стьюдента. Столбец p -значений соответствует уровням значимости [24], по которым коэффициенты регрессионной модели признаются статистически значимо отличными от нуля [23]. Для коэффициентов b_2 и b_3 получены хорошие оценки уровней значимости [23] в несколько сотых, а для b_1 удовлетворительный уровень значимости (т.к. дополнительная оценка статистики Стьюдента t_{b_1} показала большее значение, превышающее критическое).

“При оценке линейного уравнения регрессии (2) предполагалось, что реальная взаимосвязь переменных линейна, а отклонения от регрессионной модели случайны, независимы между собой и имеют нулевое среднее и постоянную дисперсию” [23,25]. Следовательно, необходимо проверить, выполняются ли перечисленные условия, предположенные в начале процесса моделирования. Это составляет следующий этап проверки качества регрессионной модели (2).

Статистическая независимость отклонений e_i исходных значений y_i (табл. 1) от регрессионной формулы (2) проверяется по некоррелированности соседних значений e_i . В нашем случае все переменные являются временными рядами, поэтому соседними будем считать соседние во времени значения e_i . Для них рассчитывается коэффициент автокорреляции первого порядка [23]. Практически используется статистика Дарбина-Уотсона:

$$DW = \frac{\sum_i (e_i - e_{i-1})^2}{\sum_i e_i^2} = 2,122.$$

Такое значение статистики DW позволяет сделать вывод, что условия, предположенные в начале процесса моделирования, соблюдены, а именно,

- отклонения от модели регрессии являются случайными, и автокорреляции остатков нет [23];

- модель (2), вероятно, отражает реальную взаимосвязь [26];
- скорее всего, не осталось существенных неучтенных факторов, влияющих на исследуемую мониторинговую переменную y , и любая другая нелинейная модель не окажется лучше по статистическим характеристикам [27], чем предлагаемая линейная модель (2).

По результатам регрессионного анализа трехфакторной регрессионной модели заболеваемости туберкулезом (2), стандартная ошибка составляет $S \approx 375,25$ (рис. 1), а в соответствии с табл. 1, среднее значение для исходной выборки равно $\bar{y} = 5251,1$. Приведенные параметры используются для характеристики прогнозных качеств оцененной регрессионной модели (2) [28]. Величина их отношения в нашем случае равна

$$V = \frac{S}{\bar{y}} = \frac{375,25}{5251,1} = 0,0715 = 7,15\%.$$

Величина V трактуется как относительная ошибка прогноза [24, 26].

Таким образом, применяя формулу (2), можно прогнозировать заболеваемость туберкулезом в Кыргызской Республике в 2024 г. $y \approx 2763$ случая, а в следующем 2025 г. заболеваемость составит уже $y \approx 2520$ случаев. Соответственно, годовое снижение уровня заболеваемости туберкулезом [16] к 2025 г. может оказаться равным $(2763 - 2520)/2520 = 0,096 = 9,6\%$ с погрешностью, равной относительной ошибке прогноза V . Другими словами, к 2025 г. можно ожидать годовое снижение уровня заболеваемости туберкулезом [16] в КР на $(9,6 \pm 0,7)\%$, что отвечает целям ВОЗ [29]: “Чтобы достичь целевых показателей, заданных в рамках стратегии «Остановить туберкулез», необходимо, во-первых, ускорить годовое снижение уровня заболеваемости туберкулезом в мире с 2% в 2015 году до 10% в год к 2025 году.” [29, 30].

Заключение

В результате проведенного анализа данных с применением статистических оценок среди 10 показателей, оказывающих существенное влияние на уровень заболеваемости туберкулезом в Кыргызской Республике, были выделены четыре, которые можно классифицировать как управляемые на государственном (или почти таковом) уровне (табл. 1).

Выделенные показатели были включены в линейную множественную регрессионную модель, позволяющую оценить достижимость глобальных целей ВОЗ по борьбе с туберкулезом конкретно в нашей стране. Для определения качества модели получены следующие оценки: множественный коэффициент детерминации $R = 0,935$, R -квадрат = 0,874, нормированный R -квадрат = 0,811, стандартная ошибка модели [31] $S = 375,25$, значение критерия Фурье $F = 13,872$ при значимости 0,0042, t -статистики Стьюдента для оценки значимости коэффициентов модели, критерий Дарбина-Уотсона $DW = 2,122$, что исключает автокорреляцию, прогнозность модели $V = 7,15\%$. Численные значения оценок показывают высокое качество построенной модели, которую можно использовать для мониторинга корректности “странового вклада” КР в глобальную борьбу с туберкулезом.

Прогнозные качества модели, к сожалению, объективно ограничены временными рамками исходной выборки статистических данных, т.к. вне этих рамок данные отличаются разнородностью или отсутствуют совсем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения [Implementing the end TB strategy: the essentials] WHO, 2015.
2. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO, 2010.
3. Global tuberculosis report, 2016, WHO.
4. Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В. Влияние персистирующих инфекций на возникновение инфицирования микобактериями туберкулеза у детей раннего возраста // Вестник Смоленской ГМА. 2019. Т. 18, №3. С.195-203. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=41184776> (дата

- обращения: 15.09.2022).
5. Адамбеков Д.А., Адамбекова А.Д., Тойгомбаева В.С., Кадыров А.С. Бремя туберкулеза в Кыргызской Республике // Вестник КазНМУ. 2017. №1. С. 286-288.
 6. Бородина Г.Л., Кривонос П.С. Международные стратегии борьбы с туберкулезом // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: Сб. науч. тр.- Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. Вып. 6. Минск, 2016. С. 11-14.
 7. Адамбеков Д.А., Адамбекова А.Д., Тойгомбаева В.С., Кадыров А.С. Эпидемиологические аспекты туберкулеза в Кыргызской Республике (2011-2015 гг.) // Вестник КазНМУ. 2016. №4. С. 455-459.
 8. ВОЗ сообщила о росте смертности от туберкулеза в мире. Впервые за 10 лет. URL: https://24.kg/obschestvo/210563_voz_soobschila_oroste_smertnosti_ottuberkuleza_vmire_vpervyie_zadesyat_let/ (дата обращения: 20.07.2022).
 9. Козьмина Ю.В., Джаналиев Б.Р., Джолдубаев С.Д., Козьмин М.Г. Протяженность поражения легких при туберкулезном воспалении // Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. 2016. №6. С. 72-75.
 10. Байтелиева А.К., Турдумамбетова Г.К., Субанбеков М.Д. Применение диаскинтеста у детей г. Бишкек и Чуйской области Кыргызской Республики для ранней диагностики туберкулеза // Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. 2016. №6. С. 79-82.
 11. Насирдинова Ж.М., Мусуралиев М.С. Некоторые аспекты акушерских и перинатальных исходов у беременных женщин с туберкулезом // Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. 2016. №6. С. 86-90.
 12. Темиров Н.М. Оценка эффективности ультрафиолетового бактерицидного облучения в стационаре Жалал-Абадского центра борьбы с туберкулезом им. Р.Г. Бауэра // Санитарный врач. 2017. №1. С. 20-24.
 13. Ермолицкая М.З. Перспективы вылечиться от туберкулеза. Анализ данных средствами программы RSTUDIO // Информатика и системы управления. 2020. № 1(63). С. 50-58.
 14. Актуальные вопросы профилактики, здоровья и болезней в современных условиях: сб. науч. тр. 32-й научно-методической конференции преподавателей медико-профилактического факультета / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: Ю.Л. Горбич и др. Минск: БГМУ. 2016. С.102. URL: https://www.bsmu.by/downloads/vrachu/konferencii/2016/konf_medprof.pdf (дата обращения: 15.09.2022).
 15. Яковлев А.А., Абакумов А.И. Анализ данных о туберкулезе и влиянии на заболевание условий жизни в Приморском крае // Информатика и системы управления. 2019. № 3(61). С. 42 - 53.
 16. Всемирный день борьбы с ТБ. Рязань, 2017. -Режим доступа: http://medcollege62-rzn.ru/files/shkolazdorov/VD_borbi_s_Tuberculezom_2017.pdf (дата обращения: 15.09.2022).
 17. Муканбаев К. Мочеполовой туберкулез в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): автореф... дис. д-ра мед. наук. Бишкек: КГМА, КPCY, 2018. URL: http://kgma.kg/pdf_files/ДС/14-18-568/mukanbaev/Автор_русс.pdf (дата обращения: 15.09.2022).
 18. Кыргызстан приступил к разработке новой нацпрограммы по борьбе с туберкулезом. URL: https://24.kg/obschestvo/194819_kyrgyzstan_pristupil_krazrobotke_novoy_natsprogrammyi_poborbe_stuberkulezom/ (дата обращения: 20.07.2022).
 19. Заболеваемость туберкулезом. URL: <https://data.gov.kg/dataset/zabolevaemost-tuberkulezom> (дата обращения: 20.07.2022).
 20. Социально-экономическое положение Кыргызской Республики. URL: <http://www.stat.kg/media/publicationarchive/3ccac53d-06d3-4728-b380-3434473214e7.pdf> (дата обращения: 20.07.2022).
 21. Доклад «Социально-экономическое положение Кыргызской Республики» с 2019-2022 гг. URL: <http://www.stat.kg/ru/publications/doklad-socialno-ekonomicheskoe-polozhenie-kyrgyzskoj-respubliki/> (дата обращения: 20.07.2022).
 22. Динамические таблицы. URL: <http://www.stat.kg/ru/statistics/zdravooxranenie/> (дата обращения: 20.07.2022).

23. Модель линейной множественной регрессии. Фиктивные переменные. Спецификация модели. URL: http://www.agpu.net/fakult/ipimif/metodmater/ddv005_linmnoGREGR2.pdf (дата обращения: 07.09.2022).
24. Игнатъева Т.В. Конструирование задач-компактов прикладной направленности и их использование в качестве средства совершенствования обучения математике в технических вузах: автореф... дис. канд. пед. наук. Н.Новгород: НГУ им. Лобачевского, 2009. URL: <http://dlib.rsl.ru/rsl01003000000/rsl01003461000/rsl01003461425/rsl01003461425.pdf> (дата обращения: 15.09.2022).
25. Семенов Н.А., Шалунова М.Г.. Методические указания по изучению дисциплины «Маркетинг». Тверь: ТГТУ, 2000. 42 с. URL: http://biblo-ok.ru/stud-ok/xip/metodukazaniya_po_marketingu_semyenov_shalunova.zip (дата обращения: 15.09.2022).
26. Дилигенский Н.В., Орлова Е.Ю. Математическое моделирование производственных технологических комплексов с учетом научно-технического прогресса. // Вестник Самарского ГТУ. 1999. №7. С. 201-203. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15516683> (дата обращения: 15.09.2022).
27. Иванченко И. С. Моделирование доходности инвестиций в ценные бумаги: дис... канд. экон. наук. Ростов-на-Дону, 2000. 175 с. URL: <http://dlib.rsl.ru/rsl01000000000/rsl01000297000/rsl01000297567/rsl01000297567.pdf> (дата обращения: 15.09.2022).
28. Грибовский С.В., Сивец С.А. Математические методы оценки стоимости недвижимого имущества: уч. пособие. М. Финансы и статистика. 2008. С.368. URL: <http://www.studentlibrary.ru/doc/ISBN9785279033300-SCN0000.html> (дата обращения: 15.09.2022).
29. Пасечник О. А. Эпидемиологический надзор за туберкулезом в условиях интенсификации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции: дис... д-ра мед. наук. Омск, 2019. URL: <http://dlib.rsl.ru/rsl01008000000/rsl01008591000/rsl01008591689/rsl01008591689.pdf> (дата обращения: 15.09.2022).
30. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза к 2035 году. URL: <https://www.trbzdrav.ru/article/infection/who-strategy-for-elimination-of-tuberculosis-by-2035.php> (дата обращения 20.07.22).
31. Валеев Н.Н., Аксянова А.В., Гадельшина Г.А. Теория и практика эконометрики. Казанский научно-исследовательский технологический университет (КНИТУ). Казань, 2010. С. 301. URL: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=270576> (дата обращения: 07.09.2022).

Манжикова Светлана Цебековна E-mail: mvetlana_88@mail.ru

О.А. Ананина, канд. мед. наук; **Л.Д. Жуйкова**, д-р. мед. наук
*Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск*

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА DALY ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ ОТ СМЕРТНОСТИ И ИНВАЛИДИЗАЦИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ НА ПРИМЕРЕ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Рассматривается задача расчета показателя DALY- год жизни с поправкой на инвалидность населения Томской области от рака тела матки за 2015- 2019 годы. Методика, разработанная Всемирной организацией здравоохранения, позволяет стандартизовать единицы расчета DALY и сравнивать данные в Томской области с мировыми данными Глобального Бремена Болезней.

Ключевые слова: оценка потерянных лет жизни, смертность, инвалидность, метод DALY, рак матки, Томская область.

O.A. Ananina, L.D. Zhuikova

*Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk*

**DALY METHOD APPLICATION ASSESSMENT OF LIFE LOST YEARS
FROM MORTALITY AND DISABILITY CORPUS UTERI CANCER ON
THE EXAMPLE OF THE TOMSK REGION**

The problem of calculating the indicator DALY- life year, adjusted for the disability the Tomsk region population from corpus uteri cancer in 2015-2019, is considered. The methodology developed by the World Health Organization allows standardizing DALY calculation units and comparing data in the Tomsk region with global data on the Global Burden of Disease.

Key words: estimated years life lost, mortality, disability, DALY method, corpus uteri cancer, Tomsk region.

В качестве интегрального показателя состояния здоровья населения широкое распространение получил показатель DALY - Disability adjusted life year - год жизни с поправкой на инвалидность. Это интегральный показатель, который объединяет время, потерянное в результате преждевременной смерти (YLL - years life lost - годы потерянной жизни в результате преждевременной смертности) и время, прожитое в состоянии менее оптимального здоровья, называемое «инвалидностью» (YLD - years lost due to disability - годы жизни, потерянной вследствие нарушений здоровья (без учета смертельных исходов)). Единичное значение DALY рассматривается как один потерянный год «здоровой жизни» [1].

Цель – оценить потерянные годы жизни в связи со смертностью и инвалидизацией населения от рака тела матки населения Томской области

Материалы и методы исследования. Использовались данные Территориального органа государственной статистики по Томской области и Росстата: численность и половозрастная структура населения, ожидаемая продолжительность жизни Томской области, отчетные формы С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2011-2019гг. Томской области. Расчеты величин DALY проводились с помощью компьютерной программы «ONCO DALY» [2].

Методика DALY, принятая ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения). Расчет количества потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности и инвалидности от ЗНО матки проводился по упрощенной методике расчета DALY, принятой ВОЗ [1] с 2012 года. Согласно методике, значение DALY для конкретной причины, возраста и периода наблюдения, рассчитывалось как сумма его компонентов — YLL и YLD:

$$DALY(c, a, t) = YLL(c, a, t) + YLD(c, a, t) \quad (1)$$

Чтобы провести сравнение показателя DALY и его составляющих для Томской области с мировыми значениями и значениями по России, был проведен расчет YLL с использованием мирового стандарта потерянных лет жизни.

Для расчета YLL использовалась следующая формула:

$$YLL(c, a, t) = N(c, a, t) \times L(a), \quad (2)$$

где $N(c, a, t)$ — число смертей по причине c для данного возраста a в году t .

$L(a)$ — потерянные годы жизни в связи со смертью в возрасте a .

Расчет показателя YLD по Томской области согласно формуле, представленной в методике ВОЗ, не представлялся возможным из-за отсутствия данных об установленных случаях инвалидности населения по причинам рака тела матки. Однако в ходе мирового исследования глобального

бремени онкологических заболеваний был установлен процентный вклад YLD в составляющую показателя DALY для каждого вида ЗНО [1], где вклад в общее значение DALY тела матки C54 составил YLL— 90,6%, YLD — 9,4%. Расчет YLD был произведен исходя из значений процентного вклада и рассчитанных значений YLL по формуле:

$$YLD(c, s, a, t) = \frac{YLD(\%) \times YLL(c, s, a, t)}{YLL(\%)} \quad (3)$$

где $YLD(\%)$ — процентный вклад YLD в значение индекса DALY по определенной локализации;

$YLL(c, s, a, t)$ — время, потерянное в результате преждевременной смерти по причине c для данного возраста a в году t ;

$YLL(\%)$ — процентный вклад YLL в значение индекса DALY по определенной локализации;

Расчет DALY и его компонентов проводился для каждой из следующих возрастных групп: 0-4 года, 5-9 лет, 10-14 лет, 15-19 лет, 20-24 года, 25-29 лет, 30-34 года, 35-39 лет, 40-44 года, 45-49 лет, 50-54 года, 55-59 лет, 60-64 года, 65-69 лет, 70-74 года, 75-79 лет, 80-84 года, 85 лет и старше. Итоговое значение DALY по конкретной причине было рассчитано как сумма единиц DALY по всем возрастным группам.

Расчет повозрастного и интенсивного показателя DALY на 100 тысяч населения:

повозрастной показатель $DALY_i$ на 100 тысяч населения для i -й возрастной группы рассчитывался делением числа DALY для этой возрастной группы ($DALY_i$) на соответствующую численность населения (N_i) и умножением результата на 100 000.

$$DALY_{i \text{ на } 100 \text{ тыс. населения}} = \frac{DALY_i}{N_i} * 100\,000 \quad (4)$$

Стандартизация показателя DALY по возрасту Стандартизация по возрасту с использованием мирового стандарта Segi была проведена по следующей формуле:

$$DALY_{STAND} = \frac{\sum_{i=1}^f DALY_i \times w_i}{\sum_{i=1}^f w_i} \quad (5)$$

где $DALY_{STAND}$ — стандартизованный показатель DALY на 100 тыс. населения,

$DALY_i$ — повозрастной показатель DALY в i -й возрастной группе,

w_i — мировой стандарт возрастного распределения в i -й возрастной группе

f — число групп.

Расчет ошибки стандартизованного по популяции Segi показателя DALY на 100 тыс. населения осуществлялся по формуле:

$$s. e. DALY_{STAND} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^f [DALY_{i \text{ на } 100 \text{ тыс. населения}} \times w_i^2 \times 100\,000 / n_i]}{(\sum_{i=1}^f w_i)^2}} \quad (6)$$

где $s. e. DALY_{STAND}$ — ошибка стандартизованного показателя DALY на 100 тыс. населения,

$DALY_i$ — повозрастной показатель DALY на 100 тыс. населения в i -й возрастной группе,

w_i — мировой стандарт возрастного распределения,

n_i — численность населения в i -й возрастной группе,

f — число групп.

95% доверительный интервал стандартизованного показателя DALY рассчитывался как:

$$DALY_{STAND} \pm s. e. DALY_{STAND} * Z \quad (7)$$

где $Z=1,96$

Результаты: Стандартизованный показатель DALY - 115,9 (107,1-124,7) рака тела матки в 2019 г., в Томской области превышает мировой уровень 53,5 (48,1 – 58,8) в 2,2 раза ($p < 0,05$). Стандартизованный показатель DALY в Томской области и РФ – 115, 5 (96,1-137,5) статистически значимых отличий не имел. В Томской области за 2016–2020 гг. потери DALY составили 4053,9 абсолютных единиц, за 10 лет с 2011 г. потери составили 7855,2 единиц. В 2016–2020 гг. в трудоспособном возрасте в 3,1 раза потерь меньше, чем в старшей возрастной группе (3067,5). В структуре потерь DALY максимальные значения находятся в диапазоне 55-59 – 15%, 60-64 -20%, 65-69-18%, 70-74 – 10% в 2016–2020 гг.

Заключение В настоящее время проводятся исследования и разрабатываются методики [3, 4, 5, 6] оценки экономического ущерба в связи со смертностью и инвалидизацией от злокачественных новообразований. Анализ экономического ущерба проводится с целью определения приоритетов в мероприятиях по противораковой борьбе органов здравоохранения РФ, включая первичную профилактику и скрининг рака. Единицы DALY с учетом валового регионального продукта на душу населения позволяют сделать расчет косвенного экономического ущерба с учетом смертности и инвалидизации от рака тела матки. Данные экономического ущерба могут использоваться в анализе эффективности финансовых затрат системы здравоохранения путём сопоставления потерь от заболеваемости, смертности, инвалидизации населения, расходов на лечебно-диагностический процесс, профилактических мероприятий и результативности от их использования [7].

ЛИТЕРАТУРА:

1. WHO methods and data sources for global burden of disease 2000-2019. Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE/2020.3. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-healthestimates/ghe2019_daly-methods.pdf (Cited: 2022 September 15)
2. А.с. регистрации программы для ЭВМ 2022664458, 29.07.2022. Заявка № 2022663161 от 13.07.2022. «ONCO DALY» / О.А. Ананина, Л.Д. Жуйкова, Е.Е. Лунева, Л.В. Пикалова, А.С. Сиротина // Федеральная служба по интеллектуальной собственности.
3. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого / Р.А. Зуков, А.А. Модестов, И.П. Сафонцев, Е.В. Слепов, А.Н. Наркевич // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. Т. 25, № 6. С. 332-335. DOI: 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335
4. Методы оценки медико-демографической ситуации на популяционном уровне: методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 31 с.
5. Оценка социально-экономического ущерба, связанного со смертностью от рака органов дыхания в Томской области в 2005-2016 гг. / Л.Д.Жуйкова, Е.Л.Чойнзонов, О.А.Ананина, А.С.Жуйкова, Т.В. Полищук // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 21-29.
6. Оценка медико-демографических потерь (метод DALY) и экономического ущерба, обусловленных смертностью от рака шейки матки // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68, № S3. С. 174.
7. Семичевская Н.П. Моделирование информационных процессов информационноаналитических 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. DOI: 10.12737/collection_5fd728a1e7f714.20076177

Ольга Александровна Ананина, e-mail: ananina.olga@bk.ru

В.П. Колосов, д-р мед. наук, акад. РАН, **Л.Г. Манаков**, д-р мед. наук,
Е.В. Полянская, канд. эконом. наук, **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

**ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ
ПО ПРИЧИНЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПАНДЕМИЧЕСКИЙ
ПО COVID-19 ПЕРИОД НА ТЕРРИТОРИИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА**

С использованием методов статистического анализа представлена оценка степени влияния пандемии респираторной вирусной инфекции COVID-19 на уровень заболеваемости и смертности по классу МКБ-10 «Болезни органов дыхания» на территории Дальневосточного федерального округа.

Ключевые слова: пандемия респираторной вирусной инфекции COVID-19; заболеваемость и смертность населения; болезни органов дыхания; методы статистического анализа; Дальневосточный федеральный округ.

V.P. Kolosov, L.G. Manakov, E.V. Polyanskaya, Yu.M. Perelman

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

**DYNAMICS OF MORBIDITY AND MORTALITY OF POPULATION DUE TO
RESPIRATORY DISEASES DURING THE COVID-19 PANDEMIC PERIOD IN
THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT**

Using the methods of statistical analysis, an assessment of the degree of influence of the pandemic of the respiratory viral infection COVID-19 on the level of morbidity and mortality according to the ICD-10 class “Respiratory diseases” in the Far Eastern Federal District is presented.

Key words: pandemic of respiratory viral infection COVID-19; morbidity and mortality of the population; respiratory diseases; methods of statistical analysis; Far Eastern Federal District.

Введение. В настоящее время новая респираторная вирусная инфекция COVID-19, вызванная возбудителем SARS-CoV-2, стремительно распространяющаяся по миру в форме пандемии, является серьезной проблемой для общественного здравоохранения, представляющей значительную эпидемиологическую и медико-социальную угрозу для населения и его качества жизни, и оказывающей влияние на все сферы общественной жизни и экономики [1, 2, 3]. Традиционно лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения занимают болезни органов дыхания, которые наносят большой социально-экономический ущерб человеку и государству в целом в силу высокой распространенности и внося существенный вклад в причины неблагоприятных исходов [4, 5].

Цель – оценить степень влияния пандемии новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 на уровень смертности по классу МКБ-10 «Болезни органов дыхания» на территории Дальневосточного федерального округа, в том числе, Амурской области.

Материалы и методы. Для реализации задач проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Использованы методы: эпидемиологического анализа и мониторинга, статистические, сравнительного анализа, методы анализа динамических рядов и контент-анализа по проблеме исследования [6]. Эпидемиологическая и статистическая оценка заболеваемости населения проведены на основе МКБ-10 по данным государственного статистического мониторинга смертности населения Амурской области за 2019-2021 годы с использованием базы данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат), ЦНИИ организации и

информатизации здравоохранения МЗ РФ [7]. При анализе результатов эпидемиологических исследований использованы следующие показатели и единицы их измерения: смертность на 100 000 населения; структура смертности в процентах. Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы (MS Excel-2016) и технологии.

Результаты. Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на системы здравоохранения, которое характеризуется снижением объемов плановой медицинской помощи и профилактических мероприятий по отношению к больным хроническими заболеваниями, массовыми ограничительными мероприятиями, связанных с противоэпидемическими мерами, максимальной мобилизацией всех кадровых и материально-технических ресурсов на оказание медицинской помощи лицам с инфекцией, изменением психологического поведения населения [8]. В результате пандемия новой респираторной вирусной инфекции существенно изменила динамику регистрируемой заболеваемости взрослого населения, которая снизилась, хотя и в разной степени, по всем классам МКБ-10, за исключением класса «Болезни органов дыхания», уровень первичной заболеваемости по которому на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО) только за первый год пандемии увеличился на 23,9% (в РФ – на 22,9%) [9]. Безусловно, эта ситуация не могла не отразиться на показателях регистрируемой заболеваемости острыми и хроническими формами болезни органов дыхания.

Наряду с ростом острых форм респираторной патологии в период пандемии COVID-19 на территории ДФО снизился уровень регистрируемой первичной заболеваемости хроническими респираторными заболеваниями (рис. 1): хроническим бронхитом (на 22,3%), бронхиальной астмой (на 20,8%), ХОБЛ (на 3,6%). И это при том, что в предыдущие 15 лет ежегодный темп прироста заболеваемости бронхиальной астмы на территории региона составляет 2,5%, а на территории Российской Федерации в целом – 5,0% [9].

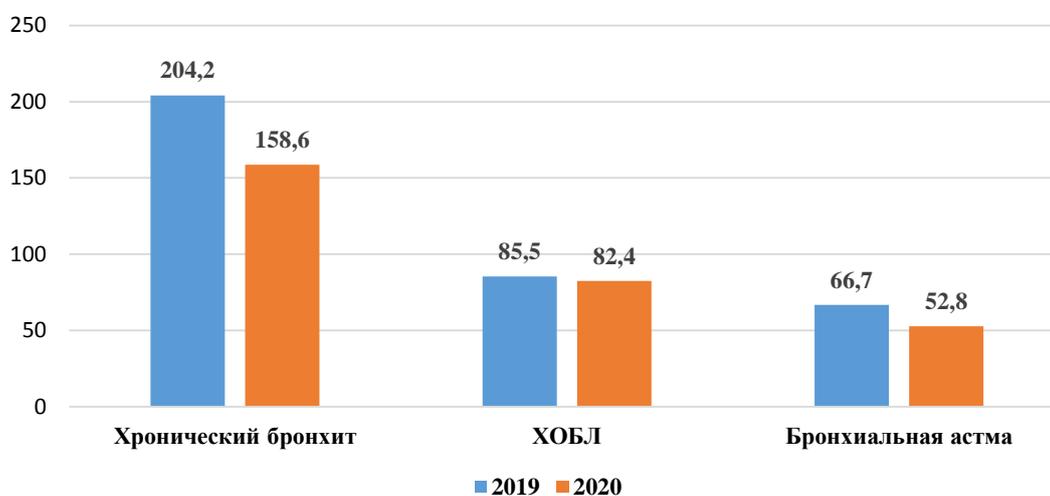


Рис. 1. Сравнительная оценка динамики показателей заболеваемости хроническими болезнями органов дыхания взрослого населения на территории Дальневосточного федерального округа в до пандемический (2019 год) и пандемический период (2020 год) (на 100 000 населения)

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация (отрицательная динамика регистрируемой заболеваемости населения) может иметь негативные последствия, обусловленные поздним выявлением и несвоевременной диагностикой хронических форм патологии, в том числе, болезней органов дыхания, их прогрессирования и развитием опасных для жизни осложнений болезни и, как следствие, рост смертности от этих причин населения, не получившего своевременную и адекватную медицинскую помощь.

Наиболее распространенным и тяжелым клиническим проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония, обусловленное тем, что наличие специфического рецептора для возбудителя COVID-19 определяет высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к ткани легких и создает возможность угрожающих жизни осложнений [10,11], уровень заболеваемости которой среди взрослого населения на территории ДФО увеличился в 2,7 раза, а на территории РФ – в 3,8 раза. Среди лиц старше трудоспособного возраста число заболевших пневмонией на территории региона возросло в 3,1 раза (в РФ – в 4,2 раза). В то же время, уровень заболеваемости пневмонией детского населения снизился на 36,4% [9]. Эти факты являются подтверждением того, что новая респираторная инфекция является более агрессивной для старших возрастных групп населения, вызывая тяжелые заболевания и их осложнения (рис. 2).

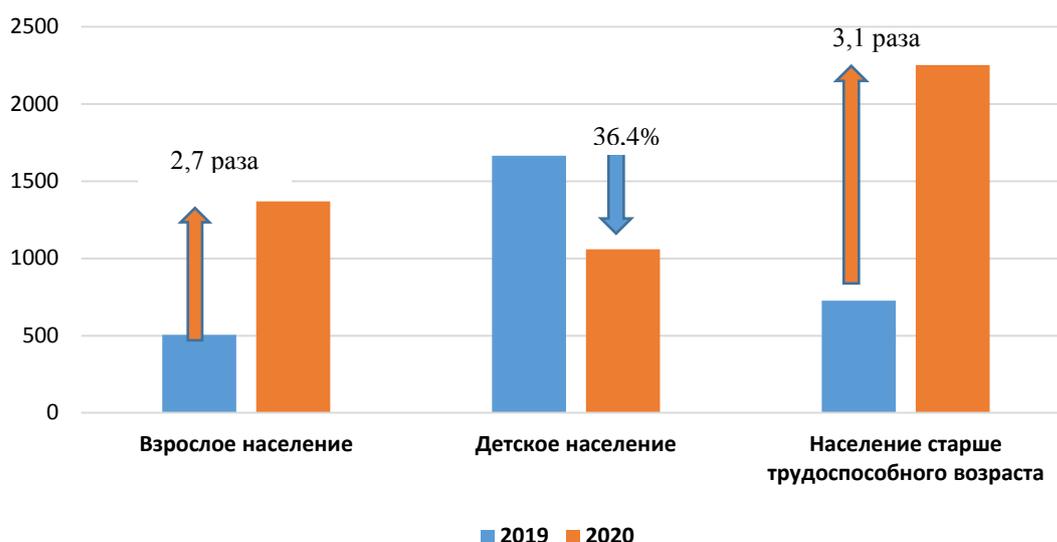


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей заболеваемости пневмонией в различных возрастных группах населения на территории Дальневосточного федерального округа в 2019-2020 годах (на 100 000 населения)

В целом анализ динамических рядов первичной заболеваемости болезнями органов дыхания взрослого населения показывает, что динамика показателей на территории Российской Федерации в целом более интенсивная, по сравнению с Дальневосточным федеральным округом. В частности, за период с 2005 по 2019 годы среднегодовой темп прироста заболеваемости на территории РФ составлял 0,85%, в то время как на территории ДФО несколько меньше – 0,51%. Однако в 2020 году темп прироста показателя заболеваемости увеличился на беспрецедентную величину – на 22,9% в Российской Федерации, и на 23,9% – на территории Дальневосточного федерального округа, обусловленный пандемией COVID-19. Это свидетельствует о том, что условия пандемии существенно увеличили среднегодовой темп прироста заболеваемости БОД среди взрослого населения региона (в 46,8 раза) по сравнению с РФ в целом (в 26,9 раза) [9].

Пандемия новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения по всему спектру основных причин, а ее величина (242,3 на 100 тыс. населения, 2021 г., Амурская область), как новой причины смерти, по своему масштабу превосходит целый класс (J00-J99) причин смерти МКБ-10 (207,6 на 100 000 населения), изменив темпы и направления демографических процессов [12]. При этом беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания, уровень которой на территории Амурской области за период пандемии (2019-2021 гг.) увеличился в 4,2 раза (в 4,7 раза среди городского и в 3,3 – среди сельского населения) – на фоне предшествующей многолетней устойчивой тенденция снижения уровней смертности (рис. 3).

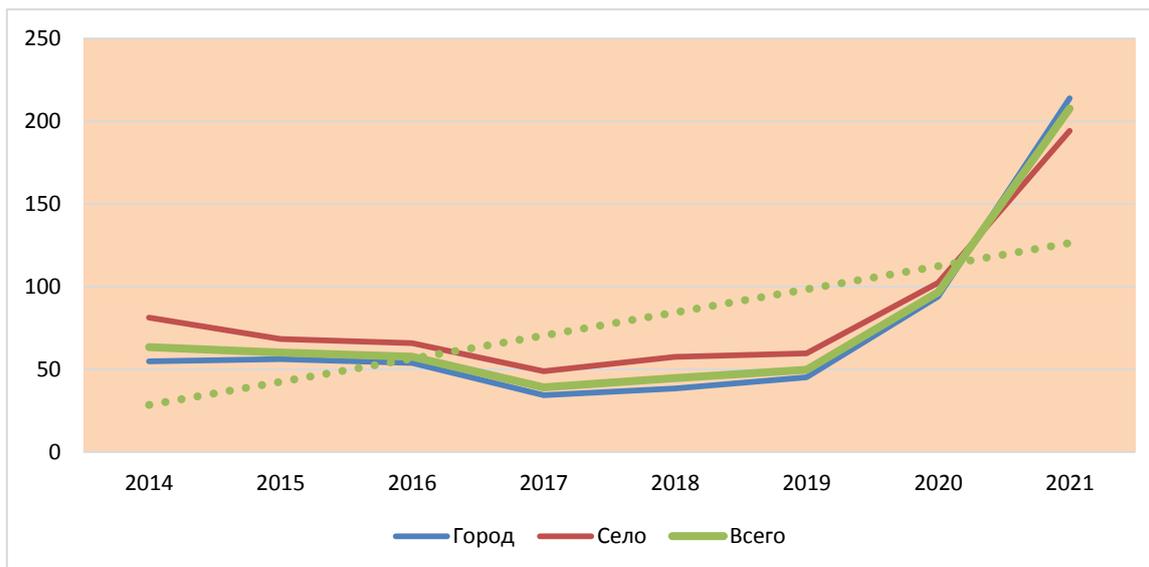


Рис. 3. Динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории Амурской области (на 100 000 населения)

Особенно высокие темпы среднегодового прироста показателей смертности в пандемический период (2019-2021 гг.) наблюдаются от пневмонии, уровень которой изменился с 16,8 до 182,5 на 100 000 населения (в 10,8 раза), в том числе, в 13,4 раза среди жителей города и в 7,5 раза – среди жителей села (Амурская область). При этом в течение предыдущего десятилетия (с 2011 года) наблюдался процесс ежегодного снижения смертности от пневмонии, темп положительной динамики которой за этот период составил 3,1 раза, осуществляемый на основе реализации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий. На этом фоне динамика смертности населения по причине хронических заболеваний нижних дыхательных путей (бронхиальная астма, ХОБЛ) не является столь стремительно прогрессирующей (рис. 4), так как ее уровень увеличился за первый год пандемии на 25,5% (с 21,6 до 29,0 на 100 000 населения), а в течение второго года (2021 г.) даже снизился на 13,9% по сравнению с 2019 годом, в том числе среди городского населения – на 12,6%, а среди сельского населения – на 21,2%.

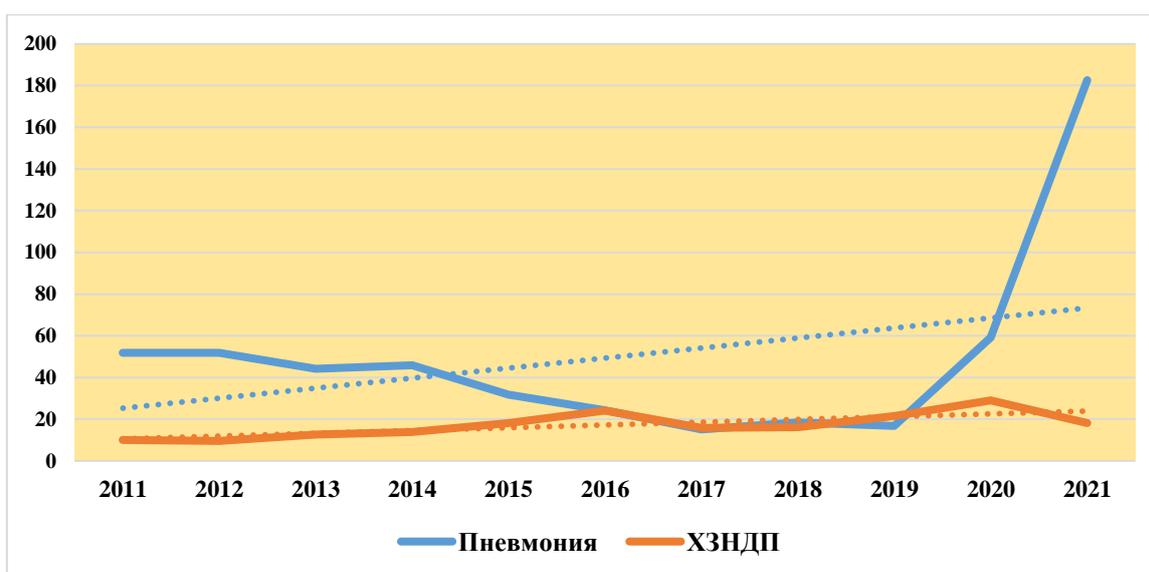


Рис. 4. Сравнительная динамика смертности населения Амурской области от пневмонии и хронических заболеваний нижних дыхательных путей (на 100 000 населения)

При этом степень влияния новой вирусной инфекции на динамику смертности населения по причине болезней органов дыхания в субъектах Дальневосточного региона не является также однозначной и одно векторной, что обусловлено различиями социально-демографических и социально-экономических условий и особенностей регионов.

Заключение. Пандемия новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру заболеваемости и смертности населения субъектов Дальневосточного федерального округа, в том числе, Амурской области по всему спектру основных заболеваний и причин смерти по классу МКБ-10 «Болезни органов дыхания».

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19: проблема сопоставимости данных // Демографическое обозрение. 2020, Т.7, №1. С. 6-26
2. Камдина Л.В. Оценка влияния пандемии COVID-19 на качество жизни населения // Вестник Челябинского государственного университета. 2020. № 11 (445). Экономические науки. № 71. С. 224-230.
3. Николаев И., Черепов В., Соболевская О. Экономические потери от преждевременной смерти от COVID-19 // Общество и экономика. 2020. №9. С. 59-74
4. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Проблемы организации и управления пульмонологической помощи населению Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. №75. С. 8-20.
5. Манаков Л.Г., Колосов В.П. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018, Выпуск 69. С. 8-18.
6. Математическая статистика в медицине: учебное пособие / В.А. Медик, М.С. Токмачев. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.
7. Естественное движение населения Российской Федерации // Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики. Режим доступа: <http://www.gks.ru/>, свободный.
8. Влияние корона-вируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении / В.И. Стародубов и др. // Менеджер здравоохранения. 2020. №4. С. 58-71
9. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Выпуск 81. С. 8-19.
10. COVID-19: только научные факты / К.В. Жмеренецкий и др. // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. №1. С. 5-22
11. Новая корона-вирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров и др. // Архив внутренней медицины. 2020. №2. С. 87-93
12. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, Е.В. Полянская, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Выпуск 82. С. 8-21

В.П. Колосов¹, д-р мед. наук, **О.П. Курганова²**, канд. мед. наук, **Ю.М. Перельман¹**, д-р мед. наук, **Е.В. Полянская¹**, канд. эконом. наук, **Л.Г. Манаков¹**, д-р мед. наук, **П.В. Шибалов³**, **Б.Б. Дараева³**, **А.Н. Гребенюк^{3,4}**, д-р мед. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области

³АО НИПИГАЗ, Проектный офис «Строительство Амурского ГПЗ»

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова

ПРОГНОЗНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ СТРОИТЕЛЕЙ АМУРСКОГО ГАЗОПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕГО ЗАВОДА

Проведен анализ медико-экономической эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций с помощью экспертных оценок и прогнозного моделирования среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода (г. Свободный Амурской области).

Ключевые слова: острые респираторные инфекции; заболеваемость и смертность; вакцинопрофилактика; экспертные оценки; прогнозное моделирование; методы статистического и экономического анализа; Амурский газоперерабатывающий завод.

**V.P. Kolosov, O.P. Kurganova, Yu.M. Perelman, E.V. Polyanskaya, L.G. Manakov,
P.V. Shibalov, B.B. Daraeva, A.N. Grebenyuk**

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk
Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
in the Amur Region*

JSC NIPIGAZ, Project office "Construction of the Amur GPP"

The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg

PREDICTIVE ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF VACCINE PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AMONG BUILDERS OF THE AMUR GAS PROCESSING PLANT

An analysis was made of the medical and economic efficiency of vaccine prevention of respiratory infections using expert assessments and predictive modeling among the builders of the Amur Gas Processing Plant (Svobodny, the Amur Region).

Key words: acute respiratory infections; morbidity and mortality; vaccination; expert assessments; predictive modeling; methods of statistical and economic analysis; Amur gas processing plant.

Введение. Заболеваемость населения острыми респираторными инфекциями связана с высокими экономическими затратами. По данным Минздрава РФ (2012 г.) экономический ущерб от гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) ежегодно составлял около 100 млрд рублей [1], а общие экономические потери от пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации – около 42 млрд рублей [2]. Экономический анализ свидетельствует, что совокупные (прямые и косвенные) экономические затраты государства при заболеваемости населения трудоспособного возраста пневмонией на территории Амурской области составляют 92 696,6 руб. на одного человека в год (в ценах 2015 года) [3].

Инструментом управления заболеваемостью ОРВИ и пневмококковыми инфекциями в современных условиях является вакцинопрофилактика, а одним из главных индикаторов эффективности профилактических программ является уровень заболеваемости привитого контингента в до-

и поствакцинальный периоды. Экспертным сообществом отмечено, что в России и за рубежом накоплено достаточно данных о клинической эффективности вакцинации детей и взрослых из групп риска и продемонстрирована ее высокая эпидемиологическая и экономическая эффективность [4, 5, 6, 7, 8]. В частности, зарубежные и отечественные исследования вакцинальных программ у работающего населения показали снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ, потерь рабочего времени и экономическую выгоду для работодателя при организации массовых программ вакцинации против гриппа и пневмококковых инфекций [9, 10].

Цель – провести анализ медико-экономической эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций с помощью экспертных оценок и прогнозного моделирования среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода (ГПЗ).

Материалы и методы. Для реализации задач исследования проведен комплекс исследований с использованием методов эпидемиологического анализа и мониторинга; сравнительного и экономического анализа, медицинской статистики.

Контингент обследуемых лиц, включенных в программу мониторинга, клинко-эпидемиологической и социально-экономической оценки эффективности профилактики острых и хронических респираторных заболеваний с использованием средств специфической профилактики, представлен взрослыми людьми, работающими на строительстве Амурского ГПЗ. По результатам учета работников, занятых на строительстве предприятия, оформлены списки лиц, подлежащих вакцинации с учетом возраста, пола, характера профессиональной деятельности и других факторов. Структура работающего на строительстве контингента была представлена возрастными группами 21-30 лет (39,4%) и 31-40 лет (35,6%), и только 5,8% – старше 50 лет.

Основными факторами риска и критериями включения в программу мониторинга, предопределившими отбор сотрудников и строителей Амурского газоперерабатывающего завода на вакцинацию против пневмококковой инфекции, являются условия неблагоприятного воздействия на респираторное здоровье человека профессиональных, социальных и биологических факторов: вахтовый метод организации трудовой деятельности; наличие у работающих профессиональных факторов риска острых и хронических респираторных заболеваний в соответствии с перечнем специальностей и вредных профессиональных факторов; частые респираторные инфекции и обострения хронических заболеваний бронхолегочной системы; сопутствующие заболевания; курение табака. На основании данных методических подходов и критериев отбора сформирован контингент лиц, подлежащих иммунопрофилактике пневмококковых инфекций с использованием пневмококковой вакцины среди строителей и сотрудников Амурского газоперерабатывающего завода в количестве 1889 человек, программа которой реализована в 2020 году.

Специфическую профилактику острых респираторных инфекций проводили с использованием пневмококковой («Превенар-13», вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцати-валентная, суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза в пред-наполненном шприце) и противогриппозных («Ультрикс Квадри», вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная, раствор для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза, в пред-наполненном шприце) вакцин в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [11], а анализ эффективности – для 20-, 40- и 60-летних пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска в соответствии с методами их медицинской, социальной и экономической оценки [12]. При этом заболеваемость пневмококковыми инфекциями в каждой из групп рассчитывалась с учетом данных региональной и федеральной статистики и соотношения заболеваемости в различных возрастных группах с разным уровнем риска, выявленного в зарубежных исследованиях [13], а анализ фоновой заболеваемости болезнями органов дыхания населения, проживающего в городском округе г. Свободного, проведен на основе данных МИАЦ Амурской области.

В основе построения прогнозных моделей оценки эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода использованы экспертные оценки, нормативно-правовые документы и методики отдельных исследователей, в частности, Рудакова А.В. и соавторы [14].

Определение экономической рентабельности вакцинопрофилактики осуществлялось на основе методов: сопоставление «затрат» и «пользы». Затраты на терапию пневмококковых инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Амурской области на 2020 год, а затраты на вакцинацию рассчитывались на основе цены пневмококковой вакцины в рамках федеральных и региональных программ. Расчет не прямых затрат, обусловленных временной нетрудоспособностью, осуществлялся на основе данных по средней заработной плате в РФ в 2020 г. и объема социальных выплат нетрудоспособному населению (www.gks.ru).

Результаты и обсуждение. На основе данных критериев дана характеристика состава и проведена оценка профессиональных условий, которая свидетельствует, что большинство (98,5%) работающих на предприятии в настоящее время используют вахтовый метод организации трудовой деятельности и имеют неблагоприятные условия труда (работа на открытом воздухе и профессиональные вредности – 95,5%) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение факторов риска (ФР) пневмококковых инфекций среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода

Возрастные категории	1 ФР (миграция населения)	2 ФР (профессиональные факторы)	3 ФР (постоянное курение)
20 – 60 лет	98,5%	95,5%	35,6%

С учетом того, что базовый средний показатель многолетней заболеваемости пневмонией в данной местности составляет 6,5‰, то при влиянии одного фактора риска, охватывающего 98,5% всего контингента сотрудников (миграция из более благоприятных природно-климатических условий в экстремальные условия внешней среды) увеличивается в 1,5 раза и составляет 7,3‰ для лиц возрастной группы 20-40 лет, а при воздействии второго фактора риска (профессиональные факторы и вредные условия производственной среды), охватывающего 95,5% работающего контингента населения, увеличивается до 13,9‰. Однако с учетом того, третий фактор риска (постоянное курение), способный увеличить уровень заболеваемости по отношению к 1 ФР в 3,6 раза, охватывает только 35,6% работающего населения, уровень прогнозной заболеваемости для данной возрастной категории может составить 18,7‰. В целом прогнозные показатели заболеваемости пневмонией среди строителей Амурского ГПЗ с учетом всех факторов риска могут составить 32,3‰. (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2

Анализ прогнозной оценки предотвращенных случаев внебольничной пневмонии среди строителей Амурского ГПЗ, вакцинированных ПКВ-13 (в расчете на 1000 чел.)

Возраст, лет	1 ФР	2 ФР	3 ФР
	Базовый средний показатель заболеваемости населения в данной местности (г. Свободный) = 6,5 ‰		
20-40-60 лет	Прогнозные (расчетные) показатели заболеваемости до вакцинации с учетом возраста и факторов риска = 61 (32,3‰)		
20-40 лет	7,3 - 10	13,9 - 19	18,7 - 9
41-60 лет и >	12,8 - 6	24,3 - 11	32,9 - 6
20-40-60 лет	Прогнозные значения заболеваемости после вакцинации с учетом возраста и факторов риска = 11 (5,8‰)		
20-40 лет	1,1 - 1	2,8 - 4	3,6 - 2
41-60 лет и >	1,9 - 1	4,9 - 2	6,4 - 1
20-40-60 лет	Общая динамика показателей заболеваемости = 5,5 раза		
	Общий показатель предотвращенной прогнозной заболеваемости в результате вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции = 26,5 ‰		

Следовательно, общий объем предотвращенной прогнозной заболеваемости пневмониями в поствакцинальном периоде только с использованием пневмококковой вакцины может составить 26,5%, сократив уровень исходной заболеваемости в 5,5 раза

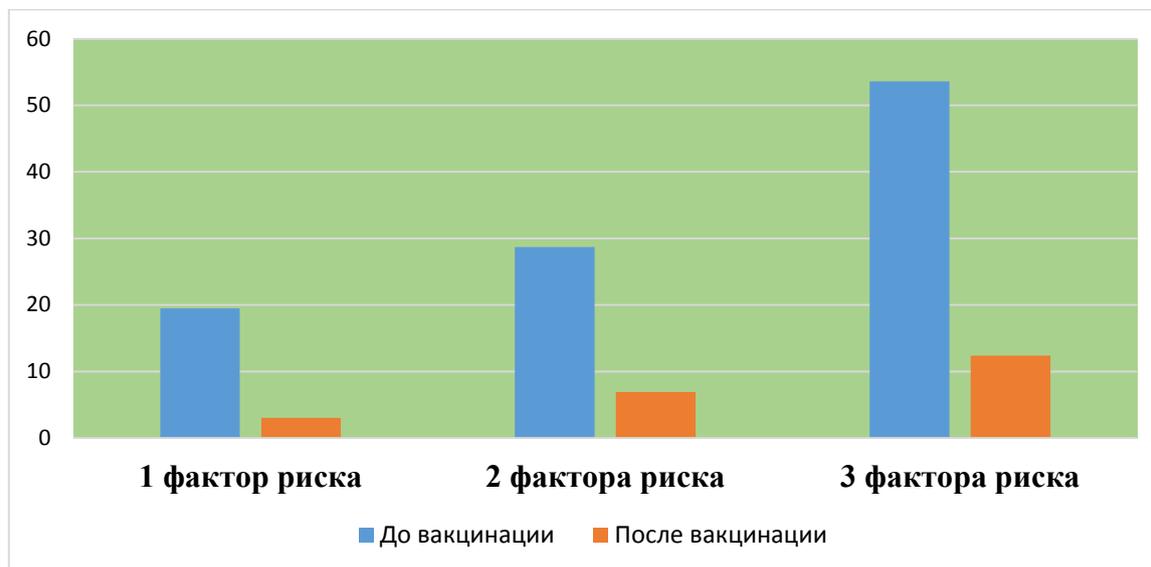


Рис. 1. Прогнозная оценка динамики пневмоний до и после вакцинации пневмококковой вакциной ПКВ-13 в зависимости от их факторов риска

Используя эти данные, экономический анализ заболеваемости пневмонией и эффективности профилактических мероприятий среди экономически активного населения проведен с использованием следующей методики:

Экономический ущерб от заболеваемости населения пневмонией и ее последствий (бремя болезни – *burden of disease*):

$$BD = PZ + KZ + NZ,$$

где BD – бремя болезни (экономический ущерб); PZ – прямые затраты; KZ – косвенные затраты.

Прямые затраты (*direct costs*) – расходы государства и населения, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи: вызовы скорой медицинской помощи, амбулаторно-поликлиническое и стационарное лечение:

$$PZ = ZGS + ZGA + ZGG,$$

где, PZ – прямые затраты; ZGS – затраты государства на скорую медицинскую помощь; ZGA – затраты государства на амбулаторное лечение больных; ZGG – затраты государства на стационарное лечение больных.

Косвенные затраты (*indirect costs*) – расходы государства, не связанные с оказанием медицинской помощи: социальные выплаты (издержки государства и работодателей на оплату временной нетрудоспособности, пенсии по инвалидности) и упущенный вклад в ВРП от заболеваемости и смертности по причине внебольничной пневмонии:

$$KZ = ZVN + UVZ + UVS,$$

где KZ – косвенные затраты; ZVN – затраты на оплату временной нетрудоспособности по причине заболевания (издержки государства и работодателей); UV – упущенный (недополученный) вклад в валовой региональный продукт (ВРП).

В результате проведенных соответствующих расчетов и экономической оценки установлено, что совокупные (прямые и косвенные) экономические затраты государства и предприятия (экономический ущерб) при заболеваемости населения трудоспособного возраста (20-60 лет) внебольничной пневмонией на территории данного промышленного предприятия составили 112 811 руб.

на одного человека в год. Следовательно, предотвращенный экономический ущерб среди сотрудников и строителей Амурского газоперерабатывающего завода только в результате использования пневмококковой вакцины «Превенар-13» составляет 13 537 411 рублей.

Вместе с тем, профилактический эффект вакцинации, проявляющийся снижением уровня заболеваемости пневмонией, может наблюдаться не только при использовании пневмококковых вакцин, но и в результате использования вакцин для профилактики гриппа, которые более чем на 50% снижают риск возникновения острых и обострения хронических заболеваний органов дыхания [15]. При этом проведение на Амурском газоперерабатывающем заводе вакцинации 29 235 человек с использованием гриппозных вакцин может предотвратить случаи заболевания пневмонией и ОРВИ, что соответствует дополнительному предотвращенному экономическому ущербу для предприятия в размере 103 786 764 рубля.

Таким образом, прогнозируемый совокупный предотвращенный экономический ущерб для Амурского газоперерабатывающего завода в результате использования методов вакцинопрофилактики острых респираторных заболеваний может составить 117 324 175 рублей. Следовательно, необходимо учитывать, что эффект вакцинопрофилактики против респираторных инфекций намного шире и не ограничивается только снижением частоты развития инвазивных и неинвазивных пневмококковых инфекций, осложненных летальными исходами [16].

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что реализация Программы клинико-эпидемиологического мониторинга и профилактики острых респираторных заболеваний с использованием противогриппозной и пневмококковой вакцин имеет высокий уровень медицинской и социально-экономической эффективности. Это позволяет рекомендовать их применение как наиболее эффективного метода снижения уровней заболеваемости респираторными инфекциями в комплексе противоэпидемических и профилактических мероприятий среди работающего населения и инструмента повышения экономической эффективности промышленных предприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сойхер В.М., Минеева Т.Н. Методические подходы к пропаганде вакцинопрофилактики гриппа // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №1 (59). С. 23-28.
2. Баранов А.А. Развитие научных исследований и инфраструктуры в рамках задач платформы «Педиатрия» // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9, №4. С. 6-10.
3. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности программ вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций в Амурской области / В.П. Колосов и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 60. С. 8-14.
4. Игнатова Г.Л., Родионова О.В. Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией в Городском пульмонологическом центре Челябинска // Пульмонология. 2013. №6. С.38-42.
5. Организация профилактики внебольничной пневмонии в паводковых зонах Амурской области / В.П. Колосов и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып. 53. С. 18-24.
6. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией / М.П. Костинов, А.Д. Протасов, А.В. Жестков, В.Б. Полищук // Пульмонология. 2014. №4. С. 57-62.
7. Эффективность региональных программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в детском возрасте / А.Б. Малахов и др. // Здоровоохранение. 2014. №1. С. 113-126.
8. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -United States, 2014-15 influenza season / L.A. Grohskopf, S.J. Olsen, L.Z. Sokolow et al. // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2014. Vol. 63, №32. P. 691-697.
9. Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А. Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями // Пульмонология. 2007. №3. С. 81-87.

10. Спиридонов В.Л., Акопян К.А., Коломоец Е.В. Вакцинация против гриппа. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против гриппа работников ОК РУСАЛ // Медицина целевые проекты. 2013. №14. С. 18-21.
11. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А.Г. Чучалин и др. // Пульмонология. 2019. Т. 29, №1. С. 19-34.
12. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики: Методические указания. МУ 3.3.1878-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 24 с.
13. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany / U. Kuchenbecker, D. Chase, A. Reichert et al. // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, №5: e0197905.
14. Эффективность затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска в рамках федеральных и региональных программ / А.В. Рудакова, Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин и др. // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11, №4. С. 6-19.
15. Значимость вакцинопрофилактики гриппа в снижении заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний / И.В. Фельдблюм и др. // Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные болезни. 2013. №2 (47). С. 84-87.
16. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России / М.П. Костинов и др. // Инфекционные болезни. 2018. Т. 7, №2. С. 107-114.

2022 г. **Л.В. Веремчук**, д-р биол. наук, **Т.И. Виткина**, д-р биол. наук,
Л.С. Барскова, канд. мед. наук

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания –
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток*

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРЫ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ВЛАДИВОСТОКА

На основе оценки интенсивности воздействия пылевых фракций и тяжелых металлов в воздушной среде на иммунную систему жителей г. Владивостока, установлено преимущественное патогенное влияние тяжелых металлов. У пациентов с бронхиальной астмой формируется повышенная чувствительность к тяжелым металлам; для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких фиксируется наиболее обширный отклик; у здорового населения формируются предпосылки к развитию заболеваний органов дыхания.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, пылевые фракции, тяжелые металлы, иммунная система, бронхолегочная патология, покомпонентный и интегральный показатель интенсивности воздействия.

L.V. Veremchuk, T.I. Vitkina, L.S. Barskova

*Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of
Respiration - Research Institute of Medical Climatology and Restorative Treatment*

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF TECHNOGENIC AIR POLLUTION ON THE IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY AND HEALTHY POPULATION OF VLADIVOSTOK

Based on the assessment of the impact intensity of dust fractions and heavy metals in the air on the immune system of the inhabitants of Vladivostok, the predominant pathogenic effect

of heavy metals was established. Hypersensitivity to heavy metals is developed in patients with bronchial asthma; the most extensive response is recorded in patients with chronic obstructive pulmonary disease; prerequisites for the development of respiratory diseases are formed in a healthy population.

Key words: air pollution, dust fractions, heavy metals, immune system, bronchopulmonary pathology, component and integral index of exposure intensity.

Введение. Техногенное загрязнение атмосферы городов является главной причиной высокого риска формирования и утяжеления течения бронхолегочной патологии. Главными техногенными загрязнителями воздушной среды являются пылевые фракции и абсорбируемые на них токсичные тяжелые металлы и их оксиды. Пыль при вдыхании способна длительно задерживаться в глубоких отделах дыхательного тракта [2, 6, 10, 17]. Одной из важнейших гомеостатических систем, занимающей центральное место в выработке адаптационной реакции на воздействие техногенных загрязнителей, является иммунная система организма. Особенно опасны для человека тяжелые металлы, оказывающие угнетающее влияние на местный, а позднее и на системный иммунитет человека [7, 9, 14].

Целью исследования явилась оценка интенсивности действия специфического ансамбля пылевых частиц и тяжелых металлов города Владивостока на иммунную систему пациентов с заболеваниями органов дыхания.

Материалы и методы

Объектами исследования явились фракционный состав твердых взвешенных частиц и тяжелых металлов в приземном слое воздушной среды г. Владивостока и иммунная система (47 параметров клеточного иммунитета) здоровых жителей города (60 чел.), населения с бронхиальной астмой (БА) (60 чел.) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (54 чел.). Отбор пациентов проводился в зимний сезон. Оценивали пылевые взвеси по процентному содержанию 7 фракций в диапазонах: 0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, >700 мкм, относительно общей массы твердых взвешенных частиц в пробе, и содержание 8 абсорбированных тяжелых металлов в воздухе (Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) в мкг/л [4].

Для выделения доминантных факторов влияния техногенных загрязнителей на иммунитет определяли покомпонентный показатель интенсивности $D_n\%$, рассчитанный путем суммирования r (при $p < 0,05$), соотнесенного к максимально возможной сумме связей (при $r = 1,0$) в матрице 1×47 . Для выявления различия патогенного действия загрязнителей на иммунную систему рассчитывался интегральный показатель интенсивности $D_{инт}\%$ (матрицы 7×45 - пылевые фракции; 8×45 - тяжелые металлы).

Результаты и обсуждение

Представленная методика позволила выделить доминантные (покомпонентные $D_n\%$) показатели действия техногенных загрязнителей, интегральный показатель $D_{инт}\%$ выявил различие в интенсивности патогенного воздействия на обследуемых (табл. 1).

Анализ показал различие интенсивности патогенного действия пылевых фракций и тяжелых металлов в зависимости от состояния здоровья человека. Согласно обобщенному интегральному показателю интенсивности, пациенты с ХОБЛ наиболее чувствительны к воздушным техногенным загрязнителям ($D_{инт}\% = 1,52$) при максимальном количестве воздействующих внешних факторов ($n = 15$) [1]. Это связано с тем, что при ХОБЛ формируется хроническая системная воспалительная реакция [1, 3, 10]. У пациентов с БА $D_{инт}\% = 1,5$ при наименьшем количестве воздействующих внешних факторов ($n = 10$). Данную зависимость можно объяснить избирательностью иммунных реакций ($D_n\% \geq 0,2$) на факторы загрязнения воздушной среды (пылевые фракции 50-100 мкм и тяжелые металлы - Fe, Mn, Cr), что указывает на повышенную чувствительность пациентов с БА к конкретным техногенным загрязнителям [1, 12, 18]. Наиболее адекватная реакция иммунной системы на действие внешних факторов отмечается у контрольной группы, что свидетельствует о

повышенной адаптивной способности здорового организма [5]. Однако результаты указывают на то, что техногенное загрязнение г. Владивостока обладает патогенным эффектом и для здорового населения города.

Таблица 1

Интенсивность воздействия пылевых фракций и тяжелых металлов на иммунную систему пациентов с бронхолегочной патологией и здорового населения г. Владивостока.

Факторы техногенного загрязнения	Покомпонентный D _п %	Факторы техногенного загрязнения	Покомпонентный D _п %	Факторы техногенного загрязнения	Покомпонентный D _п %
БА		ХОБЛ		Контрольная	
Воздействие пылевых фракций					
0-1	0,17	0-1	0,18		
1-10	0,04	1-10	0,13	1-10	0,1
10-50	0,09	10-50	0,13	10-50	0,08
50-100	0,23	50-100	0,19	50-100	0,13
		100-400	0,06	100-400	0,07
		400-700	0,06	400-700	0,18
>700	0,04	>700	0,06	>700	0,08
	Интегральный D _{ин} % = 0,57		Интегральный D _{ин} % = 0,75		Интегральный D _{ин} % = 0,53
Воздействие тяжелых металлов					
Fe	0,2	Fe	0,06	Fe	0,09
Ni	0,16	Ni	0,05		
Mn	0,24	Mn	0,06	Mn	0,09
		Cu	0,25	Cu	0,16
Cr	0,23	Cr	0,12	Cr	0,04
		Co	0,2	Co	0,09
Pb	0,1	Pb	0,12	Pb	0,04
		Zn	0,06	Zn	0,12
	Интегральный D _{ин} % = 0,93		Интегральный D _{ин} % = 0,77		Интегральный D _{ин} % = 0,59
Суммарное (пылевые фракции, тяжелые металлы) воздействие					
	Интегральный D _{ин} % = 1,5		Интегральный D _{ин} % = 1,52		Интегральный D _{ин} % = 1,12

Детальный анализ показал негативное влияние тяжелых металлов на все обследуемые группы населения города, их воздействие превалирует над пылевыми фракциями (табл. 1). Для пациентов с бронхиальной астмой наибольший эффект оказывают тяжелые металлы Fe, Ni, Mn, Cr, Pb, обладающие способностью вызывать аллергическую реакцию в организме [14]. Значительное количество информации свидетельствует о токсичности тяжелых металлов для иммунного гомеостаза [13, 15]. Тяжелые металлы могут способствовать пролиферации В-клеток, усиливать активность главного комплекса гистосовместимости и выработку антител, способствовать активации и развитию клеток Th2 типа [16]. Растущее количество данных свидетельствует о вкладе тяжелых металлов в воспаление. Возможные механизмы токсичности тяжелых металлов включают окислительное повреждение, митохондриальную дисфункцию, модификацию клеточных сигналов, индукцию апоптоза и ингибирование репарации ДНК и ДНК-связывающую активность факторов транскрипции. Ионы кобальта и никеля участвуют в передаче сигналов TLR4, способствуя высвобождению провоспалительных медиаторов NO, IL-6 и IL-8 [11].

Заключение. Установлено, что наибольшее патогенное действие техногенные загрязнители оказывают на пациентов с ХОБЛ, доминантными факторами явились тяжелые металлы Cu, Co и фракции пылевых частиц размером от наночастиц 0-1 мкм до 100 мкм, что свидетельствует о по-

вышенной уязвимости иммунной системы. У пациентов с бронхиальной астмой отмечена избирательность иммунных реакций на действие компонентов загрязнения воздушной среды (пылевые фракции 50-100 мкм и тяжелые металлы - Fe, Mn, Cr), что указывает на повышенную реакцию пациентов с БА к техногенным загрязнителям. Интенсивность реакции у здорового населения ниже, что характеризует адаптационные возможности иммунной системы, однако риск формирования и утяжеления течения заболеваний органов дыхания у населения города достаточно высок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багишева Н.В. Влияние загрязнения окружающей среды на микробный фон при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2009. №5. С. 80-86.
2. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Диагностические критерии прогрессирования хронической обструктивной болезни легких в условиях повышенной техногенной нагрузки // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, №2. С. 140-144.
3. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) / Р.А.Голиков, Д.В.Суржиков, В.В.Кислицына, В.А.Штайгер // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. №5. С. 20-31.
4. Гранулометрический и минералогический анализ взвешенных в атмосферном воздухе частиц / К.С. Голохваст, Н.К. Христофорова, П.Ф. Кику, А.Н. Гульков // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2011. №2 (40). С. 94-100.
5. Зинина О.Т. Влияние некоторых тяжёлых металлов и микроэлементов на биохимические процессы в организме человека // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Хабаровск, 2001. №4. С. 99-105.
6. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Колпаков Ф.А. О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами в патогенезе хронических заболеваний легких // Пульмонология. 2017. №27(3). С. 404-409.
7. Новикова И.А. Железо и иммунный ответ (лекция) Гомельский государственный медицинский университет // Проблемы здоровья и экологии. 2012. С.42-48.
8. Прогнозирование ответной реакции функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при воздействии факторов климато-техногенной среды / Л.В.Веремчук, Т.И. Виткина, Е.Е.Минеева, М.В.Антонюк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. №82. С. 53-61.
9. Реакция иммунной системы и лимфоидной ткани на воздействие химических факторов окружающей среды / В.М. Боев, Д.А. Кряжев, В.В. Суменко, Е.А. Кряжева, А.И. Смолягин // Современные проблемы науки и образования. 2017. №4. С. 36-40.
10. Регрессионный анализ для оценки ответной реакции органов дыхания на воздействие микротоксикантов воздуха при хронической обструктивной болезни легких / Т.И.Виткина, Л.В.Веремчук, Т.А.Гвозденко, Е.Е. Минеева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. №82. С. 45-52.
11. Differential DNA methylation in newborns with maternal exposure to heavy metals from an e-waste recycling area / Z. Zeng, X. Huo, Y. Zhang et al. // Environ Res. 2019. Vol. 171. P. 536-545.
12. Estimation of the size distribution of suspended particulate matters in the urban atmospheric surface layer and its influence on bronchopulmonary pathology / L.V.Veremchuk, T.I.Vitkina, L.S.Barskova, T.A.Gvozdenko, E.E.Mineeva // Atmosphere. 2021. Т. 12, №8.
13. Exposure to multiple heavy metals associate with aberrant immune homeostasis and inflammatory activation in preschool children / Y. Zhang, X. Huo, X. Lu et al. // Chemosphere. 2020. 257:127257.
14. Gilmour M.I. Influence of air pollutants on allergic sensitization: the paradox of increased allergies and decreased resistance to infection // Toxicol. Pathol. 2012. Vol. 40(2). P. 312-314.
15. Human bronchial epithelial BEAS-2B cells, an appropriate in vitro model to study heavy metals induced carcinogenesis / Y.H. Park, D. Kim, J. Dai, Z. Zhang // Toxicology and Applied Pharmacolo-

- gy. 2015. Vol. 287(3). P. 240-245.
16. Human health risk associated with exposure to toxic elements in mainstream and sidestream cigarette smoke / S.N. Behera et al. // *Sci Total Environ*. 2014. Vol. 472. P. 947-956.
 17. Puliafito S.E., Castro F., Allende D. Air-quality impact of PM10 emission in urban centers // *International Journal of Environment and Pollution*. 2011. Vol. 46, Iss. 3-4. P. 127-143.
 18. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals / J. Monisha, T. Tenzin, A. Naresh, B.M. Blessy, N.B. Krishnamurthy // *Interdisciplinary Toxicology*. 2014. Vol. 7(2). P. 60-72.

Веремчук Людмила Васильевна, e-mail: veremchuk_lv@mail.ru.

© 2022 г. **Л.П. Сливина**, д-р мед. наук, **П.М. Шешегов**, д-р мед. наук,
В.Н. Зинкин, д-р мед. наук

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ШУМ И ИНФРАЗВУК: ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМЫ

Особенностями производственного шума являются широкая распространенность в промышленности, высокие уровни, наличие в спектре шума низких частот и инфразвука и др. Биологические эффекты от шума разделяют на две группы: специфические, развивающиеся в органе слуха, и неспецифические – в других органах и системах. Производственный шум и инфразвук способствуют развитию профессиональных заболеваний.

Ключевые слова: шум, инфразвук, патология, ауральные и экстраауральные эффекты.

L.P. Slivina, P.M. Sheshegov, V.N. Zinkin

Volgograd State Medical University, Volgograd

CLINICAL MANIFESTATIONS OF OCCUPATIONAL PATHOLOGY UNDER THE ACTION OF INDUSTRIAL NOISE AND INFRASOUND

The features of industrial noise are widespread in industry, high levels, the presence of low frequencies and infrasound in the spectrum of noise, etc. The biological effects of noise are divided into two groups: specific, developing in the organ of hearing, and non-specific - in other organs and systems. Industrial noise and infrasound contribute to the development of occupational diseases.

Key words: noise, infrasound, pathology, aural and extraaural effects.

Шум занимает ведущее место среди неблагоприятных факторов производственной среды, а его действие приводит к снижению работоспособности, увеличению общей и профессиональной заболеваемости. Из всех вредных физических факторов на промышленных предприятиях превалирует шум (26,8%). Наиболее выраженное неблагоприятное действие шума оказывает на предприятия по добыче полезных ископаемых, металлургии, машиностроения, судостроения, строительной индустрии, сельского хозяйства и на всех видах транспорта, особенно авиационном. Физические факторы являются одной из основных причин профзаболеваний (51,2%), в структуре которых нейросенсорная тугоухость (НСТ) занимает ведущее место (54,3%) [1]. До 2004 г. причиной развития профессиональной НСТ являлся производственный шум. Приказом Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 г. № 417н в перечень вредных производственных факторов был включен инфразвук (ИЗ) [2].

Цель работы – показать клинические проявления профессиональной патологии, причиной которых является производственный шум и ИЗ.

Производственный шум и его особенности

Производственный шум представляет собой сочетание акустических колебаний от инфразвукового до ультразвукового диапазонов. Основными причинами высокого уровня шума, превышающего допустимые значения на рабочих местах, являются несовершенство технологических процессов, конструктивные недостатки оборудования, их физический износ, несвоевременный ремонт и др. Выявлена тенденция увеличения в спектре шума низкочастотных акустических колебаний (НЧАК), включающих низкие звуковые частоты (от 250 Гц и ниже) и ИЗ (от 16 Гц и ниже). При уровне шума 90–100 дБА и более можно ожидать в спектре наличие НЧАК (с уровнем звукового давления 100–107 дБ) [3, 4]. К особенностям современного производственного шума относят: широкую распространенность на промышленных объектах и транспорте; его широкополосность; наличие в спектре шумов НЧАК; сочетание шума и ИЗ; акустическое загрязнение производственной территории и окружающей среды. В изолированном виде ИЗ в промышленности не встречается [5, 6].

Клинические аспекты шумовой патологии

Шум, являясь общебиологическим раздражителем, действует на многие органы и системы человека. Он вызывает физиологические и патологические изменения, которые зависят от ряда условий: уровня и спектра шума, продолжительности действия, индивидуальных свойств человека и др. Биологические эффекты, вызываемые шумом, разделяют на две группы: первая специфические (ауральные), развивающиеся в органе слуха, а вторая неспецифические (экстраауральные) – в других органах и системах.

Аурикулярные (слуховые) проявления действия производственного шума и ИЗ. К ним относят акустический рефлекс, временное и постоянное смещение порогов слух. Классическая картина НСТ хорошо изучена. Заболевание развивается медленно в течение 7–10 лет при действии шума. Первыми ее симптомами являются появление шума в ушах и снижение слуха. Это проявляется повышенной громкости при просмотре теле- и радиопередач, прослушивании музыки, разговоре. Как правило, больные впервые обращаются к врачу при появлении шума в ушах и нарушении разборчивости речи. Особенно это становится заметным при наличии внешнего шума.

При визуальном осмотре ЛОР органов видимых изменений не определяется. Проводятся акуметрия, камертональные пробы Вебера, Ринне. Исследование слуховой функции методом тональной пороговой аудиометрии с оценкой воздушного и костного звукопроведения является основным диагностическим методом НСТ. На аудиограмме выявляется повышение порогов слуха с обеих сторон, которое более выражено на высоких (высокочастотная тугоухость): пороги слуха обычно резко повышаются между частотами 3–6 кГц. Прогрессирование тугоухости приводит к повышению порогов слуха и на речевых частотах (500–1000 Гц), что сопровождается ухудшением восприятия речи. НСТ вследствие действия производственного шума относят к профзаболеванию на основании врачебно-экспертной оценки [2, 9].

В 2012 г. приказом [2] определены профзаболевания, обусловленные действием ИЗ: НСТ, вестибулярный синдром, выраженные расстройства вегетативной нервной системы. В производственных условиях ИЗ сочетается с шумом [5]. Изучение жалоб, анамнеза, данных объективного исследования не показали каких-либо различий в формировании и течении НСТ при сочетанном действии высокочастотного шума и НЧАК от классической НСТ шумового генеза. Аудиологическое исследование позволило выявить ряд моментов, характерных для данной формы НСТ.

Характер НСТ от сочетанного действия шума и НЧАК имеет следующие особенности. Кривая аудиограммы сглажена, не выражен «провал» на средних частотах, отмечается повышение порогов в низко- и высокочастотном диапазонах. Наличие шумового зубца подтверждает шумовую этиологию поражения органа слуха. Нисходящий тип аудиограммы, характерна сглаженность с равномерным повышением порогов восприятия звуков в низкочастотном диапазоне (125–500 Гц)

до –20 дБ и в большей степени в высокочастотном (4000–8000 Гц) от – 30 дБ до – 40 дБ; двустороннее поражение органа слуха; отсутствие костно-воздушной диссоциации; наличие экстраауральных эффектов, развитие которых могут предшествовать НСТ. При оценке условий труда характерно наличие широкополосного шума свыше 100 дБ при наличии в спектре ИЗ, превышающего нормативный уровень; длительность развития патологии органа слуха не менее 2-х лет; постепенное нарастание тугоухости [7–9].

Экстрааурикулярные (неслуховые) проявления действия производственного шума и ИЗ. К ним относят соматические, вестибулярные, психологические, утомляющие и раздражающие, помехи деятельности и речевой связи. Процесс их формирования идет параллельно с нарастанием степени тугоухости. Они чаще встречаются при наличии в спектре НЧАК. На начальном этапе расстройства вегетативной нервной системы могут быть первыми проявления «шумовой» патологии и предшествовать нарушению слуха. Это проявляется снижением настроения, раздражительностью, повышенной потливостью, акроцианозом, лабильностью пульса и артериального давления и формированием одного из синдромов (вегетососудистого, астенического, неврастенического, астеновегетативного, астено-депрессивного). Вегетативные нарушения формируются в течение нескольких лет с последующим развитием нозологических форм (гипертоническая болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия и др.). Нередко артериальная гипертензия предшествует патологии органа слуха и сочетается с НСТ (до 40 %) [10–12].

Механизмы действия шума и НЧАК на человека показывают, что критическими органами являются орган слуха, вестибулярный анализатор, центральная и вегетативная нервная системы, органы кровообращения, дыхания и зрения. Действие шума обусловлено опосредованным и прямым действием на орган слуха, а также нарушением регуляторных механизмов в структурах головного мозга. Особенностью НЧАК является преимущественно прямое действие на орган слуха, головной мозг и внутренние органы. Сочетание шума и НЧАК расширяет клинические проявления в виде астеновегетативных и сосудистых нарушений, гипертонической болезни, дисциркуляторной энцефалопатии, болезней органов дыхания, органа зрения [13, 14] и создает высокие риски развития профессиональной патологии [15–17].

Заключение. Несмотря на мероприятия по борьбе с шумом доля промышленных предприятий, не отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям по шуму и ИЗ, не уменьшается. Работа во вредных условиях труда по шуму и ИЗ является причиной развития профессиональных заболеваний, особенно НСТ. При оценке условий труда, где шум является вредным производственным фактором, необходимо, наряду с измерением уровня звука, проводить спектральную оценку шума, особенно при уровне звука на рабочих местах свыше 100 дБА. Наличие полной информации об акустических параметрах позволяет дать оценку клинических проявлений, определить объем требуемых инструментальных и лабораторных исследований, а также необходимо для заключения врачебной экспертизы о связи имеющихся заболеваний с условиями труда [9, 18]. Наличие шумовой и инфразвуковой патологии является причиной снижения работоспособности, профессиональной надежности и дисквалификации [19, 20].

Сочетание аурикулярной патологии с экстрааурикулярной надо рассматривать как единый симптомокомплекс, имеющий общую этиологию (шум и/или инфразвук) и патогенез, поэтому считаем, что шумовая и инфразвуковая (виброакустическая) болезнь надо ввести в перечень профессиональных болезней [21–23].

ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.
2. Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».
3. Инфразвук и низкочастотный шум как вредные производственные факторы / Л.П. Сливина,

- Д.А. Куклин, П.В. Матвеев и др. // Безопасность труда в промышленности. 2020. №2. С. 24-30.
4. Зинкин В.Н. Промышленные объекты и транспорт как источники низкочастотного шума и инфразвука: контроль и профилактика вредного действия // Безопасность в техносфере. 2016. Т. 5, №2. С. 35-42.
 5. Зинкин В.Н. Современные проблемы производственного шума // Защита от повышенного шума и вибрации: Сб. докладов V-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб., 2015. С. 36-57.
 6. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Современные проблемы шума в авиации // Проблемы безопасности полетов. 2014. №5. С. 3-25.
 7. Шешегов П.М. Научное обоснование системы управления риском развития нейросенсорной тугоухости у авиационных специалистов ВВС ВКС при действии авиационного шума: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2018.
 8. Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Авиационный шум: особенности формирования и профилактики нейросенсорной тугоухости у авиационных специалистов Военно-воздушных сил // Авиакосмическая и эколог. медицина. 2019. Т. 53, №3. С. 49-56.
 9. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Проблемы экспертизы воздействия высокоинтенсивного шума на специалистов Военно-воздушных сил // Военно-медицинский журнал. 2012. Т.333, №1. С. 45-50.
 10. Fundamental and applied aspects of preventing the adverse effects of aviation / I.M. Zhdanko, V.N. Zinkin, S.K. Soldatov et al. // Humah Physiology. 2016. Vol. 42, N 7. P. 705-714.
 11. Фундаментальные и прикладные аспекты авиационной медицинской акустики / С.К. Солдатов, В.Н. Зинкин, А.В. Богомоллов и др. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2019. 216 с.
 12. Действие авиационного шума на орган слуха специалистов инженерно-технического состава Военно-воздушных сил / И.Б. Ушаков, С.И. Ромасюк, П.М. Шешегов и др. // Военно-медицинский журнал. 2006. Т. 327, №7. С. 59-62.
 13. High-intensity low-frequency acoustic vibrations have the critical effect on the lung / V. Zinkin, I. Vasilyeva, V. Bepalov, A. Osetrov // J. Akustika. 2019. Vol. 32. P. 5-9.
 14. Alves-Pereira M., Branco N.C. Vibroacoustic disease: biological effects of infrasound and low-frequency noise explained by mechanotransduction cellular signaling // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2007. V.93, N. 1-3. P. 256-279.
 15. Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Риск развития нейросенсорной тугоухости у работников авиаремонтных заводов, подвергающихся воздействию шума // Безопасность труда в промышленности. 2018. №1. С. 66-72.
 16. Шешегов П.М., Сливина Л.П., Зинкин В.Н. Значение авиационного шума в риске развития профессиональной патологии у летно-подъемного состава Военно-воздушных сил // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, №4. С. 268-274.
 17. Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Авиационный шум как ведущий фактор, влияющий на заболеваемость и профессиональные риски у инженерно-авиационного состава // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52, №3. С. 62-68.
 18. Особенности условий труда и заболеваемости инженерно-технического состава авиации / В.И. Свидовый, В.Н. Зинкин, С.К. Солдатов, Ю.А. Кукушкин // Вестник Санкт-Петербургской гос. медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006. Т. 7, №2. С. 46-48.
 19. Шум как фактор риска снижения работоспособности и профессиональной надежности авиационных специалистов / В.Н. Зинкин, С.К. Солдатов, П.М. Шешегов и др. // Проблемы безопасности полетов. 2014. №8. С. 3-28.
 20. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Механизмы действия авиационного шума на профессиональную работоспособность и надежность // Noise Theory and Practice. Scientific Journal. 2021. Vol. 7, N. 2. P. 165-182.
 21. Castello-Branco N.C., Alves-Pereira M. Vibroacoustic disease // Noise and Health. 2004. Vol. 6, N. 23. P. 3-20.
 22. Иванов Н.И., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Биомеханические механизмы действия низкочастот-

ных акустических колебаний // Рос.журн.биомеханики. 2020. №2. С. 216-231.

23. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Авиационный шум: риск нарушения здоровья человека и меры профилактики // Защита от повышенного шума и вибрации: сборник докладов. Балтийский государственный технический университет "Военмех", 2017. С. 493-520.

Сливина Людмила Петровна, e-mail: slivins@yandex.ru.

© 2022 В.И. Донцов, д-р мед. наук, В.Н. Крутько, д-р техн. наук

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

ОЦЕНКА СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЛИЧНОСТНОГО ПОТЕНЦИАЛА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ²

В целом, уровень трудовой и социальной активности человека, его качество жизни (КЖ) и личностный потенциал (ЛП) зависят от его общей жизнеспособности, которая снижается с возрастом. Показано, что скорость старения для рассмотренных стран оставалась неизменной в течение столетий, но с середины XX века наблюдается постоянное снижение скорости старения, что противодействует демографическому эффекту постарения населения.

Ключевые слова: качество жизни, личностный потенциал, возрастные изменения, старение, скорость старения.

V.I. Dontsov, V.N. Krutko

Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences

ASSESSMENT OF THE AGING RATE OF POPULATIONS TO ASSESS PERSONAL POTENTIAL AND QUALITY OF LIFE

In general, the level of labor and social activity of a person, his quality of life and personal potential depend on his overall viability, which decreases with age. It is shown that the rate of aging for the countries considered has remained unchanged for centuries, but since the middle of the XX century there has been a constant decrease in the rate of aging, which counteracts the demographic effect of aging of the population.

Key words: quality of life, personal potential, age-related changes, aging, aging rate.

Проблематика исследования ЛП и КЖ находится на стыке психологии, физиологии, гигиены, теории управления и информационных технологий, а количественное определение этих показателей имеет важное практическое значение [1]. Повсеместно наблюдающееся постарение населения (увеличение доли пожилых в обществе) влияет на экономико-социальные процессы и на КЖ, а ЛП отдельного человека существенно зависит от возраста, так как общая жизнеспособность организма выражено снижается с возрастом [2].

Цель работы – исследование возрастных изменений скорости старения в истории, используя данные по возрастной смертности для ряда стран, учитывая важную роль и влияние процесса биологического старения на ЛП и КЖ человека.

² Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-29-01046 «Разработка базы знаний, моделей и методов для оценки и управления здоровьем и трудоспособностью как важнейшими составляющими индивидуального личностного потенциала», а также при частичной финансовой поддержке НТИ ДК «Хелснет» в рамках научного проекта «Интеллектуальная цифровая платформа персонализированного управления качеством жизни «Health Heuristics»»

Материалы и методы. Изучена возрастная смертность в 40 странах мира в период 1750–2014 гг., используя данные сайта Human Mortality Database (<http://www.mortality.org>, доступно на 25.01.2019). В таблицах базы данных представлены смертность за 1 год с историческими периодами в 10 лет, а расчетные показатели: возрастная интенсивность смерти; средняя продолжительность жизни. Для обработки данных использовали стандартную программу Microsoft Office Excel, а также специально разработанную нами программу “Диагностика старения” [3].

Строили графики изменения общей возрастной интенсивности смертности (m) и ее приращение ($d(m)$) для соседних возрастов в логарифмическом масштабе в возрастах 1–110 лет с 10–летними интервалами в истории и затем рассчитывали показатели формулы Гомперца-Мейкема с помощью известных описанных методов [4]: $m = A + R_0 \exp(k t)$, где A – константа, показатель внешних влияний на смертность; R_0 и k – коэффициенты, которые, как принято считать, отражают биологическую природу смертности, т.е. собственно старение: R_0 – начальный уровень старения популяции, k – скорость изменения старения. Также рассчитывали показатель $d(m)$ – приращение интенсивности смертности за год, что исключает константу A и отражает собственно скорость старения. Учитывали также максимальную (МПЖ) и среднюю (СПЖ) продолжительности жизни.

Результаты. Показано, что скорость старения, рассчитанная как показатели $m-A$ и $d(m)$, одинакова для каждой страны в истории до середины XX в., однако, затем отмечается снижение кривых скорости старения для возрастов 55–75 лет (рисунок 1, на примере приращения интенсивности смертности 75-летних по 20 странам).

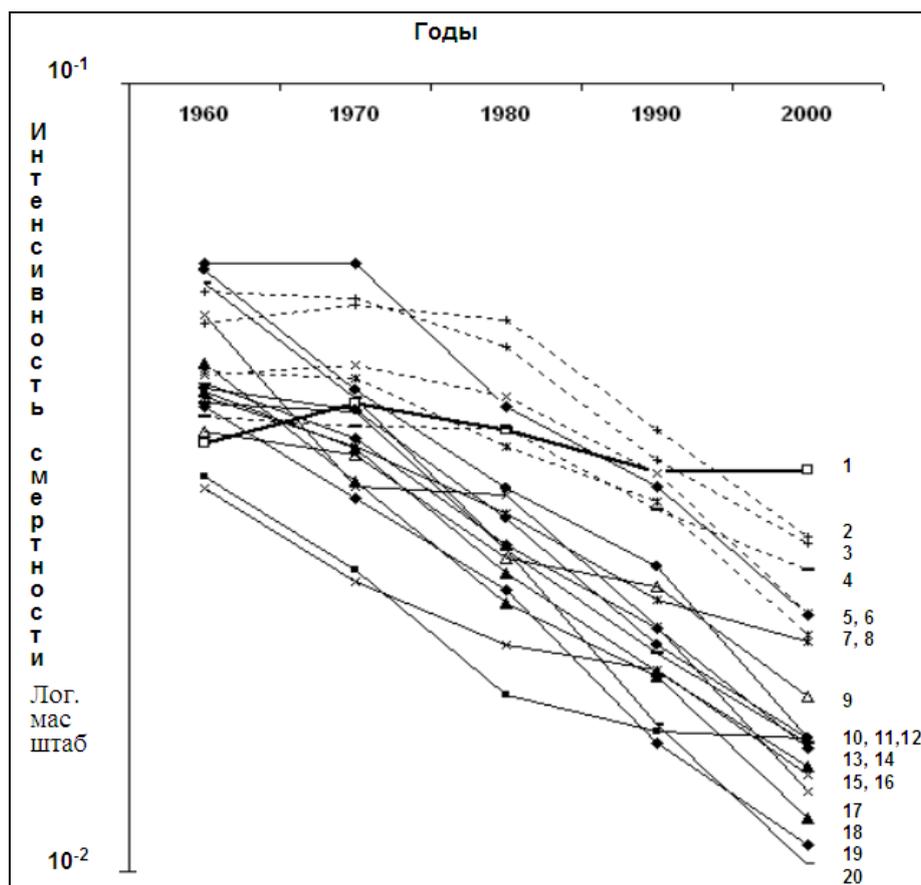


Рис. 1. Изменение скорости старения – $d(m)$ для 75-летних в XX веке.

Сверху вниз страны: 1 – Россия (жирная линия), 2 – Чехия, 3 – Венгрия, 4 – Латвия, 5 – Польша, 6 – Португалия, 7 – Эстония, 8 – Англия, 9 – Норвегия, 10 – Финляндия, 11 – США, 12 – Италия, 13 – Швеция, 14 – Испания, 15 – Австралия, 16 – Канада, 17 – Новая Зеландия, 18 – Швейцария, 19 – Франция, 20 – Япония. Штриховые линии – постсоветские страны.

Для 12 стран, по которым имеются данные с 1900 г., снижение параметра $m-A$ для 65-летних лиц за период 100 лет до 2000 г. составило в среднем 2.79 раза (с 0.0313 ± 0.0070 до 0.0112 ± 0.0019 ; $P < 0.001$); аналогично для параметра " $d(m)$ " в среднем 2.81 раза (с 0.00279 ± 0.00052 до 0.000990 ± 0.000020 ; $P < 0.001$).

Максимальная продолжительность жизни как возраст вымирания стандартной когорты, отражающий темпы старения, также увеличивается (например, для Франции со 105–106 лет за 1840–1940 гг. до 114 в 2010 г.).

С 1950 г. снижается параметр k (главная характеристика скорости старения) формулы Гомперца-Мейкема, отражающий экспоненциально растущую интенсивность смертности с возрастом (для 12 стран от 0.177 ± 0.0056 за 1810–1940 гг. до 0.0833 ± 0.0064 за 1950–2010 гг., $P < 0.001$). Корреляция параметра k с текущим годом в истории Франции за 1810–1940 гг. отсутствует ($r = -0.079$), в то время как с 1950 г. корреляция стала высоко значимой ($r = -0.941$).

В то же время резкое снижение параметра A (например, во Франции в 2.6 раза с 1840 по 1940 гг.) никак не влияет на скорость старения в более ранние исторические эпохи. В начале XX в. параметр A во многих странах становится отрицательным, в то же время параметр k , отражающий скорость старения, уменьшается в наибольшей степени.

Влияние внешних условий на скорость старения вполне вероятно [2, 5, 6]. Нами также предложено представление о старении, сближающее патологические изменения при естественном старении и при возрастных заболеваниях [7]. Если принять эту гипотезу, тогда профилактика возрастных заболеваний и высокий уровень медицинской и социальной помощи будут сказываться на видимой скорости старения, хотя в более старших возрастах долгожителей выраженные изменения физиологических показателей при естественном старении нивелируют этот эффект и ведут к инверсии сниженной смертности в возрастах долгожителей на повышенную [8]. Выраженные медико-социальные и экономические улучшения качества жизни, диспансеризация, профилактика заболеваний и пропаганда здорового образа жизни, наблюдающиеся в истории с середины XX в., вероятно, и являются причинами, снижающими скорость старения человека.

Заключение. До середины XX века резкое повышение средней продолжительности жизни для всех стран Мира не сопровождается значимыми изменениями скорости старения. Однако, со второй половины XX века при относительно более медленном повышении продолжительности жизни скорость старения заметно снижается. Вероятной причиной является значительное улучшение медико-социальной помощи и качества жизни с середины 20-го столетия, а также возможное влияние терапии хронических заболеваний на механизмы старения. В целом, несомненно, КЖ, ЛП и скорость старения влияют друг на друга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Факторы, влияющие на трудоспособность работающих лиц пожилого возраста (обзор литературы) / Е.Б.Анищенко, Л.В.Гранковская, А.А.Важенина и др. // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101, №1. С. 95-101. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-1-95-101
2. Донцов В.И., Ермакова Н.А., Какорина Е.П., Крутько В.Н., Кузнецов П.П. Оценка процессов старения в индивидуальной динамике показателей здоровья и трудоспособности // Медицина труда и промышленная экология. 2020. №5. С. 311-317. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-5-311-317.
3. Донцов В.И., Крутько В.Н. ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ: Искусственный интеллект: Программа для ЭВМ, свидетельство о государственной регистрации № 2021616310 от 20.04.2021.
4. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. The Biology of Life Span: A Quantitative Approach. N.Y.: Harwood Acad. Publ., 1991. 385 p.
5. Finch C.E. Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107, №1. P. 1718-1724.
6. Ribeiro A.I., Krainski E.T., Carvalho M.S., De Fátima de Pina M. The influence of socioeconomic

deprivation, access to healthcare and physical environment on old-age survival in Portugal // *Geospat Health*. 2017. Vol. 12, №2. P. 581.

7. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V., Markova A.N. Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome // *Frontiers Biosci. Landmark*. 2018. Vol. 23. P. 909-920. Doi:10.2741/4624.
8. Dontsov V.I. Historical stability of the human aging rate and its decline in our time // *Biology Bulletin*. 2021. Vol. 48, No. 2. P. 103-106. Doi: 10.1134/S1062359021020047

Донцов Виталий Иванович, e-mail: dontsovvi@mail.ru

© 2022 г. М.В. Иванов¹; В.В. Харитонов², канд. техн. наук, доц.
¹Государственный летно-испытательный центр имени В.П. Чкалова,

г. Ахтубинск Астраханской области;

²филиал «Взлёт» Московского авиационного института (государственного технического университета), г. Ахтубинск Астраханской области

РИСКОМЕТРИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У АВИАЦИОННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АВИАЦИИ

Представлены основные результаты современных исследований рисков развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний у авиационных специалистов государственной авиации с акцентом на минимизацию таких рисков.

Ключевые слова: авиационный шум, защита от шума, авиационная медицинская акустика.

Ivanov M.V., Kharitonov V.V.

*State Flight Test Center named after V.P. Chkalov, Akhtubinsk, the Astrakhan region;
Branch "Rise" of the Moscow Aviation Institute (State Technical University),
Akhtubinsk, the Astrakhan Region*

RISKOMETRY OF PROFESSIONAL AND PROFESSIONALLY CAUSED DISEASES IN AVIATION SPECIALISTS OF STATE AVIATION

The main results of modern studies of the risks of developing professional and professionally caused diseases in aviation specialists of state aviation are presented with an emphasis on minimizing such risks.

Key words: aircraft noise, noise protection, aviation medical acoustics.

В связи с ростом энерговооруженности летательных аппаратов актуализируется задача по защите летного (ЛС) и инженерно-технического (ИТС) от воздействия комплекса вредных факторов, повышающих физическую, психологическую и моральную нагрузку на организм, ведущих к возникновению стрессовых состояний, а, следовательно, и развитию заболеваний, приводящих к профессиональной непригодности [1-5].

При исследовании условий труда ЛС возникают определенные трудности, обусловленные действием комплекса вредных и опасных производственных факторов, к которым относятся, прежде всего, высокоинтенсивный широкополосный шум; повышенные уровни общей и локальной вибрации [6-8].

В большинстве случаев эти производственные факторы по показателям выраженности соответствуют допустимому классу (класс 2), но при этом надо учитывать, что профессиональная деятельность ЛС выполняется в условиях высокой психологической и психоэмоциональной нагрузки, поэтому по напряженности труда она относится к вредному классу (класс 3) [9].

Работа ЛС и ИТС в экстремальных условиях способствует снижению их работоспособности [10], росту общесоматической патологии и ускоренному развитию профессиональных заболеваний, что нередко является причиной снижения их профессионального долголетия и дисквалификации по состоянию здоровья [1]. Для государственной авиации это имеет немаловажное значение, так как требуются серьезные материальные затраты и время для подготовки квалифицированных специалистов.

В авиации такие физические факторы, как шум, инфразвук и общая вибрация, занимают важное место среди вредных производственных факторов и способствуют развитию профессиональных болезней. Они оказывают сочетанное действие на ЛС и ИТС, обуславливая высокий риск здоровью, что требует разработки и реализации комплекса мероприятий по профилактике вредного действия этих факторов и снижению рисков здоровью ЛС и ИТС [11-14].

Состояние здоровья ЛС оценивали на основании заключений врачебно-лётной комиссии (ВЛК) по данным годовых отчетов за 4 года. В выборку включено 282 чел. ЛС, признанных ВЛК годными к лётной работе. В контрольную группу включены 353 чел., не подвергающихся постоянной акустической нагрузке.

Расчет статистических показателей профессионального риска ЛС проведен в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке профессионального риска по данным периодических медицинских осмотров» (2006). Для доказательности профессионального и профессионально обусловленного заболевания использовали статистические показатели: относительный риск, абсолютный риск, этиологическая доля, категория связи с работой.

Анализ заболеваемости показал, что у ЛС всех видов государственной авиации по многим классам болезней выявлен высокий абсолютный риск. Изучение причинно-следственных связей условий труда с заболеваемостью ЛС показал, что среди факторов труда и производственных факторов одно из ведущих мест занимает авиационный шум в силу своих специфических особенностей [1, 9].

Анализ мероприятий по профилактике шумовой патологии среди авиационных специалистов государственной авиации далек от требований действующих федеральных руководящих документов в России. Это обуславливает необходимость внесения дополнений в локальные и ведомственные нормативно-правовые акты, определяющие специфику медицинского обеспечения авиационных специалистов государственной авиации, чтобы комплекс лечебно-профилактических мероприятий соответствовал требованиям федеральных нормативно-правовых актов по защите от воздействия шума.

Проведенное исследование показало, что через 3-4 года воздействие авиационного шума вызывает развитие начальных явлений профессиональной и профессионально обусловленной патологии. В связи с этим считаем необходимым углубленный медосмотр врачами-специалистами проводить специалистам со стажем работы в шуме 3-4 лет, с обязательной аудиометрией [15-20].

В этом же объеме углубленный медосмотр должен проводиться лицам, работающим в условиях шумового воздействия, со стажем до 10 лет и имеющим донозологическую форму нейросенсорной (сенсоневральной) тугоухости. При стаже работы свыше 10 лет углубленный медосмотр необходимо 1 раз в 2 года проводить стационарно.

В настоящее время для определения степени снижения слуха предложено использовать гармонизированные, основанные на количественных показателях степени снижения слуха от воздействия шума, сопоставимые с международными и медико-социальными критериями, что позволяет осуществлять единые диагностические и экспертные решения при нарушениях слуха как на стадии предварительного, так и на стадии заключительного диагнозов тугоухости [1, 9].

Анализ состояния здоровья показал, что у ЛС государственной авиации повышены показатели патологической пораженности практически по всем анализируемым классам болезней. В то же время имеются различия в превалировании того или иного класса болезней среди различных категорий ЛС в зависимости от вида летательных аппаратов.

По показателям, дающим количественную оценку степени связи заболеваний ЛС с их профессиональной деятельностью, можно оценить риск развития профессиональной и профессионально обусловленной патологии.

Выявленная патология зависит от условий труда и находится в зависимости от вида авиации, что требует дальнейших исследований причинно-следственных связей развития профессиональной и профессионально обусловленной патологии с последующей разработкой мер профилактики.

Риски развития профессиональной и профессионально обусловленной патологии у летного состава разных видов государственной авиации Профилактика общей и профессиональной заболеваемости является важным направлением деятельности медицинской службы государственной авиации, что будет способствовать снижению рисков здоровью ЛС и безопасности полетов. Она должна выполняться на каждом уровне деятельности авиационной медицины, начиная с авиационных врачей войскового звена. Предварительные и периодические медицинские осмотры, диспансеризация, лечение и военно-врачебная экспертиза должны быть направлены на поддержание оптимального уровня профессиональной деятельности летного состава.

Внедрение специально разработанного комплекса профилактических мероприятий будет способствовать совершенствованию существующих лечебно-профилактических мероприятий, проводимых медицинской службой государственной авиации, и снижению заболеваемости среди авиационных специалистов, а также повышению профессионального долголетия авиационных специалистов государственной авиации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Соловей Ю.Н., Харитонов В.В. Риски развития профессиональной и профессионально обусловленной патологии у летного состава разных видов государственной авиации // Профессиональное здоровье летного состава. СПб: ВМедА, 2021. С. 105-119.
2. Щербаков С.А., Кукушкин Ю.А., Солдатов С.К., Богомоллов А.В., Зинкин В.Н., Шишов А.А., Кирий С.В. Методическое обеспечение и результаты исследования акустической обстановки на рабочих местах специалистов, подвергающихся воздействию авиационного шума // Биомедицинская радиоэлектроника. 2007. №12. С. 21-27.
3. Зинкин В.Н., Богомоллов А.В., Ахметзянов И.М., Шешегов П.М. Экологические аспекты безопасности жизнедеятельности населения, подвергающегося действию авиационного шума // Теоретическая и прикладная экология. 2011. №3. С. 97-101.
4. Солдатов С.К., Богомоллов А.В., Зинкин В.Н., Драган С.П. Проблемы обеспечения акустической безопасности персонала авиационной промышленности // Безопасность труда в промышленности. 2014. №10. С. 58-60.
5. Богомоллов А.В., Солдатов С.К., Зинкин В.Н., Кукушкин Ю.А., Драган С.П. Приоритеты обеспечения акустической безопасности личного состава государственной авиации // Труды XIV международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD'2021). М.: ИПУ РАН, 2021. С. 1134-1141.
6. Солдатов С.К., Драган С.П., Богомоллов А.В., Пирожков М.В., Скрябин С.Ю., Городенко О.В., Синельников И.А. Гигиенические аспекты шума, генерируемого аэродромным оборудованием // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 2. С. 85-89.
7. Чистов С.Д., Кукушкин Ю.А., Солдатов С.К., Богомоллов А.В., Кисляков Ю.Ю., Герасимова Е.Г. Методическое обеспечение оценивания профессиональной работоспособности оператора в условиях воздействия интенсивного авиационного шума // Безопасность жизнедеятельности. 2019. №5 (221). С. 20-28.
8. Щербаков С.А., Кирий С.В., Кукушкин Ю.А., Солдатов С.К., Богомоллов А.В., Зинкин В. Н., Шишов А.А., Переборов А.А. Результаты исследований акустической обстановки на рабочих местах инженерно-технического состава авиации // Проблемы безопасности полетов. 2007. №3. С. 27.

9. Зинкин В.Н., Солдатов С.К., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А., Ахметзянов И.М., Шешегов П.М. Риски здоровью, обусловленные кумулятивным действием авиационного шума, и мероприятия по борьбе с ним // Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. 2011. №1. С. 80-88.
10. Солдатов С.К., Кукушкин Ю.А., Зинкин В.Н., Богомолов А.В., Кирий С.В., Шешегов П.М., Шишкин О.Ю., Казачков В.В. Методическое обеспечение оценивания и прогнозирования работоспособности операторов, подвергающихся воздействию авиационного шума // Безопасность жизнедеятельности. 2006. №4. С. 11-20.
11. Харитонов В.В., Солдатов С.К., Драган С.П., Богомолов А.В., Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Соловей Ю.Н. Обоснование требований к средствам коллективной защиты от авиационного шума // Безопасность жизнедеятельности. 2021. №6 (246). С. 3-13.
12. Зинкин В.Н., Солдатов С.К., Богомолов А.В., Шведов А.П. Обоснование использования специалистами средств индивидуальной защиты при воздействии авиационного шума // Информатика и системы управления. 2009. №4 (22). С. 139-141.
13. Драган С.П., Богомолов А.В. Метод оценивания акустической безопасности человека // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, №1. С. 259-278.
14. Зинкин В.Н., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Солдатов С.К., Алексеенко М.С. Исследование эффективности средств индивидуальной и коллективной защиты от шума на основе оценки потенциальной ненадежности профессиональной деятельности авиационных специалистов // Безопасность жизнедеятельности. 2010. №11 (119). С. 2-6.
15. Драган С.П., Оленина И.В., Богомолов А.В., Ларкин Е.В. Интеллектуальная информационно-измерительная система исследования акустического рефлекса // Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям. 2021. Т. 1. С. 332-335.
16. Богомолов А.В., Драган С.П. Автоматизированный мониторинг и технологии обеспечения акустической безопасности персонала // Автоматизация. Современные технологии. 2015. № 4. С. 25-30.
17. Харитонов В.В. Средства коллективной защиты от авиационного шума: обоснование, требования, испытания // Проблемы безопасности полетов. 2022. №3. С. 45-57.
18. Драган С.П., Богомолов А.В., Дроздов С.В., Харитонов В.В. Облик информационно-измерительной системы квалитметрии средств коллективной защиты от авиационного шума // Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям. 2022. Т. 1. С. 222-225.
19. Богомолов А.В., Драган С.П., Загребина С.А., Кукушкин Ю.А., Ларкин Е.В., Свиридюк Г.А. Методическое обеспечение системы автоматизированного мониторинга состояния операторов, подвергающихся воздействию авиационного шума // Труды XI международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD'2018). М.: ИПУ РАН, 2018. С. 333-339.
20. Богомолов А.В., Драган С.П. Метод акустической квалитметрии средств коллективной защиты от шума // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, №8. С. 755-759.

E-mail: haritonovvladimir@yandex.ru

© 2022 г. Л.П. Сливина, д-р мед. наук;

П.М. Шешегов, д-р мед. наук; В.Н. Зинкин, д-р мед. наук

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ ОТ АВИАЦИОННОГО ШУМА

Особенностями авиационного шума являются высокая интенсивность, широкополосность, наличие в спектре инфразвука, большое количество источников шума на рабочих местах авиационных специалистов. Ситуация усугубляется недостаточным количеством средств защиты и их недостаточной эффективностью. При создании средств защиты от авиационного шума необходимо учитывать медико-технические требования.

Ключевые слова: авиационный шум, средства защиты от шума, медико-технические требования.

L.P. Slivina, P.M. Sheshegov, V.N. Zinkin

Volgograd State Medical University, Volgograd

MEDICAL AND TECHNICAL REQUIREMENTS FOR AVIATION NOISE PROTECTION

The features of aviation noise are high intensity, broadband, the presence of infrasound in the spectrum, a large number of noise sources in the workplaces of aviation specialists. The situation is aggravated by the insufficient number of protective equipment and their insufficient effectiveness. When creating means of protection against aircraft noise, it is necessary to take into account medical and technical requirements.

Key words: aviation noise, noise protection equipment, medical and technical requirements.

Шум в авиации занимает доминирующее место среди производственных факторов [1, 2]. Гигиенические исследования показали, что на рабочих местах авиационных специалистов (АС) условия труда по шуму соответствует вредному и опасному классу [3, 4]. Путем анкетирования АС установлено, что самочувствие и работоспособность в немалой степени связаны с условиями на стоянке воздушных судов (ВС), причем наиболее значимым вредным фактором является акустический шум. В государственной авиации проблема применения средств защиты от шума как коллективных, так и индивидуальных далека от завершения. В настоящее время имеется только одно табельное средство индивидуальной защиты (СИЗ) от шума для АС – наушники, которые приняты на снабжение в 2015 г. Табельные средства коллективной защиты (СКЗ) от шума в государственной авиации отсутствуют. В качестве таковых используются различные помещения на аэродромах, которые по своим параметрам не соответствуют требованиям, предъявляемым к СКЗ [5].

Работа АС во вредных и опасных условиях по шуму создает риски развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний, увеличивает общую заболеваемость вплоть до дисквалификации, а также способствует снижению работоспособности и надежности действий [6, 7].

Борьба с шумом в авиации входит в перечень задач для обеспечения безопасности полетов. Она включает различные мероприятия, в том числе организационные, технические, медицинские. Среди них ведущее место занимают средства защиты от шума [8].

Цель работы – обосновать медико-технические требования к индивидуальным и коллективным средствам защиты от авиационного шума (АШ).

Особенности условий труда АС. В процессе профессиональной деятельности АС подвергаются воздействию шума из нескольких источников: силовые установки воздушных судов (ВС),

вспомогательное оборудование, специальные автомобили и др. Основным источником шума на рабочих местах являются силовые установки. Большинство источников шума в авиации генерируют высокоинтенсивный шум, что подтверждается высокими уровнями звукового давления (УЗД) в октавных полосах (более 100 дБ), уровнем звука (более 100 дБА) и эквивалентным уровнем звука (более 100 дБА). Как правило, этот шум широкополосный с наличием максимумов в области высоких и низких частот. В зависимости от вида силовой установки ВС спектр шума имеет специфику: реактивный, винтовой и вертолетный шум. Шум, образующийся при работе авиационного оборудования, в спектре имеет инфразвуковую составляющую, УЗД которой достигает 100 дБ и выше [9].

Авиационный шум – это собирательный термин, включающий различные источники шума, имеющие определенное сходство по своим параметрам. К его особенностям относят высокую интенсивность, широкополосность, наличие инфразвуковой составляющей, особенности спектра, переменный характер, продолжительное действие с чередованием «активного» периода акустической нагрузки и «пассивного» периода. АС во время профессиональной деятельности подвергаются некомпенсированной акустической нагрузке. В первую очередь, это касается инженерно-авиационных специалистов (ИАС). Работа АС во вредных и опасных условиях по шуму создает риски развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний [10].

Медицинские требования к средствам защиты. Оценка условий труда АС показала, что в соответствии с существующим руководством 2.2.2006-05 условия труда ИАС по шуму соответствуют вредному классу 3.2-3.4, по инфразвуку – вредному классу 3.1-3.2, а летно-подъемного состава – по шуму 3.1-3.2, по инфразвуку – 2-3.1. Работа во вредных и опасных условиях труда требует обязательное применение средств защиты (индивидуальных и/или коллективных).

Ведущим требованием является, чтобы средства защиты способствовали снижению шума ниже предельно допустимого уровня (ПДУ) по шуму на рабочих местах. В государственной авиации при обслуживании воздушных судов он составляет 85 дБА, а для вертолетов – 90 дБА. К сожалению, ПДУ по инфразвуку в государственной авиации не установлен, поэтому надо руководствоваться требованиями СанПин 2.2.4.3359-16, где величина эквивалентного общего уровня звукового давления не должна превышать 100 дБ.

СИЗ от АШ в первую очередь предназначены для защиты критических органов и систем человека, к которым относят орган слуха, органы дыхания, центральную и вегетативную нервную системы. Для защиты органа слуха рекомендовано использовать наушники и вкладыши. Использование шумозащитных шлемов позволяет снизить акустическую нагрузку на анатомические структуры черепа и непосредственно на головной мозг. Для защиты органов грудной клетки (легкие) и брюшной полости разработаны экспериментальные образцы шумозащитного жилета [11–13].

Технические требования. Основные требования к СИЗ установлены ГОСТ 12.4.051-78. По эффективности защиты от шума, массе и силе прижатия к околоушной области они разделены на три группы. Определена максимальная масса наушников не более 0,35 кг, а сила прижатия не более 8 Н. При определении данных параметров руководствовались временем ношения их в течение рабочей смены (8 часов), чтобы обеспечить сохранения микроциркуляции в прилегающих тканях головы. Особенности АШ требуют, чтобы массогабаритные характеристики СИЗ должны быть увеличены. Это обусловлено тем, что периодичность вылетов ВС позволяет использовать СИЗ непостоянно, а значит сокращается время их ношения. Кроме того, увеличение массы наушников и силы прижатия будет способствовать повышению их акустической эффективности, особенно в области низких и инфразвуковых частот.

Для коллективной защиты от шума ИТС должны использоваться специальные шумозащитные сооружения. Основные технические требования к СКЗ сгруппированы по назначению:

– оно должно обеспечивать условия жизнедеятельности, сохраняющие профессиональную работоспособность в повседневных условиях и условиях боевой деятельности ИАС при подготовке к полетам и обслуживании ВС;

- в состав сооружения должен входить основной блок с одним (двумя) рабочими помещениями, тамбур и кладовая; объем рабочего помещения – 28 м³, количество персонала – до 6-8 человек;
- для размещения персонала рабочие помещения должны быть оборудованы мебелью для работы (столы, стулья); для экономии пространства они могут быть откидными или съемными;
- должны соблюдаться требования к системам жизнеобеспечения, защиты и приборного оснащения; требования по безопасности и микроклимату; требования по эргономике и технической эстетике; требования по расположению и др.

Конструктивные требования. СИЗ от АШ должны быть обеспечены креплением, позволяющим обеспечить возможность подгонки их по размеру головы. Наушники должны иметь крепление с обмундированием, чтобы предотвратить их срыв с головы. Конструкция наушников и вкладышей многократного пользования должна допускать их гигиеническую обработку.

СКЗ от АШ должны представлять защитные аэродромные модули по типу контейнеров (сборно-разборные сооружения), обеспечивающих комфортные акустические и социально-бытовые условия для ИТС в периодах между вылетами ВС. Конструкция модулей дифференцируется в зависимости от характера работы АС, принимающих участие в обеспечении полетов. При проектировании, строительстве и эксплуатации СКЗ необходимо руководствоваться требованиями СНиП 23-03-2003 «Защита от шума». Для достижения требования по звукоизоляции и акустической эффективности СКЗ должно иметь на входе изолированный тамбур, окна должны быть оборудованы стеклопакетами (по типу триплекса), стены помещения должны быть многослойными с использованием сэндвич-панелей с высокой неоднородностью звукопоглощения защита в широком звуковом диапазоне, что достигается использованием сочетание материалов с различной удельной плотностью, звукопоглощением, использование пористых материалов. Величины шума на рабочих местах не должны мешать выполнению профессиональных обязанностей, речевой и громкоговорящей связи, не вызывать отрицательные субъективные ощущения и ухудшение самочувствия. СКЗ должно быть расположено от ВС, как основного источника шума, на определенном удалении, что определяется типом ВС, характером предназначения (обеспечение полетов, гонка двигателей и др.).

Эксплуатационные требования. Средства защиты от АШ должны быть гигиеничными и удобными, отвечать современным требованиям промышленной эстетики, не должны выделять токсичных или раздражающих кожу и слизистые веществ и загрязнять кожный покров, а также обладать адгезивным свойством. Образцы средств защиты должны проходить эргономическую экспертизу, позволяющая оценить их удобство при эксплуатации, поддержание работоспособности на оптимальном уровне и обеспечивающие надежность выполнения профессиональных обязанностей.

Заключение. Высокая распространенность шума в государственной авиации обусловлена большим количеством источников шума. Среди всех АС наиболее высокой акустической нагрузке подвергается ИАС. АШ имеет специфические особенности, что позволило сформировать медико-технические требования к средствам защиты.

Многолетние наблюдения за состоянием здоровья АС, обслуживающего современные ВС, показали, что у них высок риск развития нейросенсорной тугоухости и шумовой профессионально обусловленной патологии [14]. Проблема усугубляется недостаточным количеством на снабжении государственной авиации табельных средств защиты. Это создает предпосылки к инцидентам при обслуживании авиационной техники, является причиной ухудшения здоровья АС и указывает на недостаточно эффективную работу руководства по борьбе с шумом [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинкин В.Н. Современные проблемы производственного шума // Защита от повышенного шума и вибрации / Сборник докладов V-й Всероссийской научно-практической конференции с

- международным участием. СПб., 2015. С. 36-57.
2. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Современные проблемы шума в авиации // Проблемы безопасности полетов. 2014. №5. С. 3-25.
 3. Fundamental and applied aspects of preventing the adverse effects of aviation / I.M. Zhdanko, V.N. Zinkin, S.K. Soldatov et al. // *Humana Physiology*. 2016. Vol. 42, N 7. P. 705-714.
 4. Фундаментальные и прикладные аспекты авиационной медицинской акустики / С.К. Солдатов, В.Н. Зинкин, А.В. Богомолов и др. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2019. 216 с.
 5. Требования к акустической эффективности средств коллективной защиты от авиационного шума / С.П. Драган, С.К. Солдатов, В.Н. Зинкин, П.М. Шешегов // *Безопасность труда в промышленности*. 2022. №2. С. 43-49.
 6. Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Авиационный шум как ведущий фактор, влияющий на заболеваемость и профессиональные риски у инженерно-авиационного состава // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2018. Т.52, №3. С. 62–68.
 7. Шум как фактор риска снижения работоспособности и профессиональной надежности авиационных специалистов / В.Н. Зинкин, С.К. Солдатов, П.М. Шешегов и др. // *Проблемы безопасности полетов*. 2014. №8. С. 3-28.
 8. Зинкин В.Н., Шешегов П.М., Сливина Л.П. Обоснование выбора средств индивидуальной защиты от шума для инженерно-авиационных специалистов государственной авиации // *Безопасность труда в промышленности*. 2020. №7. С. 54-59.
 9. Особенности условий труда и заболеваемости инженерно-технического состава авиации / В.И. Свидовый, В.Н. Зинкин, С.К. Солдатов, Ю.А. Кукушкин // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2006. Т. 7, №2. С. 46-48.
 10. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Авиационный шум: риск нарушения здоровья человека и меры профилактики // *Защита от повышенного шума и вибрации: Сборник докладов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. СПб., 2017. С. 493-522.
 11. Обоснование комплексной защиты инженерно-технического состава авиации от шума / В.В. Харитонов, А.В. Богомолов, П.М. Шешегов, В.Н. Зинкин // *Защита от повышенного шума и вибрации: сборник докладов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Санкт-Петербург, 2019. С. 696-709.
 12. Действие авиационного шума на орган слуха специалистов инженерно-технического состава Военно-воздушных сил / И.Б. Ушаков, С.И. Ромасюк, П.М. Шешегов и др. // *Военно-медицинский журнал*. 2006. Т. 327, №7. С. 59-62.
 13. Зинкин В.Н., Шешегов П.М., Сливина Л.П. Обоснование выбора средств индивидуальной защиты от шума для инженерно-авиационных специалистов государственной авиации // *Безопасность труда в промышленности*. 2020. №7. С. 54-59.
 14. Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Риск развития нейросенсорной тугоухости у работников авиаремонтных заводов, подвергающихся воздействию шума // *Безопасность труда в промышленности*. 2018. №1. С. 66-72.
 15. Авиационный шум и проблемы безопасности полетов / В.Н.Зинкин, С.К. Солдатов, С.П. Драган и др. // *Проблемы безопасности полетов*. 2013. №5. С. 3-12.

Сливина Людмила Петровна, e-mail: slivins@yandex.ru.

© 2022 г. **Е.И. Буданова**¹, канд. мед. наук, **Л.К. Тушнова**², канд. техн. наук, **Н.В. Еркин**³
¹ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», г. Обнинск,
²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины», г. Санкт-Петербург, ³ГБОУ «Школа № 2117», г. Москва

ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ СОЗНАТЕЛЬНОГО ОТНОШЕНИЯ К ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

Рассматривается системный анализ сознательного отношения к здоровому образу жизни у детей военнослужащих, разработанная программа «Развитие сознательного отношения к здоровому образу жизни» детей старшего дошкольного возраста, направленная на формирование системы поведения дошкольника, профилактику заболеваний, ценностного отношения к здоровью, гармоничного развития, а также положительной познавательной мотивации с учетом индивидуальных и возрастных особенностей детей.

Ключевые слова: дети военнослужащих, здоровье, здоровый образ жизни, хронические заболевания, воспитательная система, дошкольная образовательная организация, физическая активность, профилактика заболеваний, ценностное отношение к здоровью, соблюдение распорядка дня.

E.I. Budanova, L.K. Tushnova, N.V. Erkin

Central Russian Humanitarian and Technological Institute", Obninsk; State Research Testing Institute of Military Medicine", St. Petersburg; School No 2117", Moscow

PROGRAM FOR THE DEVELOPMENT OF A CONSCIOUS ATTITUDE TO A HEALTHY LIFESTYLE

The article considers a systematic analysis of the conscious attitude to a healthy lifestyle among military children, the developed program "Development of a conscious attitude to a healthy lifestyle" of older preschool children, aimed at forming a system of behavior of preschool children, disease prevention, value attitude to health, harmonious development, as well as positive cognitive motivation, taking into account the individual and age characteristics of children.

Key words: children of military personnel, health, healthy lifestyle, chronic diseases, educational system, preschool educational organizations, physical activity, disease prevention, value attitude to health, compliance with the daily routine.

Введение. Согласно данным исследований, проведенных сотрудниками НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков и ФГБНУ «ИВФ РАО», в дошкольном возрасте примерно 6% детей можно назвать абсолютно здоровыми, то есть относящимся к первой группе здоровья, около 27% обладают некоторыми хроническими заболеваниями, относящиеся к третьей группе здоровья, остальные дети составляют вторую группу здоровья, то есть имеют показатели ослабленного здоровья. Здоровье на 20% зависит от наследственности, на 20% – от условий проживания, либо внешней среды, 10% отводится деятельности системы здравоохранения, 50% зависит от самого человека, то есть образа жизни. На последний критерий воспитательная система дошкольной образовательной организации может оказать влияние [2, 4].

В рамках ФГОС ДО приоритетной задачей является охрана и укрепление психического и физического самочувствия дошкольников с достижением высокого уровня эмоционального благополучия, поэтому была создана отдельная образовательная область «Физическое здоровье», включающая в себя приобретение опыта в становлении ценностей здорового образа жизни (ЗОЖ) по таким направлениям, как: питание, двигательный режим, формирование полезных привычек и закаливание [5, 6].

Дошкольный возраст является одним из наиболее ответственных периодов в жизни каждого человека. Именно в эти годы формируется личность человека, закладываются основы здоровья, гармоничного, умственного, нравственного и физического развития ребенка. Проблема раннего формирования культуры здоровья актуальна, своевременна и достаточно сложна. Каждого из нас волнует множество вопросов, среди которых на первое место выходят следующие: «Как укрепить и сохранить здоровье наших детей?», «Каким образом способствовать формированию физической культуры ребенка?», «Как привить навыки здорового образа жизни?», «Когда это надо начинать?» [7, 9].

Основная часть. С целью изучения представлений о ЗОЖ у детей старшего дошкольного возраста детей военнослужащих нами была проведено экспериментальное исследование и разработана программа «Развитие сознательного отношения к ЗОЖ». В исследовании приняло участие 30 детей в возрасте 5-6 лет, из них 18 девочек и 12 мальчиков.

Психодиагностический инструментарий, который мы использовали при проведении экспериментального исследования сознательного отношения к ЗОЖ у детей военнослужащих, включал: анализ медицинской документации дошкольного образовательного учреждения по критериям состояния здоровья, методики «Мои знания о здоровье» (автор С.Е. Шукшина) [3], «Как я о себе забочусь» (автор И.А. Бисярина) [1], «Ценности здоровья детей» (автор Н.А.Цыренжапова) [10], устное сочинение на тему «Я так живу» и «Я хочу быть здоровым» (автор Р.Б. Стеркина) [8].

Результаты экспериментального исследования показали, что среди детей преобладает средний уровень сформированности навыков и умений ведения ЗОЖ - у 47% детей. Высокий уровень определен только у 20% детей, низкий уровень выявлен у 33% детей военнослужащих.

Можно сделать вывод, что у детей военнослужащих преобладают фрагментарные знания о ЗОЖ, применение имеющихся знаний часто эмоционально - ситуативное. Основа выбора поведения – личностные предпочтения в ЗОЖ. Оценка окружающих осуществляется – в соответствии с отношением к человеку, по принципу «хороший человек не может – делать плохо».

Программа «Развитие сознательного отношения к ЗОЖ» состоит из взаимосвязанных частей: занятия физической культурой, подвижные игры и занятия дома, самостоятельная двигательная активность.

Программа включает в себя три блока: физическое воспитание и формирование мотивации к двигательной активности; непосредственно работа по развитию сознательного и ценностного отношения к здоровому образу жизни; работа с родителями и педагогами.

Варианты применяемых физкультурно-оздоровительных мероприятий, которые мы использовали в ходе реализации программы:

1. Утренняя гимнастика: традиционные формы, игровые, сюжетные формы организации занятий, ритмика, оздоровительный бег или ходьба в сочетании с общеразвивающими упражнениями (ОРУ), подвижные игры.

2. Физкультурные занятия: традиционные формы, игровые формы, круговые тренировки, инегрированные занятия, тренирующие занятия.

3. Физкультурные минутки: сеансы здоровья, игровые формы, пальчиковая гимнастика, зрительная гимнастика по методике В.Ф. Базарного.

4. Прогулки: оздоровительные, традиционные, экскурсии.

5. Гимнастика после сна: корригирующая гимнастика, разминка в кровати: самомассаж, потягивания, игровые комплексы, игры малой подвижности или хороводные игры.

В результате реализованной программы у детей изменилось отношение к здоровью и ЗОЖ. Выраженная самостоятельность в поведении и стремление к ЗОЖ, понимание важности сохранения здоровья и идеализация поведения в будущем наблюдается уже у 80% детей. Средний уровень, или подверженность эмоциональным влияниям по вопросам охраны здоровья, выражена у 20%.

Суждения о принципах и сути здоровья уже более точны и приведены в систему. Дети стали лучше заботиться о своем здоровье, им реже, или практически не требуется, напоминание родителей или педагогов, дети стали соблюдать режим дня, а также стали больше времени проводить на прогулках и в активных играх. У дошкольников наблюдается наличие достаточного уровня знаний о ЗОЖ, осознанное их применение. Наличие уверенного, положительного отношения к ведению ЗОЖ окружающими, но выполнение собственных правил и норм пока еще нестабильно. Использование знаний своими силами часто откладывается на будущее. Но оценка окружающих более адекватна.

Заключение. По результатам проведенного экспериментального исследования, мы можем сделать заключение, что Программа «Развитие сознательного отношения к ЗОЖ» способствует гармоничному развитию детей военнослужащих, формирует у них представления о ЗОЖ, физической активности, здоровье, потребности в двигательной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М.: Наука, 1982. 155 с.
2. Давыдова М.В. Педагогическое сопровождение формирования основ здорового образа жизни ребенка дошкольного возраста: методическое пособие. ФГБОУ ВО "Челябинский государственный педагогический университет". Челябинск: ИСКРА-Профи, 2017. 101 с.
3. Деркунская В.А. Диагностика культуры здоровья дошкольников // Педагогическая диагностика как инструмент познания и понимания ребенка дошкольного возраста. 2017. С. 31-58.
4. Кудрявцев В.Т., Егоров Б.Б. Развивающая педагогика оздоровления (дошкольный возраст): Программно-методическое пособие. М.: Ленинка-пресс, 2017. 296 с.
5. Новикова, И.М. Формирование представлений о здоровом образе жизни у дошкольников : пособие для педагогов дошкольных учреждений: для работы с детьми 5-7 лет / И.М. Новикова. М.: Мозаика-Синтез, 2019. 94 с.
6. Пелихова А.В., Зайцева К.П. Интеграция образовательных областей "Физическое развитие" и "Речевое развитие" с введением Федерального государственного образовательного стандарта дошкольного образования // Письма в Эмиссия. Оффлайн. 2019. №5. С. 2728-2728.
7. Скрипкина Г.И., Гарифуллина А.Ж., Тельнова К. Особенности гигиенического обучения и воспитания детей дошкольного возраста // Стоматология. 2019. Т. 94. №.5. С. 67-70.
8. Стеркина Р.Б. Безопасность: уч. пособие по основам безопасности жизнедеятельности детей старшего дошкольного возраста. СПб.: «ДЕТСТВО-ПРЕСС», 2019. 144 с.
9. Татарникова Л.Г. Педагогика здоровья: здоровьесберегающие образовательные технологии: научно-методическое пособие к полипредметной программе "Педагогическая валеология" - креативная система оздоровления информационной образовательной среды". Санкт-Петербург : СПб АППО, 2018. 183 с.
10. Цыренжапова Н.А. Гигиеническая оценка условий пребывания и воспитания детей в дошкольных образовательных учреждениях: дисс ... канд. мед. наук: 14.02.01. Иркутск, 2018. 120 с.

E-mail: erkina_elena@mail.ru

© 2022 г. Р.С. Хлопотов

Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, Санкт-Петербург

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЦИФРОВОЙ НУТРИЦИОЛОГИИ³

Представлены выводы из анализа развития новой формирующейся области современного здравоохранения – цифровой нутрициологии, обозначены основные направления развития цифровой нутрициологии.

Ключевые слова: цифровая медицина, цифровая нутрициология, медицинская информатика, информационные технологии в медицине.

R.S. Khlopotov

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

CURRENT STATE AND TRENDS OF DIGITAL NUTRITION

The conclusions from the analysis of the development of a new emerging field of modern health care - digital nutrition are presented, the main directions for the development of digital nutrition are indicated.

Key words: digital medicine, digital nutrition, medical informatics, information technologies in medicine.

Согласно медицинским данным, существует достаточно тесная взаимосвязь питания с наиболее распространенными неинфекционными болезнями (сердечно-сосудистых, сахарного диабета, многих форм рака, подагры, ожирения и многих других). Риски множества болезней, в том числе и пищевого происхождения, для общественного благосостояния, здравоохранения и экономики часто недооцениваются вследствие искажения показателей медицинской отчетности, трудностей в установлении причинно-следственных связей между потребляемыми пищевыми продуктами и последующими заболеваниями или смертью [1]. Все больше исследований направлено на анализ различных аспектов питания и их влияния на здоровье человека. Тем не менее, важность проблемы отрицать невозможно. В связи с этим все большую востребованность приобретает наука о питании – нутрициология.

В процессе исследования мы пришли к выводу, что в современной научной литературе к определению понятия «нутрициология» сложилось два подхода: как междисциплинарная наука и как раздел медицины [1-4].

По результатам анализа предметной области мы считаем, что более приемлемым является первый подход, поскольку нутрициология изучает здоровое питание человека, совместимость продуктов и адекватность рациона, влияние пищи на организм человека и возможности коррекции самочувствия только пищевыми продуктами.

В свою очередь, второй подход отождествляет нутрициологию и диетологию. Такое приравнивание (сравнение) мы считаем не вполне корректным. Согласно проведенному анализу мы можем утверждать, что понятия «нутрициология» и «диетология» имеют как общие смысловые черты (значения), так и существенные отличия: они неразрывно связаны с питанием человека, пищевой промышленностью и питательными веществами, которые поступают в человеческий организм с пищей и оказывают строительный, пластический, энергетический, гормональный функционал. При этом «сфера интересов» нутрициологии более обширна, поскольку занимается питанием и тем, как усваиваются человеком питательные вещества из продуктов и блюд. В то время, как диетология изначально подразумевала под собой питание больного человека и являлась отраслью нутрициологии.

³ Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ РФ (грант НШ-122.2022.1.6).

Описанную нами точку зрения подтверждает и эволюционный анализ формирования и развития науки «нутрициология» [1, 3-4]. Согласно проведенному анализу, на сегодня цифровизация и компьютеризация медицинской сферы и крайне важны и должны развиваться. Цифровая медицина в целом и нутрициология в частности активно развиваются в основном благодаря огромному потенциалу использования накопленных массивов данных – к 2023 г. доля медицинских цифровых услуг в российской экономике составит 90 млрд. руб., а в мировой – 296 млрд. руб. [1-4].

Основными факторами, от которых зависит жизнь человека, являются скорость и эффективность оказания медицинской помощи. В связи с этим в последнее время наблюдается стремительное освоение технологий «третьей платформы», таких как Интернет вещей, искусственный интеллект и машинное обучение, дополненная реальность, робототехника и 3d-принтинг [5-8].

Рассматривая основные тренды развития цифровой нутрициологии в мире и в России на ближайший период следует отметить, что на сегодняшний день нутрициология находится на этапе цифровизации, что в полной мере соответствует тенденциям развития медицины в целом.

В настоящее время в России отсутствует комплексная вычислительная программа, охватывающая не только персонифицированные, но и укрупненные региональные аспекты нутрициологии, а также методика синтеза соответствующих алгоритмов с использованием как детерминированных моделей типа энергетического баланса, так и статистических моделей, использующих результаты обработки большого объема данных [1-4].

Тенденции развития цифровой медицины позволяют с полной уверенностью говорить, что они соответствуют основным трендам развития цифровой нутрициологии.

Таким образом, основной характеристикой тенденций в развитии как цифровой медицины, так и цифровой нутрициологии является что ключевым участником системы здравоохранения – пациент. Именно сохранение и укрепление здоровья граждан является той целью, которая является ключевой для медицины и нутрициологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тутельян В.А. Эволюция и революции на пути формирования современной нутрициологии. Интегративная и цифровая нутрициология как ближайшее будущее // Вопросы питания. 2018. Т. 87, №5. С. 21-22.
2. Хлопотов Р.С. Анализ трендов развития автоматизированных систем решения задач гигиены питания // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. 2022. №3.
3. Adams T., Connor M., Whittaker R. Protecting our digital medicine infrastructure // NPJ Digital Medicine. 2019. Vol. 2, №10. P. 97. doi: 10.1038/s41746-019-0177-y.
4. Тутельян В.А., Мусина О.Н., Балыхин М.Г., Щетинин М.П., Никитюк Д.Б. Цифровая нутрициология: применение информационных технологий при разработке и совершенствовании пищевых продуктов. М: Азбука, 2020. 378 с.
5. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация программ персонифицированной адаптационной медицины // Вестник РАМН. 2014. Т. 69, №5-6. С. 124-128.
6. Богомолов А.В. Информационные технологии цифровой адаптационной медицины // Информатика и автоматизация. 2021. Т. 20, №5. С. 1154-1182.
7. Хлопотов Р.С. Анализ трендов медицинской информатики // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. 2022. №3 (353). С. 135-147.
8. Столяр В.П., Крайнюков П.Е. Цифровая трансформация здравоохранения и повседневная деятельность врача-клинициста // Клиническая медицина. 2021. Т. 99, №5-6. С. 361-368.

E-mail: vas4381@mail.ru

© 2022 V.M. Katola, Ph.D.

Institute of Geology and Nature Management of FEB RAS

I-FORMS CIRCULATING IN THE BLOOD PLASMA PATIENTS WITH ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Using scanning electron microscopy in the blood plasma of patients with various forms of active pulmonary tuberculosis, elementary bodies of L-forms of bacteria and their conglomerates were found. The number of morphotypes is associated with the form and phase of the tuberculous process; therefore, they are considered as L-transformed variants of mycobacteria.

Key words: tuberculosis, L-transformants in blood plasma, scanning electron microscopy.

В.М. Катола, канд. мед. наук

Институт геологии и природопользования ДВО РАН

И-ФОРМЫ ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С помощью сканирующей электронной микроскопии в плазме крови больных различными формами активного туберкулеза легких были обнаружены элементарные органы L-форм бактерий и их конгломератов. Количество морфотипов связано с формой и фазой туберкулезного процесса, поэтому они рассматриваются как L-трансформированные варианты микобактерий.

Ключевые слова: туберкулез, L-трансформанты в плазме крови, сканирующая электронная микроскопия.

Introduction. Currently, there is an increase in chronic infectious, hospital and oncological diseases caused by atypical cells, which are formed under the influence of physical ones, chemical and biological environmental factors, including antibiotics and the body's immune mechanisms. These cells are in a state of non-inherited ultrastructural, morphological, metabolic and reproductive dormancy or variability. Note that the interaction of the genotype with new environmental parameters creates different phenotypes, in other words, a set of external and internal features of the cell. Such non-hereditary variability of individual cells and populations is interpreted as phenotypic plasticity, which does not depend on genetic factors. It manifests itself at different levels of cellular organization. It is assumed that phenotypic plasticity can accelerate or slow down adaptive evolution, convergence, and speciation [7]. According to many authors [1, 2], it is a universal mechanism of adaptation in stressful situations, a strategy for survival and preservation of the bacterial population.

One of the forms of atypical cells is considered to be CWD-forms of bacteria (cell wall-deficient/defective bacteria with a lack/defective peptidoglycan layer in the cell wall), which guarantees them not only survival, but reproduction in the host organism [8], including in blood cells [9-13]. Previously, we have shown [4, 5] that elementary bodies (EB) of L-form bacteria circulate in the blood plasma of even healthy residents of the city of Blagoveshchensk. EB are regularly detected in patients with active pulmonary tuberculosis, the incidence of which is a concern in the Amur Region [6]. L-forms are closely adjacent to other resistant forms of bacteria, such as persister cells. These cell forms are also formed in response to unfavorable environmental conditions and represent phenotypic morphophysiological variants of bacterial adaptation strategies [1].

Purpose of the study. Considering all the above, we present the electron microscopic results of the study of blood plasma of patients hospitalized for active pulmonary tuberculosis in the Amur Regional TB Dispensary.

Methodology. The blood plasma of 26 patients of both sexes aged from 27 to 70 years was studied. In 2 of them, focal tuberculosis was detected in the infiltration phase, in 11 – infiltrative form in the decay and seeding phase, in 2 – disseminated tuberculosis in the decay phase, in 8 – fibrous-cavernous form in

the infiltration phase. 3 – tuberculoma. *Mycobacterium tuberculosis* was found in the sputum of 13 patients. During treatment, plasma was examined in 17 people. Plasma was collected in the clinical laboratory from samples sent for biochemical studies. In the amount of 0.1 ml it was applied to the surface of the adhesive tape. The preparations were dried, sputtered with carbon in a VUP-4 vacuum setup, and examined under scanning electron microscopes LEO 1420 (Germany) or JEOL jsm 35 C (Japan).

Research results and discussion. From illustrations 1–6, it can be seen that in the blood plasma of persons with active pulmonary tuberculosis, multiple electron-dense bodies of spherical and oval shape are visualized, with clear even contours, 0.15–0.32 μm in diameter.

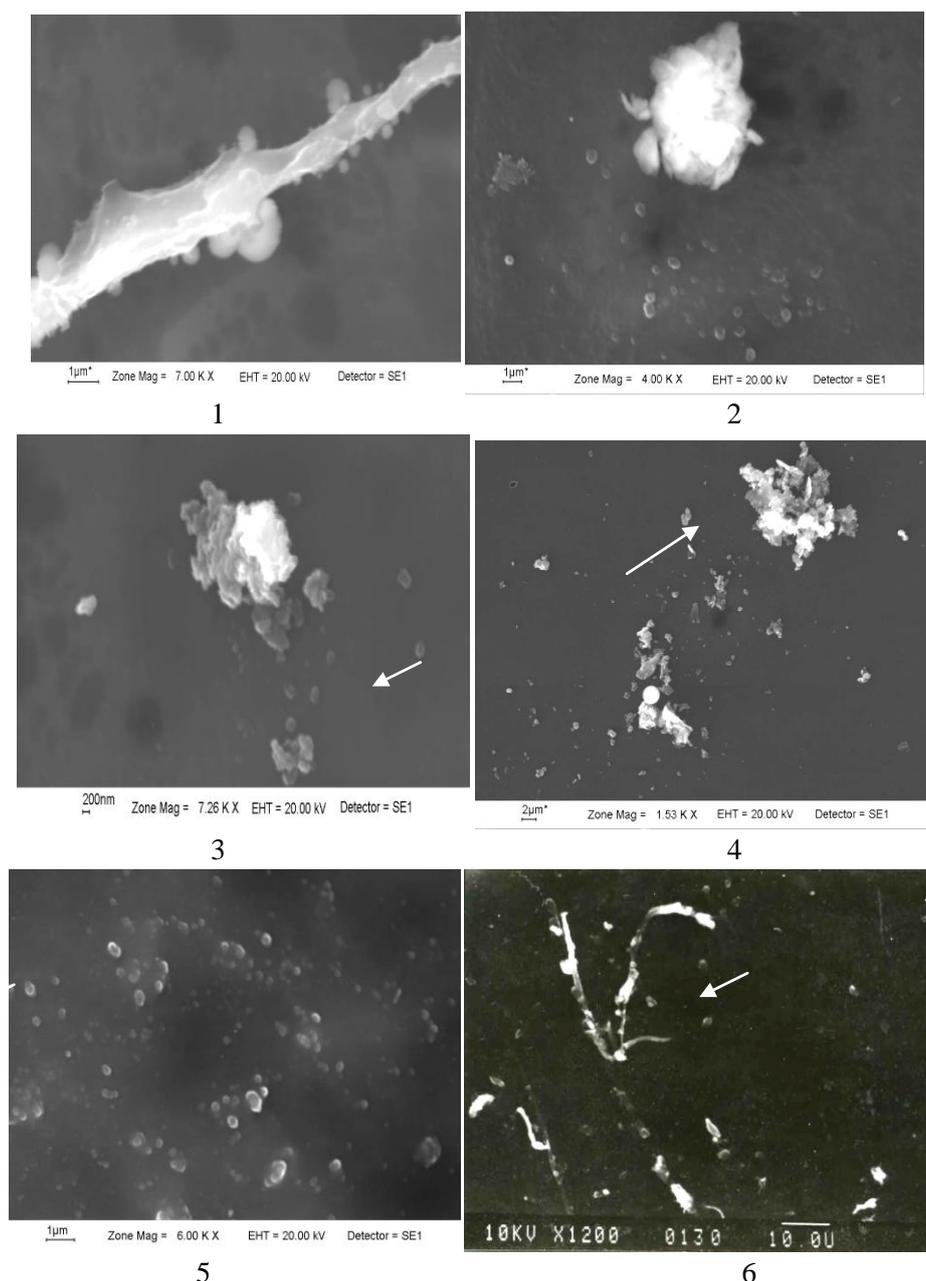


Fig. 1-6. Scanning electron microscopy of the blood plasma of patients with active pulmonary tuberculosis: 1 - elementary bodies (EB) in focal form (x 7000); 2 - EB with infiltrative form (x 4000); 3 - EB with tuberculoma (x 7260); 4 - EB in disseminated form (x 1530); 5 - EB during exacerbation of the fibrous-cavernous form (x 6000); 6 - EB and filamentous structures with an unfavorable outcome of the fibrous-cavernous form (x 1200). Arrows mark EBs in the state of division.

By electron density, shape and size, they correspond to the elementary bodies (EB) of L-forms or CWD-bacteria and their conglomerates. According to [3], EB formed during L-transformation of bacteria have a genome, a three-layer membrane, and ribosomes and are in a precarious balance with the immunobiological resistance of the organism. The main thing is that they are not cultivated on traditional nutrient media and are not visible under a light microscope. EB the stage of division (possibly, reproduction) in half, unevenly in half, in several planes or budding with the formation of daughter individuals of a smaller diameter. Atypical division (reproduction) of EB emphasizes their bacterial origin, viability, functioning and invulnerability to the physiological, humoral and cellular defense mechanisms of the body. Combining with each other or not separating during division, the bodies form conglomerates of various sizes and shapes, which can also produce daughter bodies on their surface. In smaller quantities, EB occurs in focal tuberculosis and small tuberculomas, in more quantities - when the process spreads to the lobe, the entire lung, both lungs, especially in the presence of pulmonary destruction. In addition, in the malignant course of fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis against the background of intensive chemotherapy, multiple straight or slightly twisted filaments, unequal in length and width, also producing bodies appear in the plasma (Fig. 6). According to our observations, the appearance of threads is a sign of an unfavorable outcome of the disease in the next 1-3 weeks. Thus, active forms of secondary pulmonary tuberculosis are constantly, than it seemed, accompanied by bacteremia caused by transformed variants *M. tuberculosis*. Many aspects of such bacteremia need to be studied, but even at this level they are of great practical importance. By reducing or increasing the amount of EB compared with the initial amount, one can judge the effective treatment. Improving the X-ray picture in the lungs and the absence of growth of mycobacteria during a cultural study of the material against the background of the persistence of a large amount of EB in the blood plasma indicates the patient's abacillation. On the contrary, it indicates the preservation of the activity of the tuberculous process, its imminent exacerbation, the danger of the patient to others, etc.

So, with scanning electron microscopy of blood plasma in patients with active pulmonary tuberculosis, elementary bodies are constantly detected. With the progression of the tuberculosis process, along with EB filamentous structures appear. The quantitative and qualitative characteristics of the morphotypes found in blood plasma are associated with the form, phase, prevalence of the tuberculosis process and the degree of intoxication, which in general expands the understanding of the pathogenesis of tuberculosis. Scanning electron microscopy of blood plasma makes it possible to control the effectiveness of tuberculosis chemotherapy, the reliability of the termination of bacterial excretion, predict relapses, etc. Unfortunately, electron microscopy studies are available only to large scientific and medical institutions.

REFERENCES

1. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Матосова Е.В., Ляпун И.Н. Фенотипическая пластичность бактерий как стратегия резистентности и объект современных антимикробных технологий (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2019. Т. 11, №2. С.1-19.
2. Баулина О.И. Ультраструктурная пластичность цианобактерий: автореф... дис. д-ра биол. наук. М., 2005. 47 с.
3. О роли латентных, трудно культивируемых и некультивируемых персистентных бактерий в патологии человека // И.В.Елисеева, Е.М.Бабич, Ю.Л.Волянский и др. // *Аннали Мечнівського Інституту*. 2006. №1. С. 12-46
4. Катола В.М. Особенности бессимптомной бактериемии у практически здоровых людей // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2012. . 46, №2. С. 67-69.
5. Катола В.М. Об инфицированности крови в норме и патологии // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2013. Вып. 47. С. 111- 116.
6. Катола В.М. Морфотипы микобактерий, циркулирующих в плазме крови больных активным туберкулезом легких // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2013. Вып. 49. С. 46-50.
7. Марков А.В., Ивницкий С.Б. Эволюционная роль фенотипической пластичности // *Вестник Московского Университа. Серия биологическая* 16. 2018. №4. С. 3-11.

8. Материалы для государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» по Амурской области". Благовещенск, 2021.
9. Cantwell A. M.D. All Human Blood Is Infected With Bacteria // Medical Journal. 2007. №8. P. 2-7.
10. Domingue G.J., Woody H.B. Bacterial persistence and expression of disease // Clin. Microbiol. Rev. 1997. Vol. 10, №2. P. 320-344.
11. Markova N., Slavchev G., Michailova L., Jourdanova M. Survival of Escherichia coli under lethal heat stress by L-form conversion // J. Biol. Sci. 2010. Vol. 4. P. 303-315.
11. Markova N., Slavchev G., Djerov L., Nikolov A., Dimova T. Mycobacterial L-forms are found in cord blood: a potential vertical transmission of BCG from vaccinated mothers // Hum Vaccin Immunother. 2016. Vol. 12, №10. P. 2565-2571.
12. Slavchev G., Michailova L., Markova N. L-form transformation phenomenon in Mycobacterium-tuberculosis associated with drug tolerance to ethambutol. // J Mycobacteriol. 2016. Vol. 5, №4. P. 454-59.

E-mail: katola-amur@list.ru

© 2022 V.M. Katola, Ph.D.

Institute of Geology and Nature Management of FEB RAS

L-TRANSFORMATION OF M. TUBERCULOSIS H37RV IN A MULTIPLE COMPONENT MINERAL ENVIRONMENT

M. tuberculosis H37Rv grows in Soton's liquid nutrient medium with samples taken from long-term gold mining waste in the third week as a dry wrinkled film consisting of spheroplasts, spherical cells, filamentous structures and a small number of original cells. The identified variations of L-forms of mycobacterium tuberculosis indicate that even in a completely mineral environment *M.tuberculosis* H37Rv creates a population of phenotypes that, under certain conditions, can be a natural reservoir that supports the epidemiological situation.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, their characteristics, L-forms, electron microscopy.

В.М. Катола, канд. мед. наук

Институт геологии и природопользования ДВО РАН

L-ТРАНСФОРМАЦИЯ M. TUBERCULOSIS H37RV В МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ СРЕДЕ

M. tuberculosis H37Rv выращивали в жидкой питательной среде Сотона с образцами, взятыми из долговременных отходов золотодобычи на третьей неделе в виде сухой морщинистой пленки, состоящей из сферопластов, сферических клеток, нитевидных структур и небольшого количества оригинальных клеток. Выявленные вариации L-форм микобактерий туберкулеза свидетельствуют о том, что даже в полностью минеральной среде *M. tuberculosis* H37Rv создает популяцию фенотипов, которые при определенных условиях могут быть естественным резервуаром, поддерживающим эпидемиологическую ситуацию.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, их характеристики, L-формы, электронная микроскопия.

Introduction. According to the World Health Organization (WHO) for 2019, 10 million people in the world, including 5.6 million men, 3.2 million women and 1.2 million children, fell ill with tuberculo-

sis. Since this infectious disease is one of the global health and socio-economic problems, WHO has adopted a massive project to eliminate it by 2035. Thanks to comprehensive measures, by the beginning of 2021, the incidence of tuberculosis in Russia has significantly decreased to 32.6 people per 100 thousand of the population, and the mortality rate has reached a historical minimum and amounted to 4.7 out of every 100 thousand [2] Tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis* complex, consisting of related species – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microtin* and *M. pinnipedii* [6]. It is assumed that this complex arose in the Neolithic from a single precursor as a result of deletions of large fragments of the genome. True, *M. tuberculosis* can adapt to the action of host immune response factors and to the selective pressure of antibiotics through point mutations [1].

In the process of evolutionary development, the *Mycobacterium tuberculosis* complex has developed key mechanisms of protection against environmental factors: it has acquired the thickest and most complex cell wall compared to all prokaryotes. From the outside, it is surrounded by mycolic acids, part of which (cord factor) determines the virulence and adhesion of cells to each other. From above, the entire cell is covered with a polysaccharide capsule. In addition, the *Mycobacterium tuberculosis* complex acquired the ability to neutralize cellular toxins, transform into L-forms (CWD - cell wall deficient bacteria), stay in the body in a persistent state, and avoid immune surveillance [1, 3, 7, 8].

M. tuberculosis can adapt to the effects of the host's immune response factors and to the selective pressure of antibiotics through point mutations [1]. In all these properties lies the answer to why tuberculosis is still invincible. The growth of *Mycobacterium* cells in body tissues and on nutrient media occurs by simple division or, more rarely, by budding. Being widespread in the natural environment, resistant to acids, alcohols and alkalis, *Mycobacterium tuberculosis* remains viable for many months under adverse conditions. However, constant environmental pollution, long-term antibiotic therapy and mycobacteriophages can disrupt the growth and reproduction of mycobacteria. As a result of profound morphological and functional changes, these bacteria begin to form L-forms: the formation of spheroplasts and protoplasts of various sizes and configurations. Stable and unstable L-forms are isolated in the body [8]. Smaller structures also appear. among which there are so-called elementary bodies with clear, even contours, 0.15–0.32 μm in diameter, and their division in half, unevenly in half, in several planes or by budding is not excluded [5].

In the course of antibiotic therapy in patients with tuberculosis, the number of bacterial forms of the pathogen decreases and the number of L-variants increases. They are found in individuals with insidious onset and slow progression of TB and even in the sputum of "non-bacillary" patients with destructive TB. The possibility of persistence of L-forms in practically healthy infected individuals, including those with residual tuberculous changes, has also been proven. When children are vaccinated with BCG, an early L-transformation of BCG mycobacteria also occurs, which persist for a long time in the child's body. L-forms pass through the histohematogenous barrier and quickly spread in the body, causing a hematogenous generalization of the process. They have a genome, a three-layer membrane, ribosomes, reduced metabolism, and weak virulence. They do not grow on traditional nutrient media, their colonies are clearly visible on special nutrient media. Anti-tuberculosis immunity is maintained in the body, but with a decrease in immunobiological resistance, they reverse to the original bacterial form [8, 9].

Purpose of the study. With this work, we decided to inform about some properties of microscopic fungi that live in man-made waste, which accumulated after the processing of gravitational gold-bearing concentrates at the Sofia gold-bearing cluster (Khabarovsk Territory).

Methodology. In a sterile synthetic nutrient medium Soton (pH 7.2 ± 0.2 .) added mineral material in the ratio of solid and liquid phases 1:5-7. The material was a perennial waste from the concentrate processing plant of the Sofia gold ore cluster (Khabarovsk Territory). These wastes are rich in magnetite, amphibole, hematitl and other minerals, high concentrations (g/t) of gold (18 ± 3.51), mercury (160.0 ± 36.7), cobalt (56 ± 6.00), chromium (3000.0 ± 1204.1), nickel (240 ± 74.83), copper (326 ± 49.08), lead (340 ± 92.73), zinc (108 ± 18.00), other heavy metals. They have nitrogen (0.037%), carbon (2.17%), P_2O_5 (0.24%), humus (3.74%), pH at 4.5. Soton's nutrient medium with the mineral substance was steri-

lized three times in an autoclave, after which 1 mg of the *M. tuberculosis* H37Rv collection strain was added to it and incubated at room temperature, light, and humidity. When a thin film appeared on the surface of the medium (a sign of the growth of the mycobacter population), an object table with a sticky tape was applied to it and prints were obtained. They were dried, sprayed with carbon in a vacuum setup, and analyzed on scanning electron microscopes (SEM) LEO 1420 (Germany) and JEOL jsm 35 C (Japan).

Research results and discussion. As can be seen from Figures 1-4, in a closed system containing a mineral substrate, the population of the *M. tuberculosis* H37Rv strain grows and multiplies, being exposed to the total effect of heavy metals, metabolites, elements of destroyed cells, and new compounds formed. As a result of growth and reproduction in an unusual environment, *M. tuberculosis* H37Rv forms different morphological phenotypes. These are protoplasts completely devoid of a cell wall, spheroplasts with a partially destroyed cell wall, spherical cells and filamentous structures. At the same time, *M. tuberculosis* H37Rv retains a small amount of typical cells.

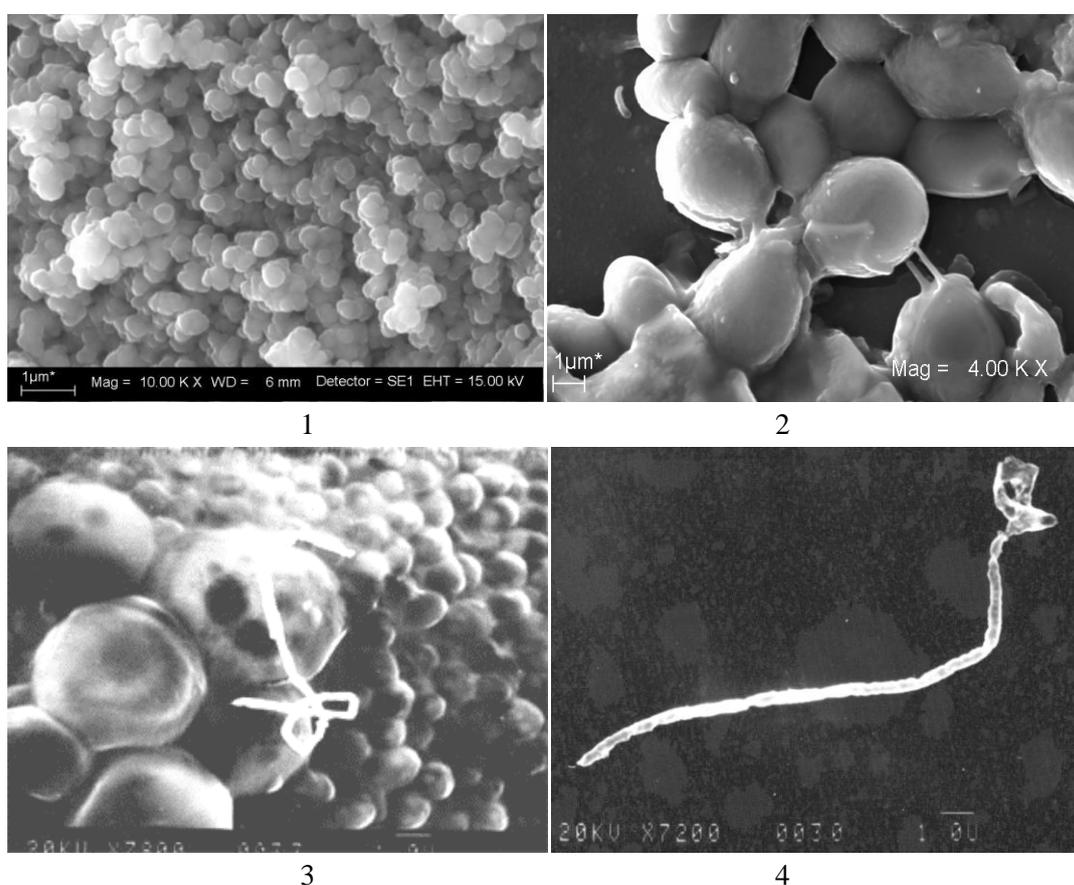


Fig. 1 - spherical cells of L-forms of *M. tuberculosis* H37Rv (SEM, x 10000):

Fig. 2 - spheroplasts with bridges, a single cell *Myc. tuberculosis* H37Rv (SEM, x 4000)

Fig. 3 - spheroplasts, spherical cells and *Myc. tuberculosis* H37Rv with a curl at the lower pole (SEM, x 7000);

Fig. 4 - segmented thread *Myc. tuberculosis* H37Rv with a whorl at the upper pole (SEM, x 7200).

Thus, our experiments show that populations of *M. tuberculosis* H37Rv in a completely mineral environment exhibit phenotypic heterogeneity and decompose into different morphological phenotypes. These morphotypes can pose an epidemiological hazard, for example, during the development of mineral deposits. Which ingredients of the experimental medium are responsible for a particular transformation of *M. tuberculosis* H37Rv is difficult to say. It is only known that salts of mercury, cadmium, chromium and lithium do not cause the formation of L-forms.

REFERENCES

1. Вишневецкий Б.И., Яблонский П.К. Персистенция *Mycobacterium tuberculosis* – основа латентного туберкулеза (обзор литературы) // Фтизиатрия, пульмонология. 2020. №8. С. 14-20.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М. 2021.
3. Добин В.Л. Представления об эволюции туберкулезных микобактерий // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т.88, №6. С. 59-65.
4. О роли латентных, трудно культивируемых и некультивируемых персистентных бактерий в патологии человека / И.В.Елисеева, Е.М.Бабич, Ю.Л.Волянский и др. // Анналы Мечниковского Института. 2006. №1. С. 12-46.
5. Катола В.М. Об инфицированности крови в норме и патологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып. 47. С. 111- 116.
6. Мишин В.Ю, С.П. Завражнов, А.В. Митронин, А.В. Мишина ФТИЗИАТРИЯ. М., 2020.
7. Мокроусов И.В. Некоторые особенности структуры генома и эволюция *Mycobacterium tuberculosis* // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, №3. С. 211-220.
8. Прозоровский С.В., Кац Л.Н., Каган Г.Я. L-формы бактерий (механизм образования, структура, роль в патологии). М.: Медицина, 1981.
9. Markova N., Slavchev G., Michailova L., Jourdanova M. Survival of *Escherichia coli* under lethal heat stress by L-form conversion // Int. J. Biol. Sci. 2010. Vol.6, №4. P. 303-315.

E-mail: katola-amur@list.ru

© 2022 V.M. Katola, Ph.D.

Institute of Geology and Nature Management of FEB RAS

**CONTENT OF MINERAL ELEMENTS IN THE BLOOD OF RESIDENTS
OF BLAGOVESHCHENSK (AMUR REGION)**

In contrast to the literature data, in the whole blood of healthy and sick residents of Blagoveshchensk there is more (mg/dm³) Co, Cs, Li, Mn and Ni, with a constant level of Ca and Cd and a lower content of Cu, Fe, Hg, Na, K, Mg, Rb, Zn. In patients with gastric ulcer, duodenal ulcer, active focal pulmonary tuberculosis, tuberculomas and fibrous-quernous form in the blood, a decrease in Ca and Mg is observed with normal levels of Cu, Fe and Zn and high concentrations of Cd, Cr, Cs, K, Li, Mn, Na, Ni, Pb, Rb. Pays special attention to the accumulation of mercury in the blood of patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: macro- and microelements, whole blood, peptic ulcer, tuberculosis.

В.М. Катола, канд. мед. наук

Институт геологии и природопользования ДВО РАН

**СОДЕРЖАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ ЖИТЕЛЕЙ
БЛАГОВЕЩЕНСКА (АМУРСКАЯ ОБЛАСТЬ)**

В отличие от литературных данных, в крови здоровых и больных жителей Благовещенска больше (мг/дм³) Co, Cs, Li, Mn и Ni, с постоянным уровнем Ca и Cd и более низким содержанием Cu, Fe, Hg, Na, K, Mg, Rb, Zn. У больных язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки, активным очаговым туберкулезом легких, туберкуломами и фиброзно-квернозной формой в крови наблюдается снижение Ca и Mg

при нормальных уровнях Cu, Fe и Zn и высоких концентрациях Cd, Cr, Cs, K, Li, Mn, Na, Ni, Pb, Rb. Особое внимание уделено накоплению ртути в крови больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, цельная кровь, язвенная болезнь, туберкулез.

Introduction. By the end of the 20th century, the significance of mineral elements for a living organism was almost completely studied. Entering the human body from the natural environment with water and food, they participate in all types of metabolism, in the construction of cellular and tissue structures, determine the osmotic pressure of blood, its volume, acid-base balance, membrane permeability, the formation of energy in cells, etc. They are part of enzymes, hormones, vitamins, pigments and protein complexes [10]. The content of mineral elements in the body depends on geographical and climatic conditions, soil characteristics, chemical composition of drinking water, human lifestyle, age, work activity, etc. [2-4, 7-9]. It should be emphasized that macro- and microelements enter the body, are distributed and excreted from it in conjunction with the water balance.

Disorders of mineral metabolism are observed in three cases: when the intake of salts in the body changes, when their excretion changes, or deterioration of distribution between cells and the extracellular environment. In cases of mineral imbalance or deficiency in the human body, the metabolism of proteins, fats, carbohydrates, vitamins, enzyme synthesis is disturbed, immunity is weakened, etc. Ultimately, such disorders contribute to the development of infectious and somatic diseases or complicate their course and outcome. It is currently believed that mineral metabolism is impaired in 80% of the population [7, 8]. The reason for this is living in large cities, exposure to adverse environmental factors, high concentrations of heavy metals, radiation, stress, malnutrition, smoking and alcoholism. Mineral elements are recorded in excess among the population living in areas where there are chemical, metallurgical, radio engineering, glass and mining enterprises and accumulations of vehicles that comprehensively pollute the atmosphere, hydrosphere and soil cover. In this regard, metallurgists, miners, chemists, turners, welders, car drivers, employees of gas stations are at risk.

Modern diagnostic methods make it possible to determine the entire spectrum of mineral substances and to establish the relationship between them in various biological substrates. For this purpose, whole blood, its serum, urine, hair, nails, etc. are examined. But within the framework of one biogeochemical territory, an unequal number of elements is detected in each substrate. For example, if 6-8 elements can be determined in blood serum, then 20-30 elements can be determined in hair, which characterizes the elemental status of a person or animal in more detail.

Purpose of the study. Considering that there are significant differences in the elemental status of the population living in different regions of Russia [3, 8-11], we studied the content of a number of elements in healthy people and patients with gastric and duodenal ulcers, as well as some forms of active pulmonary tuberculosis of city dwellers. Blagoveshchensk. The surface atmosphere, soil and water of the city are polluted by industrial enterprises, thermal power plants, vehicles, the private sector, which uses mercury-containing coal and wood, as well as forest fires, etc. [5, 6].

Methodology. Gross concentrations of copper, nickel, cobalt, chromium, zinc, lead, cadmium and other elements were studied in whole blood using atomic absorption spectroscopy on a "Hitachi" spectrophotometer. The mercury content was determined on an gas-vapor mercury analyzer by the cold vapor atomization method using amalgamation on a gold sorbent.

Research results and discussion. As follows from the table, in contrast to some averaged standard indicators of the elemental composition of the population of Russia [1], in the blood of healthy people living in Blagoveshchensk, there is more ($p < 0.001$) Co by 3.5 or more times, Cs by 15 times, Li - 4.5 times, Mn - 34.3 times, Ni - 4 or more times and noticeably less than Cu, Fe, Hg, K, Na, Mg, Rb, Zn. Completely different content of elements in patients. With gastric and duodenal ulcers and pulmonary tuberculosis (focal form and tuberculomas), a completely different amount and ratio of elements is noted in the blood, namely, a decrease in Ca and Mg ($p < 0.001$), approximately corresponding to normal values

of the content of Cu, Fe and Zn and elevated ($p < 0.001$) concentrations of Cd, Cr, Cs, K, Li, Mn, Na, Ni, Pb, Rb. But if the differences in the concentration of Hg in the blood of healthy individuals and patients with peptic ulcer are insignificant, then in the blood of patients with focal pulmonary tuberculosis, tuberculoma and fibrous-cavernous form, its content is 3-5 times higher. The reason for the deposition of Hg in the blood of patients with active pulmonary tuberculosis is not exactly known. Most likely, this excess is caused by the formed pathomorphological, pathophysiological and other disorders that delay the process of removing the toxicant. This is confirmed by the fact that after 3-4 months from the start of chemotherapy, mercury disappears from the blood.

In conclusion, we note that the total concentration of each macro- and microelement that are involved in metabolic metabolism in healthy and sick residents of the city of Blagoveshchensk. due to many factors. These are climatic and landscape-geochemical conditions, the socio-economic status of the subjects, the biological characteristics of their body, nutrition and the state of the urban ecosystem. However, a very important question remains unexplored: how does this or that element "recognize" the structure in order to join it and form, for example, a specific enzyme, pigment, etc.

Table

Mass fraction (mg/dm^3) of chemical elements in the whole blood of healthy and sick Amur residents

Elements	Healthy faces		A patients		
	residents of Blagoveshchensk	literature source (1)	Focal tuberculosis, pulmonary tuberculoma	Fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis	stomach and duodenal ulcer
Ca	60,48 ± 5,62	60,5	34,46 ± 1,75	4,67 ± 0,91	39,01 ± 1,83
Cd	<0,005	0,0052	0,03 ± 0,006	0,014 ± 0,003	0,029 ± 0,005
Co	0,14 ± 0,01	0,0002-0,04	0,19 ± 0,018	0,29 ± 0,03	0,22 ± 0,006
Cr	0,12 ± 0,02	0,006-0,11	0,50 ± 0,05	0,24 ± 0,03	0,66 ± 0,14
Cs	0,057 ± 0,003	0,0038	1,05 ± 0,04	2,13 ± 0,10	1,20 ± 0,03
Cu	0,63 ± 0,05	1,01	0,81 ± 0,08	0,87 ± 0,04	0,92 ± 0,22
Fe	300,90 ± 15,77	447,0	351,25 ± 21,96	305,4 ± 15,0	331,45 ± 7,58
Hg	0,0054 ± 0,0008	0,0078	0,030 ± 0,002	0,029 ± 0,004	0,008 ± 0,002
K	906,0 ± 111,7	1620,0	2061,1 ± 82,4	1895,0 ± 5,9	2008,9 ± 30,0
Li	0,018 ± 0,002	0,004	0,052 ± 0,004	0,04 ± 0,001	0,099 ± 0,02
Mg	32,41 ± 1,72	37,8	6,04 ± 0,53	3,35 ± 0,38	6,61 ± 0,18
Mn	0,055 ± 0,019	0,0016-0,075	0,10 ± 0,01	<0,005	0,10 ± 0,01
Na	1206,0 ± 52,2	1970,0	2590,2 ± 80,5	3445,6 ± 74,1	2713,9 ± 64,5
Ni	0,21 ± 0,05	0,01-0,05	0,38 ± 0,03	<0,005	0,42 ± 0,08
Pb	0,16 ± 0,04	0,21	0,52 ± 0,08	0,30 ± 0,02	0,34 ± 0,08
Rb	0,57 ± 0,003	2,49	0,92 ± 0,008	0,6 ± 0,015	0,94 ± 0,04
Zn	4,51 ± 0,23	7,0	4,32 ± 0,16	3,38 ± 0,08	3,99 ± 0,15

REFERENCES

1. Алексеенко В.А. Экологическая геохимия. Учебник. Москва: Логос, 2000.
2. Баранова О.В., Нотова С.В., Сальный А.В., Чадова Л.А. Эффективность применения метода индивидуальной коррекции нарушений минерального обмена // Вестник восстановительной медицины. 2008. №4. С. 31-34.
3. Горбачев А.Л. Элементный статус населения в связи с химическим составом питьевой воды // Микроэлементы в медицине. 2006. №2. С. 11-24
4. Калетина Н., Калетин Г. Микроэлементы - биологические регуляторы // Наука в России. 2007. №1. С. 36-42.

5. Катола В.М., Радомская В.И., Радомский С.М. Токсичные металлы в окружающей среде города Благовещенска и благовещенского района Амурской области // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып. 31. С. 7-11.
6. Катола В.М. Токсичные металлы в окружающей среде Благовещенска // Экол. и пром. России. 2010. №3. С. 27- 29.
7. Кожин А.А., Султанова Д.А., Чеботарева Ю.Ю. Бионеорганическая диагностика микроэлементозов и их роль в патологии репродукции (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. №1. С.77-87.
8. Матвеева Н.Н. Распространенность и степень тяжести микроэлементозов в г. Саратов по данным определения микроэлементного состава волос // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4, №11. С. 1260.
9. Похилюк Н.В. Содержание некоторых химических элементов у жителей различных этнодемографических групп Магаданской области // Самарский научный вестник. 2014. №4. С. 101-103.
10. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: «ОНИКС». 2004.
11. Хлусов И.А., Некрасова А.М, Слепченко Г.Б. и др. Баланс микроэлементов и показатели гомеостаза как прогностические критерии рака пищеварительного тракта // Сибирский онкологический журнал. 2007. №4. С. 70-79.

E-mail: katola-amur@list.ru

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Katola V.M. 206, 209, 212
Poliakova M.V. 72
Абулдинов А.С. 92
Акилова И.М. 82
Ананина О.А. 168
Андриевская И.А. 92, 96, 100, 154
Барскова Л.С. 29, 182
Баталова Т.А. 149
Бельская Л.В. 104, 107
Бородин Е.А. 6, 23, 26
Бородин П.Е. 111
Бочарин И.В. 33, 36
Буданова Е.И. 119, 201
Бушманов А.В. 149, 154
Васягин С.Н. 60
Веремчук Л.В. 29, 182
Виткина Т.И. 29, 182
Гасанова С.Н. 149
Голосовский М.С. 60
Гориков И.Н. 96, 149, 154
Гребенюк А.Н. 177
Гурьянов М.С. 33
Дараева Б.Б. 177
Довжикова И.В. 96, 100, 154
Донцов В.И. 190
Дорофиенко Н.Н. 96, 100
Еркин Н.В. 119
Еркин Н.В. 201
Жуйкова Л.Д. 168
Жуковская О.В. 92
Зайцев Д.С. 33, 36
Зинкин В.Н. 186, 197
Зиновьев С.В. 140
Иванов М.В. 193
Игнатьева Е.А. 126
Ишутина Н.А. 92, 96, 100, 154
Кашцев П.О. 89
Ковалев Р.И. 74
Колесник Е.А. 13
Колосов В.П. 154, 159, 172, 177
Колотова Е.В. 135
Крутько В.Н. 68, 190
Курганова О.П. 159, 177
Кутепова О.Л. 92
Лебедев Ю.А. 19, 65
Лязгиян К.С. 92
Манаков Л.Г. 159, 172, 177
Манжикова С.Ц. 162
Мартусевич А.К. 33
Мартусевич А.К., 36
Медведев В.Р. 60
Нагиева Л.А. 113
Нагребецкая Ю.В. 9
Наумов Д.Е. 140
Нахамчен Л.Г. 121, 130, 146, 149, 154
Недид С.Н. 26
Немальцева А.А. 9
Одиреев А.Н. 149, 154
Окунь Д.Б. 74
Орленкович Л.Н. 16
Панов В.Г. 9
Перельман Ю.М., 135, 140, 146, 159, 172, 177
Петренко М.А. 116
Петряева М.В. 85
Пирогов А.Б. 135, 140, 146
Полянская Е.В. 159, 172, 177
Потемкина Н.С. 68
Приходько А.Г. 121, 130, 135, 140, 146
Прозорова А.В. 146
Рыбченко А.А. 19, 65
Самсонов И.В. 78
Сливина Л.П. 186, 197
Таратонов И.А. 78
Тимкин П.Д. 6
Тимофеев Э.А. 6
Тушнова Л.К., 119, 201
Ульянычев Н.В. 40, 46, 135, 140
Ульянычева В.Ф. 40, 46
Харитонов В.В. 193
Хлопотов Р.С. 204
Шабанов Г.А. 19, 65
Шешегов П.М. 186, 197
Шибалов П.В. 177
Штарберг М.А. 26
Юдин А.Б. 60

МАТЕРИАЛЫ
XVI международной научной конференции
«Системный анализ в медицине» (САМ 2022)

13-14 октября 2022 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. 17,04. Тираж 300.
Подписано к печати 12.10.2022.