

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ XV МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ



14-15 октября 2021 года

Благовещенск 2021

ББК 5с51я43
УДК 61:519.715(082)
М 33

Печатается по решению организационного комитета XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2021).

Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2021) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2021. 169 с. ISBN 978-5-905864-24-7.

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 978-5-905864-24-7

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

© Оформление: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2021.

СОДЕРЖАНИЕ

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Число спектров взаимодействия факторов в бинарном отклике	6
Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г., Василько Е.А., Вахитов Э.Э., Агеев Г.В. Алгоритмы вычисления спектра взаимодействия факторов в бинарном отклике	10
Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Приходько А.Г. Пятикомпонентная модель легочного газообмена с учетом регионарной неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений	14
Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Приходько А.Г. Соотношение между альвеолярным давлением, скоростью потока и размерами дыхательных путей человека	19
Орленкович Л.Н. Анализ воздействия биоинсектицида энтомофторина на организм по динамике взаимосвязей показателей трех систем в хроническом эксперименте	27
Крутько В.Н., Донцов В.И. Системный анализ патогенеза старения: роль синдромов старения и перспективы антивозрастной терапии	30
Буданова Е.И., Тушнова Л.К., Еркин Н.В. Алгоритм комплексного исследования качества жизни студентов	33
Яковлев А.А., Абакумов А.И. Матричная демографическая модель и динамика распространенности туберкулеза	36
Яковлев А.А., Абакумов А.И. Цитокины как индикаторы инфекционного заболевания	40

СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПОДДЕРЖКИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Бородин Е.А. Оценка эффекта лигандов TRPM8 с помощью межмолекулярного докинга	44
Тимофеев Э.А., Тимкин П.Д., Бородин Е.А. <i>In silico</i> модификация лигандов к TRPM8 и оценка их аффинности	46
Кауров Б.А. Построение онтологии старения человека на основе ментальной карты "THE BRAIN"	49
Окунь Д.Б., Ковалев Р.И. База знаний лечения миокардита: представление знаний для дифференцированной этиотропной терапии	53
Петряева М.В. Декларативная база знаний воспалительных заболеваний сердца	57
Хабибуллин Г.А., Коронков С.О. Особенности инженерно-психологических исследований взаимодействия в системе «летчик-вертолет» при применении летным составом очков ночного видения	60
Коронков С.О. Технологгия исследования резервов внимания лётчика вертолётта при применении очков ночного видения	62
Клабуков И.Д. Тканеинженерное проектирование органов и тканей человека как системы систем	63

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ

Котова О.О. Прогнозирование неконтролируемого течения бронхиальной астмы с учетом клиничко-функциональных и генетических предикторов	67
---	----

Васильева И.Н., Иванов С.Д. Низкомолекулярная днк плазмы крови у пациентов с бронхолегочной патологией: влияние наследственности и возраста	70
Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Минеева Е.Е. Выделение критериев краткосрочной реакции иммунной системы пациентов с бронхиальной астмой в условиях муссонного климата	74
Перельман Н.Л. Прогнозирование контроля бронхиальной астмы в зависимости от условий проживания и качества жизни	77
Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Подходы к оценке глюкокортикоидной регуляции реактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул у больных бронхиальной астмой при противовоспалительной терапии	80
Приходько А.Г., Нахамчен Л.Г. Способ диагностики варианта холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой	84
Бельская Л.В. Влияние статуса курения и ХОБЛ на метаболические особенности состава слюны при раке легкого	88
Бельская Л.В. Прогностическое значение курения в группах больных раком легкого и ХОБЛ различной степени тяжести	92
Абулдинова О.А. Сравнительный анализ течения постковидного синдрома у лиц разной возрастной категории	96
Бородин П.Е. Неврологические осложнения при COVID-19	98
Васильева И.Н., Вознюк И.А., Иванов С.Д. Динамика изменения уровня низкомолекулярной ДНК в плазме крови больных ишемическим и геморрагическим инсультами	102
Левкова Е.А., Савин С.З. Системный подход к исследованию коморбидности депрессивных расстройств на примере псориаза	106
Танченко О.А., Нарышкина С.В. Персонифицированное прогнозирование эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом	109
Гориков И.Н., Бушманов А.В. Иммуно-гормональные предикторы хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции	113
Гориков И.Н., Бушманов А.В. Роль активации клеточного иммунитета в патогенезе хронической плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции	116
Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Петрова К.К., Приходько Н.Г. Способ прогнозирования угрозы прерывания беременности ранних сроков при обострении цитомегаловирусной инфекции	120
Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Одиреев А.Н., Егоршина Е.В. Изменение белоксинтезирующей и липидсинтезирующей функций печени у новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита и хронической плацентарной недостаточностью	124
Гориков И.Н. Роль циркулирующих иммунных комплексов в изменении кровотока в маточных артериях при обострении цитомегаловирусной инфекции у беременных	127
<i>ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ</i>	
Смирнова Т.М., Крутько В.Н. Системный анализ детерминант эпидемиологической ситуации по COVID-19 в странах мира	131

Полянская Е.В., Безруков Н.С. Классификация регионов Дальнего Востока по базовым показателям развития отрасли здравоохранения с помощью методов машинного обучения	134
Буданова Е.И., Тушнова Л.К., Еркин Н.В. Анализ взаимосвязи эмоционального выгорания медицинских работников и стажа профессиональной деятельности	139
Лейфа А.В., Крицкая А.О. Основные направления социально-педагогического сопровождения здоровьесбережения учащихся сельской школы	142
Потемкина Н.С., Крутько В.Н. Компьютерная оптимизация недельного рациона питания для восстановления мышечной массы и профилактики ее потери	144
Харитонов В.В., Шешегов П.М., Зинкин В.Н. Оценка качества поступающей звуковой информации и передачи речевой информации летным составом	148
Katola V.M. Reaction of the cell wall of fungi to a toxic extreme environment	152
Катола В.М. Воздействие антропогенной деятельности на экологический фон Амурской области	155
Katola V.M. Content of heavy metals in drinking water of Blagoveschensk (Amur region)	161
Kolesnik E.A. Confidence interval of binomial proportion in estimating the discrete distribution of probabilities invasion of fishes with helminthes in water bodies of the Southern Urals	163
Радомский С.М., Радомская В.И. Металлы подгруппы лантана в природных объектах Благовещенского района Амурской области	164

©2021 г. Ю.В. Нагребецкая, канд. физ.-мат. наук, В.Г. Панов, канд. физ.-мат. наук
Уральский федеральный университет, Екатеринбург,
Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

ЧИСЛО СПЕКТРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ В БИНАРНОМ ОТКЛИКЕ

На основе булевой модели бинарной теории достаточных причин введено понятие частичного взаимодействия факторов в данном бинарном отклике и понятие спектра взаимодействия факторов в данном отклике. Исследованы некоторые свойства спектра взаимодействия.

Ключевые слова: булева алгебра, действие группы, граф, инвариант действия группы.

Yu.V. Nagrebetskaya, V.G. Panov

Ural Federal University, Yekaterinburg,

Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

NUMBER OF SPECTRA OF INTERACTION OF FACTORS IN BINARY RESPONSE

On the basis of the Boolean model of the binary theory of sufficient causes, the concept of partial interaction of factors in this binary response and the concept of the spectrum of interaction of factors in this response are introduced. Some properties of the interaction spectrum are investigated.

Key words: Boolean algebra, group action, graph, group action invariant.

Введение. Понятие взаимодействия действующих факторов является одним из важнейших при оценке результата их совместного действия. Важность этого понятия связана, очевидно, с тем, что совместное действие нескольких агентов может быть совсем не таким, каким его можно было бы ожидать на основе знания их изолированного действия. Поэтому, в частности, в описаниях всех лекарственных средств обязательно указывается их взаимодействие с другими лекарственными и нелекарственными агентами (см., например, [1]). Однако формально-математическое описание задачи оценки совместного действия (взаимодействия) представляет значительные сложности, связанные с многообразием и разнородностью видов действующих факторов. Однако для сравнительно простого случая совместного действия двухуровневых факторов и двухуровневого отклика (результатирующей функции) такая модель может быть построена, и она оказывается отнюдь не такой простой, как можно было бы ожидать *a priori* [2-8]. Важно также отметить, что случай двухуровневых переменных является не искусственным упрощением реальной ситуации, а одной из тех моделей общего описания причинности, которые рассматриваются в эпидемиологии [9-12] и философии [13, 14].

В рамках этой модели, основным математическим аппаратом которой является теория булевых алгебр и булевых функций, задача описания взаимодействия бинарных факторов была поставлена как математическая проблема, а также получено её решение в виде процедуры построения определенных алгебраических объектов [2-4]. Отметим, что построенная теория описывает, в частности, типологизацию взаимодействия *всех* действующих бинарных факторов в данном опыте. Гибкость построенной теории позволяет поставить проблему описания совместного действия в более широком контексте. А именно, кроме понятия взаимодействия *всех* факторов в данном отклике в рамках построенного формализма можно определить понятие взаимодействия для *некоторого множества факторов* в этом отклике, которое позволяет понять структуру взаимодействия факторов в отклике более полно.

Необходимые понятия и определения. Булева алгебра функций от булевых переменных $x_1, \dots, x_n$ будет обозначаться $B(x_1, \dots, x_n)$. Постоянные булевы функции, тождественно равные 0 и 1, будут обозначаться **0** и **1** соответственно. В работах [5-7] было введено и исследовано

понятие степени $\mu_{f,k}$ совместного действия k бинарных переменных из $X_1, \dots, X_n$ в бинарной функции отклика $f \in B(X_1, \dots, X_n)$. На основе этого понятия естественно вводится следующее

Определение 1. Спектром совместного действия факторов $X_1, \dots, X_n$ в отклике $f \in B(X_1, \dots, X_n)$ назовем набор $M_f = (\mu_{f,1}, \dots, \mu_{f,n})$.

Так как степень $\mu_{f,k}$ инвариантна относительно действия группы симметрий эксперимента, которая является группой G_n автоморфизмов булева куба B^n [4], то и спектр M_f является таким же инвариантом. При этом в рамках рассматриваемого булева формализма теории достаточных причин орбиты действия группы G_n на $B(X_1, \dots, X_n)$ являются *типами* совместного действия бинарных факторов. Следовательно, спектр M_f корректно определен на типах совместного действия и является полной характеристикой совместного действия факторов в данном отклике.

В [8] приведено следующее свойство элементов спектра данного отклика.

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) $\mu_{f,i} = i$ для любого $i \in \{0, 1, \dots, m_f\}$;
- (2) $\mu_{f,j} \leq \mu_{f,j-1}$ для любого $j \in \{m_f + 1, \dots, n\}$.

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

Основные результаты. Рассмотрим последовательности, удовлетворяющие свойствам (1)–(2) из Теоремы 1.

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

- (1) $m_i = i$ для любого $i \in \{0, 1, \dots, m\}$;
- (2) $m_j \leq m_{j-1}$ для любого $j \in \{m + 1, \dots, n\}$.

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

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

Здесь C_j^i – число сочетаний из j по i . При считаем, что $C_a^b = 0$, если $a < b$.

Пример 1. Для $n = 2$ имеем следующий список спектров откликов:

Классы откликов	M_f	Классы откликов	M_f
$\langle x_1 x_2 \rangle$	(1, 2)	$\langle x_1 \rangle, \langle x_1 \vee x_2 \rangle$	(1, 0)
$\langle x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \rangle$	(1, 1)	1, 0	(0, 0)

Пример 2. Для $n = 3$ имеем следующий список спектров откликов:

Классы откликов	M_f	Классы откликов	M_f
$\langle x_1 x_2 x_3 \rangle$	(1, 2, 3)	$\langle x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \bar{x}_3 \rangle$	(1, 2, 2)
$\langle x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 x_3 \rangle, \langle x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \rangle$		$\langle x_1 x_2 \rangle, \langle x_1 x_2 \vee x_3 \rangle$	
$\langle x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 x_3 \vee \bar{x}_1 x_2 \bar{x}_3 \rangle$	(1, 2, 1)	$\langle x_1 x_2 \vee x_1 x_3 \rangle$	(1, 2, 0)
$\langle x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_3 \rangle$		$\langle x_1 x_2 \vee x_1 x_3 \vee x_2 x_3 \rangle$	
		$\langle x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 x_3 \rangle$	
$\langle x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 x_3 \vee \bar{x}_1 x_2 \bar{x}_3 \vee x_1 \bar{x}_2 \bar{x}_3 \rangle$	(1, 1, 1)	$\langle x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \rangle$	
$\langle x_1 x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee \bar{x}_2 \bar{x}_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_3 \rangle$		$\langle x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee x_3 \rangle$	(1, 1, 0)
		$\langle x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \vee x_1 x_3 \rangle$	
$\langle x_1 \rangle, \langle x_1 \vee x_2 \rangle, \langle x_1 \vee x_2 \vee x_3 \rangle$			
$\langle x_1 x_3 \vee x_2 x_3 \vee \bar{x}_1 x_2 \vee x_1 \bar{x}_2 \vee \vee \bar{x}_2 \bar{x}_3 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_3 \rangle$	(1, 0, 0)	1, 0	(0, 0, 0)

Из Теорем 1–2 следует основной результат настоящей работы.

Следствие. Для любого $n \in \mathbb{N}$ число всевозможных спектров для откликов, зависящих от n факторов меньше или равно S_n .

Пример 3. Для $n = 2$ число S_2 последовательностей, обладающих свойством спектра равно

$$S_2 = \sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^{k+1} C_{k+1}^l C_{1-k}^{l-1} + 1 = \sum_{l=1}^1 C_1^l C_1^{l-1} + \sum_{l=1}^2 C_2^l C_0^{l-1} + 1 = C_1^1 C_1^0 + (C_2^1 C_0^0 + C_2^2 C_0^1) + 1 = 4$$

Следовательно, число всевозможных спектров для $n = 2$ меньше или равно 4, что вполне согласуется с результатом из Примера 1.

Пример 4. Для $n = 3$ число S_3 последовательностей, обладающих свойством спектра равно

$$\begin{aligned} S_3 &= \sum_{k=0}^2 \sum_{l=1}^{k+1} C_{k+1}^l C_{2-k}^{l-1} + 1 = \sum_{l=1}^1 C_1^l C_2^{l-1} + \sum_{l=1}^2 C_2^l C_1^{l-1} + \sum_{l=1}^3 C_3^l C_0^{l-1} + 1 = \\ &= C_1^1 C_2^0 + (C_2^1 C_1^0 + C_2^2 C_1^1) + (C_3^1 C_0^0 + C_3^2 C_0^1 + C_3^3 C_0^2) + 1 = 8 \end{aligned}$$

Следовательно, число всевозможных спектров для $n = 3$ меньше или равно 8, что тоже согласуется с результатами из Примера 2.

Обсуждение. Как видно из Примеров 1–4, число всевозможных спектров для откликов, зависящих от двух или трех факторов, совпадает с числом последовательностей длины два или три соответственно, обладающих свойством спектра. Из теоремы 2 отсюда следует что для $n = 2$ или $n = 3$ для любой последовательности M , обладающей свойством спектра, найдется хотя бы один отклик f такой, что $M_f = M$. Этот факт продемонстрирован в Примерах 1, 2. На основании этих рассуждений можно выдвинуть следующее предположение.

Гипотеза 1. 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 $M_f = M$.

Если Гипотеза 1 справедлива, то можно не только оценить сверху, но и точно вычислить число спектров, а именно, будет справедлива

Гипотеза 2. Для любого $n \in \mathbb{N}$ число всевозможных спектров для откликов, зависящих от n факторов равно S_n .

Заключение. Развитие булева формализма бинарной теории достаточных причин позволяет:

- 1) ввести понятия спектра данного отклика, зависящего от n факторов, вполне характеризующее взаимодействие факторов в данном отклике;
- 2) показать, что понятие спектра инвариантно относительно группы симметрий эксперимента и корректно определено для типа взаимодействия;
- 3) произвести оценку сверху числа всевозможных спектров взаимодействия в откликах, зависящих от данного числа факторов.
- 4) сформулировать гипотезу, в случае справедливости которой можно точно подсчитать число спектров откликов, зависящих от данного числа факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Изд-во «Новая волна», 2012. 1216 с.
2. Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В. Алгебраическая трактовка двухфакторной теории достаточных причин // Труды СПИИРАН. 2013. №26(3). С. 277-296.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Максимальное взаимодействие бинарных факторов // Системный анализ в медицине: материалы XIV междунар. конф., Благовещенск, 15-16 октября 2020 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2020. С. 28–32.
9. Rothman K. Causes. Am. J. Epidemiol. 1976. Vol. 104(6). P. 587-592.
10. Miettinen O. S. Causal and preventive interdependence: Elementary principles // Scand. J. Work. Environ. Health. 1982. Vol. 8. P. 159-168.
11. Greenland S., Poole Ch. Invariants and noninvariants in the concept of interdependent effects // Scand. J. Work Environ. Health. 1988. Vol. 14. P. 125-129.
12. VanderWeele T.J., Richardson T.S. General theory for interactions in sufficient cause models with dichotomous exposures // Ann. Statistics. 2012. Vol.40. P. 2128-2161.
13. Mackie J. L. The cement of the Universe: a study of causation. Oxford: Clarendon Press, 1980.
14. Lewis D. Philosophical papers. Oxford, UK: Oxford University Press. 1983 Vol.2.

I.V.Nagrebetskaia@urfu.ru, vpanov@ecko.uran.ru

©2021 г. Ю.В. Нагребецкая, канд. физ.-мат. наук, В.Г. Панов, канд. физ.-мат. наук
Е.А. Василько, Э.Э.Вахитов, Г.В. Агеев, студенты
Уральский федеральный университет, Екатеринбург,
Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

АЛГОРИТМЫ ВЫЧИСЛЕНИЯ СПЕКТРА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ В БИНАРНОМ ОТКЛИКЕ

Предложены алгоритмы для вычисления спектра взаимодействия бинарных факторов в бинарном отклике. Приведены оценки их временной сложности и сравнительной эффективности.

Ключевые слова: булев куб, булева функция, вес Хэмминга, решетчато-упорядоченное множество, временная сложность алгоритма, словарь, хэш-функция, коллизия, отклик.

Y.V. Nagrebetskaya, V.G. Panov, E.A. Vasilko, E.E. Vakhitov, G.V. Ageev

Ural Federal University, Yekaterinburg,

Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

ALGORITHMS FOR CALCULATING THE SPECTRUM OF INTERACTION OF FACTORS IN BINARY RESPONSE

Algorithms for calculating the spectrum of interaction of binary factors in binary response are proposed. Estimates of their temporal complexity and comparative efficiency are given.

Key words: Boolean cube, Boolean function, Hamming weight, lattice-ordered set, time complexity of the algorithm, dictionary, hash function, collision, response.

Введение. В работах [1-5] было введено понятие спектра взаимодействия бинарных факторов в бинарном отклике, которое позволяет исчерпывающим образом описать совместное действие бинарных факторов в бинарном отклике. Рассматриваемые в этих работах математические конструкции являются элементами булевой модели бинарной теории достаточных причин, которая используется в эпидемиологии для представления причинных связей факторов, действующих на данный отклик. Ниже предложены три алгоритма для практического вычисления спектра взаимодействия.

Необходимые понятия и определения. Все необходимые обозначения и определения можно найти в [1-4], а также в тезисах [5] данного сборника.

В данной работе мы будем рассматривать различные алгоритмы вычисления спектра взаимодействия факторов в данном отклике и сравнивать их временную сложность. Входом для всех этих алгоритмов является множество C_f — носитель булевой функции f , а выходом — спектр M_f .

Первый алгоритм основан на определении спектра взаимодействия факторов в отклике (в булевой функции) f , зависящем от n факторов (булевых переменных).

Алгоритм 1.

1. Создать булев куб B^n .
2. Выделить в булевом кубе все грани текущей размерности k (начальное значение $k = n$).
3. Зафиксировать некоторую k -грань B_I^β , где I — k -элементное подмножество множества $\{1, \dots, n\}$, $\beta \in B^{n-k}$.
4. Вычислить степень $\mu_{f_I, \beta}$ взаимодействия k факторов для булевой функции $f_{I, \beta}$ (вычисление производится по множеству $C_f \cap B_I^\beta$).
5. Повторить пункты 3 и 4 для всех k -граней.

6. Выбрать максимальную степень взаимодействия k факторов по всем k -граням. Это и будет искомое число $\mu_{f,k}$.

7. Уменьшить число k на единицу. Если полученное значение k больше нуля, то перейти к пункту 2 с полученным значением k , иначе выдать все вычисленные значения $M_f = (\mu_{f,1}, \dots, \mu_{f,n})$ – искомое значение спектра.

Для Алгоритма 1 произведена имплементация на языке Java.

Для ускорения работы программы все бинарные векторы-вершины кодируются их десятичными представлениями. Кроме того, используются словари, значениями которых являются списки вершин из множества $C_f \cap B_I^\beta$, а ключами – другие словари, ключами которых являются номера из множества $\bar{I}$ и значениями – соответствующие компоненты вектора $\beta \in B^{n-k}$. Еще в программе используются словари для расстояний от данной вершины до каждой вершины из данного множества вершин. Существенным является то, что хэш-функции, используемые для всех этих словарей, не имеют коллизий.

Теорема 1. Временная сложность Алгоритма 1 не более, чем $O(6^n)$.

Доказательство. В п.1 алгоритма за время $O(n2^n)$ все бинарные строки-вершины булева куба B^n кодируется целыми значениями, их десятичными представлениями. Носитель C_f булевой функции (отклика) f реализуется тогда как список различных целых из множества $\{0, \dots, 2^n - 1\}$ – кодов соответствующих вершин.

Подсчитаем время работы в п. 2: $(k-1)$ -грань можно получить из k -грани B_I^β , фиксируя переменную $x_i, i \in I$, и придавая ей значение 0 или 1. Число всех k -граней равно $2^{n-k} C_n^k$ [12], каждая вершина булева куба представляет собой бинарный вектор длины n , и в каждой k -грани ровно 2^k вершин. Следовательно, п. 2 выполняется за время не более, чем $O(2^k n 2^{n-k} C_n^k) = O(n 2^n C_n^k)$. По определению значение $\mu_{f_I, \beta}$ (п. 3, 4) вычисляется за время, не более, чем $O(4^k)$, а значение $\mu_{f,k}$ (п. 3-5) за время не более, чем $O(4^k 2^{n-k} C_n^k) = O(2^k 2^n C_n^k)$. Следовательно, п. 1-6 выполняются за время не более, чем $O\left(2^n \left(n \sum_{k=0}^n C_n^k + \sum_{k=0}^n 2^k C_n^k\right)\right) \leq O(2^n (n 2^n + 3^n)) \leq O(6^n)$

В работе [13] приведен более эффективный **Алгоритм 2** вычисления спектра взаимодействия факторов в данном отклике и доказана следующая

Теорема 2. Временная сложность Алгоритма 2 не более, чем $O(n^2 4^n)$.

Алгоритм 2 распадается на два этапа [13]: (I) реализация булева куба B^n как решетчато упорядоченного множества (р.у.м.) $\langle B^n; \leq \rangle$; (II) непосредственное вычисление набора $M_f = (\mu_{f,1}, \dots, \mu_{f,n})$ (т.е. спектра отклика f). Временная сложность первого этапа не более, чем $O(n^2 4^n)$, а временная сложность второго – не более, чем $|C_f| O(n^2 2^n)$.

В Алгоритме 3 используется более эффективная реализация первого этапа, основанная на использовании словаря и хэш-функции, не имеющей коллизий.

Алгоритм 3.

1. Создать множество B^n вершин булева куба.
2. Реализовать отношение покрытия в р.у.м. $\langle B^n; \leq \rangle$.
3. Построить список $U = \{U_k\}$ ссылок на вершины, находящихся на k -м уровне в р.у.м. $\langle B^n; \leq \rangle$, т.е. на вершины булева куба веса Хэмминга k .

Остальные пункты аналогичны пунктам (1)-(5) алгоритма из [13].

Для Алгоритма 3 произведена имплементация на языке C#.

Лемма. Временная сложность п. 1-3 Алгоритма 3 не более, чем $O(n^3 2^n)$.

Видно, что оценка временной сложности реализации р.у.м. $\langle B^n; \leq \rangle$ Алгоритма 3 значительно меньше временной сложности этой реализации (I-го этапа) в Алгоритме 2: $O(n^3 2^n)$ против $O(n^2 4^n)$.

Доказательство. В п. 1 множество вершин булева куба реализовано как словарь со значениями – бинарными векторами длины n и ключами – соответствующими десятичными записями этих векторов. Эти десятичные целые можно считать хэш-суммами. Временная сложность в п.1 определения значения по ключу (перевод десятичного в двоичное) или обратно – ключа по значению (двоичное в десятичное) равна $O(n)$. В п. 2 отношение покрытия реализуются как ссылки на ключах. Просматривая каждый ключ a словаря за время $O(2^n)$, за время $O(n)$ находим его значение – бинарный вектор α . Заменяя последовательно в векторе α каждую единицу на ноль (тоже за время $O(n)$), получаем не более, чем n новых бинарных векторов β , покрываемых вектором α в $\langle B^n; \leq \rangle$. Находим ключ b значения β (за время $O(n)$), ставим ссылку с ключа a на ключ b . Таким образом, временная сложность п. 2 – не более, чем $O(n^3 2^n)$. Аналогично, временная сложность п. 3 – не более, чем $O(n^2 2^n)$. Следовательно, временная сложность п. 1-3 – не более, чем $O(n^3 2^n)$.

Теорема 3. На классе тех откликов, мощность носителя которых ограничена сверху линейной функцией от n , временная сложность Алгоритма 3 не более, чем $O(n^3 2^n)$.

Доказательство следует из леммы и того, что временная сложность этапа II Алгоритма 2 не более, чем $|C_f| O(n^2 2^n)$.

Обсуждение. Возможность реализации бинарной теории достаточных причин как приложения теории булевых алгебр и булевых функций обеспечивает возможность построения эффективных программно-вычислительных процедур для вычисления различных объектов этой теории. В частности, Алгоритм 1, основанный непосредственно на определении спектра взаимодействия бинарных факторов в данном бинарном отклике реализован на языке Java. Для ускорения работы программы использовались словари и хэш-функции, не имеющие коллизий. Описанный в [13] более эффективный Алгоритм 2 реализован на языке C# и имеет временную сложность не более,

чем $O(n^2 4^n)$. Заметим, что его оптимизация стала возможной благодаря использованию словаря и хэш-функции, не имеющей коллизий. На классе тех откликов, мощность носителя которых ограничена сверху линейной функцией от n , дополнительная оптимизация Алгоритма 2 позволяет значительно понизить верхнюю оценку временной сложности этого алгоритма по сравнению с ранее описанным в [13]: с $O(n^2 4^n)$ до $O(n^3 2^n)$. Полученные результаты показывают, что возможно не только формально-математическое развитие теории достаточных причин, но и реализация полученных теоретических результатов в виде эффективных алгоритмов и программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Максимальное взаимодействие бинарных факторов // Системный анализ в медицине: материалы XIV междунар. конф., Благовещенск, 15-16 октября 2020 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2020. С. 28–32.
5. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Число спектров взаимодействия факторов в бинарном отклике // Системный анализ в медицине: материалы XV междунар. конф., Благовещенск, 14-15 октября 2021 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2021.
6. Rothman K. Causes. Am. J. Epidemiol. 1976. Vol. 104(6). P. 587-592.
7. Miettinen O. S. Causal and preventive interdependence: Elementary principles // Scand. J. Work. Environ. Health. 1982. Vol. 8. P. 159-168.
8. Greenland S., Poole Ch. Invariants and noninvariants in the concept of interdependent effects // Scand. J. Work Environ. Health. 1988. Vol. 14. P. 125-129.
9. VanderWeele T.J., Richardson T.S. General theory for interactions in sufficient cause models with dichotomous exposures // Ann. Statistics. 2012. Vol. 40. P. 2128-2161.
10. Mackie J. L. The cement of the Universe: a study of causation. Oxford, UK: Clarendon Press, 1980.
11. Lewis D. Philosophical papers. Vol.2. Oxford, UK: Oxford University Press, 1983.
12. Гальперин Г.А. Многомерный куб // Московский центр непрерывного математического образования. 2015. С. 8-11.
13. Нагребецкая Ю.В., Панов В.Г. Оценка сложности эффективных алгоритмов проверки наличия совместного действия бинарных факторов // Системный анализ в медицине: материалы XIV междунар. конф., Благовещенск, 15-16 октября 2020 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2020. С. 36–39.

*I.V.Nagrebetskaia@urfu.ru, vpanov@ecko.uran.ru,
ekaterina.vasilko@mail.ru, elnaz.v2001@gmail.com, ageev.gleb@list.ru*

©2021 г. Н.В. Ульянычев¹, канд. физ.-мат. наук; В.Ф. Ульянычева², канд. физ.-мат. наук;
А.Г. Приходько¹, д-р. мед. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

²ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

ПЯТИКОМПОНЕНТНАЯ МОДЕЛЬ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА С УЧЕТОМ РЕГИОНАРНОЙ НЕРАВНОМЕРНОСТИ ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ

Цель работы – разработка модели легочного газообмена с учетом регионарной неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений для научных исследований медико-биологической направленности.

Ключевые слова: математическая модель, легочный газообмен, диффузия, физиология, патология.

N.V. Ulyanychev, V.F. Ulyanycheva, A.G. Prikhodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

Amur State University, Blagoveshchensk

FIVE-COMPONENT MODEL OF PULMONARY GAS EXCHANGE TAKING INTO ACCOUNT REGIONAL NON-UNIFORMITY OF VENTILATION-PERFUSION RELATIONSHIP

The aim of the work is to develop a model of pulmonary gas exchange taking into account the regional non-uniformity of ventilation-perfusion relations for scientific research of biomedical orientation.

Key words: mathematical model, pulmonary gas exchange, diffusion, physiology, pathology.

Предлагаемая модель основывается на представлении о легких как о совокупности N зон, каждая из которых состоит из трех резервуаров: первый резервуар – идеального газообмена, где вентиляционно-перфузионное отношение оптимально, а скорость диффузии бесконечно велика; второй резервуар – вентилируемый, но не перфузируемый (альвеолярное мертвое пространство); третий резервуар – перфузируемый, но не вентилируемый (капиллярный шунт). Газообмен в каждой зоне определяется объемами вентиляции, кровотока, вентиляционно-перфузионным отношением $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$ и диффузионной способностью альвеолокапиллярной мембраны. Последнюю можно выразить через величину $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$, поскольку ее уменьшение идентично увеличению третьего резервуара, т.е. легочного капиллярного шунта.

Всякое отклонение от идеального $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$ связано с несоответствием доли общего легочного кровотока, приходящейся на зону $\dot{Q}_j$, и доли общей вентиляции. Понятно, что все варианты такого несоответствия могут быть представлены взаимосвязанными изменениями $\dot{Q}_j$ и $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$. Например, регионарная бронхиальная обструкция, сопровождаемая поломом механизмов саморегуляции регионарных функций легких, будет приводить к уменьшению $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$ при сохраненном $\dot{Q}_j$. Воспалительные процессы в интерстициальной ткани легких с преимущественным поражением легочных сосудов характеризуются уменьшением $\dot{Q}_j$ и увеличением $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$ и т.д. Это позволяет использовать модель не только в физиологических исследованиях, но и при анализе патологических состояний.

Кроме указанных резервуаров, в системе легочного газообмена имеются также отделы, непосредственно не участвующие в газообмене: анатомическое мертвое пространство и анатомический шунт. Объем анатомического мертвого пространства обозначим V_D . Увеличение V_D приводит к необходимости увеличения общей вентиляции для поддержания нормального $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$, а при том же уровне вентиляции вызывает снижение $(\dot{V}_A / \dot{Q})_j$ во всех зонах. Долю кровотока, соответствующую объему венозной примеси за счет анатомического шунта, обозначим $\dot{Q}_s$. Очевидно, что

$$\sum_{j=1}^N \dot{Q}_j + \dot{Q}_s = 1.$$

Увеличение $\dot{Q}_j$ ведет к нарастанию содержания в артериальной крови CO_2 и уменьшению O_2 .

Во всех зонах выполняется закон сохранения вещества каждого из газов, участвующих в газообмене, в соответствии с которым количество газа, поступившего из атмосферы в альвеолярный резервуар, равно количеству газа, перешедшего из него в соответствующий капиллярный резервуар, плюс количество газа, выведенного в атмосферу. В форме уравнений этот закон выражается следующим образом:

$$\begin{cases} \dot{V}_i \cdot P_{iO_2} - \dot{V}_A \cdot P_{AO_2} = \dot{Q} \cdot k \cdot (C_c O_2 - C_v O_2), & A) \\ \dot{V}_i \cdot P_{iCO_2} - \dot{V}_A \cdot P_{ACO_2} = \dot{Q} \cdot k \cdot (C_c CO_2 - C_v CO_2), & B) \\ \dot{V}_i \cdot P_{iN_2} - \dot{V}_A \cdot P_{AN_2} = \dot{Q} \cdot S \cdot (P_c N_2 - P_v N_2). & C) \end{cases} \quad (1)$$

Номер зоны j , для которой выписана система уравнений, здесь и далее для простоты опущен. В этих уравнениях $\dot{V}_i$ – альвеолярная вентиляция на вдохе (л/мин); P_{iO_2} , P_{iCO_2} , P_{iN_2} – парциальные давления газов во вдыхаемом воздухе (мм рт.ст.), $\dot{V}_A$ – альвеолярная вентиляция на выдохе (л/мин); P_{AO_2} , P_{ACO_2} , P_{AN_2} – парциальные давления газов в альвеолярном воздухе, $\dot{Q}$ – средняя объемная скорость капиллярного кровотока (л/мин), k – коэффициент, связанный с принятой системой единиц ($k = 0,863$); $C_c O_2$, $C_c CO_2$ – содержание газа в капиллярной крови (мл/100мл крови); $C_v O_2$, $C_v CO_2$ – содержание газа в смешанной венозной крови; $P_c N_2$, $P_v N_2$ – парциальное давление азота, соответственно, в капиллярной и смешанной венозной крови, S – растворимость азота в крови ($S=0,0017$ мл/100мл крови/мм рт.ст.).

Отношение правых частей уравнений (A) и (B) представляет собой дыхательный коэффициент крови, то есть отношение количества выделяемого из крови в альвеолярный воздух CO_2 к количеству поглощаемого O_2 :

$$R_b = \frac{C_v CO_2 - C_c CO_2}{C_c O_2 - C_v O_2}.$$

Отношение левых частей тех же уравнений представляет собой газовый дыхательный коэффициент, то есть отношение количества выделяемого из альвеол в атмосферу CO_2 к количеству потребляемого O_2 :

$$R_g = \frac{\dot{V}_i \cdot P_{iCO_2} - \dot{V}_A \cdot P_{ACO_2}}{\dot{V}_i \cdot P_{iO_2} - \dot{V}_A \cdot P_{AO_2}}. \quad (2)$$

Еще раз отметим, что все выкладки и рассуждения касаются лишь отдельной зоны легких.

Выразим $\dot{V}_i$ из уравнения (C):

$$\dot{V}_i = \frac{\dot{Q} \cdot S \cdot (P_c N_2 - P_v N_2) + \dot{V}_A \cdot P_{AN_2}}{P_{iN_2}} \quad (3)$$

и подставим в (2):

$$R_g = - \frac{\frac{\dot{Q} \cdot S \cdot (P_{C N_2} - P_{v N_2}) \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} + \frac{\dot{V}_A \cdot P_{A N_2} \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} - \dot{V}_A \cdot P_A CO_2}{\frac{\dot{Q} \cdot S \cdot (P_{C N_2} - P_{v N_2}) \cdot P_i O_2}{P_i N_2} + \frac{\dot{V}_A \cdot P_{A N_2} \cdot P_i O_2}{P_i N_2} - \dot{V}_A \cdot P_A O_2}.$$

Разделим числитель и знаменатель на $\dot{V}_A$:

$$R_g = - \frac{\frac{\dot{Q}}{\dot{V}_A} \cdot \frac{S \cdot (P_{C N_2} - P_{v N_2}) \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} + \frac{P_{A N_2} \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} - P_A CO_2}{\frac{\dot{Q}}{\dot{V}_A} \cdot \frac{S \cdot (P_{C N_2} - P_{v N_2}) \cdot P_i O_2}{P_i N_2} + \frac{P_{A N_2} \cdot P_i O_2}{P_i N_2} - P_A O_2}. \quad (4)$$

Найдем сумму

$$A = \frac{P_{A N_2} \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} - P_A CO_2.$$

Для всех газов $P = F(P_B - P_{H_2O})$, где F – концентрация газа, P_B – атмосферное давление, P_{H_2O} – парциальное давление паров воды. Тогда

$$A = \frac{F_{A N_2} \cdot P_i CO_2}{F_i N_2} - P_A CO_2.$$

Учитывая, что $F_{O_2} + F_{CO_2} + F_{N_2} = 1$,

получаем выражение для искомой суммы:

$$A = \frac{P_i CO_2 - P_A CO_2 - P_A O_2 \cdot F_i CO_2 + P_A CO_2 \cdot F_i O_2}{1 - F_i O_2 - F_i CO_2}.$$

Для аналогичной суммы в знаменателе (4) будем иметь следующее выражение:

$$\frac{P_{A N_2} \cdot P_i O_2}{P_i N_2} - P_A O_2 = \frac{P_i O_2 - P_A O_2 - P_A CO_2 \cdot F_i O_2 + P_A O_2 \cdot F_i CO_2}{1 - F_i O_2 - F_i CO_2}.$$

Выразим отношения парциальных давлений газов во вдыхаемом воздухе через отношения их концентраций:

$$\frac{P_i O_2}{P_i N_2} = \frac{F_i O_2}{1 - F_i O_2 - F_i CO_2}; \quad \frac{P_i CO_2}{P_i N_2} = \frac{F_i CO_2}{1 - F_i O_2 - F_i CO_2}.$$

Избавимся от $P_{A N_2}$, $P_{A N_2} = P_B - P_A O_2 - P_A CO_2 - P_{H_2O}$, где $P_{H_2O} = 47$ мм рт.ст., поскольку воздух, дошедший до газообменного пространства, практически полностью насыщен парами воды и имеет температуру тела.

Подставляя полученные выражения в (4), имеем:

$$R_g = \frac{S(P_B - P_A O_2 - P_A CO_2 - P_{v N_2} - 47) \cdot F_i CO_2 + (P_i CO_2 - P_A CO_2 - P_A O_2 \cdot F_i CO_2 + P_A CO_2 \cdot F_i O_2) \cdot (\dot{V}_A / \dot{Q})}{S(P_B - P_A O_2 - P_A CO_2 - P_{v N_2} - 47) \cdot F_i O_2 + (P_i O_2 - P_A O_2 - P_A CO_2 \cdot F_i O_2 + P_A O_2 \cdot F_i CO_2) \cdot (\dot{V}_A / \dot{Q})}$$

Приравнявая R_g и R_b , получаем первое уравнение системы, подлежащей решению для определения искомых параметров ($C_c O_2$, $C_c CO_2$). Для получения второго уравнения подставим V_A в форме (3) в уравнение (B). В результате имеем:

$$\frac{\dot{Q} \cdot S \cdot (P_{C N_2} - P_{v N_2}) \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} + \frac{\dot{V}_A \cdot P_{A N_2} \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} - \dot{V}_A \cdot P_A CO_2 = \dot{Q} \cdot k \cdot (C_c CO_2 - C_v CO_2),$$

или

$$\frac{\dot{Q} \cdot S \cdot (P_c N_2 - P_v N_2) \cdot P_i CO_2}{P_i N_2} + \frac{\dot{V}_A \cdot (P_i CO_2 - P_A CO_2 - P_A O_2 \cdot F_i CO_2)}{P_i N_2} = \dot{Q} \cdot k \cdot (C_c CO_2 - C_v CO_2)$$

После очевидных преобразований получаем второе уравнение системы:

$$\frac{\dot{Q}}{\dot{V}_A} \cdot \frac{P_i CO_2 - P_A CO_2 - P_A O_2 \cdot F_i CO_2 + P_A CO_2 \cdot F_i O_2}{1 - F_i O_2 - F_i CO_2} = k \cdot (C_c CO_2 - C_v CO_2) -$$

$$- \frac{S \cdot (P_B - P_A CO_2 - P_A O_2 - P_v N_2 - 47) \cdot F_i CO_2}{1 - F_i O_2 - F_i CO_2}.$$

В этих уравнениях $F_i O_2$ и $F_i CO_2$ – концентрации кислорода и углекислого газа во вдыхаемом воздухе – являются входными параметрами. С ними однозначно связаны $P_i O_2$, $P_i CO_2$ и $P_v N_2$:

$$P_v N_2 = (1 - F_i O_2 - F_i CO_2) \cdot (P_B - 47).$$

Следовательно, в этих уравнениях неизвестными остаются: $C_c O_2$, $F_A O_2$, $C_c CO_2$, $P_A CO_2$, $C_v O_2$, $C_v CO_2$. В условиях устойчивого состояния для идеального газообменного резервуара $P_A O_2 = P_c O_2$ и $P_A CO_2 = P_c CO_2$.

Связь между $P_c O_2$ и $C_c O_2$ зададим третьим уравнением окончательной системы, а связь между $P_c CO_2$ и $C_c CO_2$ – четвертым уравнением. Для краткости в нижеследующих формулах соответствующие парциальные давления газов обозначим F , а их содержание – C . Тогда для кислорода:

$$C = 0.0134 \cdot Hb \cdot Z + 0.0029P,$$

где Hb – концентрация гемоглобина в 100 мл крови (в норме 14 г%). Выражение для Z зависит от величины P , если $P > 10$, то

$$Z = \frac{\alpha_1 x + \alpha_2 x^2 + \alpha_3 x^3 + x^4}{\alpha_4 + \alpha_5 x + \alpha_6 x^2 + \alpha_7 x^3 + x^4}.$$

Если $P < 10$, то

$$Z = 0,0036838x + 0,0005848x,$$

где $x = P \cdot 10^Y$, T – температура тела, pH – константа кислотно-основного равновесия,

$$\alpha_1 = -8532.2289, \alpha_2 = 2121.401,$$

$$\alpha_3 = -67.073989, \alpha_4 = 935960.87,$$

$$\alpha_5 = -31346.258, \alpha_6 = 2396.1674, \alpha_7 = -67.104406,$$

$$Y = 0.024 \cdot (37 - T) + 0.40 \cdot (pH - 7.4) + 0.0260576 \cdot (3.6888 \cdot \ln P_c CO_2)$$

Для углекислого газа $C = [1 - (1 - \beta) \cdot Hk] \cdot C'$, где Hk – гематокрит (в норме – 40%),

$$\beta = \beta_0 + \beta_1 Z,$$

$$\beta_0 = 0.664 + 0.2275 \cdot (7.4 - pH) - 0.0938 \cdot (7.4 - pH)^2,$$

$$\beta_1 = 0.590 + 0.62913 \cdot (7.4 - pH) - 0.0844 \cdot (7.4 - pH)^2,$$

$$C' = \alpha \cdot P \cdot [1 + 10^{(pH - pK)}],$$

$$\alpha = 0.0682 + 0.00127 \cdot (37 - T) + 0.00004 \cdot (37 - T)^2,$$

$$pK = 6.086 + 0.042 \cdot (7.4 - pH) + (38 - T) \cdot [0.0047 + 0.0014 \cdot (7.4 - pH)].$$

Таким образом, получаем систему из 4 уравнений, которая может быть решена, если известно содержание кислорода и углекислого газа в смешанной венозной крови ($C_v O_2$ и $C_v CO_2$). Как правило, задаются парциальные давления кислорода и углекислого газа в смешанной венозной крови, определяемые типом и уровнем метаболизма, а уже по ним на основе третьего и четвертого уравнений системы рассчитываются соответствующие содержания газов. Это позволяет получить

замкнутую систему четырех нелинейных уравнений относительно четырех неизвестных, которая может быть решена соответствующими численными методами.

Алгоритм решения задачи

Входными параметрами задачи являются: концентрация кислорода во вдыхаемом газе (F_iO_2), концентрация углекислого газа во вдыхаемом газе (F_iCO_2), парциальные давления кислорода и углекислого газа в смешанной венозной крови (P_vO_2 , P_vCO_2), атмосферное давление (P_B), количество зон, на которые разбиваются легкие (N), вентиляционно-перфузионное отношение для каждой зоны ($\dot{V}_A / \dot{Q}$)_j, общий кровоток, равный минутному объему кровообращения $\dot{Q}$, доля общего кровотока для каждой зоны ($\dot{Q}_j$), доля общего кровотока, идущая через анатомический шунт ($\dot{Q}_S$), а также температура тела (T), гематокрит (Hk), концентрация гемоглобина (Hb), pH крови.

Решая для каждой зоны выписанную ранее систему четырех уравнений, получаем содержание по зонам кислорода и углекислого газа в капиллярной крови ($C_{cj}O_2$, $C_{cj}CO_2$), а также парциальные давления кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе ($P_{Aj}O_2$, $P_{Aj}CO_2$). Эти величины позволяют определить газовый состав смешанной артериальной крови:

$$C_aCO_2 = \dot{Q}_S \cdot C_vCO_2 + \sum_{j=1}^N \dot{Q}_j \cdot C_{cj}CO_2 ,$$

$$C_aO_2 = \dot{Q}_S \cdot C_vO_2 + \sum_{j=1}^N \dot{Q}_j \cdot C_{cj}O_2 .$$

Парциальные давления кислорода и углекислого газа в смешанной артериальной крови (P_aO_2 , P_aCO_2) рассчитываются на основе C_aO_2 и C_aCO_2 путем совместного решения третьего и четвертого уравнений системы. Общее потребление кислорода определяется по формуле:

$$DO_2 = C_aO_2 - C_vO_2 .$$

Общее выделение углекислого газа равно:

$$TCO_2 = C_vCO_2 - C_aCO_2 .$$

Общий дыхательный коэффициент:

$$R = \frac{TCO_2}{DO_2} .$$

Общая вентиляция ($\dot{V}$), которая необходима для поддержания заданных вентиляционно-перфузионных отношений при заданном кровотоке в каждой зоне, будет складываться из альвеолярной вентиляции ($\dot{V}_A$) и вентиляции анатомического мертвого пространства ($\dot{V}_D$).

Легко сообразить, что

$$\dot{V}_A = \sum_{j=1}^N \dot{Q} \cdot \dot{Q}_j \cdot (\dot{V}_A / \dot{Q})_j$$

и

$$\dot{V} = \dot{V}_A + \dot{V}_D .$$

Аналогично можно рассчитать парциальные давления кислорода и углекислого газа в смешанном альвеолярном воздухе (P_AO_2 , P_ACO_2):

$$P_AO_2 = \sum_{j=1}^N \dot{Q} \cdot \dot{Q}_j \cdot (\dot{V}_A / \dot{Q})_j \cdot P_{Aj}O_2 / \dot{V}_A ,$$

$$P_ACO_2 = \sum_{j=1}^N \dot{Q} \cdot \dot{Q}_j \cdot (\dot{V}_A / \dot{Q})_j \cdot P_{Aj}CO_2 / \dot{V}_A .$$

Получаемые на выходе разработанной модели газообмена в легких значения парциальных давлений кислорода и углекислого газа в артериальной крови являются ключевыми в системе обратной

связи, обеспечивающей поддержание газового гомеостаза в организме. Они определяют степень возбуждения хеморецепторов и, следовательно, интенсивность стимула, посылаемого дыхательным центром к дыхательным мышцам. Необходимо учитывать однако, что инспираторный стимул зависит не только от сигнала с хеморецепторов, а также от сигналов с барорецепторов, рецепторов растяжения, рецепторов, реагирующих на температуру вдыхаемого воздуха. Кроме того, он зависит от функционального состояния самого дыхательного центра, в частности, от его возбудимости.

Таким образом, модель газообмена позволяет сформировать требования к необходимому уровню вентиляции и кровотока для обеспечения заданных P_aO_2 , P_aCO_2 при заданных внешних условиях (P_B , $F_I O_2$, $F_I CO_2$) и существующих нарушениях в легких, и передать их в виде минутного объема дыхания в подсистемы вентиляции и механики дыхания с целью формирования оптимального паттерна дыхания. Это даст возможность рассчитать энергетическую стоимость необходимого увеличения вентиляции и смоделировать другие способы обеспечения газового гомеостаза крови, например, путем изменения регионарных вентиляционно-перфузионных отношений, регионарного кровотока и т.п.

Существенное преимущество разработанной модели перед известными состоит в возможности анализа легочного газообмена с учетом сколь угодно большого количества зон с различными функциональными характеристиками, что имеет особое значение при изучении легочной патологии. Кроме того, благодаря введению в качестве входного параметра парциального давления азота существенно повышается точность анализа неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений. Наконец, в разработанной модели, в отличие от ряда известных, учитывается наличие CO_2 во вдыхаемом воздухе, что значительно расширяет возможности исследования газообмена в условиях измененной газовой среды, например, при возвратном дыхании.

E-mail: nik123455@mail.ru

©2021 г. **Н.В. Ульянычев**¹, канд. физ.-мат. наук; **В.Ф. Ульянычева**², канд. физ.-мат. наук;

А.Г. Приходько¹, д-р. мед. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

²ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ АЛЬВЕОЛЯРНЫМ ДАВЛЕНИЕМ, СКОРОСТЬЮ ПОТОКА И РАЗМЕРАМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Цель работы – разработка модели аэродинамики форсированного выдоха при изменении размеров как внутри-, так и внегрудных дыхательных путей для научных исследований медико-биологической направленности.

Ключевые слова: альвеолярное давление, воздухоносные пути, аэродинамическое сопротивление, голосовая щель.

N.V. Ulyanychev, V.F. Ulyanycheva, A.G. Prihodko

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

RATIO BETWEEN ALVEOLAR PRESSURE, FLOW RATE AND THE SIZES OF THE HUMAN AIRWAYS

The aim of the work is to develop a model of forced expiration aerodynamics with a change in the size of both intra- and extrathoracic airways for scientific research of biomedical orientation.

Key words: alveolar pressure, airways, aerodynamic resistance, glottis.

Подсистема механики дыхания включает в себя два типа движения: первое – это движение грудной клетки, легких и абдоминальных структур под действием дыхательных мышц и второе – это движение воздуха по воздухоносным путям вследствие разницы между атмосферным и альвеолярным давлением, созданной в результате первого движения. Аэродинамическая задача о движении воздуха играет здесь подчиненную роль, поэтому решим ее первой.

Изообъемные кривые поток-давление форсированного выдоха характеризуются наличием плато, отражающего прекращение дальнейшего нарастания скорости потока при увеличении транспульмонального давления свыше определенного уровня. Существующие модели механики дыхания объясняют этот феномен увеличением аэродинамического сопротивления в результате динамической компрессии внутригрудных дыхательных путей в процессе выдоха. В то же время в работах [4, 5] убедительно показана существенная роль центральных дыхательных путей и голосовой щели в изменении аэродинамического сопротивления. Попытка учесть влияние голосовой щели была сделана также в [3], где установлена линейная зависимость между размерами голосовой щели и объемом легких. Однако существующие модели решают эту задачу путем введения в уравнения Бернулли или Рорера эмпирически подобранных связей и коэффициентов. До настоящего времени отсутствуют подходы, позволяющие моделировать аэродинамику форсированного выдоха при изменении размеров как внутри-, так и внегрудных дыхательных путей. В предлагаемой работе выводится соотношение, которое связывает альвеолярное давление, скорость потока и размеры дыхательных путей на различных уровнях трахеобронхиального дерева и голосовой щели. В частных случаях это соотношение приводит к известным, перечисленным выше, модельным представлениям.

Рассмотрим массу газа, которая в момент времени t занимает объем V , окруженный произвольной поверхностью S . Движение этой массы описывается уравнением (1):

$$\frac{d\vec{I}}{dt} = \int_V \vec{K} dV + \int_S \vec{T} dS, \quad (1)$$

где $\vec{I}$ – импульс газа как целого, $\vec{K}$ – объемные силы, $\vec{T}$ – поверхностные силы. Учитывая малость поверхностных диссипативных сил, можно считать, что

$$\int_S \vec{T} dS = \int_S P \vec{N} dS, \quad \int_V \vec{K} dV = -\vec{F}_{tr},$$

где P – давление на S , $\vec{N}$ – внешняя нормаль к S , $\vec{F}_{tr}$ – суммарная сила трения в системе. Для расчета имеющихся интегралов представим поверхность S в виде, показанном на рисунке 1.

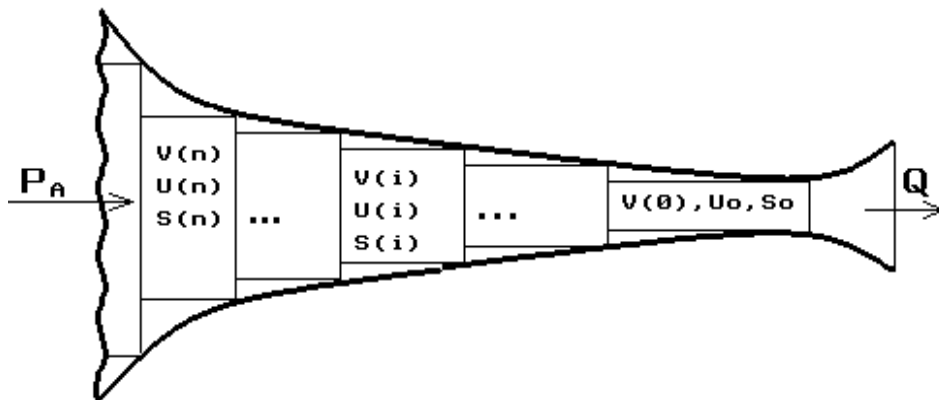


Рис. 1. Схематическое изображение изменения величины поверхности легких в зависимости от номера генерации (пояснение обозначений в тексте).

Здесь она разбита на 3 составляющих: поперечное сечение выходного отверстия – S_0 , суммарное поперечное сечение на уровне альвеол – S_A и боковая поверхность – S_δ . Боковую поверх-

ность можно представить в виде набора ступеней, причем каждая ступень соответствует переходу от одной генерации бронхов, характеризующейся суммарным объемом V_i , суммарным поперечным сечением S_i и длиной l_i , к следующей, характеризующейся другим набором параметров (i изменяется от 1 до n , где n – количество генераций). Тогда

$$\int_S P \vec{N} dS = \int_{S_A} P \vec{N} dS + \int_{S_o} P \vec{N} dS + \int_{S_\sigma} P \vec{N} dS. \quad (2)$$

В этой сумме

$$\int_{S_A} P \vec{N} dS = -P_A S_A \vec{\tau},$$

где $\vec{\tau}$ – единичный вектор в направлении потока, P_A – среднее альвеолярное давление, а $\int_{S_o} P \vec{N} dS = 0$, поскольку внешнее давление равно атмосферному. Интеграл по S_o разбивается на

сумму интегралов по горизонтальным и вертикальным частям ступеней. Сумма интегралов по горизонтальным частям равна нулю вследствие симметрии системы. Сумма интегралов по вертикальным частям будет равна $\int_{S_\sigma} P \vec{N} dS = P_A (S_A + S_o) \vec{\tau}$.

Тогда исходный интеграл принимает вид:

$$\int_{S_\sigma} P \vec{N} dS = P_A S_o \vec{\tau}.$$

Изменение импульса рассматриваемой массы воздуха складывается из двух частей: $\vec{J}_{S_o}$ и $\vec{J}_V$, или

$$\frac{d\vec{I}}{dt} = \vec{J}_{S_o} + \vec{J}_V. \quad (3)$$

В свою очередь $\vec{J}_{S_o}$ соответствует импульсу, приносимому в систему или уносимому из нее, соответственно, приходящей или уходящей массой газа. Легко показать, что

$$\vec{J}_{S_o} = \rho \vec{u}_o^2 S_o,$$

где $\vec{u}_o$ – средняя массовая скорость движения газа в сечении S_o , ρ – плотность воздуха, равная 1.3 кг/м³ (при температуре 37°C и относительной влажности 100%). Второе слагаемое в (3) соответствует изменению импульса газа в объеме V :

$$\vec{J}_V = \frac{d}{dt} \int_V \rho \vec{u} dV.$$

Учитывая малость изменения плотности воздуха вдоль воздухоносных путей, вынесем ρ за знак интеграла и дифференциала. Затем, раскладывая $\vec{J}_V$ по V_i , получаем:

$$\vec{J}_V = \rho \cdot \frac{d}{dt} \left(\int_{V_0} \vec{u}_0 dV_0 + \int_{V_1} \vec{u}_1 dV_1 + \dots \int_{V_i} \vec{u}_i dV_i + \dots \int_{V_n} \vec{u}_n dV_n \right),$$

где $\vec{u}_i$ – средняя скорость движения газа в сечении S_i . После несложных преобразований приходим к следующему выражению:

$$\vec{J}_V = \rho \cdot \frac{d}{dt} (\vec{u}_0 S_o L),$$

где L – средняя длина воздухоносных путей. Учтем, что $\vec{u}_0 S_o = Q \vec{\tau}$, где Q – объемная скорость движения воздуха. Таким образом $\vec{J}_v = \rho \cdot \frac{d}{dt}(QL) \vec{\tau}$,

аналогично

$$\vec{J}_{S_o} = \frac{\rho Q^2}{S_o} \vec{\tau}.$$

Дифференцируя, получаем

$$\vec{J}_v = \left(\rho L \frac{dQ}{dt} + \rho Q \frac{dL}{dt} \right) \vec{\tau}.$$

Подставляем $\vec{J}_{S_o}$ и $\vec{J}_v$ в (3)

$$\frac{d\vec{I}}{dt} = \left(\rho L \frac{dQ}{dt} + \rho Q \frac{dL}{dt} + \frac{\rho Q^2}{S_o} \right) \vec{\tau}.$$

Можно показать, что второе слагаемое пренебрежимо мало по сравнению с третьим (менее 0.1%). Тогда исходное уравнение (3) принимает вид:

$$\rho L \frac{dQ}{dt} + \frac{\rho Q^2}{S_o} = P_A S_o - F_{tr}. \quad (4)$$

Перейдем к вычислению сил трения. Известно, что в трахее и крупных бронхах поток носит турбулентный характер, в мелких – ламинарный. Поэтому разобьем F_{tr} на две части: ламинарную ($F_{tr l}$) и турбулентную ($F_{tr t}$) и найдем, в какой части воздухоносных путей происходит переход от одного типа течения к другому. Можно считать, что если число Рейнольдса на данном участке больше 1000, то поток здесь турбулентный, если меньше – ламинарный. Число Рейнольдса в рассматриваемом случае имеет вид:

$$Re = \frac{Q}{\nu m D},$$

где ν – кинематическая вязкость воздуха, равная $1.25 \cdot 10^{-5} \text{ м}^2/\text{с}$ (при температуре 37°C и относительной влажности 100%), m – количество ветвей в данной генерации, D – диаметр ветви. Используя данные Вейбеля для значений m и D , получаем, что смена типов течений происходит на четвертой-восьмой (в зависимости от скорости потока) генерациях бронхов.

Ламинарную силу трения будем рассчитывать, исходя из формулы Пуазейля $\Delta P = \frac{8\eta l Q}{\pi R^4}$,

где η – динамическая вязкость воздуха, равная $1.98 \cdot 10^{-5} \text{ кг/м} \cdot \text{с}$, l – длина цилиндрической прямолинейной трубки, R – ее радиус, ΔP – разность давлений на концах, Q – скорость потока. Сила трения в потоке определяется величиной скорости и не зависит от того имеет поток стационарный или нестационарный характер. Поэтому без ограничения общности рассмотрим стационарный случай. Условие стационарности имеет вид:

$$\Delta P = F_{tr l} / S,$$

где S – поперечное сечение трубки. Тогда сила трения на данном участке данного бронха будет равна:

$$F_{tr l} = 8\pi\eta l Q / S.$$

Суммируя силы трения вначале по всем бронхам данной генерации, а затем по всем генерациям, найдем общее ламинарное трение, действующее на весь поток:

$$F_{tr l} = 8\pi\eta Q A k,$$

где $A = L_j/S_j$ – среднее отношение суммарной длины бронхов в данной генерации к их суммарному поперечному сечению, k – количество генераций, где существует ламинарный поток.

Выражение для силы трения турбулентного потока будет зависеть от того, является трубка гладкой или шероховатой. Расчет в соответствии с известной формулой [2], проведенный нами с учетом характерных размеров неоднородностей поверхности бронхов показывает, что можно пользоваться приближением гладкой трубки:

$$\Delta P = \frac{\lambda(\text{Re})l}{D^5} \cdot \frac{\rho Q^2}{2},$$

где

$$\lambda(\text{Re}) = \frac{0.3}{\sqrt[4]{\text{Re}}}.$$

Проводя дальнейшие расчеты аналогично случаю ламинарного потока, получаем

$$F_{\text{trt}} = 0.3\sqrt[4]{v} \cdot \rho B \cdot \frac{\sqrt[4]{Q^7}}{\sqrt{S_1^3}},$$

где S_1 – среднее суммарное поперечное сечение по генерациям с турбулентным потоком,

$$B = \sum_{j=0}^M L_j \sqrt[4]{D_j},$$

где M – количество генераций с турбулентным потоком, L_j – суммарная длина бронхов в j -ой генерации, D_j – средний диаметр бронха в j -ой генерации.

После подстановки полученных выражений уравнение (4) принимает вид:

$$\rho L \frac{dQ}{dt} + \frac{\rho Q^2}{S_o} = P_A S_o - 8\pi\eta Q A k - 0.3\sqrt[4]{v} \cdot \rho B \cdot \frac{\sqrt[4]{Q^7}}{\sqrt{S_1^3}}.$$

В терминах аэродинамических сопротивлений оно выглядит следующим образом:

$$\frac{\rho L}{S_o} \cdot \frac{dQ}{dt} + rQ = P_A,$$

где

$$r = \frac{\rho Q}{S_o^2} + \frac{8\pi\eta A k}{S_o} + \frac{0.3\sqrt[4]{v} \cdot \rho B \cdot \sqrt[4]{Q^3}}{S_o \cdot \sqrt{S_1^3}}.$$

В этом выражении первое слагаемое – сопротивление, связанное с необходимостью ускорения внешнего воздуха, второе – сопротивление ламинарному потоку, третье – сопротивление турбулентному потоку. Параметр S_o – поперечное сечение голосовой щели (для сопоставления с экспериментом все расчеты проводились при дыхании через пневмотахографическую трубку, то есть через рот), A – величина обратная поперечному сечению мелких дыхательных путей, S_1 – поперечное сечение крупных дыхательных путей. В общем случае за S_o следует принимать суммарное поперечное сечение того участка дыхательных путей, где оно принимает наименьшее значение.

Полученные уравнения позволяют решать широкий круг физиологических задач в области механики дыхания. В частности, до настоящего времени значительные трудности представляет интерпретация кривых поток-давление. В соответствии с разработанной моделью основной физиологический механизм, обуславливающий характерную форму кривых, – это изменение размеров дыхательных путей во время выдоха. Исходные данные для расчетов возьмем согласно [1]:

$$L = 0.3 \text{ м}, A = 4 \cdot 10^3 \text{ м}^{-2}, B = 0,08 \text{ м} \cdot \text{м}^{1/4}, S_1 = 3 \cdot 10^{-4} \text{ м}^2.$$

На рисунке 2 изображена рассчитанная зависимость между альвеолярным давлением и скоростью потока при форсированном выдохе и постоянных размерах дыхательных путей. Незначительно уменьшаются только поперечные сечения альвеолярных ходов в конце выдоха. Как видно, петля поток-давление имеет исчезающе малую ширину, что противоречит экспериментальным данным.

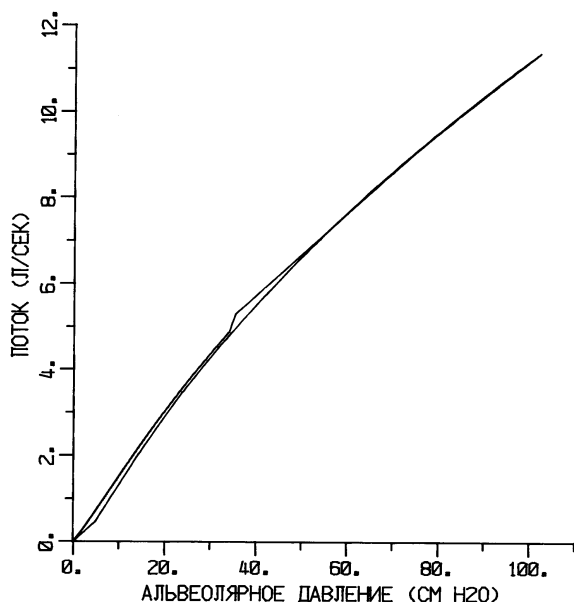


Рис. 2. Зависимость скорости потока от альвеолярного давления при форсированном выдохе и постоянных размерах дыхательных путей.

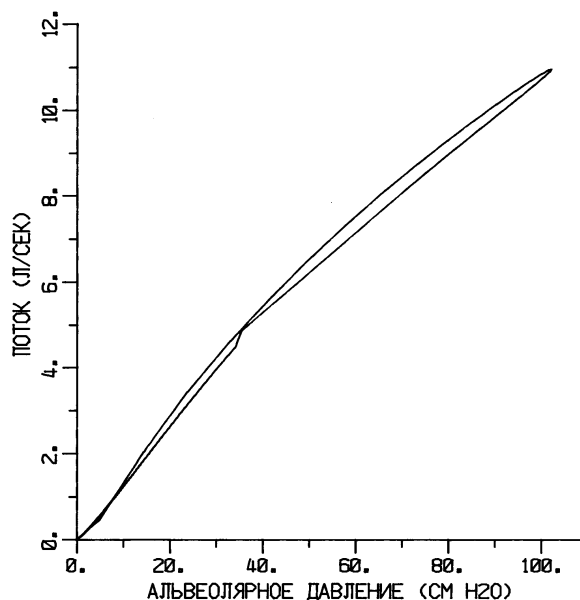


Рис. 3. Зависимость скорости потока от альвеолярного давления в случае, когда во время форсированного выдоха в семь раз уменьшается поперечное сечение центральных воздухоносных путей.

На рисунке 3 представлены данные, рассчитанные для случая, когда во время форсированного выдоха в семь раз уменьшается среднее суммарное поперечное сечение на уровне трахеи и трех первых генераций бронхов. Видно, что петля поток-давление расширяется, но не настолько, чтобы объяснить упомянутые экспериментальные данные. На рисунке 4 изображена петля, рассчитанная для сужающейся во время форсированного выдоха голосовой щели. Размер ее поперечного сечения уменьшается в 5 раз, от 2 см до 0.4 см за время, равное $3/2$ времени достижения максимального альвеолярного давления. Остальные размеры дыхательных путей во время маневра не меняются.

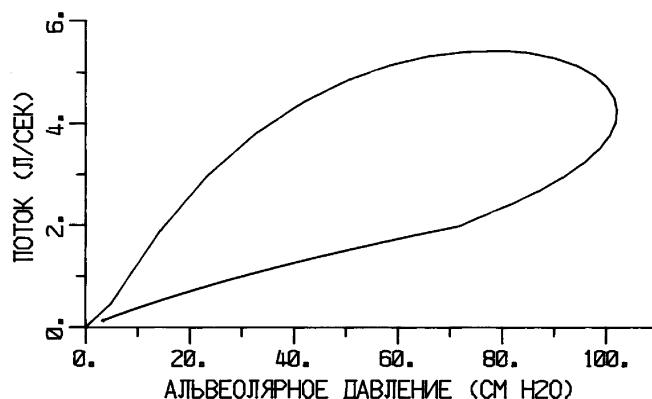


Рис. 4. Зависимость скорости потока от альвеолярного давления в случае, когда во время форсированного выдоха в пять раз уменьшается поперечное сечение голосовой щели при постоянных размерах внутригрудных дыхательных путей.

Из рисунка видно, что петля приближается по форме к регистрируемым в эксперименте, причем максимум потока опережает по времени максимум давления. Это лучше видно на рисунке 5, где давление и поток изображены в зависимости от времени.

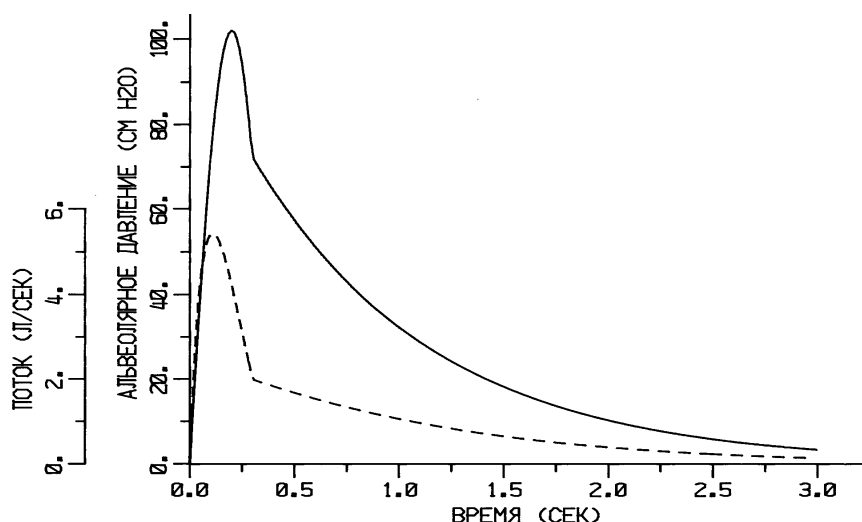


Рис. 5. Зависимость альвеолярного давления (сплошная линия) и скорости потока (пунктирная линия) от времени при условиях рис. 4.

Изменение альвеолярного давления от времени аппроксимировалось функцией $\sin(t)$ при t , меняющейся от 0 до $3/2$ времени достижения максимального давления, а затем спадающей экспонентой. Следовательно, можно говорить, что ширина кривой поток-давление (площадь петли) и сдвиг между максимумами давления и скорости при форсированном выдохе практически полностью определяются степенью и скоростью сужения голосовой щели во время маневра. Этим же механизмом можно объяснить образование плато на изообъемных кривых давление-поток.

Как показано выше, влияние контракции трахеи и крупных, а тем более мелких бронхов на размер и форму петли практически отсутствует. Однако, если мы по тем же исходным данным построим зависимость сопротивления от времени (рис. 6), то обнаружим, что ее форма не соответствует экспериментальным данным.

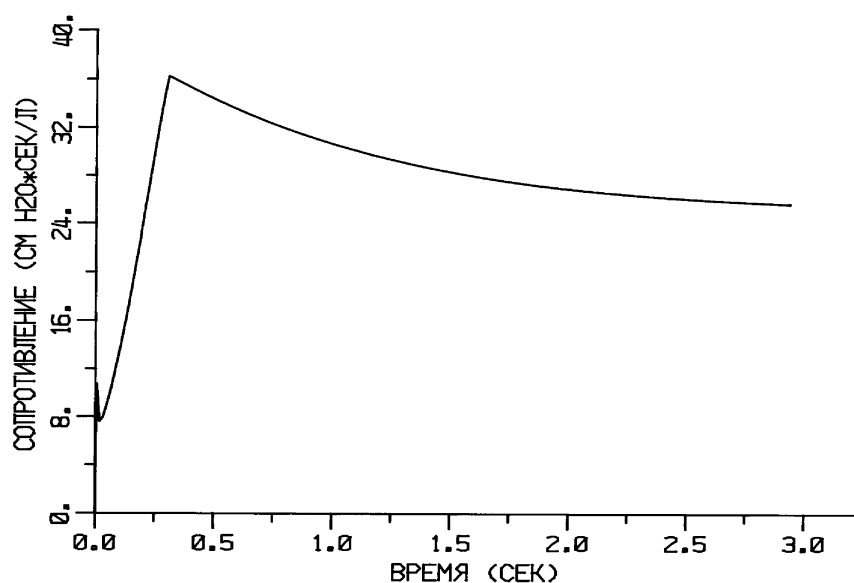


Рис. 6. Зависимость аэродинамического сопротивления воздухоносных путей от времени при условиях рис. 4.

Введя в расчет контрактацию трахеи и крупных бронхов, получим согласие с экспериментом и по поведению кривой аэродинамического сопротивления (рис.7) . Петля поток-давление при этом практически не меняется.

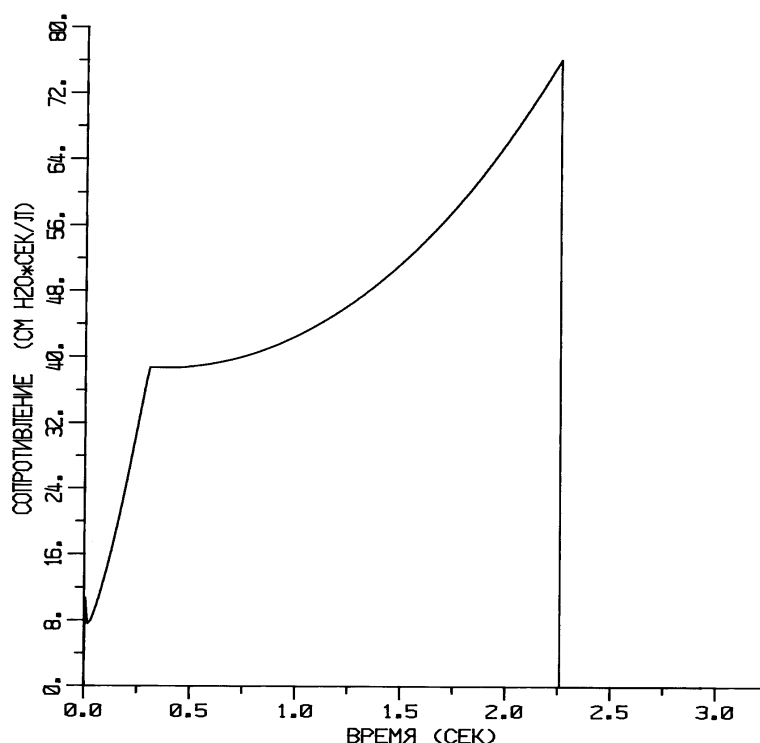


Рис. 7. Зависимость аэродинамического сопротивления воздухоносных путей от времени в случае, когда во время форсированного выдоха в пять раз уменьшается поперечное сечение голосовой щели в начале и в семь раз поперечное сечение центральных воздухоносных путей в конце.

Таким образом, мы показали, что определяющее влияние на форму кривой поток-давление оказывает сужение голосовой щели в начале форсированного выдоха. Чем значительнее это сужение и чем дольше длится, тем шире петля и тем выраженнее запаздывание максимума давления по отношению к максимуму потока. Все это безусловно верно и для спокойного дыхания. На основе изложенного можно предположить, что определяющим механизмом изменения формы кривой поток-объем форсированного выдоха является не изменение размеров дыхательных путей, а рефлексное изменение поведения голосовой щели.

Разработанная модель может оказаться полезной при анализе не только форсированного выдоха, но и спокойного дыхания, в том числе газами различной плотности, а также лечь в основу построения диагностических критериев и алгоритмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. М.: Медицина, 1970. 174 с.
2. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа. М.: Наука, 1973. 847 с.
3. Baier H. et al. Relationship among glottis opening, respiratory flow and upper airway resistance in humans // J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 1977. Vol.43. P. 603-611.
4. Macklem P.T., Wilson N.J. Measurement of intrabronchial pressure in man // J. Appl. Physiol. 1965. Vol. 20. P. 653- 663.
5. Stanescu D.C. et al. Glottis opening and airway resistance // J. Appl. Physiol. 1972. Vol. 32. P. 460-466.

E-mail: nik123455@mail.ru

© 2021 г. Л.Н. Орленкович, Dr. med.

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

АНАЛИЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОИНСЕКТИЦИДА ЭНТОМОФТОРИНА НА ОРГАНИЗМ ПО ДИНАМИКЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕХ СИСТЕМ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Анализ динамики корреляций показателей иммунной системы, аутофлоры кишечника, поведенческих и вегетативных реакций крыс выявил изменения взаимосвязей показателей у интактных крыс и их перестройку в зависимости «доза-время-эффект» у подопытных крыс.

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

© 2021 L.N. Orlenkovich, Dr.med.

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

BIOINSECTICIDE ENTOMOPHTHORIN EXPOSITION ANALYSIS ON THE ORGANISM OF 3 SYSTEMS INDICES CORRELATIONS DYNAMICS IN THE CHRONIC EXPERIMENT

The analysis of rats immune system, intestinal microbiota, behavioral and autonomic reactions indices correlations dynamics revealed of intact rats indices correlations changes and their rebuilding in dependence «dose-time-effect» of experimental rats.

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

Внедрение новых биоинсектицидов для защиты сельскохозяйственных культур требует от токсикологов их гигиенической регламентации с детальным анализом влияния на теплокровный организм в условиях эксперимента. Анализ специфических и интегральных показателей по динамике межсистемных корреляций в хроническом эксперименте дает возможность корректной оценки состояния организма с выявлением механизмов защиты гомеостаза от воздействия антигенов микробного происхождения. Эти исследования необходимы для оценки механизма развития адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций организма вне антигенной нагрузки и при воздействии биопрепаратов.

Цель работы - изучение влияния биоинсектицида энтомофторина в зависимости «доза-время-эффект» на организм подопытных крыс анализом корреляций между показателями поведенческих и вегетативных реакций крыс в тесте «открытое поле», иммунной системы и аутофлоры кишечника.

Материал и методы исследований. Объект изучения - биоинсектицид энтомофторин, созданный на основе гриба *Entomophthora thaxteriana*. В опытах при 4-месячном ингаляционном поступлении препарата на уровне недействующей, пороговой, действующей концентраций использованы белые беспородные крысы-самцы массой 180-220 г, содержащиеся в стандартных условиях вивария и пищевого рациона. Статистическая группа - 16 особей. Опыты проведены согласно методическим рекомендациям [1] с соблюдением принципов этики Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Перед началом исследования методом «открытое поле» [2] исключили из интактных и опытных групп животных с пассивным типом поведения. Изучение поведенческих и вегетативных реакций проводили в течение 10 минут, соблюдая правило поочередного тестирования крыс из интактной и подопытной группы. В аутофлоре кишечника выявляли анаэробов, аэробов, бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, *E. coli*, стафилококков, протеев, грибов рода *Candida* [3]. Для оценки состояния иммунной системы использовали реакцию ауторозеткообразования (ауто-РОК) на тимоцитах, спленоцитах и лимфо-

цитах крови; выявляли фагоцитарную реакцию нейтрофилов крови, в сыворотке крови определяли титр антител, активность комплемента, содержание лизоцима, α_1 -, α_2 -, γ -глобулинов [4]. Регистрацию показателей проводили через 1, 2, 3, 4 месяца опыта. Парные корреляции между показателями выявляли, используя пакет прикладных программ «Statistica 10». Исходя из количества животных в группе, выявляли сильные ($0,7 \leq R \leq 1,0$) и средние ($0,497 \leq R \leq 0,699$) взаимосвязи ($P < 0,05$), оценивая их достоверность с помощью χ^2 -теста (Pearson Correlation, SPSS for Windows 16).

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ взаимосвязей не выявил их наличие у интактных крыс в 1-й месяц исследования. Через 2 месяца опыта выявлены прямые корреляции: лактобацилл с ауто-РОК в тимусе (АРТ), V_{c3} -лимфоцитами селезенки (V_{c3} -лимфоциты) и количеством эпизодов неподвижности (КЭН); аэробов с ауто-РОК в селезенке (АРС) и КЭН; лактобацилл и анаэробов с содержанием лизоцима в сыворотке крови (СЛСК) и КЭН; анаэробов с γ -глобулином и КЭН, а также разнонаправленные корреляции анаэробов с α_2 -глобулином, КЭН. Обратные корреляции выявлены у протеев с α_1 -глобулином и вертикальной двигательной активностью (ВДА). Это указывает на нарастание возбуждения (торможения) в ЦНС, связанного с поведением смещенной активности из-за страха незнакомой обстановки, сопровождавшегося однонаправленными сдвигами в Т-, В-системах иммунитета, гуморальных факторах неспецифической защиты организма и аутофлоре кишечника и нарастанием белков острой фазы со снижением защитных форм протеев.

Через 3 месяца исследования выявлены прямые корреляции защитной анаэробной аутофлоры (анаэробов, бифидобактерий, лактобацилл) с АРТ и КЭН; бифидобактерий с АРС и КЭН; лактобацилл, анаэробов, *E. coli* с V_{c3} -лимфоцитами и КЭН; лактобацилл с СЛСК и КЭН, а также разнонаправленные взаимосвязи анаэробов, *E. coli* с активностью комплемента в сыворотке крови (АК), α_2 -глобулином и КЭН. Эти изменения указывают на однонаправленные сдвиги в Т- и В-системах иммунитета, гуморальных факторах защиты организма и аутофлоре кишечника; активации механизмов аллергизации по комплементзависимому типу с появлением воспаления в организме в ответ на возбуждение или торможение в ЦНС.

В конце опыта установлены прямые корреляции бифидобактерий, анаэробов с АРТ и их обратные взаимосвязи с КЭН; прямые корреляции лактобацилл, бифидобактерий с АРС, V_{c3} -лимфоцитами и их обратные связи с КЭН; прямые корреляции бактериоидов с V_{c3} -лимфоцитами, АРТ и горизонтальной двигательной активностью. Разнонаправленные корреляции лактобацилл с АК и КЭН и обратные корреляции лактобацилл, анаэробов с АК и α_1 -, α_2 -глобулинами и КЭН указывают на торможение в ЦНС, связанное с адаптационной перестройкой организма по мере его старения [5, 6], сопровождавшееся однонаправленными сдвигами в иммунной системе и аутофлоре кишечника, об аллергизации и воспалении в организме в отсутствие экзогенной антигенной нагрузки.

Таким образом, у интактных крыс выявлено нарастание возбуждения или торможения в ЦНС, сопровождавшееся однонаправленными сдвигами в Т- и В-системах иммунитета, гуморальных факторах неспецифической защиты организма и защитной аутофлоре кишечника, а также нарастание процессов воспаления и аллергизации организма. Это указывает на взаимодействие систем с формированием адаптивных реакций в организме вне антигенной нагрузки с преобладанием внутрисистемных реакций над системными [6].

Воздействие недействующей дозы энтомофторина выявило исчезновение более половины взаимосвязей 3-х систем в разные сроки опыта по сравнению с контролем. В группе контроля через месяц опыта не выявлено взаимосвязей 3-х систем. При воздействии препарата выявлены новые прямые корреляции аэробов с ТА и ЭР, *E. coli* с АРТ, ТА и их же обратные связи с ВДА и КЭН; разнонаправленные корреляции аэробов с ТА и КЭН. Это указывает на нарастание возбуждения в ЦНС, негативной эмоциональности из-за страха незнакомой обстановки и воздействия препарата и сопровождается активацией Т-системы иммунитета и антителогенеза с нарастанием защитной

микрофлоры. Через 2 месяца опыта выявлено сохранение прямой корреляции аэробов с APC и КЭН; появление новой разнонаправленной взаимосвязи *E. coli* с СЛСК и ВДА. Это указывает на появление защитного торможения в ЦНС с активацией В-системы иммунитета, факторов гуморальной защиты организма и нарастание защитной аутофлоры кишечника. Через 3 месяца опыта сохранение прямых корреляций бифидобактерий, лактобацилл с АРТ, APC, В_{с3}-лимфоцитами и КЭН; лактобацилл с СЛСК и КЭН; появление новых разнонаправленных взаимосвязей бифидобактерий с ТА, СЛСК и ЭР свидетельствует о нарастании торможения в ЦНС и вегетативной нервной системе, сопровождавшееся активацией Т-, В-систем и гуморального иммунитета, гуморальных факторов неспецифической защиты организма и нарастанием защитной аутофлоры кишечника. В конце опыта сохранение разнонаправленных корреляций лактобацилл с В_{с3}-лимфоцитами, α_1 -глобулином и КЭН, появление прямых взаимосвязей стафилококков и α_2 -глобулина с грумингом и КЭН указывает на торможение в ЦНС, появление тревожности, сопровождавшихся снижением активности В-системы иммунитета, воспалением в организме, снижением защитной и нарастанием условно-патогенной аутофлоры кишечника.

Таким образом, воздействие препарата в минимальной дозе вызывало возбуждение в ЦНС, торможение в ЦНС и вегетативной нервной системе с активацией Т- и В-систем иммунитета, антителогенеза, факторов гуморальной защиты организма и нарастанием защитной микрофлоры кишечника. В конце опыта выявлено торможение в ЦНС, состояние тревожности, снижение активности В-системы иммунитета, появление воспаления в организме, снижение защитной и нарастание условно-патогенной аутофлоры.

Воздействие пороговой дозы препарата через месяц опыта вызывало появление разнонаправленных взаимосвязей анаэробов с γ -глобулином и ЭР; прямых корреляций аэробов с В_{с3}-лимфоцитами и грумингом. Это указывает на состояние тревожности, возбуждение в вегетативной нервной системе, сопровождавшихся активацией В-системы иммунитета, снижением гуморальных факторов неспецифической защиты организма, снижением анаэробной и нарастанием аэробной микрофлоры. Через 2 месяца опыта появление разнонаправленных корреляций бифидобактерий и *E. coli* с В_{с3}-лимфоцитами, α_1 -глобулином, ТА и грумингом указывает на состояние тревожности со снижением активности В-системы иммунитета, антителогенеза, нарастанием воспаления и снижением защитной микрофлоры. Через 3 месяца опыта сохранение прямой связи бифидобактерий с АРТ и КЭН; появление разнонаправленных корреляций стафилококков с АК, α_2 - и γ -глобулинами указывает на возбуждение в ЦНС, снижение антителогенеза и активности Т-системы иммунитета, аллергизацию и воспаление в организме, снижение защитной и нарастание условно-патогенной аутофлоры. В конце опыта обратная взаимосвязь лактобацилл с α_2 -глобулином и КЭН, а также разнонаправленная корреляция протеев с АРТ и грумингом указывает на торможение в ЦНС, состояние тревожности, снижение активности Т-системы иммунитета, воспаление в организме и снижение защитной микрофлоры.

Таким образом, воздействие препарата в пороговой дозе в начале опыта вызывало состояние тревожности и возбуждение в вегетативной нервной системе, активацию В-системы иммунитета, снижение гуморальных факторов защиты организма, снижение анаэробной и нарастание аэробной микрофлоры. В оставшиеся сроки опыта возбуждение и торможение в ЦНС, состояние тревожности сопровождались снижением активности Т-, В-систем иммунитета и антителогенеза, аллергизацией и воспалением в организме, снижением защитной и нарастанием условно-патогенной аутофлоры. Действующая доза препарата вызывала полное исчезновение корреляций от начала до конца опыта по сравнению с группой контроля с заменой их новыми. Иммунотоксическое действие биопрепарата на Т- и В-системы иммунитета, гуморальный иммунитет, клеточные и гуморальные факторы защиты организма сопровождалось возбуждением и торможением в ЦНС, состоянием тревожности, состоянием конфликта с поведением смещенной активности, на которые микробиота кишечника отреагировала существенным снижением защитной и нарастанием условно-патогенной аутофлоры.

Анализ динамики корреляций между показателями 3-х систем позволил выявить влияние энтомофтора на организм подопытных крыс в зависимости «доза-время-эффект» с установлением механизма развития адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по токсикометрии / под ред. И.В. Саноцкого. М.: Секретариат СЭВ, 1987.
2. Маркель А.Л., Хусаинов Р.А. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста "открытого поля" // ЖВНД. 1976. Т. 26, №6. С. 1314-1318.
3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Виткина Т. И., Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А. Роль межсистемных интеграций в формировании адаптационных перестроек организма при физиологическом старении // Системный анализ в медицине: материалы. VII междунар. науч. конф. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2013. С. 22-25.
5. Орленкович Л.Н. Анализ взаимосвязей показателей иммунной системы и микрофлоры кишечника крыс при хроническом ингаляционном воздействии биоинсектицида энтомофтора // Здоровье и окружающая среда: Сб. науч.тр. Минск, 2020. С. 203-211.

E-mail: lilyorlenkovich@mail.ru

В.Н. Крутько, д-р техн. наук, **В.И. Донцов**, д-р мед. наук,
*Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»
Российской академии наук, Москва*

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПАТОГЕНЕЗА СТАРЕНИЯ: РОЛЬ СИНДРОМОВ СТАРЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИВОЗРАСТНОЙ ТЕРАПИИ¹

Системный анализ патогенеза процессов старения биологических систем показывает возможность объединения механизмов старения в группы по патогенезу – в синдромы старения, которые аналогичны синдромам обычных заболеваний: синдромы гипоксии, склероза, дистрофии, иммунодефицита, дезадаптации, мальадсорбции и др. Это открывает возможности влиять на процесс старения обычными фармакологическими средствами.

Ключевые слова: старение, системный анализ, синдромы старения, антивозрастная терапия.

V.N. Krutko, V.I. Dontsov

Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences
**SYSTEMIC ANALYSIS OF THE PATHOGENESIS OF AGING: THE ROLE OF AGING
SYNDROMES AND PROSPECTS ANTI-AGING THERAPY**

A systematic analysis of the pathogenesis of the aging processes of biological systems shows the possibility of combining the mechanisms of aging into groups of pathogenesis-in the syndromes of aging, which are similar to the syndromes of common diseases: syndromes of hypoxia, sclerosis, dystrophy, immunodeficiency, maladaptation, maladsorption, etc. This opens up the possibility of influencing the aging process with conventional pharmacological agents.

Key words: aging, system analysis, aging syndromes, anti-aging therapy.

¹ Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ: грант 1919-2021 гг. №19-29-01046 «Разработка базы знаний, моделей и методов для оценки и управления здоровьем и трудоспособностью как важнейшими составляющими индивидуального личностного потенциала».

Введение. Быстрое увеличение доли пожилых людей в обществе и развитие ряда типичных возрастных заболеваний привело к значительному росту интереса к причинам и механизмам старения с целью достижения активного и здорового долголетия [1]. Заметный прогресс в лечении возраст-зависимых заболеваний в XX веке и общее улучшение качества жизни значительно снизили общую смертность и увеличили продолжительность жизни. Однако остается неясным, влияет ли это на скорость собственно старения или только на общую смертность.

Цель исследования – системный анализ процесса старения биосистем с выделением иерархических уровней структуры патогенеза старения, сходного с патогенезом обычных заболеваний, что давало бы возможность влияния на процессы старения с использованием обычных фармакологических средств.

Материалы и методы

Общей методологией современного научного анализа является метод системного анализа, который и был применен в исследовании [2, 3], что позволяет понять сущность феномена старения и основные закономерности, иерархическую схему патогенеза старения биологических систем.

Для оценки скорости старения проводился демографический анализ темпов старения населения различных стран за период 1800-2010 годы с использованием базы данных смертности (<http://www.mortality.org>) с расчетными значениями интенсивности смертности («m»), что позволяет вычислять приращение интенсивности смертности («d(m)»), и таблицами выживаемости стандартной когорты из 100 000 человек, что позволяет вычислять значения коэффициентов формулы Гомперца-Мейкема, как подробно описано ранее [4, 5].

1. Системный анализ и концептуальная модель старения

Современный научный метод (принцип) системного анализа позволяет применять методы анализа явлений на абстрактном уровне и заменять рассмотрение структуры материальной системы рассмотрением существенных взаимосвязей ее структурных частей, общих законов и принципов [2, 3].

Так, принцип *единства целого* требует, чтобы рассмотрение основывалось на определенной целостной самодостаточной системе т.е. полное рассмотрение старения возможно только на уровне всего организма.

Принцип *универсальных взаимосвязей* определяет огромное количество воздействий на реальную систему и ее фундаментальную уязвимость, которая, будучи применена к конкретным внутренним структурам биосистемы, раскрывает важность стохастического механизма старения систем.

Принцип *структурной иерархии* показывает реальное многоуровневое строение объекта, наличие отдельных органов и систем особой структуры и функции, определяющей специфические механизмы старения отдельных уровней: молекул, клеток, органов, систем организма (многие из которых не являются самообновляющимися (нервные клетки, нефроны, альвеолы, зубы и т. д.)) и весь организм с его общими регуляторными системами.

Общей причиной перехода от порядка к хаосу является закон возрастания энтропии для всех естественных природных реакций. Это и есть причина и основной (стохастический) механизм старения систем, известный в геронтологии как закон Gompertz, описывающий спонтанную потерю жизнеспособности организма при старении, проявляющуюся в экспоненциальном увеличении интенсивности смертности с возрастом. Это также 1-й глобальный механизм старения биологических систем: *стохастическая гибель элементов*. Самообновление биологической системы носит регуляторный характер и при его снижении уязвимость всей системы возрастает (2-й глобальный механизм старения: *регуляторное снижение самообновления*).

Регуляторная теория старения является второй по значимости и обычно связана с процессами развития организма и завершением программ роста и развития. Самообновление требует притока внешней энергии и вещества и наличия метаболизма, который вызывает задержку и накопление некоторых внешних и внутренних интоксикантов (3-й глобальный механизм старения: *кумулятив-*

ный). Глобальные механизмы старения сводятся к ряду специфических проявлений, которые, однако, группируются в специфические синдромы старения по общим патогенетическим механизмам и занимают среднее положение в иерархии механизмов старения [2, 3, 6].

Синдромы старения сходны с синдромами обычных заболеваний, так как организм всегда одинаково реагирует на любые внешние и внутренние воздействия: типичные патологические процессы или синдромы: дистрофии, гипоксии, окислительного стресса, склероза ткани, иммунодефицита, дезадаптации, мальабсорбции и т. д. В этом случае резкое улучшение в 20-м веке возможностей медицины в лечении основных хронических заболеваний, синдромы которых сходны с синдромами старения, также должно повлиять на скорость индивидуального старения. Для проверки последней гипотезы мы провели демографический анализ (формула Gompertz-Makeham) темпов индивидуального старения в различных странах в 1800-2000 годах [7].

2. Смертность и темпы старения населения

Использование графиков интенсивности смертности формулы Gompertz-Makeham без постоянной константы, отражающей внешние воздействия на смертность ("m-A"), и графика прироста интенсивности смертности ("d(m)"), показывает фактические темпы собственно старения и тот факт, что они в целом не изменились в истории и почти одинаковы для разных стран вплоть до середины XX века. Однако с середины XX века оба показателя снижаются, т. е. снижение индивидуальной скорости старения (Рис. 1, нижние кривые диаграмм, для графиков с 1960 по 2010 год сдвигаются вниз одна за другой).

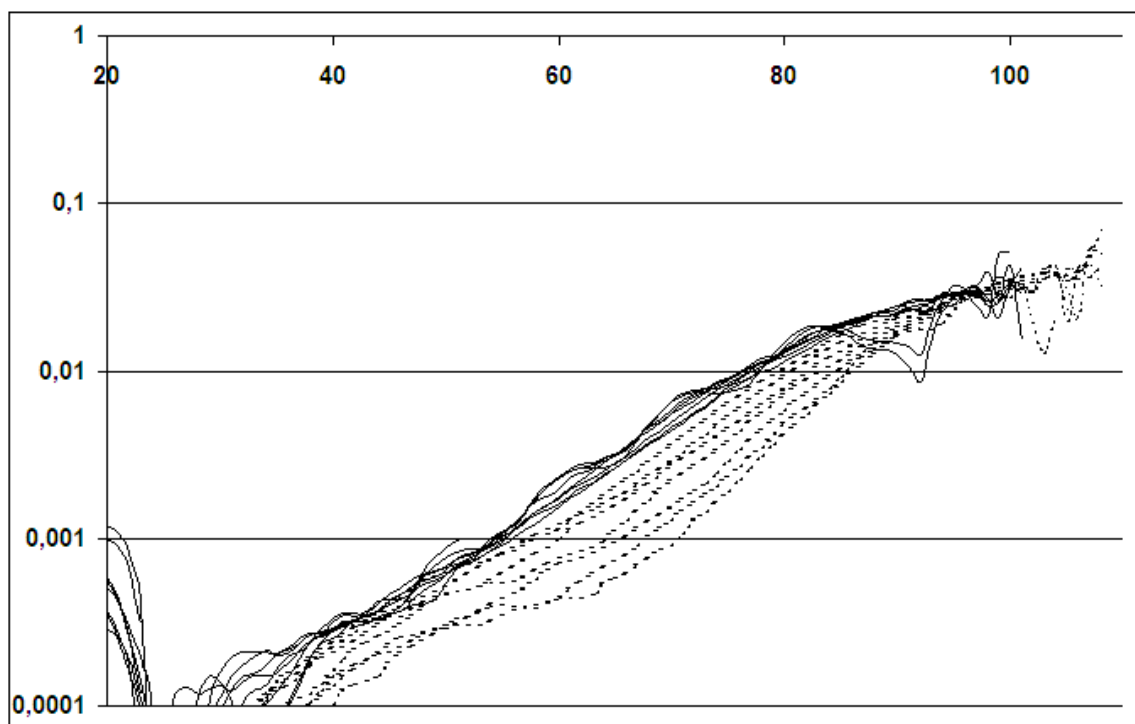


Рис. 1. Уровень старения населения Франции, 1820-2000 годы.

Вертикальная ось – логарифм приращения смертности ("d(m)"), горизонтальная – возраст в годах. Сверху вниз: годы 1850-1870-1890-1900-1910-1920-1930-1940-1950-1960-1970-1980-1990-2000-2010 (после 1950 г. отмечены пунктиром).

В 12-ти странах (Бельгия, Дания, Англия и Уэльс, Финляндия, Франция, Исландия, Италия, Нидерланды, Норвегия, Шотландия, Швеция и Швейцария), по которым имеются данные с 1900 года, снижение параметра "m-A" для 70-летних лиц за 100-летний период до 2000 года составило в среднем 2,83 раза (с 0.547 ± 0.0106 до 0.0193 ± 0.0028 ; $P < 0.001$); для параметра "d(m)": в среднем в 3.05 раза (от 0.00565 ± 0.00252 до 0.00185 ± 0.00060 ; $P < 0.001$).

Связь между старением и болезнями является давней проблемой, которая вновь была поднята недавно. В целом все авторы сходятся во мнении, что заболеваемость, риск заболеваемости и полиморбидность возрастают с возрастом, что вполне объяснимо, учитывая, что старение – это снижение общей жизнеспособности. Синдромы старения занимают важное место в иерархии патогенеза старения. При этом они такие же, как и при обычных заболеваниях, так как организм реагирует стандартным образом на воздействие патогенных факторов совсем другой природы. В этом случае резкое улучшение возможностей медицины в лечении основных хронических заболеваний, синдромы которых сходны с синдромами старения, также должно повлиять на скорость старения, что и зарегистрировано демографическими методами.

Заключение. С середины XX века наблюдается снижение темпов старения населения, что связано с заметным улучшением медицинского и социального обслуживания. Старение можно рассматривать как последовательное развитие ряда синдромов, сходных с синдромами возрастных заболеваний. Воздействие лечебных и профилактических воздействий на синдромы хронических заболеваний, по-видимому, аналогично воздействию на основные синдромы старения. Этот обобщенный подход позволяет влиять на старение, воздействуя на его синдромы, сходные с синдромами возрастных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова Т.М., Крутько В.Н. Историческая динамика смертности и ее учет в целях стратегического планирования медицинской и социальной помощи пожилым // Клиническая геронтология. 2018. №9-10. С. 63-65.
2. Донцов В.И., Крутько В.Н. Старение: системный подход // Труды ИСА РАН. 2017. Т. 67, №1. С. 104-112.
3. Донцов В.И. Системный анализ старения биосистем: общая причина и механизмы // Материалы XI междунар. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2017). Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2017. С. 6-8.
4. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. The Biology of Life Span: A Quantitative Approach. NY: Harwood Academic Publisher, 1991.
6. Krut'ko V.N., Dontsov V.I. Mortality as an indicator of aging: possibilities and limitations // Biophysics. 2020. Vol. 65, № 1. P. 165-171. DOI: 10.1134/S0006350920010108
7. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V., Markova A.N. Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome // Frontiers in Bioscience, Landmark. 2018. Vol. 23. P. 909-20. Doi:10.2741/4624.
8. Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Mitrohin O.V. Decrease in human aging rate since the middle of the 20th century // Doklady Biological Sciences. 2020. Vol. 491. P. 39-42. DOI: 10.1134/S0012496620020027.

E-mail: dontsovvi@mail.ru

© 2021 г. **Е.И. Буданова¹**, канд. мед. наук, доцент,

Л.К. Тушнова² канд. техн. наук, доцент, **Н.В. Еркин³**

¹ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», Обнинск,

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», Санкт-Петербург, ³ГБОУ «Школа №2117», Москва

АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ

Рассматривается комплексный подход к изучению качества жизни студентов, который включает исследование различных параметров их жизнедеятельности, оказывающих воздействие на формирование удовлетворенностью жизнью молодых людей.

Ключевые слова: интегральный показатель качества жизни, комплексный подход, нормирование показателей качества жизни, приоритетные факторы качества жизни студентов.

E.I. Budanova, cand. med. sci., senior lecturer,

L.K. Tushnova cand. tech. sci., senior lecturer, **N.V. Erkin**

Central Russian Institute of Humanities and Technology, Obninsk; State Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg; School No 2117, Moscow

THE ALGORITHM OF A COMPREHENSIVE STUDY OF THE QUALITY OF LIFE OF STUDENTS

A comprehensive approach to the study of the quality of life of students is considered, which includes the study of various parameters of their life activity that have an impact on the formation of life satisfaction of young people.

Key words: integral indicator of quality of life, integrated approach, normalization of quality of life indicators, priority factors of quality of life of students.

Введение

Сегодня в России учащиеся являются наиболее динамичной общественной группой, социально активной частью молодежи, находящейся в периоде формирования социальной и физиологической зрелости, хорошо воспринимающей комплекс факторов социального и природного окружения и вместе с тем, в силу ряда причин, подверженной высокому риску нарушений здоровья. Высокая умственная и психоэмоциональная нагрузка, вынужденные нарушения режима труда, отдыха и питания, кризис нравственных ценностей, неуверенность в своем будущем и многие другие факторы требуют от учащихся мобилизации сил для адаптации к новым условиям обучения, формирования межличностных отношений и преодоления сложных жизненных ситуаций. Процесс обучения часто связан со сменой привычного круга знакомств, изменением сложившегося стереотипа, социального статуса личности, недостаточными функциональными и материальными возможностями для удовлетворения своих духовных и других потребностей [4].

Одной из характеристик, которая позволяет оценить различные стороны жизни учащихся, является качество жизни (КЖ), сложная и противоречивая категория, охватывающая не только уровень экономического развития общества, но и определяющая раскрытие духовного и нравственного потенциала личности, соматическое и психофизиологическое здоровье человека [2].

Комплексный подход к оценке факторов, формирующих качество жизни студентов

Для комплексного изучения особенностей формирования самооценки КЖ студентов, мы провели сравнительный анализ степени удовлетворенности КЖ учащихся с различным социальным статусом (высшее учебное заведение, колледж).

В соответствии с разработанным алгоритмом исследования КЖ учащихся для определения взаимосвязи между самооценкой КЖ и формирующими его факторами был использован метод многофакторного дисперсионного анализа, который позволяет объяснить большую часть вариаций в значениях исследуемых данных с помощью небольшого числа гипотетических факторов, оценить их роль в объяснении общей дисперсии фактических показателей. Использование данного метода предполагает количественное выражение наблюдаемых признаков. Согласно типу выбранного статистического анализа вклад отдельных факторов измеряется вне зависимости от других факторов [1,5]. Выполнение анализа данных и их интерпретация были проведены с привлечением специалистов по прикладной статистике и сформированной группы экспертов.

Далее мы рассчитали долю влияния каждого отдельного фактора на формирование самооценки КЖ студентов в процентном соотношении. На основании данных, полученных нами в ходе анализа и рассчитанной доли влияния того или иного фактора на формирование самооценки КЖ учащихся, мы провели ранжирование статистически значимых факторов и были выделены четыре

ведущих фактора интегрального показателя КЖ. В первый фактор вошли показатели формирующие «образ жизни» студентов – специфика учебной деятельности, уровень материального положения, качество питания, информированность, культура и духовное общение, удовлетворенность семейными отношениями, удовлетворенность вредными привычками. Он имеет наибольший вес (информативность) и описывает 39% дисперсии всех изучаемых показателей КЖ.

Второй фактор, сгруппировавший оценки, которые характеризуют такой показатель КЖ как «окружающая среда», представлен компонентами социальной среды – взаимоотношения в коллективе, производственной среды – социально-бытовые условия жизни учащихся и членов их семей, условия и характер учебы, безопасность природной среды – экологическое состояние района расположения учебного заведения. Этот фактор имеет меньшую информативность и описывает 25% дисперсии интегрального показателя КЖ студентов.

Третий фактор, характеризующий состояние здоровья обследованного контингента учащихся вошли показатели удовлетворенности своим состоянием здоровья (субъективная составляющая) и психического статуса (психологический компонент). Полученные результаты показывают значительный вклад в интегральный показатель качества жизни субъективной составляющей оценки состояния здоровья и психологических особенностей личности. Его информативность определяет 24% дисперсии компонентного состава.

Четвертый фактор выявил, что уровень медицинского обеспечения меньше влияет на удовлетворенность учащимися КЖ. Это указывает на то, что молодые люди удовлетворены уровнем обеспечения медицинской помощи больше, чем люди в старшем возрасте. Уровни удовлетворенности всеми аспектами жизни, кроме здоровья увеличиваются вместе с возрастом. Информативность фактора «здравоохранение» составила 12% изучаемого показателя КЖ.

Полученные результаты далее сопоставляются с оценочной шкалой, и делается вывод о КЖ учащихся, который может иметь следующие уровни: до 0,4 – низкое КЖ; до 0,8 – среднее; до 1 – высокое. В соответствии с этим диапазон значений до 0,8 соответствует высокому риску снижения КЖ и принимается решение о проведении соответствующих мероприятий [3].

При изучении КЖ респондентов различных социальных групп кроме этого необходимо учитывать, что при исследовании всей совокупности составляющих КЖ, следует делать акценты на приоритетные факторы, которые в данный момент времени играют наиболее существенную роль в формировании самооощения КЖ. Приоритетные факторы, оказывающие влияние на КЖ студентов, мы разделили на два блока: общие – роль которых неизменна в каждой из обследуемых групп и частные, которые оказывают влияние в определенном, конкретном случае. В частности, при проведении оценки КЖ студентов первого курса необходимо учитывать особенности обучения – отрыв от привычных условий жизнедеятельности, большой объем информации вызывают большое эмоциональное напряжение, которое оказывает влияние на состояние их здоровья и КЖ.

Следует отметить то, что сопоставление субъективных балльных оценок КЖ с объективными количественными показателями позволяет выявлять и более глубоко изучать причинно-следственные связи между факторами, влияющими на формирование здоровья и КЖ респондента. Поэтому наиболее оптимальным и значимым для изучения КЖ отдельных социальных групп респондентов является именно комплексный подход, который должен включать в себя исследование различных групп параметров жизни, оказывающих воздействие на формирование КЖ респондентов. В то же время, в связи с тем, что в различных социальных группах данные параметры имеют неодинаковый вес, конкретный набор методов и инструментов их исследования должен быть различным. Таким образом, изучение КЖ учащейся молодёжи должно осуществляться с использованием как группового, так и индивидуального подходов, направленного на детальное изучение роли каждого фактора в формировании самооценки качества жизни каждого обследуемого респондента и всей группы в целом.

Заключение. Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что для исследования КЖ студентов следует использовать единый алгоритм, но при этом делать акценты на более детальное

изучение того или иного параметра в зависимости от социального статуса респондентов. Именно показатели, полученные в результате комплексного подхода к оценке общих и специфических факторов в их взаимосвязи и взаимозависимости, и будут представлять собой основу для разработки медико-психолого-педагогических и социально-экономических программ сохранения здоровья и оптимизации условий жизнедеятельности молодых людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зараковский, Г.М. Качество жизни населения России. Психологические составляющие. М.: Смысл, 2013. 320 с.
2. Евдокимов В.И., Есауленко И.Э., Губина О.И. Качество жизни: оценка и системный анализ. Воронеж: Истоки, 2007. 240 с.
3. Методика оценки качества жизни курсантов военного вуза // Системный анализ в медицине: материалы VII междунар. науч. конф., Благовещенск, 24-25 сентября 2013. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2013. С. 150-153.
4. Попова, Н.М. Некоторые аспекты образа жизни студентов медицинского и технического вузов / Н.М. Попова, А.Н. Чернова, Н.Р. Ямолдинов: сб. науч. ст. / ГОУ ВПО ИГМА // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Ижевск, 2018. Т. 56. С. 36-38..
5. Субетто А.И. Теория качества жизни. СПб.: Астерион, 2017. 280 с.

E-mail: erkina_elena@mail.ru

© 2021 г. **А.А. Яковлев, А.И. Абакумов**, д-р физ.-мат. наук
Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

МАТРИЧНАЯ ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА

Разработана матричная модель распространения туберкулёза в Российской Федерации. Получены модельные оценки вероятности заболевания туберкулёзом и выздоровления. Рассчитан коэффициент жизнеспособности больных.

Ключевые слова: туберкулёз, матричная модель, динамика заболеваемости.

A.A. Yakovlev, A.I. Abakumov

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

MATRIX DEMOGRAPHIC MODEL AND DYNAMICS OF TUBERCULOSIS PREVALENCE

A matrix model of the spread of tuberculosis in the Russian Federation has been developed. Model estimates of the probability of contracting this disease and recovering have been obtained. The coefficient of viability of patients was calculated.

Key words: tuberculosis, matrix model, morbidity dynamics.

Введение

Проблемы заболевания туберкулезом и качества медицинской помощи в лечении этой болезни являются объектом постоянного внимания учёных различных областей науки [1, 2, 3]. При исследовании закономерностей и связей этих процессов с демографическими, социальными и экономическими факторами используются математические методы, в том числе и математическое моделирование [4, 5].

В данной работе рассматривается матричная модель динамики заболеваемости туберкулёзом в России, которая разработана на основании матриц Лесли-Лефковича [6, 7, 8, 9].

Разработка матрицы перехода

В нашей модели дискретное время рассматривается в годах. Индексом t обозначим текущий такт времени. Согласно методике Федеральной службы государственной статистики разделим население мужского и женского пола на $n=15$ пятилетних групп. Исключение составляет последняя группа. В ней собраны люди от 70 лет и старше [10]. Вектор численности мужчин в каждый такт времени обозначим как $y_t \in R^n$, вектор численности женщин как $z_t \in R^n$. В векторах $y = [y_1, y_2, \dots, y_n]^T$ и $z = [z_1, z_2, \dots, z_n]^T$ компоненты y_i и z_i показывают номер возрастной группы в тысячах человек. Для описания численности мужчин и женщин в каждой возрастной группе образуем вектор $x_t = \begin{pmatrix} y_t \\ z_t \end{pmatrix} \in R^{2n}$. В таком случае получаем, что $x_{t,i}$ – это численность особей из возрастной группы $i (i = 1, 2, \dots, n)$ в момент t .

Обозначим $\bar{d}_i$ среднее значение коэффициента смертности по каждой возрастной группе i в каждый такт времени t .

По данным Росстата возраст фертильности женщин начинается в 15 и заканчивается в 49 лет. Пусть $b_1, b_2, \dots, b_n$ – это средние значения возрастноспецифических коэффициентов рождаемости. Соответственно с 15 до 49 лет получаем 7 пятилетних возрастных периодов. Тогда коэффициенты $b_5 - b_{11}$ будут положительными, остальные равны нулю.

Организуем коэффициенты рождаемости отдельную квадратную матрицу F (fertility) размерностью $(n \times n)$, у которой только первая строка имеет ненулевые элементы среди $b_1, b_2, \dots, b_n$, а на всех остальных местах стоят нули.

Обозначим за $p_i (i = 1, 2, \dots, n)$ коэффициент остающихся особей в i -ой возрастной группе. Так как все группы по 5 лет, то следующую группу переходит $1/5$ от количества группы и остаётся $4/5$. Следовательно, во всех группах, кроме последней, $p_i = 0.8$. В последней группе люди никуда не переходят, поэтому в ней коэффициент $p_n = 1 - d_n$.

Составим квадратную матрицу $P (n \times n)$, в которой элементы p_i поставим по главной диагонали, а на всех остальных местах стоят нули.

$$P = \text{diag}(p_1, p_2, \dots, p_n).$$

Назовём коэффициентом выживания S_i долю особей из возрастной группы i , выживших за один такт времени и перешедших в следующий возрастной класс.

$$s_i = 1 - d_i - p_i,$$

где S_i – доля выживших в i -й возрастной группе, d_i – смертность в i -й возрастной группе.

Построим квадратную матрицу $S (n \times n)$. В ней ненулевые элементы $(s_1, s_2, \dots, s_{n-1})$ расположены под главной диагональю.

Модифицированные матрицы, описывающие динамику возрастной структуры мужчин, женщин и матрицу рождаемости, составляются следующим образом:

- матрица для мужчин $M = P + S$;

- матрица для женщин $W = P + S + \delta F$, где δ – это доля девочек среди новорождённых;
- матрица рождаемости для мужской части населения $B = (1 - \delta)F$, где $(1 - \delta)$ – это доля мальчиков среди новорождённых.

Матрица перехода к новому такту времени G имеет следующий вид:

$$G = \begin{vmatrix} M & B \\ 0 & W \end{vmatrix}.$$

Матрица G неотрицательна, имеет доминантное собственное число, равное 0,9938.

Динамика заболеваемости туберкулёзом

Распределим данные по заболеваемости туберкулёзом по мужчинам и женщинам на пятилетние группы по методике, описанной выше.

Пусть $x_{t,1} = \begin{pmatrix} y_{t,1} \\ z_{t,1} \end{pmatrix} \in R^{2n}$ – вектор здоровых особей, а $x_{t,2} = \begin{pmatrix} y_{t,2} \\ z_{t,2} \end{pmatrix} \in R^{2n}$ – вектор боль-

ных особей в t -м году. Численность населения каждой возрастной группы состоит из здоровых и больных индивидуумов.

$$x_t = x_{t,1} + x_{t,2}.$$

Применим полученную матрицу перехода G для моделирования численности больных туберкулёзом в следующем такте времени

$$\begin{cases} x_{t+1,1} = Gx_{t+\frac{1}{2},1} \\ x_{t+1,2} = \gamma Gx_{t+\frac{1}{2},2} \end{cases}. \quad (1)$$

Промежуточные значения $x_{t+\frac{1}{2},1}$ и $x_{t+\frac{1}{2},2}$ получим из отношений:

$$\begin{cases} x_{t+\frac{1}{2},1} = (1 - \alpha)x_{t,1} + \beta x_{t,2} \\ x_{t+\frac{1}{2},2} = (1 - \beta)x_{t,2} + \alpha x_{t,1} \end{cases}, \quad (2)$$

где α – доля заболевающих среди здоровых;

β – доля выздоравливающих;

γ – коэффициент жизнеспособности больных по сравнению со здоровыми.

Подставив (1) в (2), получим

$$\begin{cases} x_{t+1,1} = (1 - \alpha)Gx_{t,1} + \beta Gx_{t,2} \\ x_{t+1,2} = \alpha \gamma Gx_{t,1} + (1 - \beta)\gamma Gx_{t,2} \end{cases}. \quad (3)$$

Для нахождения коэффициентов α , β , γ введём функцию $\Phi(\alpha, \beta, \gamma)$ и найдём её экстремум:

$$\Phi(\alpha, \beta, \gamma) = \sum_t \|x_t^m - x_t^k\|^2 \rightarrow \min,$$

где x_t^m – модельные значения численности населения;

X_t^k – наблюдаемые значения численности населения.

Векторы X_t^m и X_t^k – это модельные и наблюдаемые (данные Росстата [8]) значения вектора

$$X_t = \begin{pmatrix} X_{t,1} \\ X_{t,2} \end{pmatrix}, \text{ где векторы } X_{t,1} \text{ и } X_{t,2} \text{ описаны выше.}$$

Динамика наблюдаемой численности больного и здорового населения представлена с 1995 г. по 2018 г. При моделировании начальным вектором взят вектор X_t наблюдаемых значений 1995 года. Векторы последующих годов получены в результате моделирования.

После выполнения скрипта в программе MatLab получаем следующие значения: $\alpha=0.0005$, $\beta=0.03$, $\gamma=0.9443$. Таким образом, усредненная доля заболевающих среди здоровых в течение года составляет 0.05%. По данным Росстата это значение равно 0.07%, что близко к модельному значению. Усредненная доля выздоравливающих среди больных в течение года составляет 3%. Жизнеспособность больных ТБ составляет 94% по сравнению со здоровыми.

Заключение

В работе приведена матричная модель динамики заболеваемости туберкулёзом населения России. Авторы сконструировали матрицу перехода к новому такту времени. Доминантное собственное число матрицы перехода близко к единице и равно 0.9938. Это говорит о спаде заболеваемости туберкулёзом. Коэффициент жизнеспособности больных по отношению к здоровым составляет 94%. Модельные оценки вероятности заболеть туберкулезом в течение года составляет 0.05%, а вероятности выздороветь – 3%. Полученные характеристики согласуются с другими данными Росстата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лавренюк В.В., Мотанова Л.Н. Оценка ситуации по туберкулёзу в Приморском крае за последние 14 лет (2003 – 2016) // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 4, С. 74-76.
2. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном Федеральном округе в 2003–2008 гг. / Г.С.Мурашкина, Т.В.Алексеева, Н.М.Новикова и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. №1. С. 10–16.
3. Яковлев А.А., Абакумов А.И. Анализ данных о туберкулёзе и влиянии на заболевание условий жизни в Приморском крае // Информатика и системы управления. 2019. №3(61). С. 42-53. DOI: 10.22250/isu.2019.61.42-53.
4. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.
5. Абакумов А.И., Яковлев А.А. Модель иммунного ответа на вирусное заражение // Информатика и системы управления. 2018. №3. С. 3-9. DOI:10.22250/isu.2018.57.3-9.
6. Leslie P.H. On the use of matrices in certain population mathematics // Biometrika. 1945. 33/3. P. 183-212.
7. Leslie P.H. Some further notes on the use of matrices in population mathematics // Biometrika. 1948. № 53/3-4. P. 213-245.
8. Логофет Д.О., Ключкова И.Н. Математика модели Лефковича: репродуктивный потенциал и асимптотические циклы // Матем. моделирование. 2002. Т. 14, №10. С. 116–126.
9. Абакумов А.И., Яковлев А.А. Матричная модель демографо-эпидемической динамики населения России // Информатика и системы управления. 2021. №3 (69). С. 53-66. DOI: 10.22250/isu.2021.69.53-66.
10. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики РФ. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения 25.03.2021).

Абакумов А.И., e-mail: abakumov@iacp.dvo.ru

Яковлев А.А., корреспондирующий автор, e-mail: yakovlev-aa@iacp.dvo.ru

© 2021 г. А.А. Яковлев, А.И. Абакумов, д-р физ.-мат. наук
Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

ЦИТОКИНЫ КАК ИНДИКАТОРЫ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Выявлены особенности воздействия лечебных препаратов на штаммы, вызывающие нозокомиальную пневмонию. Предложен метод оценки состояния заражённого организма.

Ключевые слова: цитокины, нозокомиальная пневмония, иммуномодуляторы, расстояние Хаусдорфа.

A.A. Yakovlev, A.I. Abakumov

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

CYTOKINES AS INDICATORS OF INFECTIOUS DISEASE

The features of the effect of medicinal preparations on the strains causing nosocomial pneumonia have been revealed. A method for assessing the state of an infected organism is proposed.

Key words: cytokines, nosocomial pneumonia, immunomodulators, Hausdorff measure.

Введение

При заболеваниях человека в результате бактериального заражения для наблюдения за ходом болезни используются различные характеристики организма. В настоящее время одним из таких индикаторов принимается динамика концентраций цитокинов, вырабатываемых, в основном, клетками иммунной системы, которая является одной из наиболее быстро реагирующих при инфекционных заболеваниях. Цитокины выделяются активированными клетками иммунной системы и являются индикатором её состояния [1, 2]. Исследование цитокинов имеет важное значение для интерпретации нарушений функциональной состоятельности иммунной системы организма, оценки степени тяжести, мониторинга эффективности проводимой терапии, прогноза течения и исхода лечения.

Наше исследование сфокусировано на одном из широко распространенных заболеваний – пневмонии, причем в такой тяжелой форме как нозокомиальная (госпитальная) пневмония (НП).

Схема эксперимента

В работе представлены результаты обработки данных экспериментов, проведенных на лабораторных мышах, о динамике цитокинов при бактериальном заражении с развитием пневмонии [3]. Опыты проводились к.м.н. Костюшко А.В. и д.м.н. Маркеловой Е.В. на базе Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток. Целью проведенного исследования является сравнительная характеристика воздействия иммуностимулирующих препаратов с замещающим действием на динамику локальных легочных цитокинов и цитокинов крови в условиях развития экспериментальной бактериальной пневмонии, вызванной госпитальным штаммом микроорганизма [4]. Эксперименты выполнены на белых нелинейных мышах массой 18-20 г.

В каждой серии экспериментов участвовало по 5 мышей. В исследованиях были использованы патогенные штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные из бронхоальвеолярной жидкости больных с установленным диагнозом НП. В качестве иммуномодулирующих препаратов использовались «Ронколейкин» (А), «Лейкинферон» (В) и «Тинростим» (С). В ходе эксперимента сравнивались три схемы применения иммуностимулирующих препаратов: лечебная схема №1 (профилактическая) (начало введения препарата – за 2 суток до заражения микроорганизмом, вызывающим развитие пневмонии), лечебная схема №2 (препарат вводится в тот же день, в который произошло заражение), лечебная схема №3 (препарат начинают вводить спустя 2 суток с момента заражения).

Индексируемый в наших экспериментах ИЛ-10 относится к противовоспалительным. Из провоспалительных цитокинов мы исследуем ИФН γ . Данные о концентрациях цитокинов ИЛ-10 и

ИФН γ измерялись в динамике после заражения. При каждом измерении фиксировались данные о концентрациях цитокинов в супернатанте легких и крови для 5 мышей, таких измерений в течение двух недель осуществлялось шесть (через 1, 3, 5, 7, 10, 14 суток после воздействия). Группы мышей при каждом способе заражения и лечения будем обозначать как леченые – Л. Таким образом, группы леченных мышей различаются лечебной схемой и лечебным препаратом. Данные о состоянии организма различаются еще местом их сбора – супернатант ткани легких (далее – легкие) или сыворотка крови (далее – кровь).

Для сравнения с экспериментальными данными по лечению больных сформированы множество из 30 здоровых мышей, которых не заражали и не вводили лечебный препарат (здоровые – З).

Кроме того, по схеме эксперимента отслеживалось множество зараженных и нелеченых мышей (больные без терапии – Б).

Константная группа здоровых (З) и динамичная группа зараженных и нелеченых мышей (Б) составляют опорные данные в дальнейших схемах обработки.

Взаимная динамика групп особей

Специфика эксперимента состоит в том, что измерения в разные дни берутся у разных мышей. Хотя они пронумерованы, но одинаковые номера относятся в разные дни к совершенно не связанным друг с другом организмам. Каждая особь уникальна и нет одинаковых характеристик иммунной системы. Мы попытались создать схему анализа данных, в которой мыши одного дня собраны в неупорядоченные множества. Это привело к задаче вычисления расстояний между множествами, и мы использовали расстояния по Хаусдорфу [5].

В пространстве R^n расстояние ρ между элементами x и y вычисляется как евклидово:

$\rho(x, y) = \|x - y\|$, где $\|x\| = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2}$, (x_i – компонента вектора x). Расстояние между двумя множествами вычисляется по формуле

$$\rho(D, G) = \max \left\{ \sup_{x \in D} \rho(x, G), \sup_{y \in G} \rho(D, y) \right\}, \quad (1)$$

где

$$\rho(x, G) = \inf_{y \in G} \rho(x, y), \quad \rho(D, y) = \inf_{x \in D} \rho(x, y).$$

В нашем случае множества D, G конечны, все указанные операции корректно выполнимы.

Изучение динамики каждого цитокина в отдельности при заболевании не может дать полную картину процесса, происходящего в организме. Ряд авторов [4, 6] в своих исследованиях оперируют понятиями «система цитокинов», «цитокиновый профиль». Традиционный анализ динамики концентрации цитокинов, тем не менее, подразумевает исследование динамики одного цитокина. Такой подход, к сожалению, упускает из вида комплексный взгляд на оценку состояния организма, поэтому авторы предлагают метод, основанный на расчёте расстояний между неупорядоченными множествами.

Ниже анализируются данные для схемы лечения №1 (профилактической), проба из супернатанта лёгкого. Данные по рассчитанным расстояниям Хаусдорфа представлены в табл. 1.

Группу З будем считать эталоном здоровья. Отметим прежде всего, что расстояние между «эталонным» множеством З здоровых и «эталонным» множеством Б нелеченных больных с каждым днём увеличивается, что может говорить об общем ухудшении состояния организма при отсутствии лечения. Введение же лечебного препарата для мышей группы Л сразу меняет концентрации цитокинов, причем эти концентрации можно оценивать как специфичные для каждого препарата.

Таблица 1

Расстояние Хаусдорфа для исследуемых препаратов при схеме лечения №1 (профилактической), проба из супернатанта лёгкого

		день 1	день 3	день 5	день 7	день 10	день 14
Ронколейкин (А)	З-Л	124,84	136,17	134,23	131,71	133,79	131,06
	Б-Л	67,85	68,39	58,55	96,34	21,86	13,73
Лейкинферон (В)	З-Л	82,62	82,04	81,83	83,84	99,32	91,95
	Б-Л	69,85	39,64	36,64	51,06	99,41	98,34
Тинростим (С)	З-Л	280,63	326,91	286,35	316,64	300,84	266,74
	Б-Л	341,79	321,41	281,98	277,92	321,12	359,11
	З-Б	66,53	71,34	81,62	86,39	115,72	123,66

И все же, для более точной ориентации групп Л относительно «эталонных» групп З и Б ниже сконструируем расстояния относительно этих групп так, чтобы в этих относительных расстояниях учитывалось изменение расстояний между группами З и Б.

Динамика в относительных расстояниях

Ниже приведен пример динамики для схемы лечения №1 (профилактической), проба из супернатанта лёгкого. Компактное представление динамики концентраций цитокинов осуществлено следующим образом. Для каждой группы экспериментов вычисляются два относительных расстояния: отношение расстояний от группы Л до группы З и от Л до Б к расстоянию между группами З и Б. На рис. 1 по горизонтальной оси отложены относительные расстояния от Л до З, а по вертикальной оси – от Л до Б. Синяя линия (короткий пунктир) обозначает динамику при лечении препаратом А, красная линия (сплошная) – препаратом В, зелёная линия (пунктир с точкой) – препаратом С. Жёлтая линия – это биссектриса первой координатной четверти. Числа на маркерах указывают дни снятия проб. Из определения относительных расстояний следует, что позитивная зона с точки зрения выздоровления находится выше биссектрисы первой четверти координатной плоскости. В этом случае группа Л расположена ближе к группе З здоровых особей по сравнению с группой Б больных особей.

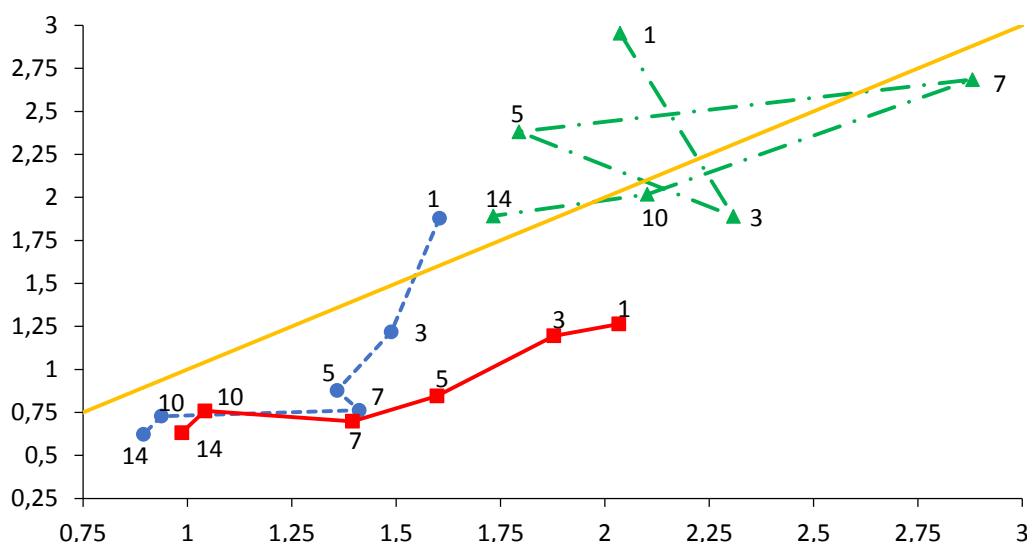


Рис. 1. Динамика концентраций цитокинов в относительных расстояниях для схемы лечения №1, лёгкие.

На рисунке видно, что по своим воздействиям препараты А и В достаточно близки, а препарат С иным образом воздействует на организмы.

Заключение

При изменении состояния организма, например, инфекционном заболевании, концентрации цитокинов в организме изменяются. На примере заболевания бактериальной пневмонией мы попытались выявить возможные закономерности, применяя стандартные и нестандартные методы обработки и представления данных.

Особенности экспериментов связаны с высокой вариабельностью концентраций цитокинов от одной особи к другой и независимостью особей при разных измерениях. Это приводит к идее рассмотрения объектов экспериментов в виде неупорядоченных множеств мышей, скомпонованных по разным признакам. Мы получили неупорядоченные множества З, Б, Л и применили к этим множествам характеристику взаимного расположения, именуемую расстояние по Хаусдорфу. В результате мы получили картины взаимного движения множеств З, Б и Л относительно друг друга, характеризующие действия применяемых лечебных препаратов.

В этом представлении достаточно определенно проявилось влияние препаратов «Ронколейкин», «Лейкинферон». В относительных расстояниях (рис. 1) эти препараты обеспечивают большую близость к группе З по сравнению с группой Б. Препарат «Тинростим» больше поддерживает высокие концентрации цитокинов и удаленность от групп З и Б. Дальнейшие исследования могут показать устойчивость этих особенностей и привести к выявлению закономерностей динамики концентраций цитокинов при различных воздействиях на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manderscheid P.A., Bodkin R.P., Davidson B.A. Bacterial clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia. // Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2004. Vol. 11, No. 4. P. 742-751.
2. Muehlstedt S.G., Richardson C.J., West M.A. et al. Cytokines and the pathogenesis of nosocomial pneumonia // Surgery. 2001. Vol. 130. P. 602-611.
3. Яковлев А.А., Абакумов А.И., Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокины как индикаторы состояния организма при инфекционных заболеваниях. Анализ экспериментальных данных // Компьютерные исследования и моделирование. 2020. Т. 12, №6. С. 1409-1426. DOI: 10.20537/2076-7633-2020-12-6-1409-1426.
4. Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокиновый профиль при энтеробактериальной пневмонии в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. № 4. С. 27-30.
5. Crownover R.M. Introduction to Fractals and Chaos. Jones and Bartlett Publ., Boston, London, 1995, 306 p.
6. Система цитокинов и болезни органов дыхания / под ред. Б.И.Гельцера. Владивосток: Дальнаука, 2005.

Абакумов А.И., e-mail: abakumov@iacp.dvo.ru

Яковлев А.А., корреспондирующий автор, e-mail: yakovlev-aa@iacp.dvo.ru

Авторы выражают благодарность д.м.н. Маркеловой Е.В. и к.м.н. Костюшко А.В. за консультирование в процессе работы над публикацией.

©2021. П.Д. Тимкин, Э.А. Тимофеев, Е.А. Бородин, д-р мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ЛИГАНДОВ TRPM8 С ПОМОЩЬЮ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

В работе была совершена попытка оценить эффект взаимодействия низкомолекулярных лигандов к TRPM8 с использованием методов гибкого межмолекулярного докинга. Механизмы жесткого докинга и софтов для его проведения, таких как AutoDock, позволяют предсказать и определить возможность образования комплекса между рецептором и низкомолекулярным лигандом. Однако, данный метод не сможет ответить на вопрос является ли вещество агонистом или антагонистом. Для решения этой задачи требуется использование методов гибкого докинга. Комплекс программного обеспечения Galaxy7™ позволяет решить эту задачу показывая, с какой из аминокислот в активном центре происходит взаимодействия, тем самым давая ответ на вопрос, чем является лиганд.

Ключевые слова: TRPM8, биоинформатика, гибкий докинг.

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

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

EVALUATION OF THE EFFECT OF TRPM8 LIGANDS USING INTERMOLECULAR DOCKING

In this work, an attempt was made to evaluate the effect of the interaction of low-molecular-weight ligands to TRPM8 using flexible intermolecular docking methods. Hard docking mechanisms and software for its implementation, such as AutoDock, allow predicting and determining the possibility of complex formation between the receptor and the low molecular weight ligand. However, this method will not be able to answer the question of whether the substance is an agonist or antagonist. To solve this problem, the use of flexible docking methods is required. The Galaxy7™ software suite solves this problem by showing which of the amino acids in the active center interacts with, thereby giving an answer to the question of what the ligand is.

Key words: TRPM8, bioinformatics, flexible docking.

Для решение задачи – разработки новых лекарственных препаратов, важным является не просто найти низкомолекулярных лиганд, который взаимодействует с целевым рецептором, но и определить эффект лиганда, является ли он агонистом или антогонистом. Для отработки методики был поставлен ряд последовательных задач (рис. 1).

В качестве потенциальных лиганд были выбраны 50 кандидатов которые образуют комплекс и являются ирритантами. Информация о 3D структуре лигандов была взята из базы данных PubChem [1]. Отобранные кандидаты были обработаны с помощью комплекса моделирования межмолекулярных взаимодействий AutoDock. Из 50 кандидатов успешно образовали комплекс лишь 9. Для работы в софте в Galaxy7™ были последовательно загружены лиганды, однако, лишь 7 из них успешно были распознаны в программном обеспечении, остальные 2 не были проанализированы программой, ввиду некорректностью их изначальной топологии [2]. Анализ самого рецептора вызвал большие затруднения ввиду его больших размеров, которые составляет свыше 4000 аминокислот, при допустимом значении в 1000 аминокислотных остатков.

Для решения этой задачи в комплексе AutoDock, была совершена попытка редактирования белка. Известна цепь аминокислотных остатков образующих активный центр белка, данная последовательность VAL733-LEU747 (рис. 2). Данная последовательность содержит ключевую аминокислоту Y745, которая выполняет роль критической точки связывания.



Рис. 1. Блок-схема с описанием задач и их последовательностью.

Для получения данной последовательности и облегчения вычислительного процесса была отредактирована цепь и получен фрагмент с последовательностью PHE715-ALA900. В данную цепь входит активный центр, что позволит корректно установить границы его расположения в софте (рис. 3).

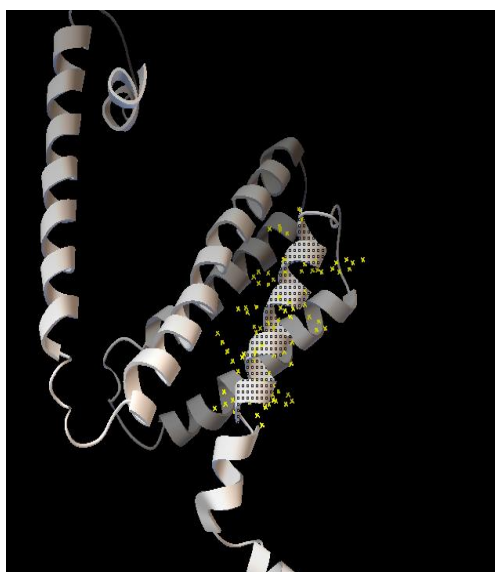


Рис. 2. Визуализация аминокислот VAL733-LEU747 на отредактированной цепи.

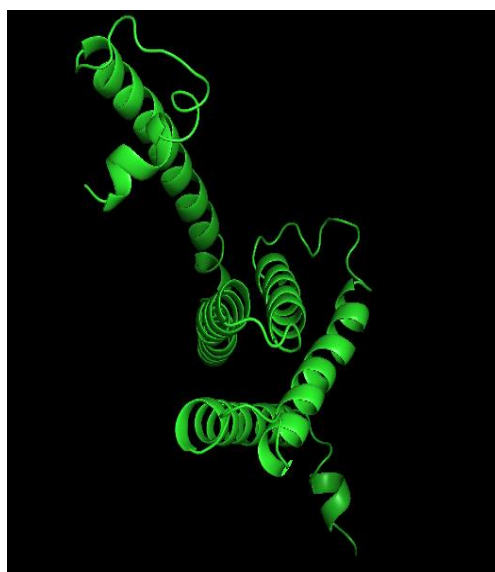


Рис. 3. Визуализация цепи PHE715-ALA900.

Редактирование белка TRPM8 позволило оптимизировать молекулу для более простого и быстрого вычисления по сравнению с исходной молекулой с сохранением последовательности активного центра, который необходим для связывания.

Гибкий докинг произведенный в софте Galaxy7TM, позволил определить аминокислотную последовательность, с которой происходит стыковка. Данные гибкого докинга показали какие аминокислотные последовательности взаимодействуют с лигандом (рис. 3).

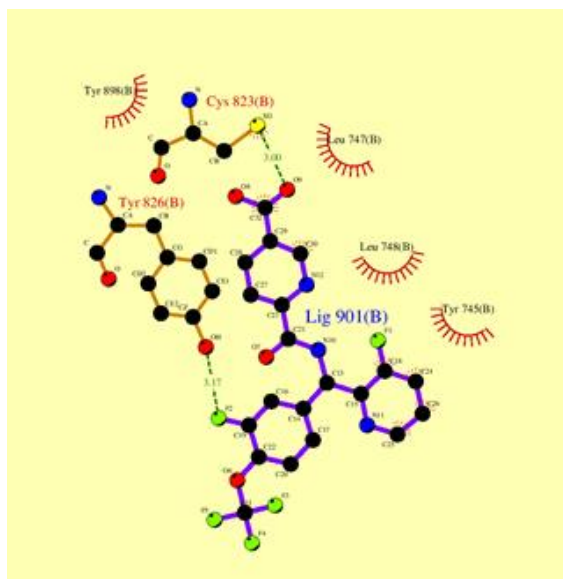


Рис. 3. 2D Визуализация активного центра TRPM8 и одной из предполагаемых конформаций лиганда под индексом AMG-333.

Анализ полученных данных показывает, что лиганд взаимодействует с аминокислотными остатками находящимися рядом с Y745, но при этом не взаимодействует с ней и находясь в одном молекулярном кармашке, блокируя доступ к ней, тем самым являясь антагонистом. Применение этой методики в дополнение к нейросетям, для скрининга, позволит не просто находить большие количества потенциальных лигандов но и заранее выяснять эффект, который они будут оказывать [3].

Использование методов гибкого докинга позволит в короткие сроки *in silico* предсказывать эффект предполагаемого лиганда для того или иного рецептора.

ЛИТЕРАТУРА

1. PubChem - Low-molecular-weight ligand 3D structure database.
2. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. URL: <http://galaxy.seoklab.org/cgi-bin/submit.cgi?type=7TM> -
3. A Two-Step Strategy for the Search for Ligands for Target Proteins / Borodin E.A., Leusova N.Y., Chupalov A.P., Timkin P.D., Timofeev E.A., Kolosov V.P., Perelman J.M. // International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research. 2021. Vol.1, Issue 2. P. 69-73.

©2021. Э.А. Тимофеев, П.Д. Тимкин, Е.А. Бородин, д-р мед.наук
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

IN SILICO МОДИФИКАЦИЯ ЛИГАНДОВ К TRPM8 И ОЦЕНКА ИХ АФФИННОСТИ

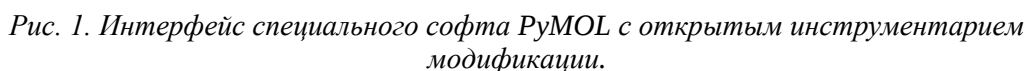
В данной работе была предпринята попытка осуществления модификации известных низкомолекулярных лигандов к ионному каналу TRPM8 с помощью специального графического инструментария PyMOL. Эта программа позволяет просматривать 3D структуру различных веществ и присоединять атомы и функциональные группы к различным точкам молекулы. Была осуществлена модификация лигандов с присоединения к ним атомов фтора и молекул циклогексана. После модификации была проведена оценка комплексов белок — лиганд методом жесткого докинга с помощью специаль-

Ключевые слова: TRPM8, биоинформатика, жесткий докинг, модификаты.

IN SILICO MODIFICATION OF LIGANDS TO TRPM8 AND ASSESSMENT OF THEIR AFFINITY

Key words: TRPM8, bioinformatics, hard docking, modifiers.

Был осуществлен выбор веществ, которые являются известными лигандами к белку теплового шока TRPM8. Из них отобрано 9 молекул (AMG-333, AMTB, Borneol, Cannabidiol, Eucaliptol, Riluzole, Riparin, Rotundifolone), над которыми было возможно проводить модификацию. После отбора с помощью специального программного пакета AutoDock [1] был проведен жесткий межмолекулярный докинг для оценки аффинности и стабильности комплекса белок – лиганд. Следующим этапом был процесс создания модификатов с помощью инструментария PyMOL [2]. В данной программе воспроизводилась информация о пространственной структуре вещества, записанной в формате .sdf и редактирование этой структуры (рис. 1).



В качестве структур, которые должны были повышать необходимые характеристики, использовали атомы фтора и молекулы циклогексана. К молекулам AMG-333 и АМТВ были присоединены атомы фтора (рис. 2), а к остальным 7 веществам – молекулы циклогексана (рис. 3). Так как добавление фтора дало желаемый эффект только в случае первых двух веществ, а в случае других эффект был прямо противоположный желаемому.

После полученные модификаты были также подвергнуты проверке посредством AutoDock. Были заданы такие же параметры и настройки, что и при докинге исходных лигандов, то есть стыковка к Y745 цепи В (аминокислота тирозин с порядковым номером 745, которая расположена на второй субъединице), сетка стыковки расположена по координатам: X – 182.677, Y – 134.094, Z – 224.764, количество создаваемых комплексов было равно 5.

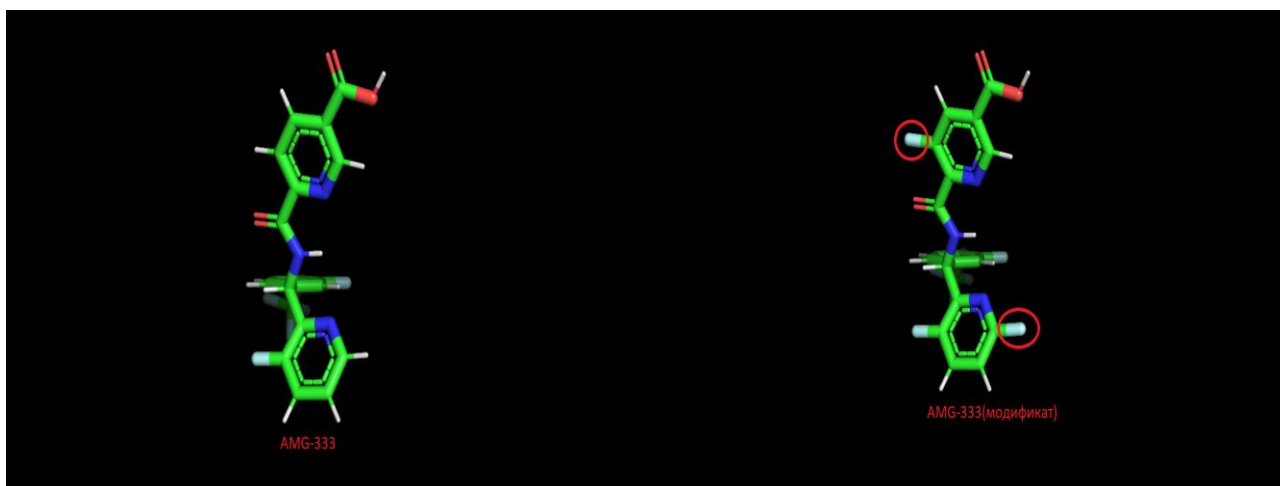


Рис. 2. Сравнение структур исходной молекулы AMG-333 и его модификата с отмеченными атомами фтора.

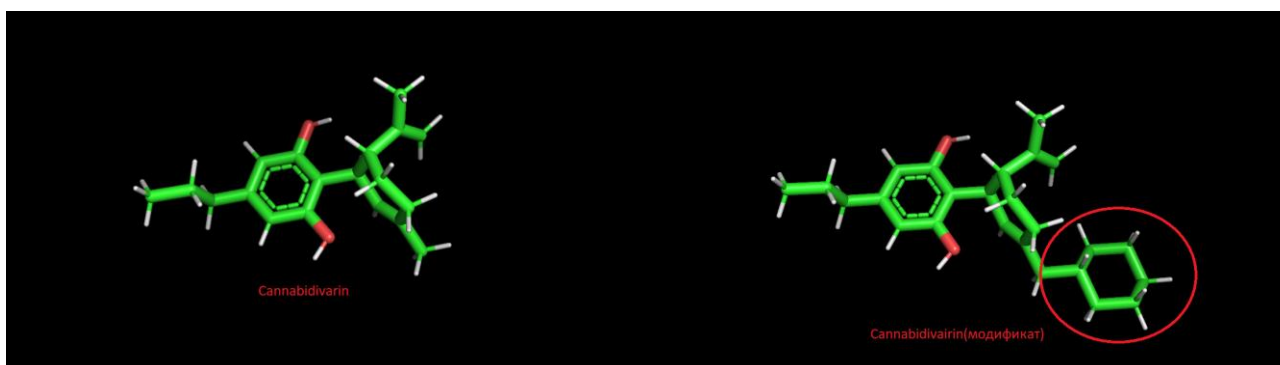


Рис. 3. Сравнение структур исходной молекулы Cannabidivarin и его модификата с отмеченным циклогексаном.

В результате проверки были получены данные о аффинности и стабильности всех комплексов, которые были адаптированы и представлены в виде таблицы (табл. 1).

Анализ полученных данных показывает, что аффинность модификатов к рецептору выше, чем у исходных лигандов, однако стабильность при модификации падала, из 5 установленных пробжек у модификатов было равно 1, в то же время у исходных лиганд 4 из 5 комплексов были устойчивы и стабильны, что свидетельствует о том, что модификация фтором и циклогексана подходит только для повышения аффинности. Также в совокупности с глубокой нейронной сетью

можно будет с высокой точностью и скоростью предсказывать свойства модификатов, созданных на основе ранее обнаруженных этой же сетью молекул [4].

Таблица 1

Минимальная энергия связи лигандов и их модификатов с TRPM8

Лиганды	Минимальная энергия связи	Модификаты	Модификация	Минимальная энергия связи
AMG-333	-2.82	AMG-333.M	фтор	-2.95
AMTB	-3.66	AMTB.M	фтор	-3.84
Borneol	-3.58	Borneol.M	циклогексан	-4.33
Cannabidivarin	-3.40	Cannabidivarin.M	циклогексан	-3.93
Cubebol	-4.43	Cubebol.M	циклогексан	-5.29
Eucaliptol	-3.44	Eucaliptol.M	циклогексан	-4.89
Riluzole	-2.90	Riluzole.M	циклогексан	-3.81
Riparin	-3.75	Riparin.M	циклогексан	-3.76
Rotundifolone	-3.39	Rotundifolone.M	циклогексан	-4.76

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://autodock.scripps.edu/> - molecular docking software.
2. <https://pymol.org/2/> - chemical modification toolkit.
4. Rosario González-Muñiz, M. Angeles Bonache, Cristina Martín-Escura, Isabel Gómez-Monterrey "Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update" // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol.20, Issue 11. P. 2618.
5. Timkin P.D., Timofeev E.A., Chupalov A.P., Borodin E.A. Selection Of Potential Ligands For Trpm8 Using Deep Neural Networks And Intermolecular Docking By The "Autodock" Software" Proceedings // Science And Artificial Intelligence Conference, S.A.I.Ence 2020. Publ: Institute Of Electrical And Electronics Engineers Inc., 2020. P. 21-24.

© 2021 г. **Б.А. Кауров**, канд. биол. наук
НИЦ передовых технологий, Москва

ПОСТРОЕНИЕ ОНТОЛОГИИ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ МЕНТАЛЬНОЙ КАРТЫ "THE BRAIN"

Представлен один из возможных вариантов построения онтологии старения человека, основанный на применении ментальной карты "The Brain". Созданный вариант "Онтология старения человека" (версия 1.37.08) содержит 3406 основных понятий вместе со всеми их субпонятиями и 1174 интернет-ссылками, а также 4881 связей между ними с указанием или без указания их направления. Показана перспектива применения этого подхода для лучшего понимания механизмов старения человека на разных уровнях его организации и поиска эффективных способов воздействия на них с целью профилактики преждевременного старения.

Ключевые слова: системный анализ, старение человека, онтология старения, ментальная карта "The Brain".

B.A. Kaurov

Research Center for Advanced Technologies, Moscow

**BUILDING AN ONTOLOGY OF HUMAN AGING BASED ON THE MENTAL
MAP “THE BRAIN”**

One of the possible variants of constructing the ontology of human aging, based on the use of the mental map “The Brain”, is presented. The created version of the “Ontology of Human Aging” (version 1.37.08) contains 3406 basic concepts together with all their sub-concepts and 1174 Internet links, as well as 4881 links between them with or without indicating their direction. The prospect of using this approach for a better understanding of the mechanisms of human aging at different levels of its organization and the search for effective ways to influence them in order to prevent premature aging is shown.

Key words: system analysis, human aging, anthology of aging, mental map “The Brain”.

Данное сообщение является логическим продолжением предыдущего моего сообщения на эту тему [1], в котором рассмотрены разные возникающие осложнения при создании формализованных схем старения человека с использованием большого объема информации. Для их обхода необходимо развивать новые дополнительные подходы к созданию таких схем. Одним из них может быть создание онтологии старения человека.

В простейшем виде без применения специальных терминов онтология это формальное описание некоторой предметной области в виде ее точной спецификации, структуризации знаний о ней. Она создает словарь терминов (базовых понятий, объектов) для представления и обмена знаниями об этой предметной области с описанием свойств и способов изменения как самих объектов, так и связей между ними. Одним из преимуществ использования онтологий в качестве инструмента познания является системный подход к изучению предметной области. Это позволяет достигать единообразность представления данных и возможность установления недостающих логических связей между базовыми понятиями [2].

В настоящее время объем накопленной во всем мире информации по проблеме старения животных и человека уже давно “зашкаливает” в плане возможности его полноценного осмысления и логического анализа. Тем более, что, к большому сожалению, в нем содержится большая масса противоречивой информации, в которой трудно отделить главное от второстепенного, причину от следствия, закономерное от случайного. Как указано выше, помочь выходу из этой ситуации может создание онтологии старения. За рубежом уже есть отдельные попытки создания таких онтологий [3, 4], но их практическое применение мне не известно.

Так как знания носят во многом личностный характер, то предметную область можно описать разными онтологиями и с использованием разных программных средств – СУБД, электронных таблиц, ментальных карт, систем искусственного интеллекта, специализированных языков и других. Создание онтологий в разных областях деятельности человека постепенно становится трендом. Только в области биомедицины их уже создано свыше двухсот [5].

В настоящем сообщении я попытался представить свой рабочий вариант онтологии старения на качественном уровне, исходя из своего понимания данной проблемы. В ней я не применяю типичную онтологию анализа данных с использованием количественных алгоритмов в виде математической статистики, эволюционного моделирования (генетических алгоритмов и искусственных нейронных сетей разного типа) и машинного обучения (построения деревьев решения разного типа). Как показано в ряде исследований, их активное применение, несмотря на всю огромную программную мощь, к большому сожалению, пока никак не повлияло на поиск новых механизмов старения и создание эффективных геропротекторов. Например, руководитель одной из ведущих мировых компаний в области биоинформатики старения *Insilico*, возлагавший ранее очень большие надежды на ее возможности в поиске средств для борьбы со старением, в одном из своих последних интервью разочарованно сказал, что он больше не верит в возможность жить до 150 лет в этом веке [6].

В своей онтологии я исхожу из ее определения, которое существует в информационных технологиях, где под онтологией подразумевается таксономическое описание множества объектов и связей между ними. Под объектом в моей онтологии понимается любая сущность, например, вещество, процесс, состояние и т.д. с ее свойствами и способами их изменения.

Старение человека – это растянутый во времени процесс возрастных изменений организма, обуславливающих снижение общей жизнеспособности, приводящее в итоге к состоянию, не совместимому с жизнью. На формальном уровне он представляет собой системный переход организма из одного состояния в другое как итоговый результат перехода множества частных (локальных) переходов его составных частей на всех уровнях его организации. Локальные переходы осуществляются в результате ответных реакций разных объектов на соответствующие или несоответствующие им воздействия. Эти реакции определяются свойствами объектов, закрепленных на генетическом уровне. Онтология позволяет формализовать описание этих возрастных изменений.

Весь имеющейся сейчас огромный и многообразный массив информации о старении человека можно структурировать по разным основаниям. В частности, на данном этапе в качестве последних мной были выбраны следующие основные понятия: эволюция старения, причины старения, механизмы старения, возрастные изменения (признаки), возрастзависимые заболевания, преждевременное старение, долгожительство, омоложение, факторы воздействия, объекты воздействия, уровни воздействия (локализации) и вспомогательное понятие “приложение”. При этом внутри понятия “объекты воздействия” были выделены следующие самостоятельные субпонятия: события, состояния, процессы, свойства, структуры, функции, метаболиты, реперные объекты, биомодели. Внутри понятия “приложение” были выделены такие субпонятия: метки фильтров (“теги”) для понятий, базы данных (знаний) по биологии старения, литературные источники, моделирование старения. Затем внутри каждого выделенного понятия были составлены свои списки основных субпонятий разной иерархической подчиненности. В итоге на данном этапе было выделено 3406 основных понятий вместе со всеми их субпонятиями и 1174 интернет-ссылками, а также 4881 связей между ними с указанием или без указания их направления.

На этом этапе прежде всего стояла задача построить общую конструкцию данной онтологии. Поэтому полученные списки и связи, разумеется, еще очень далеки от своего полного совершенства и завершения, так как общее число значимых понятий может достигать десятков тысяч. Несмотря на многочисленность выделенных понятий, в практическом плане их все можно свернуть всего в два итоговых понятия – факторы, уменьшающие продолжительность жизни (ускоряющие старение), и факторы, увеличивающие последнюю (замедляющие старение).

В качестве программного средства для создания компьютерного варианта данной конструкции онтологии старения человека была выбрана ментальная (интеллект) карта (mind map) “The Brain” [7]. Ее существенным отличием от других типов ментальных карт является то, что в ней в качестве “родителя” при установлении внутрисистемных связей может выступать любой ее объект, с которым, кроме прямых предшествующих и последующих связей с другими объектами, можно устанавливать с последними и косвенные (ассоциативные) связи. Это позволяет в режиме поиска легко устанавливать логические связи, в том числе неочевидные, при их наличии между всеми исходными понятиями и субпонятиями независимо от их количества и по разным направлениям (“координатам”), число которых не ограничено, и проследивать последовательность их образования. Данная ментальная карта позволяет прикреплять к любым понятиям и субпонятиям множество разных меток для многостороннего поиска, включая поиск ассоциативных понятий. Это дает возможность осуществлять избирательный поиск любой совокупности объектов (понятий и субпонятий) в соответствии с любой выбранной комбинацией меток, т.е. выделять и анализировать локальные семантические сети. В итоге это создает платформу для представления в будущем данной конструкции в виде хорошо структурированной, многомерной, семантической, графической схемы старения с широкими возможностями ее системного анализа.

Данная система позволяет любую новую информацию по отношению к существующей онтологии разделить (развести) на отдельные составляющие (“координаты”, основания), выяснить их взаимосвязь с уже имеющимися данными и при необходимости дополнить ими исходную систему. Иначе говоря, она представляет собой постоянно развивающуюся систему знаний (“мозг”) по проблеме старения с удобным и простым интерфейсом.

В настоящее время в компьютерном варианте этой системы “Онтология старения человека” (версия 1.37.08) используется программа “The Brain” (версия 12.0.64) и изучается возможность её сопряжения с ранее созданной графической системой “AgeMap” [1].

На рисунке 1 изображен один фрагмент визуального представления отдельных объектов данной онтологической системы. На нем справа показан список понятий, связанных с исходным понятием, которое находится вверху.

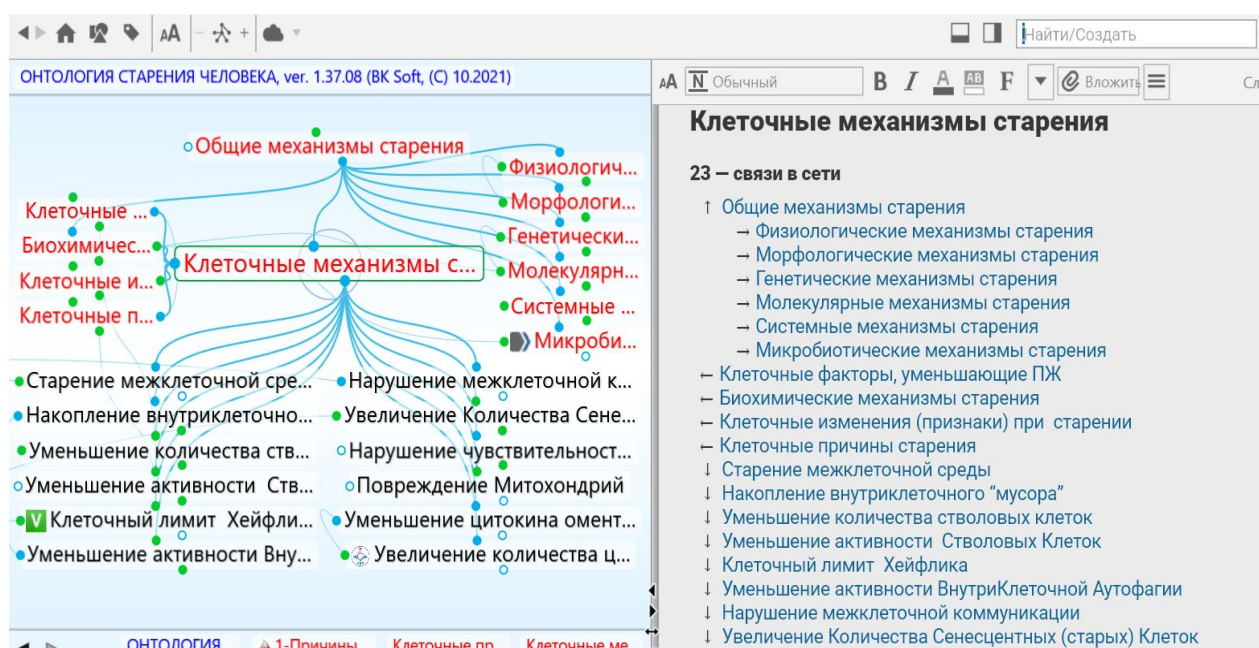


Рис. 1. Клеточные механизмы старения.

При выборе любого нового исходного понятия из этого списка или вне его по записи в поисковой строке с разным числом первых букв (использование понятия с разной степенью его иерархии) система тут же показывает связи этого понятия с другими в виде аналогичной картины. Это дает возможность в удобной форме “путешествовать” по разным направлениям в рамках всей созданной системы, обращая при необходимости к первоисточникам в интернете, связанных с этим понятием.

Данная конструкция при ее достаточном наполнении, дальнейшем усовершенствовании и выборе профессиональной, специализированной программной платформы может служить источником для выявления потенциальных системных онтопатогенетических геропротекторов (СОПГ). Действие СОПГ на процесс старения может существенно отличаться от действия обычных геропротекторов и быть более физиологически (патогенетически) совместимым с организмом человека по сравнению с действием существующих химических геропротекторов. Даже имеющаяся сейчас версия данной онтологии позволяет выходить на неочевидные ассоциативные связи между разными объектами, объяснять их или строить логические предположения в отношении их возможных механизмов и планировать соответствующие эксперименты для их проверки.

Эта онтология уже может использоваться в качестве аналога экспертной системы, в частности, потенциально находить и объяснять взаимосвязи между отдельными элементами разных ме-

ханизмов старения человека и свойствами соответствующих компонентов в пищевых продуктах, растениях и некоторых лекарствах, а также особенностями самого пищевого режима и образа жизни. Это дает возможность на основе научно обоснованных рекомендаций использовать полученные результаты для увеличения периода активной жизни человека и отодвигать наступление его возрастных заболеваний на более поздний срок.

Наконец, компьютерный вариант этой системы может иметь и большое самостоятельное значение в качестве своеобразного аналога “Википедии” как очень удобного и многофункционального (“многомерного”) справочника по проблеме старения человека. Более того, в чем-то даже превосходящего по своему функционалу оригинал. Например, американец Джерри Мигалку за 18 лет использования программы “The Brain” создал свой персональный «цифровой мозг» с информацией из разных областей деятельности человека, в котором на 2015 год было 281 тысяча записей (“мыслей”) с 184 662 интернет-ссылками и 506 тысяч связей между ними [8]. Сейчас этот самый большой в мире “мозг” содержит более 420 тысяч записей, связанных более чем миллионом ссылок, включая гиперссылки, и уже используется в коммерческих целях.

На мой взгляд, данный подход к изучению процессов старения человека может иметь большое теоретическое и практическое значение, а потому заслуживает самого пристального внимания и соответствующей финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кауров Б.А. Новый подход к построению схемы старения человека // Системный анализ в медицине (САМ 2020): материалы междунар. науч. конф. Благовещенск, 2020. С. 63-66.
2. Шахиди А.А. Онтология анализа данных. URL: <https://basegroup.ru/community/articles/ontology>.
3. *In Silico Approaches and the Role of Ontologies in Aging Research* / Georg Fuellen et al. // *Rejuvenation Res.* 2013. Vol. 16(6): 540–546. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188080/>.
4. Barry Smith. *Ontology of Aging*. 2014. URL: https://www.buffalo.edu/search/search.html?query=PANTC+2014+Smith%27s+Ontology_of_Aging-Buffalo-August-2014.docx.
5. The Open Biological and Biomedical Ontology (OBO) Foundry. URL: <http://obofoundry.org>.
6. URL: <https://hightech.plus/2018/07/12/glava-insilico-aleks-zhavoronkov-bolshe-ne-veryu-chto-v-etom-veke-mi-budem-zhit-do-150-let>.
7. The Brain. URL: <https://www.thebrain.com/>.
8. URL: <https://www.thebrain.com/blog/jerry-michalski-18th-brain-anniversary>.

bokar@mail.ru

© 2021 г. Д.Б. Окунь, канд. мед. наук, Р.И. Ковалев

ФГБУН «Институт автоматики и процессов управления» ДВО РАН, Владивосток

БАЗА ЗНАНИЙ ЛЕЧЕНИЯ МИОКАРДИТА: ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ЗНАНИЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ²

В работе описана возможность дифференцированного подхода к этиотропной терапии миокардита на основании данных медицинской карты пациента. Информационный ресурс размещен на платформе IASPaas. При формировании знаний используется общепринятая медицинская терминология.

Ключевые слова: онтология, лечение, этиотропная терапия, база знаний, миокардит.

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

Dmitry Okun, Ph.D, Roman Kovalev

Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of RAS

**MYOCARDITIS MANAGEMENT KNOWLEDGE BASE: PRESENTING KNOWLEDGE
FOR DIFFERENTIATED ETIOTROPIC THERAPY**

The article describes the possibility of a differentiated approach to the etiotropic therapy of myocarditis based on the data of the patient's medical record. The information resource is hosted on the IACPaaS platform. Generally accepted medical terminology is used in the formation of knowledge.

Key words: ontology, treatment, etiotropic therapy, knowledge base, myocarditis.

Миокардит – это совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканной структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обоснованно предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной, токсической или иммунной природы. Несмотря на то, что миокардит был выявлен в качестве самостоятельной нозологической единицы более 200 лет назад, до сих пор остается большое количество открытых вопросов диагностики и специфической терапии этого заболевания. [1]. Особенное внимание в последние годы уделяется выяснению точной этиологии миокардита. В настоящее время известно, что вирусные инфекции являются самой частой причиной развития инфекционного миокардита [2, 3]. В течение последних десятилетий было показано, что поражение миокарда может возникнуть после воздействия практически всех инфекционных возбудителей, патогенных для человека. Бактерии: грамотрицательные бациллы, Группа А стрептококки, стафилококки, микобактерии и др. Паразитные инфекции – трихинелла, амебиаз, токсоплазмоз и др. Грибковые инфекции: бластомикоз, кандидоз, кокцидиодомикозы, гистоплазмоз. Учитывая разнообразие инфекционных агентов, встает вопрос о проведении этиотропной терапии направленной на уничтожение инфекции, что во многом определяет дальнейшее ведение пациента и успешность лечебных мероприятий в целом [4]. Стоит отметить, что при несвоевременном таком лечении риск возникновения осложнений велик и они непредсказуемы и чрезвычайно серьезны: аритмии, тахикардия, брадикардия, цианоз, одышка.

Целью работы является формирование нового информационного ресурса, отражающего современные представления о лечении миокардитов с возможностью дифференцированных рекомендаций различных видов терапии, на примере этиотропной терапии.

Формальное представление знаний о проведении медикаментозной терапии миокардита, выполнено в соответствии с технологией представления знаний согласно описанной ранее онтологией знаний о лечении заболеваний [5], которая представляет систему понятий, связей и ограничений для формального описания медикаментозного лечения заболеваний в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Описание знаний реализовано на облачной платформе IACPaaS (Intelligent Applications, Control and Platform as a Service).

Медикаментозное лечение включает: этиотропную терапию инфекции (рис. 1), подтвержденной бактериологическими и серологическими исследованиями (антибактериальную, противовирусную); симптоматическую терапию: лечение сердечной недостаточности (СН) (согласно клиническим рекомендациям по терапии острой и хронической СН); индивидуально обоснованную патогенетическую терапию: противовоспалительную (иммуносупрессивную), антиферментную, антикоагулянтную, дезинтоксикационную, иммунотерапию.

База знания включает разделы: этиотропная терапия, патогенетическая терапия, симптоматическая терапия, согласно структуре ранее разработанной онтологии знаний о лечении заболеваний [5]. Для идентификации системы данного заболевания предлагается внесение кодов согласно «МКБ-10» находящиеся в истории болезни или ином медицинском документе. В международной классификации болезней 10-го пересмотра МКБ-10 миокардитам соответствуют рубрики I40.-,

I41*.- и I51.4, при необходимости идентифицировать инфекционный агент используются дополнительные коды [6]. База знаний включает описание схем терапии согласно целей терапии, для каждого вида терапии используя возможность формирования множества разделов – «Блок альтернативных МНН», которые в базе знания реализуются как перечень различных групп лекарственных средств, сгруппированных согласно их фармакологических свойств.

ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТА	
ЭТИОЛОГИЯ	ЛЕЧЕНИЕ
Вирусы герпеса, Эпштейн-Барр, цитомегаловирус	Ацикловир в/в; Ганцикловир в/в (при цитомегаловирусной инфекции)
ВИЧ-инфекция	Зидовудин (сам может вызвать М.)
Риккетсии, хламидии	Доксициклин
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Лаймская болезнь)	Цефтриаксон; ретарпен, амоксициллин. Профилактика в группах риска: вакцина
Дифтерия	АБ и Противодифтерийная сыворотка
Грибы	Амфотерицин В
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит	Глюкокортикостероиды, при их неэффективности – иммунодепрессанты
Аллергические реакции	Устранение действия аллергена. Антигистаминные средства, ГКС
Отторжение трансплантата	Высокие дозы ГКС в/в или внутрь
Стафилококк	Ванкомицин (до получения результата посева)
Трипаносомоз (болезнь Чагаса)	НЕ РАЗРАБОТАНО
Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. 2019	

Рис. 1. Этиологическое лечение миокардита.

Для реализации пациент ориентированных решений и оптимизации рекомендуемой этиотропной терапии (рис. 2), как и терапии в целом, предусмотрено использования условий, позволяющих рекомендовать данный вид терапии. Условия на вид терапии включают результаты необходимых методов исследования, доказывающих причастность инфекционного агента в развитии миокардита с правилом выбора.

Назначение персонализированных рекомендаций осуществляет интеллектуальный сервис лечения реализованный на платформе IACPaaS [7]. Данный сервис, на основе онтологоориентированного подхода [8], производит обход персональной медицинской карты (ПЭМК) пациента и соответствующей базы знаний и осуществляет поиск необходимых критериев в ПЭМК. Задача такого «обхода» заключается в анализе наблюдений (признаками, результатами анализов и осмотров и т.д.) в ПЭМК и сравнение их значений с диапазонами значений соответствующих наблюдений в базе знаний о лечении. После подтверждения необходимости проведения этиотропной терапии осуществляется подобный анализ критериев самого инфекционного агента и выбор специфической терапии с учетом персональных данных самого пациента.

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

Заключение. В работе представлено формальное представление знаний о лечении миокардита с возможностью его использования в интеллектуальных системах поддержки принятия врачебных решений на основе онтологоориентированного подхода.

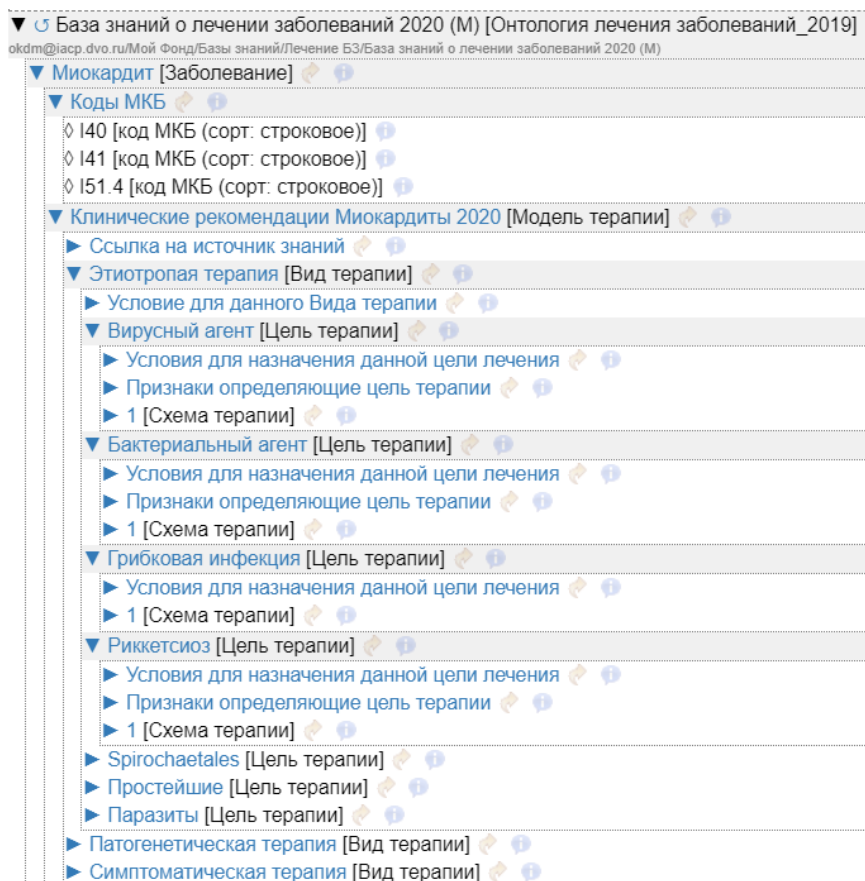


Рис. 2. Скриншот фрагмента базы знаний, этиотропная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелехов А. В., Островская Ю. И. Миокардиты // Атмосфера. Новости кардиологии. 2018. № 2.
2. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии / В.Е. Синицын и др. // Креативная кардиология. 2008. №1. С. 66-72.
3. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? / F. Mahfoudl et al. // European Heart Journal. 2011. V. 32 (7). P. 897-903.
4. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis // Eur. Heart J. 2008. №29. P. 2073–2082.
5. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтологии для формирования баз знаний и реализации лечебных мероприятий в медицинских интеллектуальных системах // Информатика и системы управления. 2018. № 3(57). С. 71-80. DOI: 10.22250/isu.2018.57.71-80
6. Клинические рекомендации миокардиты [Электронный ресурс] // Министерство Здравоохранения Российской Федерации (заседание от 16.10.2020г. протокол №38/2-3-4)» // 2020, URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf (дата обращения: 17.09.2021).
7. Грибова В. В., Ковалев Р. И., Окунь Д. Б. Специализированная оболочка для построения интеллектуальных систем назначения медикаментозного лечения // Искусственный интеллект и принятие решений. 2020. №4. С. 66-79.
8. Грибова В. В. и др. Облачная платформа IASaaS для разработки оболочек интеллектуальных сервисов: состояние и перспективы развития // Программные продукты и системы. 2018. Т. 31. №3.

Окунь Д.Б.: okdm@dvo.ru

© 2021 г. М.В. Петряева, канд. мед. наук

Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

ДЕКЛАРАТИВНАЯ БАЗА ЗНАНИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА³

Сформирована декларативная база знаний «Воспалительные заболевания сердца» в терминах онтологии диагностических знаний и системы медицинских понятий. Симпномокомплекс заболевания включает описание жалоб, объективного исследования, лабораторных и инструментальных методов исследования в зависимости от периода течения болезни. Знания используются для дистанционной диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний сердца на медицинском портале облачной платформе IACPaaS.

Ключевые слова: база знаний о заболеваниях, воспалительные заболевания сердца, сервис поддержки принятия решений.

Petryaeva Margarita Viachislavovna

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

DECLARATIVE KNOWLEDGE OF INFLAMMATORY HEART DISEASES

A declarative knowledge base "Inflammatory heart disease" has been formed in terms of the ontology of diagnostic knowledge and the system of medical concepts. The symptom complex of the disease includes a description of complaints, objective research, laboratory and instrumental research methods, depending on the period of the course of the disease. The knowledge is used for remote diagnosis and differential diagnosis of heart diseases on the medical portal of the IACPaaS cloud platform.

Key words: knowledge base, inflammatory heart disease, diagnostic Internet-service disease knowledge base, decision support service.

Интеллектуальный сервис «Диагностика и дифференциальная диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы», размещенный на облачной платформе IACPaaS [1] обеспечивает процесс постановки диагноза по данным обследования пациента и экспертным знаниям, а также формирует для пользователя обоснование принятого решения. С его помощью, используя возможности удаленного доступа, можно проводить диагностику хронических заболеваний сердца. Для сервиса была разработана «База знаний заболеваний сердечно-сосудистой системы», которая включает формализованные описания таких заболеваний как: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, гипертоническая болезнь и др. [2]. Диагностика воспалительных заболеваний сердца остается одним из наиболее сложных разделов работы терапевтов и кардиологов из-за неоднородности и неспецифичности клинических проявлений. Диагноз всегда строится на комплексе признаков, для оценки значимости которых предложен целый ряд диагностических алгоритмов. Дифференциальная диагностика вызывает трудности, особенно при латентном, хроническом и не очень тяжелом течении. Заболевания могут быть как самостоятельными, так и проявлениями или осложнениями других инфекций. В рамках последних исследований получено морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение возможности развития лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19 [3]. Особенности миокардита при COVID-19 являются наличие коронарита и возможность сочетания миокардита с лимфоцитарным эндо- и перикардитом.

Для расширения диагностических возможностей сервиса и полноценной дифференциальной диагностики возникла необходимость пополнение его информационных ресурсов знаниями о заболеваниях, относящихся к воспалительным заболеваниям сердечной мышцы.

³ Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект 19-29-01077.

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

К воспалительным заболеваниям сердца относятся воспаления сердечной мышцы, которые классифицируются в зависимости от уровня поражения сердца следующим образом: эндокардит (поражение внутренней эпителиальной оболочки сердца), миокардит (поражение средней, мышечной оболочки сердца), перикардит (поражение наружной, серозной оболочки сердца), панкардит (поражение всех слоев сердца, крайне тяжелое состояние, которое чаще выступает, как осложнение эндокардита, миокардита или перикардита). В объеме всей регистрируемой кардиологической патологии доля миокардитов составляет 5-10%, перикардитов 4-5%, инфекционного эндокардита 3,7-4%. Чаще заболевают лица трудоспособного возраста (20 – 50 лет), 25% всех случаев фиксируется в возрастной группе от 60 лет и старше.

Описание каждого заболевания включает: код заболевания по МКБ-10, причины заболевания, факторы риска, клиническую картину заболевания, детализацию диагноза.

Возможные причины заболевания представлены событиями или этиологическими факторами, которые привели или способствовали развитию заболевания. Они описываются временными характеристиками, которые в свою очередь включают интервал до начала заболевания и продолжительность события. Например, в большинстве случаев причиной инфекционного эндокардита у взрослых являются: *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, *Enterococci* и редко встречающиеся бактерии из группы HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*); клинически заболевание начинает проявляться через 2 недели от момента внедрения инфекционного агента и длится от 2-х до 6 месяцев, пример описания представлен на рис. 1.

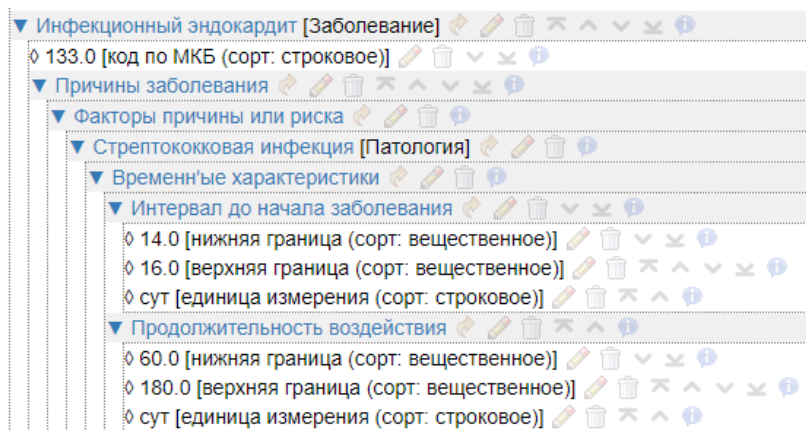


Рис. 1. Фрагмент базы знаний заболевания инфекционный эндокардит.

Клиническая картина заболевания - это симптомокомплексы, которые включают описание комплекса жалоб и объективного исследования и комплекса лабораторных и инструментальных исследований, которые, в свою очередь, включают описание патогномоничных, специфических и неспецифических признаков заболевания с определением модальности. Симптомокомплексы сформированы для следующих категорий пациентов: взрослые (17-60 лет), пожилые и долгожители (61-100 лет). Согласно клиническим рекомендациям [4, 5, 6] заболевания классифицируются по форме, варианту течения, степени тяжести, стадии, этиологии, наличию осложнений.

В разделе *Детализация диагноза* описаны особенности клинической картины каждой формы, варианта или степени, рис.2. Например, при формировании симптомокомплексов заболевания инфекционный миокардит для элементов диагноза «Форма» описаны данные эндомиокардиальной биопсии, признак «Биоптаты миокарда». *Хронический персистирующий миокардит*: сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с некротическими изменениями и

полями фиброза; *Гигантоклеточный миокардит*: гигантские многоядерные клетки, зоны воспалительных инфильтратов с признаками активного воспаления, очаги некроза, очаги рубцовой ткани; *Эозинофильный миокардит*: очаги некроза, эозинофильное доминирование, формирование пристеночных тромбов. При работе с сервисом наличие этих данных в базе знаний дают возможность пользователю (врачу) определить не только предварительный диагноз, но и при внесении данных специфических исследований провести более глубокую диагностику и выставлять полный развернутый диагноз, согласно элементам диагноза.

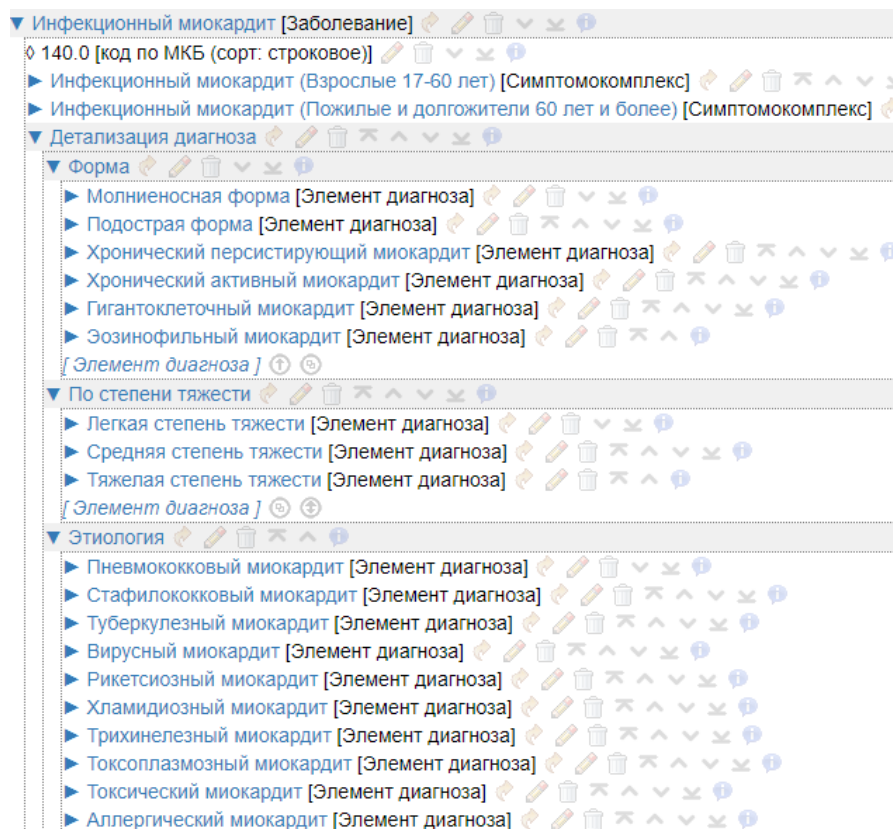


Рис. 2. Фрагмент детализации диагноза «Инфекционный миокардит».

ЛИТЕРАТУРА

1. Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Облачный сервис поддержки принятия решений в кардиологии на основе формализованных знаний // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020. №4. С. 32-38.
2. Петряева М.В Семантическое представление базы знаний о заболеваниях для сервиса поддержки принятия решений в кардиологии // Материалы XIV междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2020. С. 78-81.
3. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. // Кардиология. 2020. №60(7). С. 4-10.
4. Миокардиты. Клинические рекомендации /Российское кардиологическое общество. 2020. 113 с.
5. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016.
6. Перикардиты в современной терапевтической клинике: нозологический спектр, подходы к диагностике и лечению / Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А. и др. // Терапевтический архив. 2020. №12. С.10-18.

E-mail: margaret@iacp.dvo.ru

© 2021 г. Г.А. Хабибуллин, С.О. Коронков

*Государственный летно-испытательный центр Минобороны России, Ахтубинск,
Астраханская область*

**ОСОБЕННОСТИ ИНЖЕНЕРНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ «ЛЕТЧИК-ВЕРТОЛЕТ» ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
ЛЕТНЫМ СОСТАВОМ ОЧКОВ НОЧНОГО ВИДЕНИЯ⁴**

Представлены особенности инженерно-психологических исследований взаимодействия в системе «летчик-вертолет» при применении летным составом очков ночного видения с применением оригинального устройства и алгоритма обработки информации.

Ключевые слова: авиационная медицина, авиационная эргономика, психология труда летчика, психофизиологическое состояние летчика, психофизиологическая подготовка летчика.

G.A. Khabibullin, S.O. Koronkov

State Flight Test Center of the Ministry of Defense of Russia, Akhtubinsk, Astrakhan Region

**FEATURES OF ENGINEERING AND PSYCHOLOGICAL STUDIES OF INTERACTION
IN THE PILOT-HELICOPTER SYSTEM WHEN THE FLIGHT CREW USE
NIGHT VISION GOGGLES**

The features of engineering and psychological studies of interaction in the "pilot-helicopter" system when the flight crew uses night vision goggles using the original device and information processing algorithm are presented.

Key words: aviation medicine, aviation ergonomics, psychology of the pilot's work, psychophysiological state of the pilot, psychophysiological training of the pilot.

В настоящее время не вызывает сомнений, что грамотное применение летчиком авиационной техники и достижение им высокого профессионального мастерства становится при этом все более дорогостоящей и сложной задачей [1, 2]. Это связано с увеличением объема требуемых для успешной деятельности профессиональных знаний и необходимостью выработки, закрепления и постоянного совершенствования навыков в работе с бортовыми авиационными комплексами [3, 4]. Зачастую выполнение летчиком поставленных задач происходит за счет избыточного напряжения сил, работы на пределе психических и психофизиологических возможностей, что негативно сказывается на качестве выполнения полетного задания и безопасности полета. [5, 6].

Для проведения таких исследований разработано устройство для инженерно-психологических исследований взаимодействия в системе «летчик-вертолет» при применении летным составом очков ночного видения. Устройство содержит очки ночного видения со встроенными батареями автономного питания, закрепленные на кронштейне, установленном на передней части шлема летчика; узел противовеса с желобом и контейнером с грузом, закрепленный на затылочной части шлема. Энергоемкие компоненты устройства подключены к бортовой сети вертолета. Контейнер с грузами изготовлен из матерчатого полотна с карманами для размещения в них грузов (с возможностью их изъятия) и закреплен на внешней стороне каркаса.

В корпус очков ночного видения встроены микропроцессор, микрофон, биорадиолокатор, айтрекер и блок беспроводного интерфейса. Биорадиолокатор встраивается так, что его излучатель и приемник направлены на лоб летчика, айтрекер встроен так, что его излучатель и приемник направлены в глаза летчика.

Микрофон имеет лепестковую диаграмму направленности и встроен так, что ориентирован в направлении рта летчика.

⁴ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-013-00306.

Микропроцессор выполнен с возможностью обработки биорадиолокационных сигналов, речевых сигналов и сигналов от айтрекера. Микрофон, биорадиолокатор, айтрекер и блок беспроводного интерфейса соединены с микропроцессором и подключены ко второму кабелю через разрывные электрические разъемы.

Перед началом полета в карманы размещают грузы, количество и массу которых подбирают для каждого летчика в соответствии с особенностями его головы и конструкции шлема.

В процессе тренажерной подготовки микрофон регистрирует речевой сигнал, биорадиолокатор – радиолокационный сигнал, отраженный от лба летчика, айтрекер – сигналы движения глаз летчика.

Микропроцессор управляет работой микрофона, биорадиолокатора, айтрекера и блока беспроводного интерфейса (обеспечивает их включение/выключение, управление режимами работы, контроль исправности и т.п.).

Микропроцессор выполнен с возможностью обработки биорадиолокационных сигналов, речевых сигналов и сигналов от айтрекера, заключающейся в выделении признаков сигналов, информативных для диагностики психофизиологического состояния летчика.

Выделенные признаки сигналов микропроцессор передает в блок беспроводного интерфейса, который, в свою очередь, передает их на внешнее устройство для дальнейшей обработки и анализа (как правило, для «увязки» психофизиологических показателей с задачей, решаемой летчиком при их регистрации) с помощью известных алгоритмов [7-10].

Полученные результаты обеспечивают возможность инженерно-психологических исследований взаимодействия в системе «летчик-вертолет» при применении летным составом очков ночного видения. Полученные результаты могут быть распространены на любую группу операторов эргатических систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чунтул А.В. Экипаж в современных и перспективных системах автоматизации полетов // Труды ГосНИИАС. Серия: Вопросы авионики. 2020. № 4 (50). С. 37-45.
2. Маслов С.В., Есев А.А. Системный анализ затруднений летчика вертолета при пилотировании по приборам // Проблемы безопасности полетов. 2010. № 11. С. 17-21.
3. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Диагностика функциональных состояний человека в приоритетных исследованиях отечественных физиологических школ // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. №3. С. 91-100.
4. Гузий А.Г., Кукушкин Ю.А., Лушкин А.М. Компьютерная технология прогностического оценивания функциональной надёжности пилота // Программные системы и вычислительные методы. 2018. № 2. С. 84-93.
5. Серёгин С.Ф., Харитонов В.В. Актуальные вопросы совершенствования системы безопасности полетов // Проблемы безопасности полетов. 2016. № 10. С. 30-48.
6. Солдатов С.К., Гузий А.Г., Богомолов А.В., Шишов А.А., Кукушкин Ю.А., Щербаков С.А., Кирий С.В. Априорное оценивание профессиональной надежности летчика на этапе подготовки к полетам // Проблемы безопасности полетов. 2007. № 8. С. 33.
7. Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Физиология труда и надежность деятельности человека. М.: Наука, 2008. 317 с.
8. Чунтул А.В. Эргономическое обеспечение разработки современных и перспективных систем "экипаж-вертолет-среда" // Эргодизайн. 2019. № 4 (6). С. 147-155.
9. Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Гузий А.Г. Принципы построения системы обеспечения жизнедеятельности операторов систем "человек-машина", адаптивных к их функциональному состоянию // Мехатроника, автоматизация, управление. 2005. № 3. С. 50-54.
10. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Паттерны функциональных состояний оператора. М.: Наука, 2010. 390 с.

E-mail: s.koronkov@yandex.ru

© 2021 г. С.О. Коронков

Государственный летно-испытательный центр Минобороны России, Ахтубинск,
Астраханская область

ТЕХНОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗЕРВОВ ВНИМАНИЯ ЛЁТЧИКА ВЕРТОЛЁТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОЧКОВ НОЧНОГО ВИДЕНИЯ⁵

Представлена технология исследования резервов внимания лётчика вертолёт при применении очков ночного видения с применением оригинального устройства и алгоритма обработки информации.

Ключевые слова: авиационная медицина, резервы внимания летчика; рабочая нагрузка летчика; психофизиологическая подготовка летчика.

S.O. Koronkov

State Flight Test Center of the Ministry of Defense of Russia, Akhtubinsk, Astrakhan Region

TECHNOLOGY OF RESEARCH OF RESERVES OF ATTENTION OF THE HELICOPTER PILOT AT APPLICATION OF NIGHT VISION GLASSES

The technology of studying the reserves of attention of the helicopter pilot when using night vision goggles using the original device and information processing algorithm is presented.

Key words: aviation medicine, reserves of attention of the pilot; pilot's workload; psycho-physiological training of the pilot.

Как свидетельствуют многочисленные исследования авиационных врачей и психофизиологов летного труда, причиной многих затруднений операторов в сложных эргатических системах, в том числе и авиационных, является несогласованность технических характеристик средств труда с характеристиками человека. Поэтому вопрос исследования резервов внимания, как одного из главных компонентов для исследования рабочей нагрузки летчика вертолета в этой ситуации выходит на первый план [1].

Для проведения таких исследований разработано устройство для исследования резервов внимания лётчика вертолёт при применении очков ночного видения [2].

Устройство включает корпус, выполненный в виде черного цилиндра с радиусом основания от 500 до 600 мм, в лицевую часть нижней грани которого встроены кнопка включения/выключения питания, индикатор исправности и крепление, на лицевую часть верхней грани по радиусам, разделяющим верхнюю грань корпуса на три равных сектора, нанесены белые линии толщиной от 1,5 до 2 мм, а в лицевую часть верхней грани встроены три обеспечивающие свечение красного, желтого и синего цвета индикатора, диаметром от 5 до 10 мм, размещенные в центрах радиусов, являющихся биссектрисами секторов верхней грани корпуса, причем индикаторы соединены проводами с микропроцессором, расположенным внутри корпуса, к которому с помощью проводов также подключены расположенные внутри корпуса источник питания, блок беспроводного интерфейса и накопитель с энергонезависимой памятью, отличающееся тем, что в корпус встроены и соединены с микропроцессором айтрекер, излучатель и приемник которого ориентированы в направлении глаз летчика, а микропроцессор выполнен с возможностью обработки сигналов, принятых айтрекером.

При проведении исследований корпус устройства закрепляют в кабине тренажера вертолета, ориентируя так, чтобы один сектор был «центральный», другой – «левым» и третий – «правым». Источник питания обеспечивает электропитанием все компоненты устройства. Перед выполнением упражнения на тренажере включают электропитание, инструктируют обучаемого летчика:

- при загорании индикатора синего цвета, независимо от того, в каком секторе он загорелся, моргнуть левым глазом;

⁵ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-013-00306.

- при загорании индикатора желтого цвета, независимо от того, в каком секторе он загорелся, моргнуть двумя глазами одновременно;
- при загорании индикатора красного цвета, независимо от того, в каком секторе он загорелся, моргнуть правым глазом.

При выполнении полета летчик выполняет полетное задание и, как дополнительную задачу – реагирует на загорание ламп по изложенному алгоритму.

Микропроцессор обеспечивает случайное загорание индикаторов со случайным изменением их цвета с априорно заданным темпом (причем один и тот же индикатор одного цвета не должен загораться два раза подряд), обрабатывая сигнал айтрекера распознает мигания глаз, фиксирует время реакции летчика на загорание индикаторов, количество правильных и ошибочных реакций. Эта информация передается на пульт управления тренажером с помощью блока беспроводного интерфейса и записывается в накопитель с энергонезависимой памятью.

Расчет показателя резервов внимания выполняется по одному из известных алгоритмов: как для всего полета, так и для отдельных его этапов [3-5].

Таким образом обеспечивается возможность определения резервов внимания летчиков вертолетов в процессе тренажерной подготовки. Полученные результаты могут быть распространены на любую группу операторов эргатических систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Физиология труда и надежность деятельности человека. М.: Наука, 2008. 318 с.
2. Коронков С.О. Архитектура аппаратно-программного комплекса исследования резервов внимания лётчика вертолётёта // Человеческий фактор: проблемы психологии и эргономики. 2018. №4 (89). С. 63-66.
3. Кукушкин Ю.А., Козловский Э.А., Пономаренко А.В. Технология автоматизированного оценивания резервов внимания лётчика в процессе подготовки на авиационном тренажере // Мехатроника, автоматизация, управление. 2007. №2. С. 14-19.
4. Кукушкин Ю.А., Пономаренко А.В., Цигин Ю.П., Страмнов С.Б. Резервы внимания летчика как оценка процесса подготовки на авиационном тренажере // Человеческий фактор: проблемы психологии и эргономики. 2007. №1-1 (38). С. 59-64.
5. Солдатов С.К., Гузий А.Г., Богомолов А.В., Шишов А.А., Кукушкин Ю.А., Щербаков С.А., Кирий С.В. Априорное оценивание профессиональной надежности летчика на этапе подготовки к полетам // Проблемы безопасности полетов. 2007. № 8. С. 33.

E-mail: s.koronkov@yandex.ru

© 2021 г. И.Д. Клабуков, канд. биол. наук.

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России,
г. Обнинск

ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЕ ПРОЕКТИРОВАНИЕ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА КАК СИСТЕМЫ СИСТЕМ

Проектирование биоискусственных органов человека (тканеинженерных конструкций) представляет собой пока еще мало разработанную научную область. Сегодня рассматриваются подходы по биоинженерии органов и тканей путем модификации функционала клеток и свойств материалов. В настоящей работе предлагается редуциционный подход к проектированию живых тканей как “системы-систем”.

Ключевые слова: инженерная биология, патологическая физиология, синтетический морфогенез, синтетическая биология, системная биология.

© 2021, I.D. Klabukov, Ph.D.

National Medical Research Radiological Center, Obninsk

SYSTEM-OF-SYSTEMS APPROACH FOR TISSUE-ENGINEERED DESIGN OF HUMAN'S ORGANS

The design of human bio-artificial organs (tissue-engineered structures) is still an underdeveloped scientific field. Up-to-date, approaches to bioengineering of human's organs and tissues are considered by modifying the functionality of cells and properties of materials. The present paper proposes a reductive approach to the design of living organs and tissues as "system-of-systems".

Key words: engineering biology, pathological physiology, synthetic morphogenesis, synthetic biology, systems biology.

Введение. Впервые термин “инженерная биология” в контексте целенаправленного проектирования функций клеток был использован в работе Эндрю Энди, руководителя специальной подгруппы по синтетической биологии при Министерстве обороны США [1]. Накопление сведений о единичных биоблоках для конструирования сложных генных сетей привело к созданию в 2002 г. первого каталога DARPA BioComp [2], насчитывавшего около 300 стандартных генетических элементов – промоторов, сайтов связывания, терминаторов и генов флуоресценции, которые исследователи могли использовать в своей работе. Используя такие биоблоки, биоинженеры могли быстро проектировать и синтезировать участки генома бактерий-детекторов, которые начинали флуоресцировать в ответ на появление опасного химического соединения. В дальнейшем на основе этого каталога была сформирована библиотека IGEN Registry Part в составе регуляторных элементов и генов, из которой исследователи могли выбирать наиболее подходящие и охарактеризованные элементы и целые решения-проекты [3]. Сегодня стандартизация элементов для конструирования биоинженерных органов человека решается в рамках научных исследований [3], инженерных подходов [4], и организационных решений [5].

Обсуждаются различные подходы к проектированию тканеинженерных конструкций органов и тканей человека, основанные на обыкновенных дифференциальных уравнениях и уравнениях в частных производных [6, 7, 8]. Отмечаются попытки использования подобных инженерных подходов для проектирования каркасов различных образований и структур, например желчного протока [9] и периферического нерва [10]. Синтетический морфогенез стал совершенно новым подходом к замещению утраченных взрослым организмом тканей, органов и функций клеток, путем индуцирования локального повторения нормального онтогенеза, либо – формирования органов с принципиально новыми функциями [11].

Однако до настоящего времени проблема инженерного проектирования биоинженерных органов и тканей человека остается нерешенной задачей биологии развития.

1. Проектирование каркасов тканеинженерных конструкций

Представление о тканеинженерных конструкциях основано на композиции каркасодонителей с клетками и биологически активными соединениями. Проектирование таких каркасодонителей представляет собой классическую задачу химии полимеров, связанную с обеспечением достаточного диапазона механической прочности, упругости и темпов биodeградации при имплантации в организм [9]. Некоторые механические свойства могут достигаться при использовании композитных материалов в составе конструкционного каркаса и материала-наполнителя.

Однако свойства биосовместимых материалов отличаются гетерогенностью при имплантации в организм, что приводит к различным темпам биodeградации, миграции клеток в глубину материала, и макрофагальной реакции [12]. Данные различия могут оказывать влияние уже на стадии тестирования цитосовместимости материала при использовании стандартных тестов для оценки жизнеспособности и метаболической активности клеток [13].

Следовательно проектирование каркасов тканеинженерных конструкций из биосовместимых материалов невозможно без учета количественных физиологических реакций в ответ на имплантацию.

2. Проектирование физиологических реакций

В настоящее время количественная физиология человека представляет собой малоизученную область, уровень которой пока недостаточен для прогнозирования физиологических реакций [14]. Делаются попытки достижения необходимой реакции организма в ответ на имплантацию путем использования биологически активных соединений и “смарт-скаффолдов” с регулируемым высвобождением целевого соединения, либо иммобилизованными молекулярными комплексами или секреторными клетками. Показано, что пролонгированное высвобождение биологически активных соединений может достигаться при биодegradации имплантируемых материалов или посредством секреторной активности иммобилизованных на каркасах клеток [15]. Увеличение концентрации биологически активных соединений в зоне имплантации может оказывать заранее запрограммированный физиологический эффект на ткани, преимущественно противовоспалительной и ангиогенной направленности [16, 17].

В настоящее время синтетические генные конструкции реализованы для узнавания клеточно-го типа, метаболического статуса и биохимических сигналов, изменяя форму клеток, подвижность и дифференцировку [11]. Синтетический межклеточный сигналинг позволяет направить клетки по заданному пути дифференцировки или миграции, однако синтетический морфогенез целого органа с использованием лишь логических генных конструкций пока остается нерешенной задачей прикладной молекулярной биологии.

Следовательно биоинженерия органов и тканей человека на современном этапе должна основываться на композиции отдельных элементов биологического конструктора – биоинженерных устройств с прогнозируемыми свойствами.

3. Методология тканеинженерного проектирования

Сложность проектирования тканеинженерных конструкций, как традиционных систем, ограничена проблемами моделирования сложных живых структур с большим числом степеней свободы. Однако понимание отдельных свойств живых органов и тканей позволяет подойти к их проектированию, как к экзотическому объекту системного инжиниринга - “системе систем” (System-of-Systems). Система-систем представляется как композиция из отдельных взаимодействующих разнородных систем, проектирование каждой из которых осуществляется отдельно. При этом управление такой композицией представляет собой задачу, близкую к кооперативной теории игр [18].

Проектирование системы-систем отличается эксплуатационной независимостью, эмергентностью, эволюционным развитием, самоорганизацией и адаптацией [19], то есть некоторыми свойствами, соответствующими особенностям живых систем. Подобный подход позволяет подойти от прогнозирования физиологических реакций и свойств имплантатов к проектированию композиций из отдельных биоинженерных устройств.

Заключение. Развитие методологии проектирования биоинженерных органов и тканей человека связано как с совершенствованием методов инженерной биологии, так и апробацией методологии проектирования живых биоинженерных устройств. Такие устройства могут быть представлены как композиция (“система систем”) отдельных взаимодействующих между собой биоинженерных устройств. Подход к биоинженерным органам, как к системе систем, является упрощением задачи, однако в отсутствие количественной теории морфогенеза является безальтернативным для достижения передовых научных рубежей биомедицины [20, 21, 22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Endy D. Foundations for engineering biology // Nature. 2005. Vol. 438, N 7067. P. 449-453. <https://doi.org/10.1038/nature04342>
2. Arkin A.P., Endy D. A Standard Parts List for Biological Circuitry // DARPA White Paper. 1999. P. 1-7.
3. Müller K.M., Arndt K.M. Standardization in synthetic biology // Synthetic Gene Networks. 2012. Vol. 813. P. 23-43. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-412-4_2
4. Torrance A.W., Kahl L.J. Bringing Standards to Life: Synthetic Biology Standards and Intellectual Property // Santa Clara High Technology Law Journal. 2013. Vol. 30. P. 199-230.

5. Chugh A., Bhatia P., Jain A. Synthetic Biology for the Development of Biodrugs and Designer Crops and the Emerging Governance Issues // *Systems and Synthetic Biology*, Dordrecht: Springer Netherlands, 2015, P. 299-325.
6. Клабуков И.Д. Формальные подходы к функциональному проектированию тканеинженерных конструкций // *Гены и клетки*. 2019. Т. 14, № S1. С. 111-112.
7. Building Scaffolds for Tubular Tissue Engineering / A.J. Boys, S.L. Barron, D. Tilev, R.M. Owens // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. Vol. 8. P. 1357. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.589960>
8. Waters S.L., Schumacher L.J., El Haj A.J. Regenerative medicine meets mathematical modelling: developing symbiotic relationships // *NPJ Regenerative Medicine*. 2021. Vol. 6. P. 24. <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00134-2>
9. Клабуков И.Д. Многослойная тканеинженерная конструкция на основе биодеградируемых и биосовместимых материалов для восстановления поврежденных желчных путей: дис. канд. биол. наук. Москва: НИИОПП, 2018.
10. Modelling-informed cell-seeded nerve repair construct designs for treating peripheral nerve injuries / R. Coy, M. Berg, J.B. Phillips et al. // *PLoS Computational Biology*. 2021. Vol. 17, N 7. P. e1009142.
11. Teague B.P., Guye P., Weiss R. Synthetic Morphogenesis // *Spring Harbor perspectives in biology*. 2016. Vol. 8, N. 9. P. a023929. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023929>
12. Повышение эффективности заселения биодеградируемых матриц стромальными и эпителиальными клетками при динамическом культивировании / А.В. Люндуп, А.Г. Демченко, Т.Х. Тенчурин и др. // *Гены и клетки*. 2016. Т. 11, №3. С. 102-107.
13. Возможности модификации МТТ-теста для оценки цитосовместимости микроволокнистых синтетических каркасов при объемном заселении клетками / Т.С. Расулов, М.Е. Крашенинников, А.Г. Демченко [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – №3. – С. 114. <http://dx.doi.org/10.17513/spno.29834>
14. Feher J.J. Quantitative human physiology: an introduction. Cambridge: Academic press, 2017. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64018-6>
15. Модификация биодеградируемого волокнистого матрикса эпидермальным фактором роста при эмульсионном электроформовании для стимулирования пролиферации эпителиальных клеток / Т.Х. Тенчурин, А.В. Люндуп, А.Г. Демченко и др. // *Гены и клетки*. 2017. Т. 12, №4. С. 47-52. <http://dx.doi.org/10.23868/201707029>
16. Ангиогенная витализация биосовместимого и биодеградируемого матрикса (экспериментальное исследование in vivo) / И.Д. Клабуков, М.В. Балясин, А.В. Люндуп и др. // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018. Т. 62, №2. С. 53-60. <http://dx.doi.org/10.25557/0031-2991.2018.02.53-60>
17. Влияние способа модифицирования трубчатого полимерного матрикса биомолекулами bFGF, SDF-1α и VEGF на процессы формирования in vivo тканеинженерного кровеносного сосуда малого диаметра / Л.В. Антонова, В.В. Севостьянова, А.Г. Кутихин и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018. Т. 20, №1. С. 96-109. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-96-109>
18. Axelsson J. Game theory applications in systems-of-systems engineering: A literature review and synthesis // *Procedia Computer Science*. 2019. Vol. 153. P. 154-165. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2019.05.066>
19. Maier M.W. Architecting principles for systems-of-systems // *Systems Engineering: The Journal of the International Council on Systems Engineering*. 1998. Vol. 1, N 4. P. 267-284.
20. Клеточная терапия в лечении ожогов кожи / А.А. Яценко, С.В. Баранников, И.Ю. Макаров и др. // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020. №77. С. 117-124.
21. Маренко В.А. Информационно-синергетический подход к анализу медицинских данных // *Информатика и системы управления*. 2009. №2. С.33-39.

E-mail: ilya.klabukov@gmail.com

О.О. Котова

Дальневосточный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

Разработан способ прогнозирования потери контроля над бронхиальной астмой в период повышенной относительной влажности атмосферного воздуха у пациентов с учетом тяжести заболевания, наличия генотипа AA по однонуклеотидному полиморфизму rs7217735 гена *TRPV2*, а также выраженности реакции со стороны дыхательных путей в виде степени снижения ОФВ₁ в ответ на бронхопровокационную пробу с ингаляцией дистиллированной воды.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипоосмотическая гиперреактивность дыхательных путей, однонуклеотидный полиморфизм, *TRPV2*.

O.O. Kotova

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

PREDICTION OF AN UNCONTROLLED COURSE OF ASTHMA TAKING INTO ACCOUNT CLINICAL, FUNCTIONAL AND GENETIC PREDICTORS

A method has been developed for predicting the loss of control over asthma during a period of high relative humidity atmospheric air in patients, taking into account the severity of the disease, the presence of the AA genotype for the single nucleotide polymorphism rs7217735 of the *TRPV2* gene, as well as the severity of the respiratory tract in the form of a decrease in FEV₁ in response to bronchoprovocation test with inhalation of distilled water.

Key words: asthma, hypoosmotic airway hyperresponsiveness, single nucleotide polymorphism, *TRPV2*.

Изменение параметров атмосферного воздуха могут оказывать существенное влияние на функциональное состояние дыхательных путей при бронхиальной астме (БА). В мировой литературе описаны случаи появления симптомов БА, а также потери контроля и обострения данного заболевания при контакте не только с холодным [1, 2], но и влажным или сухим воздухом [3, 4]. Для исследования осмотической гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) используют стандартизированные методики – бронхопровокационные тесты с ингаляцией гипертонического (4,5% NaCl) солевого раствора (ИГР), дистиллированной воды (ИДВ), инсуффляцией пудры маннитола, гипервентиляцией сухим воздухом или дозированной физической нагрузкой (ДФН) [5, 6].

Изучение воздействия влажного воздуха на течение БА является наиболее актуальным в условиях регионов Дальнего Востока с муссонным климатом. При повышении относительной влажности вдыхаемого воздуха происходит снижение осмолярности на поверхности слизистой оболочки респираторного тракта. Благодаря возникающему осмотическому градиенту молекулы воды устремляются из просвета дыхательных путей внутрь клеток, вызывая увеличение их объема и растяжение цитоплазматической мембраны [7, 8]. Механизмы, благодаря которым в норме происходит регуляция адаптационного ответа в данном процессе, являются сложными и затрагивают различные сигнальные пути с участием митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [9], а также фактора транскрипции NFAT5 [100], способного управлять активностью различных осмопротективных генов. Если по какой-то причине данные механизмы нарушаются, то осмотическое воздействие приводит к развитию осмотического и механического стресса [111], в результате чего происходит образование и секреция провоспалительных медиаторов, способных провоцировать сокращение гладкомышечных клеток бронхов [122].

В качестве рецепторов, способных воспринимать изменения осмолярности в сторону её уменьшения, рассматриваются катионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом ва-

ниллоидного подсемейства – TRPV2 и TRPV4 [133]. Данные каналы обнаружены во многих клетках дыхательной системы человека и животных. Роль TRPV2 наименее изучена в развитии респираторной патологии. Вероятнее всего важную роль в функционировании данных каналов играют именно их генетические особенности. Наши предыдущие исследования продемонстрировали взаимосвязь некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPV2* с развитием ГРДП в ответ на бронхопровокационную пробу с ИДВ [144]. Также было установлено, что у пациентов с БА, имеющих гипоосмотическую ГРДП, увеличена экспрессия *TRPV2* на уровне м-РНК в бронхиальном эпителии [155].

Учитывая сезонную динамику изменения относительной влажности атмосферного воздуха, актуальным является выявление с целью профилактики обострений БА пациентов, имеющих высокий риск потери контроля над заболеванием в периоды высокой влажности.

Целью данной работы была разработка способа прогнозирования потери контроля над БА при воздействии высокой влажности атмосферного воздуха, используя несложные и доступные для получения параметры – клинико-функциональные и генетические.

Материалы и методы

В исследование были включено 147 больных с диагнозом БА легкой и средней степени тяжести. Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 0,85$ лет.

С целью оценки гипоосмотической ГРДП была проведена 3-минутная бронхопровокационная проба с ИДВ с помощью ультразвукового ингалятора Thomex L-2 (Польша). Для интерпретации результатов пациентам проводилась спирометрия на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с определением основных показателей форсированного выдоха до бронхопровокационной пробы, а также через 1 и 5 минут. ГРДП устанавливали при снижении ОФВ₁ на 10% и более от исходного. Уровень контроля над астмой определялся с помощью вопросника Asthma Control Test (ACT).

У всех пациентов, включенных в данное исследование, производили забор периферической венозной крови в 5 мл пробирки, содержащие ЭДТА. ДНК выделяли из лейкоцитов с помощью набора «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Полученный генетический материал замораживали при -80°C до момента использования. На основании предварительных статистических расчетов был определен кандидатный полиморфизм *TRPV2* rs7217735, связанный с уровнем контроля над БА. Генотипирование rs7217735 производили методом асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления немеченого олигонуклеотидного зонда.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10,0 (StatSoft, Inc. 2011). В ходе анализа результатов исследования были использованы как параметрические, так и непараметрические методы статистики. В качестве достоверного критерия значимости считали значение $p < 0,05$. Построение прогнозного уравнения осуществляли с помощью биномиальной логистической регрессии. Качественную оценку производили при проведении ROC-анализа с построением графика и вычислением площади под кривой (AUC). Также определили специфичность, чувствительность и точность полученного способа прогнозирования потери контроля.

Результаты

Все пациенты были разделены по уровню контроля БА на две группы – лица с неконтролируемым течением (ACT < 20 баллов) и лица с полностью или частично контролируемым течением (ACT = 25 или 20–24 баллов, соответственно). В результате исследования определены три переменные, оказывающие влияние на уровень контроля над БА – тяжесть заболевания, наличие генотипа АА по ОНП rs7217735 *TRPV2*, а также степень гипоосмотической ГРДП, выраженная в снижении ОФВ₁ ($\Delta\text{ОФВ}_1$, %) после пробы с ИДВ.

Полученное прогностическое уравнение получило вид:

$$F = -0,627725 + 1,091917 \times \text{тяжесть БА} + 0,764803 \times \text{rs7217735} - 0,164064 \times \Delta\text{ОФВ}_1, \quad (1)$$

где тяжесть БА – переменная, отражающая степень тяжести БА, при значении «1» – средняя

тяжесть, «0» – легкая; rs7217735 – переменная по ОНП rs7217735 гена *TRPV2*, принимающая значение «1» – при генотипе AA, «0» – при генотипе AG или GG; $\Delta\text{ОФВ}_1$ – количественная переменная, отражающая изменение ОФВ₁ после бронхопровокационной пробы с ИДВ.

Вычисление вероятности возникновения риска потери контроля над БА производится по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-F}), \quad (2)$$

где e – основание натурального логарифма (2,718), F – значение, полученное вычислением по формуле (1).

Для полученной вероятности P определено граничное значение, равное 0,77. В случае, если P больше 0,77, риск потери контроля над БА считается высоким, если меньше 0,77 – риск возникновения неконтролируемого течения БА при повышении влажности атмосферного воздуха – низкий.

Значение площади под кривой (AUC) составило 0,87 95%ДИ (0,80; 0,92) (рис. 1). Чувствительность метода равна 80%, специфичность 79,2%, точность 80%.

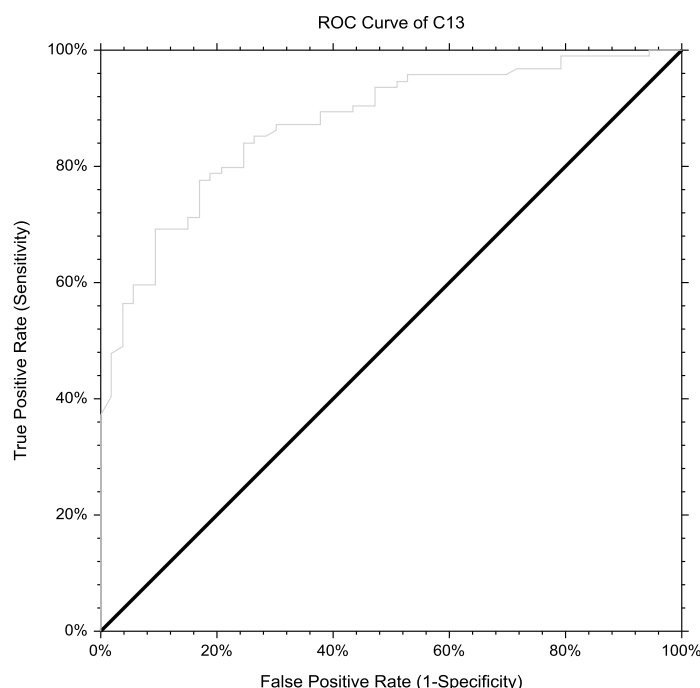


Рис. 1. ROC-кривая уравнения для прогнозирования риска неконтролируемого течения БА в зависимости от степени тяжести БА, генотипа по ОНП rs7217735 гена *TRPV2*, а также выраженности $\Delta\text{ОФВ}_1$ после бронхопровокационной пробы с ИДВ.

Заключение. В результате исследования удалось разработать способ прогнозирования потери контроля над БА при воздействии влажного атмосферного воздуха у пациентов, используя данные о тяжести заболевания, наличия генотипа AA по ОНП rs7217735 гена *TRPV2*, а также выраженности реакции со стороны дыхательных путей в виде изменения ОФВ₁ в ответ на бронхопровокационную пробу с ИДВ. Значения вычисленных параметров можно оценить, как хорошие, а сам метод считать эффективным на достаточном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis / H. Hyrkäs-Palmu et al. // Sci. Rep. 2018. Vol.8, №1. P.10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y
2. Hyrkäs H., Ikäheimo T.M., Jaakkola J.J., Jaakkola M.S. Asthma control and cold weather-related respiratory symptoms // Respir. Med. 2016. Vol.113. P.1-7. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.005.

3. Impacts of exposure to humidex on the risk of childhood asthma hospitalizations in Hefei, China: Effect modification by gender and age / R. Pan et al. // *Sci. Total Environ.* 2019. Vol.691. P.296-305. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.07.026
4. Hayes D. Jr., Collins P.B., Khosravi M., Lin R.L., Lee L.Y. Bronchoconstriction triggered by breathing hot humid air in patients with asthma: role of cholinergic reflex // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol.185, №11. P.1190-1196. doi: 10.1164/rccm.201201-0088OC.
5. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol.52, №5. P.1801033. doi: 10.1183/13993003.01033-2018
6. Airway hyperresponsiveness in asthma: Measurement and clinical relevance / P. Nair et al. // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol.5, №3. P.649-659.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.030.
7. Доценко Э.А., Прищепа И.М., Крестьянинова Т.Ю. Погодно-климатические условия и течение бронхиальной астмы // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2004. №4. С.86-91.
8. Tokuda S., Yu A.S.L. Regulation of Epithelial Cell Functions by the Osmolality and Hydrostatic Pressure Gradients: A Possible Role of the Tight Junction as a Sensor // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, №14. P.3513. doi:10.3390/ijms20143513
9. Zhou X., Naguro I., Ichijo H., Watanabe K. Mitogen-activated protein kinases as key players in osmotic stress signaling // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol.1860, №9. P.2037-2052. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.05.032
10. NFAT5, which protects against hypertonicity, is activated by that stress via structuring of its intrinsically disordered domain / R. Kumar et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020. Vol.117, №33. P.20292-20297. doi: 10.1073/pnas.1911680117
11. Finan J.D., Guilak F. The effects of osmotic stress on the structure and function of the cell nucleus // *J. Cell Biochem.* 2010. Vol.109, №3. P.460-467. doi: 10.1002/jcb.22437
12. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma / R.C. Murphy et al. // *Am. J. Physiol.: Lung Cell Mol. Physiol.* 2021. Vol.320, №5. P.L705-L714. doi: 10.1152/ajplung.00546.2020
13. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals // *Neurobiology of TRP channels* / edited by Emir T.L.R. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017. P.85-94. doi: 10.4324/9781315152837-5
14. Naumov D., Kotova O., Prikhodko A., Perelman J., Kolosov V. *TRPV2* gene polymorphisms are associated with hypoosmotic airway hyperresponsiveness in asthma // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2017. Vol.195: A3234.
15. Kotova O., Naumov D., Prikhodko A., Perelman J., Kolosov V. *TRPV1* and *TRPV2* are up-regulated in the airways of asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.50, suppl 61: PA1820.

© 2020 г. **И.Н. Васильева**, канд. биол. наук, **С.Д. Иванов**, д-р биол. наук
ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ДНК ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И ВОЗРАСТА

Исследование показало, что уровень низкомолекулярной ДНК плазмы крови (нмДНК) у больных ХОБЛ в состоянии ремиссии меньше, чем у здоровых доноров и больных хроническим необструктивным бронхитом. Уровень нмДНК кровных родственников больных не отличался достоверно от здоровых доноров. Содержание вДНК у больных ХОБЛ старшего возраста было выше чем у среднего возраста.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический необструктивный бронхит, внеклеточная низкомолекулярная ДНК, апоптоз.

I.N. Vasilyeva, PhD, Ivanov, Sc.D.

*N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation*

LOW MOLECULAR BLOOD PLASMA DNA IN PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY: THE INFLUENCE OF HEREDITARY AND AGE

The study showed that the level of low-molecular-weight DNA in blood plasma (lmwDNA) in patients with COPD in remission is lower than in healthy donors and patients with chronic non-obstructive bronchitis. The lmwDNA level of first-degree relatives of patients did not differ significantly from healthy donors. The content of lmwDNA in older patients with COPD was higher than in middle age.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, extra-cellular low-molecular-weight DNA, apoptosis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - это распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, которое характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока из-за аномалий дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызываемых значительным воздействием ядовитых частиц или газов [1].

Роль наследственной предрасположенности к ХОБЛ считают доказанной. Нарушения гена SERPINA1 вызывают дефицит α_1 -трипсина, влияющего на эластазу легких, локусы генов TNS1, GSTSD, AGEF, HTR4, TDSD4 имеют отношение к снижению функции внешнего дыхания, нарушения локуса гена KANSL1 вызывают ацетилирование и связаны с эпигенетической регуляцией генома [2].

Патогенез ХОБЛ – сложный процесс, в основе которого лежит протеазный/антипротеазный дисбаланс, иммунные нарушения, окислительный стресс, хроническое воспаление дыхательных путей, поражение эндотелия сосудов легких, дисрегуляция апоптоза [3]. Апоптоз имеет особую роль в патогенезе ХОБЛ, так как именно в результате активации апоптоза происходит гибель эпителиальных и мезенхимальных клеток легких, в итоге приводящая к деструкции легочной ткани и развитию эмфиземы. Однако ингибирование апоптоза у больных ХОБЛ является защитной реакцией против деструкции легких [4].

Определение внеклеточных нуклеиновых кислот является малоинвазивным методом и становится все более применяемым в различных областях медицины, таких как дифференциальная диагностика инсульта [5], диагностика и оценка лечения злокачественных новообразований [6], старение [7]. Интегральным показателем апоптоза служит низкомолекулярная ДНК плазмы крови (нмДНК), которая обычно определяется в виде нуклеосомной фракции [8]. Содержание нмДНК увеличивается при усилении процессов апоптоза и уменьшается при их ингибировании [9].

Цель работы – исследование нмДНК как показателя гибели клеток у больных ХОБЛ по сравнению с больными хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) в состоянии ремиссии и со здоровыми донорами, в различных возрастных группах и родственников первой линии пациентов ХОБЛ и ХНБ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе НИИ пульмонологии ФГБОУВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование были набраны 110 участников: 17 здоровых доноров, 31 больной ХОБЛ, 20 больных ХНБ, 19 здоровых родственников первой линии больных ХОБЛ, 23 здоровых родственников первой линии больных ХНБ. Диагнозы пациентов были хорошо верифицированы, поскольку они наблюдались в клинике от 7 до 25 лет. В группах здоровых доноров, больных ХОБЛ и больных

ХНБ были только мужчины. В группе родственников больных как ХОБЛ, так и ХНБ были мужчины и женщины. Кровные родственники больных обеих групп не имели признаков легочной патологии. Средний возраст здоровых доноров, больных ХНБ, родственников больных ХОБЛ и ХНБ был сравнимым и составлял от 53,0 до 64,5 лет.

Пациенты и здоровые люди во всех сравниваемых группах были сопоставимы по условиям трудовой деятельности и социально-экономическому статусу. Продолжительность заболевания пациентов в группах больных ХОБЛ и ХНБ составляла от 7 до 20 лет. Все больные ХОБЛ и ХНБ во время забора крови для определения нмДНК находились в периоде клинической ремиссии.

Кровь в количестве 3 мл брали путем венепункции в вакутейнеры с ЭДТА. Плазму отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 810 g и температуре 4°C в бакет-роторе. Для удаления остатков клеточного дербиса плазму центрифугировали дважды при 2200 g. Выделение и определение содержания нмДНК осуществляли согласно описанной ранее методике [10]. Нуклеиновые кислоты выделяли путем экстракции фенолом/хлороформом и осаждали этанолом. Осадки нуклеиновых кислот растворяли в деионизированной воде из расчета 1 мкл на 1 мл плазмы крови и хранили для дальнейших исследований при – 70°C. После размораживания образцы нуклеиновых кислот обрабатывали РНКазой. ДНК анализировали электрофорезом в 2/16% градиенте полиакриламида. Для идентификации фракций нмДНК использовали маркеры – рестрикты PBR322/BspR1 и λ /Alu1. Электрофореграммы фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете.

Данные представлены как среднее $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего). Анализ проводился при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 7, значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Ранее нами было установлено, что у больных ХОБЛ содержание нмДНК составляло $7,8 \pm 2,0$ нг/мл, статистически достоверно в 3,9 раза меньше, чем $30,2 \pm 6,6$ нг/мл у здоровых доноров и в 3,0 раза меньше, чем $23,5 \pm 5,4$ нг/мл у больных ХНБ [11]. Содержание нмДНК у больных ХНБ не отличалось достоверно от здоровых доноров. Низкое содержание нмДНК у больных ХОБЛ свидетельствуют о снижении (ингибировании) процессов апоптоза, тогда как у больных ХНБ процессы апоптоза протекают с той же интенсивностью, что у здоровых доноров. Значимое отличие содержания нмДНК у пациентов с ХОБЛ и ХНБ в состоянии ремиссии позволяет использовать определение нмДНК в дифференциальной диагностике ХОБЛ и ХНБ [2, 11].

Снижение содержания нмДНК у пациентов ХОБЛ в ремиссии сопровождается снижением уровня нейтрофилов [12] и соответствует современным представлениям о происхождении значительной ее части из нейтрофилов в результате нетоза в ответ на провоспалительные агенты [13].

Известно, что наследственность является фактором риска ХОБЛ, и снижение процессов апоптоза, как и низкий уровень нмДНК может иметь наследственную природу. Однако у кровных родственников больных как ХОБЛ, так и ХНБ, уровень нмДНК не отличался достоверно от здоровых доноров и составил $22,9 \pm 6,2$ нг/мл, $28,4 \pm 6,8$ нг/мл и $30,2 \pm 6,6$ нг/мл, соответственно.

Известно, что возраст также является фактором риска ХОБЛ, однако данные о влиянии возраста на процессы апоптоза весьма противоречивы. Была предпринята попытка оценить влияние возраста на уровень нмДНК у больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми донорами разного возраста. Исследование показало, что среднее содержание нмДНК практически не различалось между группами здоровых доноров 34–59 лет и 60–74 лет и составляло $31,5 \pm 11,3$ нг/мл и $30,2 \pm 5,8$ нг/мл, соответственно. Среднее содержание нмДНК у больных ХОБЛ в возрасте 45–59 лет составляло $4,4 \pm 1,4$ нг/мл, в 2,3 раза меньше, чем $10,2 \pm 2,6$ нг/мл в возрасте 60–80 лет. По сравнению с подходящими возрастными группами здоровых доноров содержание нмДНК у больных ХОБЛ среднего возраста (45–59 лет) статистически достоверно меньше в 7,2 раза, чем у здоровых доноров, а у больных ХОБЛ старшего возраста (60–80 лет) – в 3,0 раза. Можно предположить, что с увеличением возраста у больных ХОБЛ даже в состоянии ремиссии уровень нмДНК и апоптоза растет, что связано с прогрессированием заболевания, а у здоровых людей уровень нмДНК и апоптоза не ме-

няются, и на процессы апоптоза влияют ассоциированные с возрастом заболевания, а не сам возраст [14]. Возрастные увеличения внеклеточной ДНК отмечены другими авторами [14, 15].

Заключение. Снижение концентрации нмДНК у больных ХОБЛ в состоянии ремиссии по сравнению с больными ХНБ позволяет использовать определение нмДНК в дифференциальной диагностике ХОБЛ и ХНБ. Уровень нмДНК кровных родственников больных ХОБЛ и ХНБ не отличался достоверно от здоровых доноров. Содержание нмДНК у больных ХОБЛ старшего возраста было выше чем среднего возраста, в то время у здоровых доноров содержание нмДНК практически не различалось между возрастными группами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) // Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2017.
2. Васильева И.Н., Беспалов В.Г. Низкомолекулярная ДНК плазмы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, N 3. С. 24–28.
3. Vijayan V.K. Chronic obstructive pulmonary disease // Indian Journal of Medical Research. 2013. V. 137, N. 2. С. 251–269.
4. Apoptosis and Bcl-2 family proteins, taken to chronic obstructive pulmonary disease / H.Zeng, X.Kong, H.Peng et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2012. P. 16, N. 6. P. 711–727.
5. Differential dynamics of the levels of low molecular weight DNA fragments in plasma of patients with ischemic and hemorrhaging strokes / I.Vasilyeva, V.Bespalov, A.Baranova et al. // Basic and Clinical Neuroscience. 2020. V. 11, N. 6. P. 805–810.
6. Влияние диоксидов на динамику изменений внеклеточной ДНК плазмы и клеточных структур асцит на модели перевиваемого рака яичника у крыс / И.Н.Васильева, В.Г. Беспалов, А.Л.Семенов и др. // Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2019) под ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2019. С. 103–106.
7. Cell-free DNA plasma levels differ in age-specific pattern in healthy rats and castrates with testosterone-induced benign prostatic hyperplasia / I.N.Vasilyeva, V.G.Bespalov, J.D.Von et al. // International Journal of Genomics. 2019. doi.org/10.1155/2019/ 8173630.
8. Васильева И.Н., Подгорная О.И., Беспалов В.Г. Нуклеосомная фракция внеклеточной ДНК как показатель апоптоза // Цитология. 2015. Т. 57, N 2. С. 87–94.
9. Васильева И.Н., Ивчик Т.В., Вознюк И.А. Роль низкомолекулярной фракции ДНК в диагностике патологического процесса при радиационном поражении и некоторых заболеваниях // Молекулярная медицина. 2011. N. 5. С. 132–135.
10. Васильева И.Н., Вознюк И.А., Беспалов В.Г. Содержание низкомолекулярной ДНК в плазме крови и цереброспинальной жидкости больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 9, вып. 2. С. 50–51.
11. Васильева И.Н., Беспалов В.Г. Низкомолекулярная ДНК плазмы крови в диагностике патологического процесса // Материалы X международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2016) / под ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2016. С. 94–97.
12. Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases / J.Liu, Z.Pang, G.Wang et al. // Journal of Immunology Research. 2017. 2017: 6710278.
13. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease / T.K.Wright, P.G.Gibson, J.L.Simpson et al. // Respiratory. 2016. V. 21, N. 3. P. 467–475.
14. Cell-free DNA as a biomarker of aging / Y.V.Teo, M.Capri, C.Morsiani et al. // Aging Cell. 2019. V. 18, N. 1. P. e12890.
15. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty / J.Jylhävä, T.Nevalainen, S.Marttila et al. // Aging Cell. 2013. V. 12, N. 3. P. 388–397.

Irina N. Vasilyeva, E-mail: iravasilyeva@hotmail.com

©2021 г. Л.В. Веремчук, д-р. биол. наук, Т.И. Виткина, д-р. биол. наук,
Е.Е. Минеева, канд. мед. наук

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

ВЫДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ КРАТКОСРОЧНОЙ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ МУССОННОГО КЛИМАТА

Использование системного интегрального показателя позволило оценить интенсивность краткосрочной ответной метеореакции показателей иммунной системы и определить диапазоны их изменения.

Ключевые слова: метеореакция, критерии изменения параметров иммунитета.

IDENTIFICATION OF CRITERIA FOR THE SHORT-TERM RESPONSE OF THE IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN A MONSOON CLIMATE

The use of a system integral indicator made it possible to assess the intensity of the short-term response meteorereaction of the immune system indicators and determine the ranges of their changes.

Key words: meteorereaction, criteria for changing the parameters of immunity.

Одним из наиболее эффективных механизмов защиты организма от воздействия неблагоприятных факторов среды является комплекс приспособительных реакций, осуществляющийся компонентами системы иммунитета. В организме формируются изменения, которые с одной стороны являются биомаркерами качества среды, а с другой - обеспечивают основу хронизации или утяжеления уже имеющихся заболеваний, в том числе органов дыхания. Реакция в значительном числе случаев возникает на смену погод или на нестандартные метеоусловия. Южное побережье Приморского края относится к морскому муссонному типу погоды, характеризующемуся сезонной циркуляцией атмосферы, резкими сменами погодного режима. Воздействие изменений метеофакторов на биологические системы - важная тема в связи с глобальным изменением климата [1, 2, 3, 4, 9]. Целью исследования явилось определение диапазона изменений параметров иммунной системы на воздействие погодного режима у здорового населения г. Владивостока и лиц с бронхолегочной патологией.

Материалы и методы

За период (2015-2020 гг.) обследовано 374 пациента: 60 человек – контрольная группа, 136 с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения и 178 с бронхиальной астмой (БА) частично контролируемого течения. Средний возраст пациентов составил $56,5 \pm 4,8$ года. Исследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения локального Этического комитета на условиях добровольного информированного согласия. Определяли параметры клеточного иммунитета (BD Multitest 6-color TBNK), уровень про и противовоспалительных цитокинов (тест-система Cytometric Bead Array BD, USA), неспецифической резистентности. Метеопараметры отобраны по данным «Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» (Приморское УГМС) [<https://primogoda.ru/weather/vladivostok/.today>]. Учитывались «следовые» (за 1 день до обследования) и «сигнальные» (1 день после дня обследования пациента) метеоданные по температуре воздуха, скорости и направления ветра, атмосферному давлению, относительной влажности воздуха и осадкам. Статистическую обработку данных проводили с использованием модуля «Множественная корреляция» Пирсона в программе STATISTICA 10 (парные и частные корреляции). Оценка интенсивности синергической реакции иммунной системы на воздействие климатических факторов основана на использовании интегрального показателя D%. Расчет D% включал отбор статистически значимых ($p < 0,05$) парных корреляционных связей (r), соотнесенных к максимально

возможной сумме связей при $R=1,0$. В результате $D\% = \sum r / \sum R \times 100$ позволил оценить формирование компенсаторной реакции иммунной системы. Диапазоны изменения ($M \pm m$) иммунной системы под воздействием контрастных метеоусловий определяли с использованием модуля «Парные и частные корреляции». Корреляционная связь между климатическим параметром и показателем иммунной системы рассматривалась в детализированной матрице.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного анализа установлено различие величины диапазона изменений параметров иммунной системы в ответ на воздействие метеоконфигурентов (табл. 1). Увеличение значений $D\%$ указывало на повышенный уровень реакции компенсаторного сопротивления иммунной системы организма на внешнее воздействие и, наоборот, меньшие величины $D\%$ характеризовали ослабление реакции организма и усиление патогенеза в организме. У здоровых лиц отмечена более активная системная реакция, ответ формируется на больший контраст метеофакторов, чем у пациентов с БА. Анализ интегрального показателя показал очевидную разницу данных показателей в зависимости от состояния здоровья пациентов. У здорового населения г. Владивостока компенсаторные возможности ($D\%$) иммунной системы в значительной степени превышают интенсивность реакции у больных БА.

Таблица 1

Критерии краткосрочной реакции показателей иммунной системы на воздействие метеофакторов

Показатели иммунитета	M±m _M показателей иммунитета	Системная метеореакция (D, %)	Влияние метеофакторов в краткосрочном рассмотрении
Контрольная группа			
CD16, %	15,27±0,83	1,87/0,020	Направление ветра -1 (следовая)
			Направление ветра +1 (сигнальная)
			Температура -1(следовая)
			Количество осадков -1(следовая)
R к ИЛ, абс	169,25±34,50	2,94/0,030	Скорость ветра +1 (сигнальная)
			Температура +1 (сигнальная)
			Влажность воздуха -1(следовая)
			Влажность воздуха +1 (сигнальная)
HLA-DR, %	11,00±0,89	2,18/0,031	Давление воздуха -1(следовая)
			Скорость ветра +1 (сигнальная)
			Влажность воздуха -1(следовая)
			Давление воздуха -1(следовая)
			Давление воздуха +1 (сигнальная)
Бронхиальная астма			
CD4, %	39,9±1,2	0,37/0,03	Температура -1(следовая)
CD4/CD8 у.е.	2,0±0,1	1,09/0,01	Туман -1(следовая)
R к ИЛ 2,%	12,2±1,6	0,46/0,03	Температура -1(следовая)
CD3, абс	1105,6±51,7	0,52/0,04	Температура -1(следовая)
CD, 8%	22,0±0,8	1,03/0,02	Количество осадков +1 (сигнальная)
ФЧР, у.е.	1,3±0,02	0,23/0,02	Влажность воздуха-1(следовая)

Примечание - жирным шрифтом выделены метеофакторы, имеющие связь с иммунным показателем при $r > 0.29$

В качестве мишеней у здоровых лиц в первую очередь выступают изменение функциональной активности эффекторных клеток адаптивного иммунитета, при бронхиальной астме изменения

затрагивают содержание клеточных пулов, осуществляющих регуляторные механизмы и компоненты неспецифической резистентности. Проведённое исследование затрагивает вопросы адаптации населения с хроническими заболеваниями органов дыхания к краткосрочным изменениям метеопараметров. Воздействие метеофакторов, выходящее за пределы оптимума, например высоких и низких температур связано с увеличением заболеваемости и смертности, особенно среди уязвимых групп населения [5]. Однако биологические механизмы, ответственные за наблюдаемую ассоциацию, в достаточной степени не выяснены. На данный момент существуют доказательства того, что адренергические сигнальные пути, связанные с термогенезом, формируют функцию иммунных клеток. В ряде исследований показано, что резкие изменения температуры вдыхаемого воздуха были связаны с высвобождением медиаторов воспаления тучными клетками [6.] и могут вызвать воспалительные реакции [7].

Из имеющихся разрозненных исследований механизма отклика выделяются данные, подтверждающие прямую роль норэпинефрина и его взаимодействия с β -адренорецепторами на иммунных клетках как основного механизма иммуномодуляции под воздействием холодового стресса в окружающей среде. Недавние исследования демонстрируют решающую роль передачи сигналов β -адренергическим рецептором с помощью норэпинефрина для контроля выхода лимфоцитов из лимфатических узлов и модуляции продукции и пролиферации цитокинов в CD8 + Т-клетках памяти [8]. Что касается иных аспектов, требуются дополнительные исследования механизмов, ответственных за связь краткосрочных изменений погодных условий с иммунной системой у пациентов с хронической респираторной патологией.

Заключение. Определение характера краткосрочной метеореакции показало неоднородную реакцию организма в зависимости от временного рассмотрения и состояния здоровья. Характерной особенностью пациентов с бронхиальной астмой явилась анергическая реакция на метеофакторы, что отражает низкий уровень адаптационного потенциала и негативно влияет на течение заболевания. Сравнительный анализ интегрального показателя метеореакции (D %) позволил оценить уровень краткосрочной патогенности действия отдельных метеопараметров в следовом и сигнальном режиме воздействия. Были рассмотрена детальная структура парных связей (r) между показателями метеофакторов и иммунного статуса (при $p < 0,05$), позволившая определить контрастные критерии триггерных факторов внешнего воздействия. Установлено, что при бронхиальной астме изменения затрагивают содержание клеточных пулов, осуществляющих регуляторные механизмы и неспецифическую защиту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.И. Выбор функциональных методов исследования органов дыхания в оценке риска воздействия городской среды на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 23-28. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35110800>
2. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Диагностические критерии прогрессирования хронической обструктивной болезни лёгких в условиях повышенной техногенной нагрузки // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 2. С. 140-144. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42535215>
3. Влияние климата на функцию внешнего дыхания здорового населения г. Владивостока и больных с бронхолёгочной патологией / Л.В. Веремчук, Е.Е. Минеева, Т.И. Виткина, Т.А. Гвозденко // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 5. С. 418-423. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35288630>
4. Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Минеева Е.Е. Формирование метеореакции у здорового населения и больных с заболеваниями органов дыхания, проживающих в дальневосточном регионе // Системный анализ в медицине (САМ 2020): материалы XIV междунар. науч. конф. Благовещенск, 2020. С. 145-148.
5. Examining the diurnal temperature range enigma: why is human health related to the daily change in temperature? / E. Robert Davis, M. David Hondula, H. Sharif // International Journal of Biometeorology. 2020. Vol. 64, P. 397–407. 10.1007/s00484-019-01825-8.

6. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast cell involvement / A. Togias, R. Naclerio, D. Proud, J. Fish et al. // J Clin Invest. 1985. № 76. P. 1375-1381. 10.1172/JCI112113.
7. The role of allergic rhinitis in nasal responses to sudden temperature changes / G.S. Graudenz, R.G. Landgraf, S. Jancar, A. Tribess et al. // J Allergy Clin Immunol. 2006. №118. P. 1126-1132. 10.1016/j.jaci.2006.07.005.
8. Norepinephrine preferentially modulates memory CD8 T cell function inducing inflammatory cytokine production and reducing proliferation in response to activation / C. Slota, A. Shi, G. Chen, M. Bevans et al. // Brain Behav Immun. 2015. №46. P.168-179. 10.1016/j.bbi.2015.01.015
9. Host and Environmental Factors Influencing Individual Human Cytokine Responses / R. Ter Horst, M. Jaeger, S.P. Smekens et al. // Cell. 2016. №167. P.1111-1124. 10.1016/j.cell.2016.10.018.

E-mail: veremchuk_lv@mail.ru, tash30@mail.ru, elmineeva@yandex.ru

© 2021 г. **Н.Л. Перельман**, канд. мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ПРОЖИВАНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Проведен корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи контроля бронхиальной астмы с показателями качества жизни у жителей городской и сельской местности. Разработаны формализованные прогнозные модели для оценки различий в контроле заболевания.

Ключевые слова: качество жизни, контроль бронхиальной астмы, прогнозирование.

N.L. Perelman

PREDICTION OF ASTHMA CONTROL DEPENDING ON LIVING CONDITIONS AND QUALITY OF LIFE

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

Correlation and regression analysis of the relationship between the asthma control and the indicators of the quality of life in urban and rural residents was carried out. Formalized predictive models have been developed to assess differences in asthma control.

Key words: quality of life, asthma control, prediction.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одной из глобальных проблем респираторной медицины. Ее распространенность колеблется в пределах от 1 до 18% населения разных стран [1]. БА существенно снижает качество жизни (КЖ) пациентов, особенно при неконтролируемом течении заболевания. Субъективное восприятие связанного со здоровьем КЖ имеет большое значение для оценки течения и исходов БА. Обширные исследования показали глубокое влияние неблагоприятных экологических, социальных и поведенческих условий на здоровье человека, подчеркнув важность социальных детерминант здоровья. Выяснение особенностей связанного со здоровьем КЖ может раскрыть социально детерминированные причины существующих различий в течении БА у жителей городской и сельской местности.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке прогнозных моделей поддержания контроля заболевания у больных лёгкой и среднетяжёлой БА, постоянно проживающих в городской и сельской местности.

Материал и методы исследования

Опрошены и обследованы 351 больных лёгкой и среднетяжелой БА в возрасте от 18 до 68 лет, впервые взятых под наблюдение и имевших длительность заболевания от 1,5 до 28 лет. Из них 222 городских жителя и 129 жителей сельской местности. Среди респондентов мужчины составили 38%, женщины 62%.

Клиническую диагностику БА осуществляли в соответствии с международными рекомендациями [1]. Критериями исключения являлись инвалидизирующая коморбидная патология и наличие психических заболеваний.

Общее КЖ изучали с использованием вопросника МОС SF-36 – «Краткого вопросника оценки статуса здоровья» [2] по следующим доменам: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ). Специфическое КЖ оценивали при помощи «Вопросника качества жизни больных бронхиальной астмой», являющегося авторизованной русскоязычной версией вопросника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) [3], по доменам: ограничение активности (А), симптоматика (С), эмоциональная сфера (Э), окружающая среда (ОС), общее КЖ (ОКЖ). Для оценки контроля над заболеванием больные заполняли валидизированный тест по контролю над астмой – Asthma Control Test (АСТ) [4]. Индекс курения (ИК) рассчитывался как число сигарет, выкуриваемых в день $\times$ количество лет курения/20.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики с характеристикой вариационных рядов на нормальность распределения. Для определения достоверности различий между средними значениями сравниваемых параметров в случаях нормального распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента. Принимали во внимание уровни значимости (p) – 0,05; 0,01 и 0,001. Для нахождения p по непарному критерию t принимали число степеней свободы $f=n_1+n_2-2$. В случае негауссовых распределений использовали непараметрический критерий сравнения Уилкоксона-Манна-Уитни. Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (критерий Пирсона). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ по Пирсону, рассчитывали коэффициент корреляции (r) и его достоверность. Для построения прогнозных моделей использовали регрессионный анализ.

Результаты исследования

Для анализа взаимосвязи показателей качества жизни и контроля астмы использовали корреляционный анализ. В таблицах 1 и 2 приведены матрицы корреляций показателей КЖ по вопросам SF-36, AQLQ с уровнем контроля (АСТ) и индексом курения. У больных БА, проживающих в городе, количество взаимосвязей параметров КЖ как между собой, так и с АСТ было существенно выше, чем у жителей сельской местности. У горожан фактор курения оказывал значимое влияние как на показатели отдельных доменов КЖ, так и на уровень АСТ, в отличие от сельских жителей.

Пошаговый регрессионный анализ выявил значимые регрессионные зависимости, позволившие построить формализованные модели прогноза уровня контроля астмы:

для городских жителей

$$ACT = 4,2 + 1,9 \times OKЖ + 0,047 \times ФА - 0,12 \times ИК \quad (1)$$

для сельских жителей

$$ACT = 6,9 + 0,41 \times ОКЖ + 1,1 \times С + 0,41 \times ОС \quad (2)$$

Таблица 1

Матрица корреляций показателей КЖ, индекса курения и уровня контроля астмы у городских жителей

Показатель	ФА	РФ	Б	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ	А	С	Э	ОС	ОКЖ	ИК	АСТ
ФА	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
РФ		+	+	+	+		+		+	+	+	+	+	-	+
Б			+	+	+		+		+	+	+	+	+		+
ОЗ				+	+	+	+	+	+					-	
ЖС					+	+	+	+	+	+	+	+	+		
СА						+		+	+	+	+	+	+		+
РЭ							+	+	+	+	+	+	+		+
ПЗ								+	+	+	+	+	+		+
А									+	+	+	+	+		+
С										+	+	+	+		+
Э											+	+	+		+
ОС												+	+		+
ОКЖ													+		+
ИК														+	-
АСТ															+

Таблица 2

Матрица корреляций показателей КЖ, индекса курения и уровня контроля астмы у сельских жителей

Показатель	ФА	РФ	Б	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ	А	С	Э	ОС	ОКЖ	ИК	АСТ
ФА	+	+	+				+	+		+	+	+	+		+
РФ		+	+	+	+		+			+	+	+	+		
Б			+							+		+			
ОЗ				+	+										
ЖС					+										
СА						+									
РЭ							+			+		+	+		
ПЗ								+	+	+	+	+			+
А									+						
С										+	+	+	+		+
Э											+	+	+		+
ОС												+	+		+
ОКЖ													+		+
ИК														+	
АСТ															+

Как следует из прогнозных моделей, влияние общего качества жизни на уровень контроля астмы существенно выше у городских жителей по сравнению с сельскими, о чем свидетельствует почти в 5 раз больший коэффициент регрессии ОКЖ в уравнении (1). Обращает на себя внимание значимое влияние фактора курения в формировании неконтролируемого течения БА у жителей города, в то время как у жителей села оно поглощается общим влиянием окружающей среды.

Заключение. Контроль бронхиальной астмы может быть социально детерминирован и ассоциируется с общим и специфическим качеством жизни. Установлены домены КЖ, позволяющие дифференцированно прогнозировать уровень контроля БА у городских и сельских жителей на основании предложенных регрессионных моделей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2021) / Available at www.ginasthma.com.
2. Ware J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Second printing. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1997.
3. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire // Chest. 1999. Vol. 115, №5. P. 1265-1270.
4. QualityMetric. Asthma Control Test. Available at: <https://www.asthmacontroltest.com/ru-ru/quiz/adult-quiz/>

©2021 г. **А.Б. Пирогов**, канд. мед. наук, **А.Г. Приходько**, д-р мед. наук,
Ю.М. Перельман, д-р мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

**ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕАКТИВНОСТИ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ГИПООСМОЛЯРНЫЙ СТИМУЛ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Представлен подход к изучению глюкокортикоидной регуляции у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на бронхопровокацию дистиллированной водой в процессе лечения, что способствует лучшему пониманию патофизиологических механизмов и выбору тактики лечения болезни.

Ключевые слова: диагностика, бронхиальная астма, осмотическая реактивность дыхательных путей, гормоны, статистические методы исследования.

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

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

**APPROACHES TO ASSESSMENT OF GLUCOCORTICOID REGULATION
OF AIRWAY RESPONSIVENESS TO HYPOSMOLAR STIMULUS IN
PATIENTS WITH ASTHMA AT ANTI-INFLAMMATORY THERAPY**

An approach is presented to the study of glucocorticoid regulation in asthma patients with different types of airway response to bronchoprovocation with distilled water during treatment, which contributes to a better understanding of the pathophysiological mechanisms and the choice of treatment tactics for the disease.

Key words: diagnostics, asthma, osmotic airway responsiveness, hormones, statistical research methods.

Вопрос о взаимосвязи между стресс-лимитирующей активностью коры надпочечников и адаптационными изменениями гомеостаза дыхательных путей больных бронхиальной астмой (БА) при осмотическом стрессе, сопровождающемся бронхоспастическим синдромом, в настоящее время не изучен.

Цель работы. Изучить подходы к оценке глюкокортикоидной регуляции осмотического стресса по критериям содержания кортизола и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул на фоне противовоспалительной терапии.

Материал и методы. У включенных в исследование пациентов ($n=96$) с диагнозом персистирующей БА неаллергического фенотипа (GINA, 2021) [1], проводили оценку уровня контроля над болезнью по данным валидизированного вопросника Asthma Control Test (АСТ, баллы), при спирометрии оценивали базовые параметры вентиляционной функции лёгких: объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$, % долж.), отношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ (%), состояние проходимости мелких бронхов ($МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$, %, долж.) и реакцию дыхательных путей ($\Delta ОФВ_{16л}$, %) на введение бронхолитика (β_2 -агонист короткого действия), по стандартной методике исследовали реакцию дыхательных путей ($\Delta ОФВ_{1идв}$, %) на 3-минутную ультразвуковую ингаляцию дистиллированной водой (ИДВ) [2]. На протяжении 24 недель больные получали систематическую базисную противовоспалительную терапию беклометазона дипропионатом в средней дозе $715,4 \pm 17,6$ мкг/сутки (3-я ступень терапии), по требованию для купирования бронхоспазма применялся селективный агонист β_2 -адренорецепторов сальбутамол до 8 доз (100 мкг/доза) в аэрозольном ингаляторе в сутки. Исходно и после 24 недель лечения в сыворотке крови методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа определяли концентрацию кортизола (нмоль/л); в лейкоцитах крови радиоиммунологическим методом определяли концентрацию цАМФ (в пикомолях), расчёт содержания цАМФ проводили на 10^6 клеток (пмоль/ 10^6 лейкоцитов).

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [3]. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный 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 использовался классический корреляционный анализ по Пирсону (r). Для установления формы зависимости между случайной величиной и значениями нескольких переменных независимых величин проводили регрессионный анализ с применением пошаговой и множественной линейной регрессии. Строили уравнение регрессии со значимостью не менее 95%. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты. По результатам реакции бронхов на бронхопровокационную пробу ИДВ больные были распределены в две группы: в 1 группу ($n=18$) вошли лица с гиперреактивностью бронхов на ИДВ, во 2 группу ($n=78$) – с отрицательной реакцией дыхательных путей на гипоосмоларный стимул ($\Delta ОФВ_{1идв} = -18,3 \pm 2,1$ и $-1,6 \pm 0,47\%$, $p < 0,00001$, соответственно). Больные 1 и 2 групп характеризовались неконтролируемым течением БА (АСТ= $15,0 \pm 1,61$ и $16,7 \pm 0,68$ баллов, соответственно). Лица 1 группы имели более низкие значения параметров функции внешнего дыхания и более выраженную лабильность бронхов при исследовании скоростных параметров ($\Delta ОФВ_{16л}$) на обратимость обструкции по сравнению со 2 группой (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинические и функциональные параметры у больных БА с разными типами реакции на пробу ИДВ

Параметр	1 группа	ДИ	2 группа	ДИ	p
Возраст, лет	$37,8 \pm 3,1$	6,63	$36,7 \pm 1,24$	2,48	0,62
АСТ, баллы	$15,0 \pm 1,61$	3,58	$16,7 \pm 0,68$	1,37	0,29
$ОФВ_1$, % должной	$88,2 \pm 5,3$	11,24	$98,5 \pm 1,7$	3,36	0,018
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	$70,7 \pm 2,5$	5,24	$73,6 \pm 0,86$	1,72	0,19
$МОС_{50}$, % должной	$57,0 \pm 5,5$	11,60	$73,2 \pm 2,6$	5,25	0,009
$МОС_{75}$, % должной	$46,1 \pm 4,7$	9,87	$62,6 \pm 2,5$	4,90	0,004
$СОС_{25-75}$, % должной	$61,2 \pm 7,1$	15,50	$71,4 \pm 3,3$	6,65	0,22
$\Delta ОФВ_{16л}$, %	$17,7 \pm 5,1$	11,05	$8,2 \pm 1,0$	1,98	0,0002

Примечание: p - значимость различий показателя между 1 и 2 группами. ДИ - доверительный интервал.

Концентрация кортизола у больных обеих групп до начала лечения превышала верхний предел референсного интервала, составляя $588,7 \pm 32,0$ нмоль/л в 1 группе и $610,5 \pm 20,1$ нмоль/л во 2 группе ($p=0,64$). Оценивая базовый уровень цАМФ в крови, были получены более низкие значения показателя в 1 группе относительно второй группы ($61,7 \pm 5,1$ и $76,2 \pm 2,2$ пмоль/ 10^6 ; $p=0,008$, соответственно), что свидетельствовало о более выраженной утилизации цАМФ у больных 1 группы и о связи повышенного внутриклеточного потребления кортизола с регуляцией осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Наблюдались тесные корреляционные взаимоотношения между базовыми параметрами функции внешнего дыхания, реактивностью бронхов на осмотический стимул, концентрацией кортизола и цАМФ в крови (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи у больных бронхиальной астмой

Параметр	Исходно		Через 24 недели	
	Кортизол, нмоль/л	цАМФ, пмоль/ 10^6	Кортизол, нмоль/л	цАМФ, пмоль/ 10^6
ОФВ ₁ , % должной	$r=0,23$; $p=0,005$	$r=0,23$; $p=0,033$	-	$r=0,25$; $p=0,032$
СОС ₂₅₋₇₅ , % должной	$r=0,22$; $p=0,016$	$r=0,23$; $p=0,033$	-	-
Δ ОФВ _{16л} , %	-	$r=-0,23$; $p=0,02$	-	-
Δ ОФВ _{1идв} , %	-	$r=0,34$; $p=0,004$	-	$r=0,34$; $p=0,018$
кортизол		$r=0,48$; $p<0,00001$		$r=0,53$; $p<0,00001$

После 24 недель терапии мы не нашли значимого улучшения бронхиальной проходимости при сравнении с исходными данными (табл. 3). Оценивая поведение биохимических показателей в сыворотке крови, в обеих группах, в ответ на лечение происходило уменьшение концентраций кортизола до $495,0 \pm 48,7$ и $522,2 \pm 15,6$ нмоль/л, в 1 и 2 группе соответственно, что указывало на снижение напряжения глюкокортикоидной функции коры надпочечников в достижении адаптации к хроническому стрессу, обусловленному БА (рис. 1). После лечения у пациентов регистрировалось повышение показателей внутриклеточного содержания цАМФ до $76,5 \pm 5,2$, и $90,6 \pm 2,5$, пмоль/ 10^6 , в 1 и 2 группе, соответственно (рис. 1).

Таблица 3

Основные функциональные параметры у больных БА с разными типами реакции на пробу ИДВ после 24 недель терапии

Параметр	1 группа	ДИ	p	2 группа	ДИ	p
ОФВ ₁ , % должной	$98,5 \pm 5,7$	12,84	0,59	$101,4 \pm 2,5$	4,96	0,82
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	$76,1 \pm 2,8$	6,18	0,15	$73,1 \pm 1,0$	1,99	0,09
МОС ₅₀ , % должной	$70,7 \pm 9,1$	20,3	0,16	$75,5 \pm 3,9$	7,86	0,34
Δ ОФВ _{16л} , %	$8,6 \pm 2,7$	6,21	0,68	$7,8 \pm 1,5$	3,08	0,85

Примечание: p – значимость различий показателя по сравнению с исходными данными (парный метод).

Обращает на себя внимание, что у лиц, не реагировавших на пробу ИДВ (2 группа), по сравнению с больными с гиперреактивностью на осмотический стимул (1 группа) через 24 недели терапевтического воздействия прослеживалась тенденция к большему накоплению цАМФ, синтезирующегося под влиянием на клеточные рецепторы глюкокортикоидов и трансформирующего сигналы не только кортизола, но и беклометазона. Данное обстоятельство можно объяснить с позиции сопряженности усиленного расходования изначально высоких концентраций цАМФ, опосредующих эффекты кортизола в клетках-мишенях.

Применение базисной противовоспалительной терапии у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей приводило к снижению уровня эндогенных глюкокортикоидов за счёт супрессии воспаления беклометазоном. При этом изменения уровня цАМФ, зарегистрированные у таких пациентов после лечения, свидетельствовали о пролонгации цАМФ-зависимого сигнального пути, индуцированного кортизолом, что подтверждалось тесной связью между двумя этими параметрами (табл. 2). Кроме того, прослеживалась тесная связь между реакцией бронхов на осмотический стимул ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИДВ}}$) и содержанием цАМФ в крови при повторном обследовании больных на этапе 24-недельного наблюдения, а также между содержанием цАМФ и исходным ОФВ_1 (табл. 2).

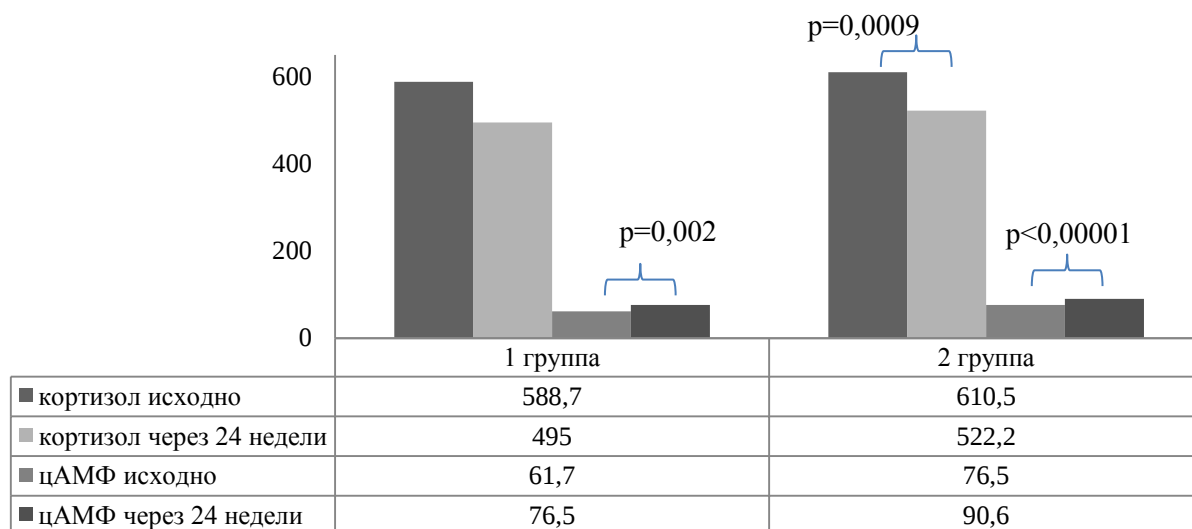


Рис. 1. Концентрация кортизола (нмоль/л) и цАМФ (пмоль/ 10^6) в крови больных БА с разными типами реакции на пробу ИДВ исходно и после 24 недель терапии.

Примечание: p – значимость различий показателя по сравнению с исходными данными (парный метод).

Для того чтобы показать характер и степень зависимости между клиническими, функциональными и биохимическими признаками, формирующими тяжесть состояния больных во взаимосвязи с реакцией бронхов на осмотический стимул, на всей совокупности исследованных параметров был применён пошаговый и множественный регрессионный анализ, отобраны наиболее значимые, построены уравнения. При использовании пошагового регрессионного анализа уравнение принимало вид:

$$\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИДВ}} = -21,4 + 0,226 \times \text{цАМФ},$$

где $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИДВ}}$ – степень выраженности реакции дыхательных путей на пробу ИДВ, цАМФ – базовая концентрация в лейкоцитах крови циклического аденозинмонофосфата (пмоль/ 10^6 лейкоцитов). Представленная пошаговая регрессия была значима с вероятностью 99,97%.

При включении в уравнение при множественном регрессионном анализе других переменных, таких как ОФВ_1 (% долж.), базовая концентрация кортизола (K , нмоль/л), оно принимало вид:

$$\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИДВ}} = -26,0 + 0,064 \times \text{ОФВ}_1 (\%) + 0,006 \times K + 0,16 \times \text{цАМФ},$$

со значимостью регрессии до 98,3%.

Применение системного анализа в изучении глюкокортикоидной регуляции у больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на бронхопровокацию дистиллированной водой в процессе лечения способствует лучшему пониманию патофизиологических механизмов осмотиче-

ской гиперреактивности дыхательных путей и более обоснованному выбору тактики лечения болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: <http://www.ginasthma.com>.
2. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
3. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

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

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ВАРИАНТА ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Предложен для широкого внедрения в клиническую практику простой способ диагностики варианта холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, основанный на оценке реакции дыхательных путей на бронхопровокационную пробу с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом и исследовании базового содержания в сыворотке крови кортизола.

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 THE TYPE OF COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH ASTHMA

A simple method for diagnosing the variant of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma, based on the assessment of the airway response to a bronchoprovocation test with isocapnic hyperventilation with cold air and the study of the base content of cortisol in blood serum, was proposed for widespread introduction into clinical practice.

Key words: diagnostics, cold airway hyperresponsiveness, asthma.

Действие низкой температуры воздуха может сопровождаться чрезмерной спастической реакцией бронхов, определяющейся как феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) [1]. Было показано, что реагирование дыхательных путей на холод может носить постоянный либо флюктуирующий характер [2]. Выделение двух эндотипов в рамках фенотипа бронхиальной астмы (БА) с ХГДП открывает перспективы персонифицированного подбора средств противовоспалительной терапии с целью эффективного достижения контроля заболевания.

Ранее был описан способ диагностики неспецифической гиперреактивности дыхательных путей путём разграничения её на постоянную и флюктуирующую формы [3]. Предложенный способ осуществлялся на основании длительного (год и более) ежемесячного измерения реакции бронхов на ингаляцию 0,1%-го раствора ацетилхолина хлорида. Постоянный вариант неспецифической гиперреактивности дыхательных путей диагностировался по увеличению бронхиального сопротивления после ингаляции, измеренного посредством бодиплетизмографии, более чем на

25% от исходного и/или по уменьшению объёма форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) на 15% и более при всех проведённых измерениях. Флюктуирующий вариант гиперреактивности дыхательных путей диагностировался при отсутствии изменений бронхиального сопротивления и/или ОФВ₁ во время одного или более измерений. Недостатками данного способа являлись долгосрочность наблюдения за больными и необходимость регулярного посещения клиники с целью ежемесячного проведения инструментальных исследований.

Цель исследования – разработать способ диагностики формирования постоянной и флюктуирующей формы ХГДП у больных БА с целью оптимизации противовоспалительной терапии и улучшения контроля заболевания.

Материал и методы исследования. Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер. В исследовании приняли участие больные в возрасте 18-65 лет, обоих полов, с документально подтверждённым клиническим диагнозом персистирующей БА, отсутствием острых заболеваний, с ОФВ₁ на момент тестирования более 70% должной величины и верифицированной инструментальными методами исследования ХГДП. Все исследования были проведены на базе лаборатории функциональных методов исследования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД). Дизайн включал в себя объективизацию клинических данных по вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), оценку базовой функции внешнего дыхания с изучением обратимости бронхиальной обструкции при использовании β_2 -агониста короткого действия, оценку параметров бронхиальной проходимости до и после выполнения острой бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [1], забор крови для проведения биохимических исследований.

Базовое исследование вентиляционной функции лёгких (ОФВ₁ % долж.; ОФВ₁/ЖЕЛ %, МОС₅₀, % долж., СОС₂₅₋₇₅, % долж.), а также оценка реакции дыхательных путей (Δ ОФВ_{1ИГХВ}, Δ МОС_{50ИГХВ}) в ответ на ИГХВ выполнялись на спирометре Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [4]. Забор крови осуществлялся из кубитальной вены для изучения уровня кортизола (К, нмоль/л) методом твердофазного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод) с использованием наборов специфических реагентов.

В исследование были включены 68 больных персистирующей БА (ACT – 15,0±0,41 баллов; ОФВ₁ – 90,6±1,4%, ОФВ₁/ЖЕЛ – 71,2±0,76%, СОС₂₅₋₇₅ – 62,3±1,9%, К – 591,4 нмоль/л). Динамическое наблюдение за больными осуществлялось в промежутке 2011-2019 гг. с повторным проведением спирометрии и пробы ИГХВ. Все больные получали базисную терапию в соответствии с GINA [5], основанную на ступенчатом или пошаговом подходе.

Выполненная работа проводилась с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта при одобрении Комитета по биоэтической этике ДНЦ ФПД.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [6]. Оценка 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 ($M \pm m$). На основе методологии использования дискриминантного анализа для построения прогнозных моделей определялась дискриминантная функция с вероятностью различий не менее 95%, с построением дискриминантного уравнения [7,8].

Результаты исследования. По результатам динамического наблюдения и оценки реакции бронхов на ИГХВ все обследованные ретроспективно были объединены в две группы в зависимости от варианта ХГДП – постоянно присутствующей (1 группа) и флюктуирующей (2 группа)

(табл. 1). Лица 1 группы имели более низкие исходные значения показателей проходимости дыхательных путей относительно 2 группы.

Для определения критериев формирования варианта ХГДП был использован дискриминантный анализ. Из всей совокупности измеренных показателей, отражающих гормональный статус пациентов, состояние вентиляционной функции легких и реактивность дыхательных путей, при помощи дискриминантного анализа выделено три основных параметра, которые наилучшим образом разделяют больных по типу ХГДП: $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{игхв}}$, $\Delta\text{МОС}_{50\text{игхв}}$ (%) и кортизол (К, нмоль/л). Построено дискриминантное уравнение:

$$D = -2,146 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{игхв}} + 0,860 \times \Delta\text{МОС}_{50\text{игхв}} - 0,118 \times K,$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением -61,12. Представленное уравнение легло в основу разработки способа диагностики варианта ХГДП у больных БА [заявка на патент РФ №2021122036].

Таблица 1

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	34,8±1,3	2,52	37,1±1,3	2,50	0,20
АСТ, баллы	14,9±0,6	1,16	15,3±0,6	1,19	0,69
ОФВ ₁ , % должной	87,7±1,9	3,75	93,6±2,0	4,09	0,037
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	70,1±1,1	2,24	72,4±1,0	2,0	0,14
МОС ₅₀ , % должной	58,4±2,4	4,78	65,8±2,7	5,46	0,041
СОС ₂₅₋₇₅ , % должной	61,2±7,1	15,50	71,4±3,3	6,65	0,22
$\Delta\text{ОФВ}_{16\text{л}}$, %	15,0±1,7	3,42	13,6±1,8	3,55	0,57

Примечание: p – значимость различий между 1 и 2 группой; $\Delta\text{ОФВ}_{16\text{л}}$ – изменение показателя после введения β_2 -агониста короткого действия. ДИ – доверительный интервал.

Способ содержит следующие приёмы:

- у больного БА в утренние часы осуществляют забор крови из кубитальной вены;
- определяют содержание кортизола в сыворотке крови (нмоль/л), например, методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, «сэндвич»-метод) с использованием наборов специфических реагентов;
- при помощи метода спирометрии определяют ОФВ₁ (в л);
- при помощи метода спирометрии определяют МОС₅₀ (в л/с);
- проводят в течение 3 минут бронхопровокационную пробу воздухом, охлаждённым до -20°C, содержащим 5% CO₂;
- рассчитывают величину $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{игхв}}$;
- рассчитывают величину $\Delta\text{МОС}_{50\text{игхв}}$;
- определяют величину дискриминантной функции D с помощью дискриминантного уравнения

$$D = -2,146 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{игхв}} + 0,860 \times \Delta\text{МОС}_{50\text{игхв}} - 0,118 \times K,$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным -61,12;

- сравнивают величину дискриминантной функции с её граничным значением равным -61,12: при D равной или больше граничного значения дискриминантной функции у больного БА диагностируют постоянный вариант ХГДП, а при D меньше граничного значения дискриминантной функции – флюктуирующий вариант.

Эффективность применения в клинической практике описанного способа иллюстрируют следующие примеры.

Пример 1: Больная К., 45 лет. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, средняя степень тяжести, частично контролируемое течение, ДН0. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей.

Больна в течение 7 лет. Отмечает появление в последние 2 года дыхательного дискомфорта, нарастание одышки и увеличение частоты использования β_2 -агонистов короткого действия при наступлении холодной погоды (отрицательные температуры воздуха). Обратилась с жалобами на развитие удушья при контакте с холодным воздухом. Перед проведением пробы ИГХВ у больной проведён забор крови из кубитальной вены для определения содержания кортизола. Содержание кортизола в сыворотке крови - 601,0 нмоль/л. Выполнена бронхопровокационная проба ИГХВ. После пробы зарегистрировано уменьшение ОФВ₁ на 16,0%, МОС₅₀ на 24,0% (проба положительная), что подтверждает наличие у больной ХГДП.

Далее было решено дискриминантное уравнение:

$$D = -2,146 \times (-16,0) + 0,860 \times (-26,0) - 0,118 \times 601,0$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой равно -61,12. Так как величина D, полученная при решении дискриминантного уравнения (-58,942), больше граничного значения, у больной диагностирован постоянный вариант ХГДП.

В дальнейшем при посещении пульмонолога каждые 6 месяцев с целью наблюдения за заболеванием в динамике и коррекции назначенной терапии на протяжении нескольких лет у больной при проведении пробы ИГХВ регистрировалось падение ОФВ₁ на 13,0%; 53,2%; 45,0%; 16,4%; 18,2, 18,0%; 22,0%, что свидетельствует о наличии постоянного варианта холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Пример 2: Больная Б., 48 лет, Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, средняя степень тяжести, частично-контролируемое течение ДН0. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей.

Больна в течение 9 лет. В последние 3 года отмечает нарастание одышки и увеличение частоты использования β_2 -агонистов короткого действия в холодное время года (отрицательные температуры воздуха). Обратилась с жалобами на развитие удушья при контакте с холодным воздухом. Перед проведением пробы ИГХВ у больной проведён забор крови из кубитальной вены для определения содержания кортизола. Содержание кортизола в сыворотке крови - 607,0 нмоль/л. Выполнена бронхопровокационная проба ИГХВ. После пробы зарегистрировано уменьшение ОФВ₁ на 15,0%, МОС₅₀ на 27% (проба положительная), что подтверждает наличие у больной ХГДП.

Далее было решено дискриминантное уравнение:

$$D = -2,146 \times (-15,0) + 0,860 \times (-27,0) - 0,118 \times 607,0,$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой равно -61,12. Так как величина D, полученная при решении дискриминантного уравнения (-62,656), меньше граничного значения, у больной диагностирован флюктуирующий вариант ХГДП.

В дальнейшем при посещении пульмонолога с целью наблюдения за заболеванием в динамике (1 раз в год) на протяжении нескольких лет у больной при проведении ИГХВ регистрировалось падение ОФВ₁ на 11,0% 3,8%; 12,7%; 18,0%; 4,2%, то есть, имел место флюктуирующий вариант ХГДП.

Заявляемый способ апробирован в 68 клинических наблюдениях у больных БА с ХГДП. На основании наблюдения за этой категорией пациентов были рассчитаны [9] чувствительность - 88,2%, специфичность - 82,4% и точность - 85,3% диагностики постоянного или флюктуирующего варианта ХГДП у больных БА.

Заключение. Применение в клинической практике способа диагностики варианта холодовой гиперреактивности дыхательных путей позволит обоснованно изменять тактику лечения больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
2. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Влияние климатических факторов на реактивность дыхательных путей / Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни лёгких. Владивосток: Дальнаука, 2006. 184 с.
3. Перельман Ю.М., Прилипо Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998. Вып.1. С. 28-34.
4. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 26, №1. P. 153–161
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). URL: <http://www.ginasthma.com>
6. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014.
7. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2006. Вып. 22. С. 20-23.
8. Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил // Информатика и системы управления. 2009. №4 (22). С. 13-15.
9. Кармазановский Г.Г. Оценка диагностической значимости метода (“чувствительность”, “специфичность”, “общая точность”) // Анналы хирургической гепатологии. 1997. №2. С. 139-142.

Л.В. Бельская, канд. хим. наук

Омский государственный педагогический университет, Омск

ВЛИЯНИЕ СТАТУСА КУРЕНИЯ И ХОБЛ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА СЛЮНЫ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

При раздельном учете фактора курения и наличия ХОБЛ при раке легкого информативными являются разные группы биохимических маркеров слюны. При одновременном учете фактора курения и наличия ХОБЛ приоритетными являются биохимические маркеры, соответствующие наличию/отсутствию и степени тяжести ХОБЛ. Изменения, происходящие на фоне курения носят второстепенный характер, максимально проявляясь при стаже курения более 30 лет.

Ключевые слова: рак легкого, ХОБЛ, курение, слюна, биохимия.

Omsk State Pedagogical University, Omsk

INFLUENCE OF SMOKING STATUS AND COPD ON METABOLIC CHARACTERISTICS OF SALIVA COMPOSITION IN LUNG CANCER

When the factor of smoking and the presence of COPD in lung cancer is taken into account separately, different groups of biochemical markers of saliva are informative. With the simul-

taneous consideration of the factor of smoking and the presence of COPD, biochemical markers corresponding to the presence / absence and severity of COPD are priority. The changes occurring against the background of smoking are of a secondary nature, being manifested as much as possible with a smoking experience of more than 30 years.

Key words: lung cancer, COPD, smoking, saliva, biochemistry.

Рак легких является одним из преимущественно диагностируемых видов рака (11,6% от общего числа случаев), в 2018 году он являлся основной причиной смертности от рака (18,4% от общего числа случаев смерти от рака) [1]. Другим распространенным заболеванием легких является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. Известно, что большинство пациентов с раком легкого, имеющие в сопутствующих заболеваниях ХОБЛ, являются курильщиками и риск развития рака легких возрастает с увеличением стажа курения [3]. Ранее нами выявлены 34 биохимических показателя слюны, которые статистически значимо меняются при раке легкого разных гистологических типов по сравнению со здоровым контролем [4]. Показано, что наличие ХОБЛ как сопутствующей патологии принципиально не меняет метаболический профиль слюны, но увеличивает диапазон изменений соответствующих биохимических показателей [5]. В настоящей работе проведено сравнение метаболических профилей слюны внутри группы больных раком легкого в зависимости от наличия или отсутствия ХОБЛ с одновременным учетом статуса курения.

Материал и методы

В исследование включены 392 пациента торакального отделения Клинического онкологического диспансера г. Омска за период 2014-2017 гг. Критерии включения: возраст 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого. После гистологической верификации у всех пациентов был подтвержден рак легкого различных гистологических типов, в том числе: 189 – аденокарцинома (АК), 135 – плоскоклеточный рак (ПРЛ) и 68 – нейроэндокринный рак легкого. У 169 пациентов в качестве сопутствующего заболевания выявлена ХОБЛ различной степени тяжести. В данной работе рассматривали группы пациентов без ХОБЛ ($n=223$), с ХОБЛ легкой ($n=114$) и средней степени тяжести ($n=51$), обозначенные соответственно NO COPD, COPD I и COPD II. Для каждой из выделенных групп проведено разбиение на подгруппы в соответствии с наличием/отсутствием курения и его стажем: не курит, курит менее 20 лет, 20-30 лет, более 30 лет. Для группы NO COPD число пациентов равно 160, 16, 42 и 25, для группы COPD I – 54, 18, 36 и 15, для группы COPD II – 26, 4, 12 и 16 человек для некурящих, курящих менее 20, 20-30 и более 30 лет соответственно.

Сбор образцов слюны был проведен строго до начала лечения. Образцы слюны центрифугировали при 7000 об/мин., анализировали по 23 биохимическим показателям на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300. Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни.

Результаты

На первом этапе исследуемая группа была поделена по принципу курит/не курит. Биохимический анализ слюны показал, что статистически значимо различаются два параметра: содержание хлоридов и активность каталазы. При этом содержание хлоридов в группе некурящих значимо ниже (26,7 [21,2; 33,7] vs. 29,4 [22,9; 37,6] ммоль/л, $p=0,0163$), тогда как активность каталазы выше (2,79 [2,12; 4,30] vs. 2,53 [1,96; 3,58] нкат/л, $p=0,0343$). Кроме хлоридов и каталазы для анализа методом РСА были отобраны в качестве значимых соотношения АСТ/АЛТ и антиоксидантная активность (АОА). Установлено, что АОА в группе курящих выше (1,83 [1,45; 2,10] vs. 1,67 [1,45; 1,85] ммоль/л, $p=0,0591$), а соотношение АСТ/АЛТ наоборот ниже (1,22 [0,88; 1,59] vs. 1,32 [1,03; 1,73] у.е., $p=0,0577$). При разделении группы курящих на подгруппы в соответствии со стажем курения в качестве информативных выбраны показатели, характеризующие электролитный баланс (калий,

фосфор, Ca/P, Na/K), соотношение АСТ/АЛТ и активность СОД (рис. 1а, б). Для PC1 отмечены высокие коэффициенты корреляции с калием ($r=0,83$) и фосфором ($r=0,80$), для PC2 – с коэффициентом АСТ/АЛТ ($r=0,73$). Как видно на диаграмме (рис. 1а), разделение происходит на группы со стажем курения менее 20 лет и 20-30 лет, а также группу со стажем курения более 30 лет.

Следующим этапом исследования являлось выявление различий между больными раком легкого без ХОБЛ и с ХОБЛ разной степени тяжести (рис. 1в, г). Согласно критерию Краскела-Уоллиса различия между тремя группами значимы по pH ($p=0,0037$), содержанию кальция ($p=0,0117$), сиаловых кислот ($p=0,0459$), активности ЛДГ ($p=0,0100$) и уровню диеновых конъюгатов ($p=0,0465$). При этом с увеличением степени тяжести ХОБЛ растет значение pH слюны, снижается содержание кальция и активность ЛДГ. Для сиаловых кислот и диеновых конъюгатов наблюдается ярко выраженный минимум для COPD I, тогда как для группы COPD II значения практически совпадают со значениями для группы NO COPD. Для анализа данных методом PCA дополнительно отобраны показатели со значениями $p < 0,1000$ по критерию Краскела-Уоллиса (магний, каталаза, основания Шиффа, соотношение АСТ/АЛТ). Для PC1 получены высокие коэффициенты корреляции ($p=0,001$) только для ЛДГ ($r=0,71$), средней силы для каталазы ($r=0,61$), магния ($r=0,53$), кальция ($r=0,44$) и pH ($r=-0,47$). Для PC2 высоких коэффициентов корреляции не выявлено, корреляции средней силы подтверждены для каталазы ($r=0,57$), pH ($r=0,52$), ЛДГ ($r=0,41$), оснований Шиффа ($r=0,35$), кальция ($r=-0,38$) и сиаловых кислот ($r=-0,57$). Перечисленные показатели биохимического состава слюны позволяют дифференцировать между собой все три группы, однако максимально отличаются группы NO COPD и COPD II (рис. 1 в, г).

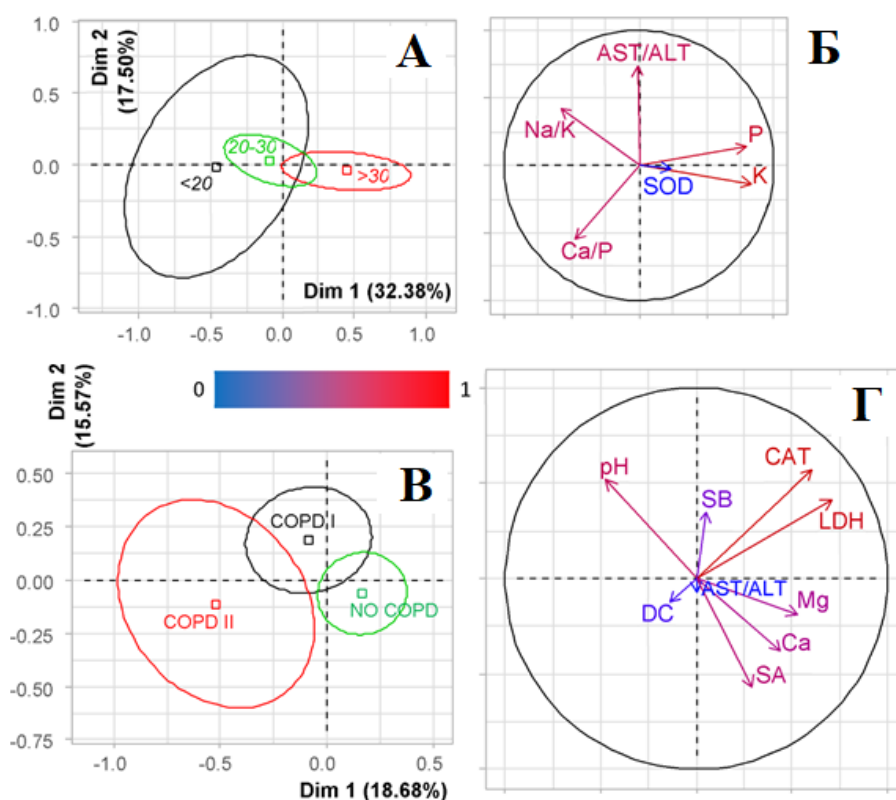


Рис. 1. PCA - Факторная плоскость и соответствующий корреляционный круг для групп пациентов с раком легкого: а, б – без учета ХОБЛ только курящие с учетом стажа курения; в, г – с учетом наличия/отсутствия и степени тяжести ХОБЛ.

Каждая из 3 групп (NO COPD, COPD I и COPD II) была поделена в зависимости от статуса курения «да/нет» (рис. 2). Показано, что вертикальная ось делит на ХОБЛ да/нет, а горизонтальная – по степени тяжести ХОБЛ. Группа NO COPD делится на 2 части, курящие ближе к COPD II,

некурящие – к COPD I. Для PC1 выявлены корреляции средней силы с хлоридами ($r=0,69$), ГГТ ($r=0,66$), сиаловыми кислотами ($r=0,56$), ЛДГ ($r=0,52$), pH ($r=-0,52$), мочевой кислотой ($r=0,39$) и кальцием ($r=0,37$). Для PC2 установлен высокий коэффициент корреляции с каталазой ($r=0,82$) и средней силы с ЛДГ ($r=0,68$) и сиаловыми кислотами ($r=-0,36$). При одновременном учете степени тяжести ХОБЛ и стажа курения разделение групп происходит в первую очередь по принадлежности к группам COPD I и COPD II. Так, все группы COPD I независимо от стажа курения расположены правее вертикальной оси, тогда как группы COPD II – левее. Горизонтальная ось разделяет группы по стажу курения: максимальные отличия выявлены для групп со стажем курения менее 20 лет и более 30 лет, тогда как для некурящих пациентов независимо от типа ХОБЛ установлены промежуточные значения. Для PC1 показаны высокие коэффициенты корреляции с pH ($r=-0,65$), хлоридами ($r=0,63$) и кальцием ($r=0,61$), для PC2 – с диеновыми конъюгатами ($r=0,77$), pH ($r=-0,52$) и каталазой ($r=-0,39$) и соотношением АСТ/АЛТ ($r=0,31$). В целом, следует отметить, что для COPD I различия между подгруппами с разным стажем курения выражены в меньшей степени, чем для COPD II.

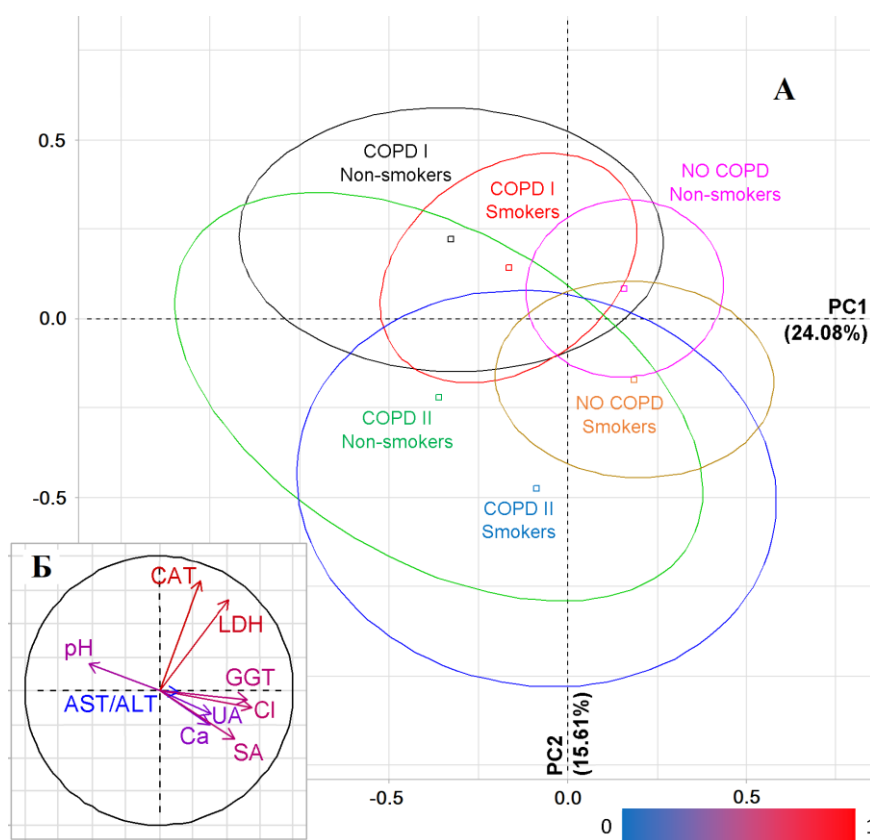


Рис. 2. PCA – Факторная плоскость (а) и корреляционный круг (б) для разделения групп курящих и некурящих пациентов с раком легкого и ХОБЛ разной степени тяжести.

Заключение. Слюна является подходящей биологической жидкостью для изучения метаболических процессов при раке легкого. При раздельном учете фактора курения и наличия ХОБЛ при раке легкого, в качестве информативных показателей отбираются разные группы биохимических маркеров слюны. Показано, что в зависимости от статуса курения меняется в первую очередь активность антиоксидантных ферментов слюны, тогда как при ХОБЛ изменения касаются уже активности метаболических ферментов, что подтверждает более глубокий характер изменений на фоне ХОБЛ. При одновременном учете фактора курения и ХОБЛ приоритетными являются биохимические маркеры, соответствующие наличию/отсутствию и степени тяжести ХОБЛ. Измене-

ния, происходящие на фоне курения, носят второстепенный характер, максимально проявляясь при стаже курения более 30 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *Ca - Cancer J. Clin.* 2019. Vol. 69, N 1. P. 7-34.
2. Durham A.L., Adcock I.M. The relationship between COPD and lung cancer // *Lung Cancer.* 2015. N 90. P. 121-127.
3. de Torres J.P., Wilson D.O., Sanchez-Salcedo P., et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 191. P.285–291.
4. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K., Gundyrev I.A. Biochemical Markers of Saliva in Lung Cancer: Diagnostic and Prognostic Perspectives // *Diagnostics.* 2020. Vol.10, N 4. P. 186.
5. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Solomatin D.V., Kosenok V.K. Salivary Metabolic Profile of Patients with Lung Cancer, Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Varying Severity and Their Comorbidity: A Preliminary Study // *Diagnostics.* 2020. Vol.10, N 12. P. 1095.

E-mail: Ludab2005@mail.ru

Л.В. Бельская, канд. хим. наук

Омский государственный педагогический университет, Омск

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КУРЕНИЯ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И ХОБЛ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Для пациентов, курящих менее 20 лет независимо от наличия/отсутствия и типа ХОБЛ показатели общей выживаемости достоверно лучше. При наличии в качестве сопутствующей патологии ХОБЛ отказ от курения не оказывает влияния на показатели общей выживаемости при раке легкого.

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

L.V. Bel'skaya, PhD in Chemistry

Omsk State Pedagogical University, Omsk

PREDICTIVE VALUE OF SMOKING IN GROUPS OF PATIENTS WITH LUNG CANCER AND COPD OF DIFFERENT SEVERITY

For patients who smoke less than 20 years, regardless of the presence / absence and type of COPD, the overall survival rates are significantly better. In the presence of COPD as a concomitant pathology, smoking cessation does not affect the overall survival rate for lung cancer.

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

Сигаретный дым содержит более 1000 окислителей и свободных радикалов и 4700 реактивных химических соединений, включая альдегиды, хиноны, семихиноны, нитрозамины, бензо(а)пирен и другие канцерогены, и он является фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака легких [1]. В данной работе оценены показатели общей выживаемости больных раком легкого и ХОБЛ в зависимости от стажа курения. Целью исследования являлась проверка гипотезы, что наличие ХОБЛ в большей степени влияет на показатели выживаемости при раке легкого, чем курение.

Материал и методы

В исследование включены 392 пациента торакального отделения Клинического онкологического диспансера г. Омска за период 2014-2017 гг. Критерии включения: возраст 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого. После гистологической верификации у всех пациентов был подтвержден рак легкого различных гистологических типов, в том числе: 189 – аденокарцинома (АК), 135 – плоскоклеточный рак (ПРЛ) и 68 – нейроэндокринный рак легкого. У 169 пациентов в качестве сопутствующего заболевания выявлена ХОБЛ различной степени тяжести. В данной работе рассматривали группы пациентов без ХОБЛ ($n=223$), с ХОБЛ легкой ($n=114$) и средней степени тяжести ($n=51$), обозначенные соответственно NO COPD, COPD I и COPD II. Для каждой из выделенных групп проведено разбиение на подгруппы в соответствии с наличием/отсутствием курения и его стажем: не курит (Non-smokers), курит менее 20 лет (Smokers I), 20-30 лет (Smokers II), более 30 лет (Smokers III). Детальное описание группы приведено в табл.1.

Таблица 1

Описание исследуемой группы

Статус Курение	Подгруппа	Число пациентов		
		NO COPD	COPD I	COPD II
Non-smokers	n (%)	147 (65.9)	49 (43.0)	23 (45.1)
	Возраст, лет	60.0 [55.0; 64.5]	57.0 [53.0; 61.0]	63.0 [58.0; 65.0]
Smokers I	n (%)	14 (6.3)	16 (14.0)	4 (7.8)
	Возраст, лет	57,5 [48.0; 60.0]	54.0 [52.0; 59.0]	59.5 [54.5; 65.5]
Smokers II	n (%)	39 (17.5)	35 (30.7)	10 (19.6)
	Возраст, лет	62.0 [55.0; 63.0]	59.0 [54.0; 64.0]	60.5 [55.5; 63.5]
Smokers III	n (%)	23 (10.3)	14 (12.3)	14 (27.5)
	Возраст, лет	63.5 [61.0; 68.0]	62.0 [59.0; 66.0]	65.0 [61.0; 69.0]

Общее время наблюдения составило 5 лет. Общая выживаемость (ОВ) пациента оценивалась от даты госпитализации до даты последнего наблюдения (censored) или даты смерти пациента (complete). Оценка ОВ проведена с помощью метода Каплана-Майера с представлением кривых выживаемости и расчётом значимости различий по Log-rank (Statistica 10.0, StatSoft). Коррекция на неравномерность распределения по основным исходным критериям (пол, возраст, гистологический вариант, локализация, стадия опухоли, метод лечения) проведена с помощью регрессии Cox.

Результаты

Различия в общей выживаемости в зависимости от курения выявлены только для групп NO COPD (рис. 1а), при этом медиана ОВ для некурящих пациентов составила 20,7 месяцев, для курящих – 14,8 месяцев ($OR=1,45$; 95% ДИ 0,83-2,52; $p=0,07368$). Для пациентов с ХОБЛ различия между курящими и некурящими пациентами отражаются только на 5-летней выживаемости, медиана ОВ для некурящих составила 16,8 месяцев, для курящих – 20,5 месяцев ($OR=1,27$; 95% ДИ 0,69-2,31; $p=0,54182$) (рис.1б).

Для пациентов NO COPD также выражены отличия между группами с разным стажем курения (рис. 1б). Так, курящие менее 20 лет имеют медиану ОВ 28,2 месяца, 20-30 лет – 14,9 месяцев, более 30 лет – 12,8 месяцев, OR для группы со стажем курения 20-30 лет составил $OR_{1-2}=1,75$ (95% ДИ 0,55-5,49, $p=0,36863$), для группы со стажем курения более 30 лет - $OR_{1-3}=4,67$ (95% ДИ 1,01-21,13, $p=0,03838$). Для пациентов с ХОБЛ различия между группой со стажем курения менее 20 лет и остальными выражены максимально (рис. 1д). ОВ для курящих менее 20 лет составила 32,0 месяца, курящие 20-30 лет имели медиану ОВ 16,9 месяцев ($OR_{1-2}=3,73$; 95% ДИ 1,31-10,39; $p=0,01956$), курящие более 30 лет – 15,1 месяца ($OR_{1-3}=4,43$; 95% ДИ 1,40-16,38; $p=0,00956$).

При учете степени тяжести ХОБЛ сохраняется та же тенденция: курящие менее 20 лет имеют медиану ОВ 32,0 и 35,6 месяцев для COPD I и COPD II соответственно (рис. 1д, е). При стаже курения 20-30 лет медиана ОВ резко снижается до 17,7 и 16,9 месяца ($OR_{1-2}=3,42$; 95% ДИ 0,89-12,96; $p=0,09723$ и $OR_{1-2}=3,67$; 95% ДИ 0,18-75,31; $p=0,27084$). При стаже курения более 30 лет медиана ОВ составила 14,2 и 16,0 месяцев ($OR_{1-3}=3,67$; 95% ДИ 1,18-11,22; $p=0,06377$ и $OR_{1-3}=2,83$; 95% ДИ 0,19-40,95; $p=36018$) (рис. 1д, е).

Если сравнивать ХОБЛ некурящих (0) и со стажем курения (1, 2, 3), то $OR_{0-1}=0,45$ (95% ДИ 0,18-1,13), $OR_{0-2}=1,69$ (95% ДИ 0,76-3,71) и $OR_{0-3}=2,01$ (95% ДИ 0,79-5,03). Если сравнивать не курящих без ХОБЛ и с ХОБЛ, то $OR=1,16$ (95% ДИ 0,68-1,98); курящих менее 20 лет без ХОБЛ и с ХОБЛ, то $OR=0,64$ (95% ДИ 0,19-2,19), 20-30 лет – $OR=1,36$ (95% ДИ 0,53-3,43), более 30 лет – $OR=0,81$ (95% ДИ 0,21-3,07). Все различия статистически не значимы ($p>0,05$).

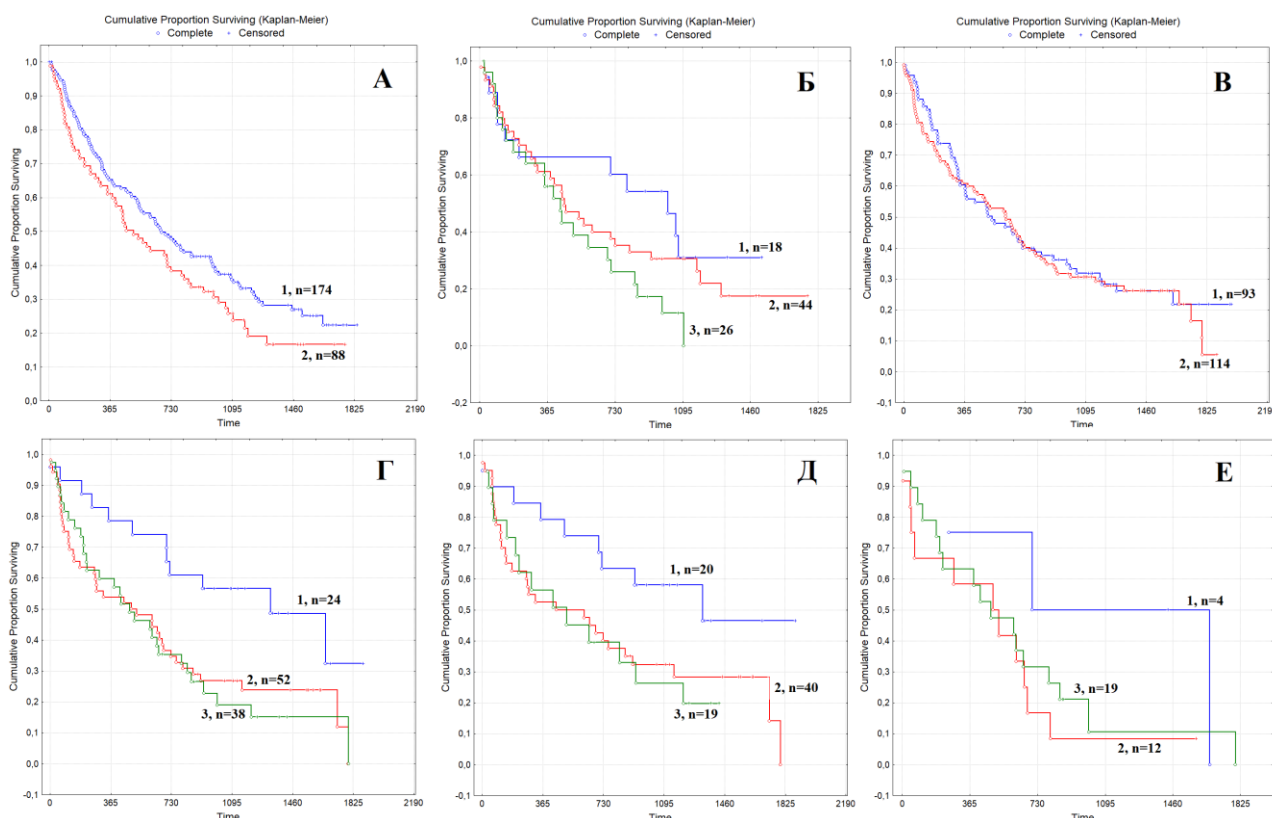


Рис. 1. Общая выживаемость (А) NO COPD + курение да/нет: кривая 1 – не курящие, кривая 2 – курящие; (Б) NO COPD + стаж курения: кривая 1 – Smokers I, кривая 2 – Smokers II, кривая 3 – Smokers III; (В) COPD I+II + курение да/нет: кривая 1 – не курящие, кривая 2 – курящие; (Г) COPD I+II + курение стаж: кривая 1 – Smokers I, кривая 2 – Smokers II, кривая 3 – Smokers III; (Д) COPD I + курение стаж: кривая 1 – Smokers I, кривая 2 – Smokers II, кривая 3 – Smokers III; (Е) COPD II + курение стаж: кривая 1 – Smokers I, кривая 2 – Smokers II, кривая 3 – Smokers III.

Обсуждение результатов. Для пациентов, курящих менее 20 лет независимо от наличия/отсутствия и типа ХОБЛ показатели общей выживаемости ОВ достоверно лучше. Сам факт наличия ХОБЛ приводит к отсутствию различий в показателях ОВ между курящими и некурящими пациентами с раком легкого. При этом риск умереть от рака легкого у пациентов, курящих менее 20 лет был ниже, чем у некурящих вообще независимо от наличия ХОБЛ, что находится в некотором противоречии с литературными данными, согласно которым курение в целом снижает показатели общей выживаемости.

Показано, что в группе пациентов с раком легкого большую часть составляют некурящие пациенты (243 человека, 57,2%). Интересно отметить, что группы курящих и некурящих пациентов неоднородны по своему составу. Так, в группе курящих всего 7 женщин (8,0%) и 175 мужчин (51,9% от общего числа мужчин). Соответственно на группу некурящих пациентов приходится 81 женщина (92,0%) и 162 мужчины (48,1%). Отмечено, что в группе некурящих преобладающим гистологическим типом рака лёгкого является аденокарцинома, при этом соотношение числа больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком составляет 1,63. Для группы курящих доли аденокарциномы и плоскоклеточного рака сопоставимы, соотношение равно 1,16. Доля нейроэндокринного рака для некурящих пациентов выше.

Следует отметить преобладание периферической формы роста опухоли над центральной для некурящих пациентов. Литературные данные подтверждают, что рак легкого среди некурящих проявляет отличительные клинические характеристики, чаще встречается у женщин, диагностируется на более поздних стадиях, и преобладающим гистологическим типом является аденокарцинома. Тогда как курение табака связано с плоскоклеточным и мелкоклеточным типами рака легкого, а также с более ранним возрастом на момент постановки диагноза, что обуславливает в целом более плохой прогноз для пациентов данной группы. Выявленные различия между преобладающими гистологическими типами рака легкого и гендерным составом курящих и некурящих пациентов обусловлены, по-видимому, уменьшением распространенности курения, а также сокращением в табачном дыме сигарет содержания смолы и канцерогенных веществ.

Известно, что разрыв между употреблением табака и развитием рака легкого может составлять до 30-40 лет [2]. Поскольку курение относится к факторам развития ХОБЛ, что у пациентов с большим стажем курения должны выявляться более тяжелые стадии ХОБЛ. Так, группа COPD II курящие менее 20 лет состоит только из 4 человек (11,4% от всех курящих), тогда как для группы COPD I – из 20 человек (25,3%). Тогда как курящие более 30 лет в группе COPD II составляют 19 человек (54,3%), в группе COPD I – 19 человек (24,1%). Различия между группами с одинаковым стажем курения по возрасту не выявлены. Таким образом, одной из причин лучших показателей ОБ в группе пациентов, курящих менее 20 лет, может быть меньший возраст пациентов данной группы. Тем не менее, если не принимать в расчет наличие ХОБЛ и/или курения, то зависимость ОБ от возраста выражена очень слабо ($p=0,33350$). При этом только для возрастной группы старше 70 лет отмечено увеличение ОР=1.77 (95% ДИ 0.37-8.27), которое также статистически незначимо.

Заключение. При наличии в качестве сопутствующей патологии ХОБЛ отказ от курения не оказывает влияния на показатели общей выживаемости при раке легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yao H., Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer // Current Opinion in Pharmacology. 2009. Vol. 9. P. 375–383.
2. Martín-Sánchez J.C., Bilal U., Clèries R., Lidón-Moyano C., Fu M., González-de Paz L., Franco M., Fernandez E., Martínez-Sánchez J.M. Modelling lung cancer mortality rates from smoking prevalence: Fill in the gap // Cancer Epidemiology. 2017. Vol. 49. P. 19–23.

E-mail: Ludab2005@mail.ru

О.А. Абулдинова

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ РАЗНОЙ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ

В научной статье изложены результаты сравнительного анализа течения постковидного синдрома у лиц разной возрастной категории, получающих помощь в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидный синдром, амбулаторная медицинская помощь

O.A. Abuldinova

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COURSE OF POST-COVID SYNDROME IN PEOPLE OF DIFFERENT AGE CATEGORIES

The scientific article presents the results of a comparative analysis of the course of Post-COVID Syndrome in people of different age categories receiving outpatient care.

Key words: coronavirus infection, Post-COVID Syndrome, outpatient medical care.

Введение. Постковидный синдром (англ. Post-COVID-19 syndrome), также известный как Long Covid — последствия коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 20% людей, перенёвших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и более.

Постковидный синдром внесён в Международный Классификатор Болезней МКБ-10 [1] в формулировке «Post COVID-19 condition».

В декабре 2020 года Национальным Институтом Здоровья Великобритании (NICE) была предложена следующая классификация постковидных состояний:

- Острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до четырёх недель)
- Продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель)
- Постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

К этим долгосрочным симптомам относят проблемы, возникающие волнообразно или на постоянной основе:

- парализующая слабость [2], одышка, неполный вдох, апноэ, тяжесть за грудиной [3];
- головные боли, миалгические боли в мышцах, суставные боли [4];
- потеря обоняния, фантомия (возможно, связанные с поражением обонятельного нерва), искажение запаха/вкуса;
- потеря волос, выпадение зубов, кистозные образования в полости челюстей;
- сосудистые и васкулитные проявления на коже, прочие кожные реакции (обширные крапивницы, капиллярные сетки);
- резкие скачки давления и пульса, аритмии, тахикардии (в том числе ортостатическая тахикардия) [5], головокружения;
- когнитивные нарушения (потеря памяти, «туман в голове» [6], дезориентация в пространстве, тревога и панические атаки);

- расстройство желудочно-кишечного тракта, диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты, либо приёма лекарств;
- продолжительная субфебрильная температура, либо гипотермия, либо скачки температуры;
- в редких случаях синдром Гийенна-Барре [7]
- другие многочисленные специфические симптомы.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа особенностей течения постковидного синдрома у лиц разной возрастной группы.

Материалы и методы. В ходе исследования были обследованы 59 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет и 32 пациента в возрасте от 60 до 79 лет, перенёсших ковид-ассоциированную пневмонию и обращавшихся за амбулаторной медицинской помощью после проведённого лечения. Проводилась оценка жалоб, данных объективного осмотра, результатов клинического и биохимического анализов крови (общий белок, АСТ, АЛТ, ГГТ, СРБ, фибриноген).

Результаты исследования и их обсуждение. Все обследованные пациенты разделены на две возрастные группы: от 18 до 59 лет (средний возраст $43,2 \pm 7,7$), среди них женщин – 39, мужчин – 20; от 60 до 79 лет (средний возраст $66,8 \pm 4,14$), женщин – 20, мужчин – 12.

Данные пациенты перенесли ковид-ассоциированную пневмонию в течение 1-3 месяцев до обращения за амбулаторной медицинской помощью.

Был проведён анализ частоты различных клинических проявлений постковидного синдрома у лиц разных возрастных групп (таб.1), в ходе которого выявляется выраженность респираторных проявлений у лиц молодого и среднего возраста, в то время как у лиц пожилого возраста на ряду с респираторными жалобами на первое место выходит слабость, головная боль и повышение артериального давления. Сохранение субфебрильной температуры длительное время отмечается практически с одинаковой частотой в обеих возрастных группах. Также в старшей возрастной группе встречаются проявления суставного синдрома, крапивницы и значительно чаще, чем у молодых пациентов расстройство работы желудочно-кишечного тракта.

Таблица 1

Клинические проявления постковидного синдрома у лиц разных возрастных групп

Симптом	1 группа (18-59 лет) человек (%)	2 группа (60-79 лет) человек (%)
Одышка	59 (100%)	26 (81,3%)
Слабость	56 (94,9%)	30 (93,8%)
Ощущение неполного вдоха	44 (74,6%)	32 (100%)
Продолжительная субфебрильная температура	33 (55,9%)	20 (62,5%)
Головная боль	18 (30,5%)	22 (68,8%)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	7 (11,9%)	13 (40,6%)
Суставные боли	0	9 (28,1%)
Крапивница	0	2 (6,3%)
Повышение артериального давления	0	22 (68,8%)

Помимо клинических проявлений оценивались результаты лабораторных методов исследования: в первой группе у 16 пациентов (27,1%) отмечался умеренный лейкоцитоз, в то время как во второй группе процент пациентов с лейкоцитозом составил 62,5 (20 пациентов); в биохимиче-

ском анализе крови у пациентов первой группы у 57,6 % (44 человека) выявлено повышение трансаминаз, во второй группе данные изменения отмечаются у 87,5% (28 пациентов).

По данным объективного осмотра у ряда пациентов выявлялись сухие свистящие хрипы над лёгочными полями (17 человек (28,8%) – в первой группе и 11 человек (34,4%) – во второй); у лиц старшей возрастной группы также отмечалось повышение артериального давления (22 человека – 68,5%), в то время как у пациентов молодого и среднего возраста на момент приёма фиксировалось нормальное артериального давление.

Выводы. Таким образом можно сделать вывод, что существует ряд различий в проявлениях постковидного синдрома у лиц разных возрастных групп:

1. У лиц молодого и среднего возраста в большей степени проявляются респираторные нарушения, в то время как у пожилых пациентов отмечаются полисистемные проявления.

2. Патологические изменения по данным лабораторных методов исследования также в большинстве процентов случаев выражены у пациентов старшей возрастной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katie McCallum. Post-COVID Syndrome: What Should You Do If You Have Lingering COVID-19 Symptoms
2. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App // preprints from medRxiv : статья. 2020. 21 October.
3. Nikki Nabavi. Long covid: How to define it and how to manage it // British Medical Journal. 2020.
4. Couzin-Frankel J. "From 'brain fog' to heart damage, COVID-19's lingering problems alarm scientists" // Science. 2020. October.
5. Fengyu Hu, Fengjuan Chen, Feng Li. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract // Nature. 2020.
6. Michael Marshall. The lasting misery of coronavirus long-haulers (англ.) // Nature. 2020.
7. Hannah E. Davis, Gina S. Assaf, Lisa McCorkell, Hannah Wei, View ORCID ProfileRyan J. Low, View ORCID ProfileYochai Re'em, Signe Redfield, View ORCID ProfileJared P. Austin, View ORCID ProfileAthena Akrami. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact // preprints from MedRxiv.

abuldinova@mail.ru

П.Е. Бородин, аспирант

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ COVID-19

Неврологические осложнения у больных COVID-19 разнообразны и распространены, но, к сожалению, зачастую недооцениваются. Новые клинические данные свидетельствуют, что неврологические осложнения являются важным аспектом болезни. В их происхождении участвуют многогранные механизмы, включающие как прямую инвазию, так и дезадаптивный воспалительный ответ. Необходимо проведение дополнительных клинических и экспериментальных исследований для дальнейшего изучения роли неврологических проявлений в прогрессировании заболевания и лежащих в его основе механизмах.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, неврологические осложнения.

P.E. Borodin, postgraduate student

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

NEUROLOGICAL complications IN COVID-19

Neurological complications in patients with COVID-19 are varied and common, but, unfortunately, are often underestimated. New clinical evidence suggests that neurological complications are an important aspect of the disease. Their origin involves multifaceted mechanisms, including both direct invasion and maladaptive inflammatory response. Additional clinical and experimental studies are needed to further explore the role of neurological complications in disease progression and underlying mechanisms.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, neurological complications.

Первоначально пандемия рассматривалась в основном как респираторное заболевание [1]. В настоящее время стало очевидно, что вирус SARS-CoV-2 имеет тропность к различным органам и тканям и вызывает их повреждение, а COVID-19 представляет собой полиорганное заболевание. У трети больных COVID-19 встречаются неврологические осложнения, заключающиеся в нарушениях со стороны центральной системы (ЦНС) (головная боль и головокружение, острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалопатия, энцефалит, острый миелит), поражении периферической нервной системы (аносмия, синдром Гийена-Барре) и скелетных мышц [2-5].

Целью работы явилось обобщение результатов нескольких метаанализов и систематических обзоров, опубликованных в период 2020-2021 годов и посвященных поражению нервной системы у пациентов с COVID-19 [6-13]. Из 28910 публикаций (рандомизированные контролируемые исследования, нерандомизированные контролируемые исследования, исследования случай-контроль, когортные исследования, cross sectional studies, case series, and case reports), включенных в электронные базы данных PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus, EMBASE, Google Scholar, EBSCO, Cochrane Library, WHO database, ClinicalTrials.gov) для метаанализа были отобраны только соответствующие критериям включения. Используемые термины и ключевые слова MeSH включали: «COVID-19» OR «COVID 19» OR «SARS-CoV-2» OR «2019 novel coronavirus» OR «2019 nCoV» AND «Neurological» OR «Brain» OR «CNS features» OR «central nervous system features» OR «peripheral nervous system features» OR «neuropathy» OR «skeletal muscle» OR «myositis» OR «neuromuscular junction» OR «headache» OR «anosmia» OR «olfactory» OR «ageusia» OR «cranial neuropathy» OR «seizures» OR «encephalitis» OR «meningitis» OR «stroke» OR «cerebrovascular disease» OR «cerebral hemorrhage» OR «intracerebral hemorrhage» OR «cerebral infarct» OR «cortical venous thrombosis» OR «deep cerebral venous thrombosis» OR «impaired consciousness» OR «confusion» OR «weakness» OR «Guillain-Barre syndrome» OR «Miller Fisher syndrome» OR «ataxia» OR «myopathy» OR «myelitis» OR «myelopathy с дополнительным фильтром «исследования на людях».

Неврологические проявления при COVID-19 делятся на три категории: (1) неврологические заболевания, коморбидные с COVID-19, (2) неспецифические неврологические проявления, (3) специфические неврологические симптомы и заболевания. Ниже речь пойдет только о двух последних категориях неврологических проявлений COVID-19.

Неспецифические неврологические проявления при COVID-19 возникают в начале инфекции и могут служить основным и единственным симптомом при госпитализации пациентов с COVID-19, чаще встречаются у пациентов с тяжелым течением болезни и могут привести к летальному исходу. К неспецифическим неврологическим проявлениям относятся головные боли, миалгии, утомляемость, тошнота и рвота, спутанность сознания, головокружения, диспноэ. Преобладающими являются утомляемость, диспноэ/дыхательная недостаточность, недомогание, встречающиеся примерно у трети пациентов с COVID-19. Является ли диспноэ/дыхательная недостаточность неврологическим симптомом? Этот вопрос остается предметом споров. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2), рецептор SARS-CoV-2, экспрессируется в кардиореспираторном центре продолговатого мозга. Логично предположить, что SARS-CoV-2 может играть роль в возникновении диспноэ/дыхательной недостаточности, воздействуя на дыхательный центр продол-

говатого мозга, особенно у пациентов с быстрым прогрессированием заболевания. Таким образом, диспноэ/дыхательную недостаточность можно рассматривать как одно из неврологических проявлений, и это один из наиболее распространенных неврологических симптомов при COVID-19.

Специфические неврологические проявления и заболевания, связанные с COVID-19 включают симптомы, связанные с повреждением или вовлечением в патологический процесс ЦНС (нарушение сознания, острое цереброваскулярное заболевание, атаксия и судороги), симптомы, связанные с периферической нервной системой (нарушение вкуса, обоняния, нарушение зрения и нейропатическая боль), а также травмы опорно-двигательного аппарата. Обонятельная дисфункция и вкусовые расстройства наблюдаются у 30-80% пациентов с легкой формой COVID-19. Неврологические заболевания, обусловленные асептическим нейровоспалением при COVID-19, включают синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера, миелит, менингит и энцефалит. Тесты ПЦР спинномозговой жидкости при этом в большинстве случаев отрицательные, и механизм развития нейровоспаления у пациентов с COVID-19 не вполне ясен. Возможно, нарушение гематоэнцефалического барьера при цитокиновом шторме может быть основной причиной диссеминированного некроза мозга и кровоизлияния в мозг.

Доказательства поражения нервной системы при COVID-19. Наши представления о поражении нервной системы при COVID-19 ограничены. При патологоанатомическом исследовании пациента с COVID-19 вирусные частицы размером примерно 80-110 нм, идеально соответствующие структурным особенностям SARS-CoV-2, были обнаружены в лобной доле мозга. Их локализация заключалась не только в цитоплазматических вакуолях нейронов, но и в небольших пузырьках эндотелиальных клеток. Это позволяет предположить, что прямое нейроинвазивное попадание через гематогенные пути может быть основной причиной быстрого прогрессирования неврологических симптомов. SARS-CoV-2 также был обнаружен в спинномозговой жидкости с помощью ПЦР у пациента, страдающего нарушением сознания и преходящими генерализованными судорожными припадками, с типичными характеристиками менингита и энцефалита. Дополнительные доказательства вовлечения нервной системы включают исследование спинномозговой жидкости, электрофизиологические и радиологические данные, а также результаты МРТ и КТ. Характерным изменением в спинномозговой жидкости после COVID-19 является небольшое увеличение количества клеток и уровней белка, особенно иммуноглобулинов. По данным ЭЭГ и ЭНМГ наблюдались фокальная эпи-активность, задержка нервной проводимости, ослабление амплитуды потенциала действия и отсутствие F-волн, связанные с повреждением миелина и аксонов при синдроме Гийена-Барре. У пациентов с диагнозами энцефалит, миелит, менингит и синдром Гийена-Барре увеличены участки поражения мозговых оболочек, головного мозга, спинного мозга и нервных корешков. Имеется сообщение об уникальном случае острой геморрагической некротической энцефалопатии, связанной с COVID-19.

Возможный механизм развития неврологических проявлений COVID-19. SARS-CoV-2 может поражать нервную систему двумя потенциальными путями (рис. 1). Основываясь на текущих данных, существует два пути неврологического поражения COVID-19: 1 – SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать нервную систему через гематогенные и нервные ретроградные пути; 2 – SARS-CoV-2 активирует иммунную систему, а вторичные цитокины и иммуноглобины нарушают нервную систему [13].

SARS-CoV-2 может оказывать влияние на ЦНС посредством гематогенного и ретроградного нейронального путей. АПФ-2 экспрессирован в клетках эндотелия ЦНС, и вирус может проникать в нервную ткань, заражая эндотелиальные клетки ГЭБ и ГЭБ в сосудистом сплетении. Некоторые исследователи считают, что гематогенный путь - не единственный, и ретроградная нейрональная передача служит еще одним потенциальным механизмом. При этом SARS-CoV-2 может сначала проникнуть в периферические нервные окончания и ретроградно инфицировать ЦНС. Исследования на животных показали, что SARS-CoV и OC43-CoV вирус может проникнуть в мозг через назальный эпителий с последующим распространением среди нейронов. Из-за большого сходства между SARS-CoV, SARS-CoV-2 и OC43-CoV, вполне вероятно, что этот же путь работает в случае

COVID-19. Неадаптивные воспалительные реакции также могут способствовать неврологическим проявлениям COVID-19, особенно у пациентов, в спинномозговой жидкости которых не обнаружена вирусная РНК. На ранней стадии COVID-19 повышенная секреция провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10) является характерной чертой, вызванной быстрой репликацией вируса и вторичным повреждением клеток. Цитокиновый шторм может вызывать различные неврологические симптомы, разрушать ГЭБ и вызывать нейровоспаление при сепсисе. Нейтрализующие антитела (анти-S-белок IgG) также могут вызывать тяжелые вторичные повреждения, влияя на воспалительные реакции. Анти-S-белок IgG способствует серьезному повреждению тканей других органов, например, легких.

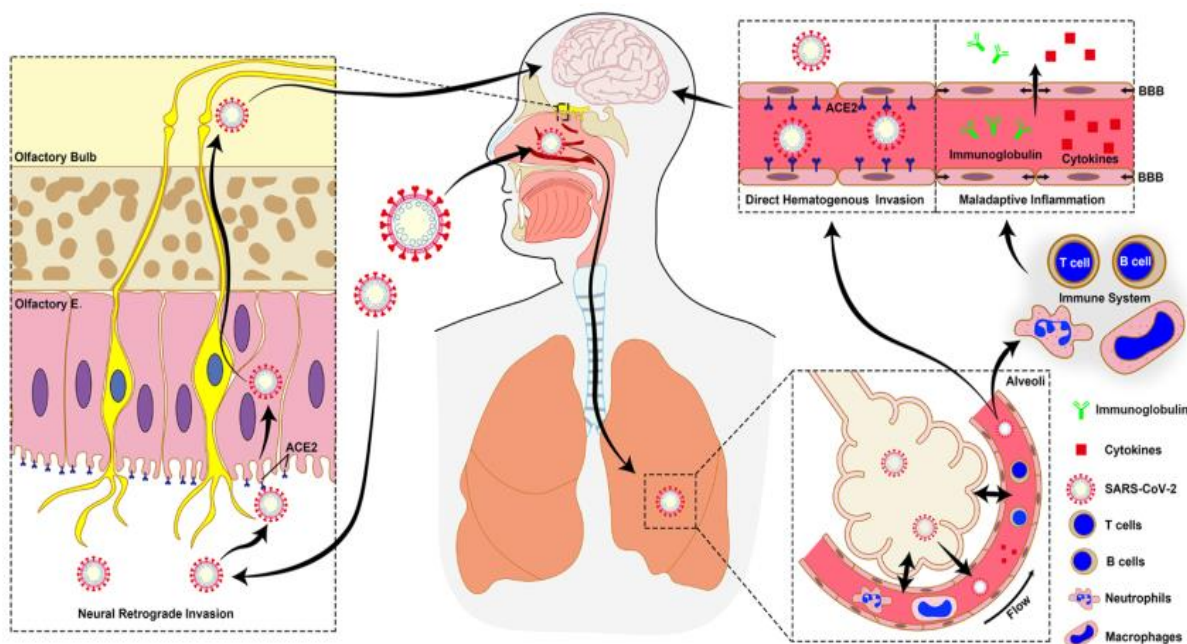


Рис. 1. Возможный механизм, лежащий в основе неврологических проявлений COVID-19.: (1) прямое вторжение в нервную ткань и (2) дезадаптивные воспалительные реакции.

Выводы. Неврологические проявления у больных COVID-19 разнообразны и распространены, но, к сожалению, зачастую недооцениваются. Новые клинические данные свидетельствуют, что неврологические осложнения являются важным аспектом болезни. В их происхождении участвуют многогранные механизмы, включающие как прямую инвазию, так и дезадаптивный воспалительный ответ. Необходимо проведение дополнительных клинических и экспериментальных исследований для дальнейшего изучения роли неврологических проявлений в прогрессировании заболевания и лежащих в его основе механизмах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu F., Zhao S., Yu B., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // Nature. 2020. V. 579. 265-269.
2. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 // Трансляционная медицина. 2020. Т.7, №3, С.21-29.
3. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, А.Н. Бойко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, №6. С. 7-16.
4. Lau K.K., Yu W.C., Chu C.M., et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus // Emerg Infect Dis. 2004. Vol.10. P. 342-344.

5. Paul Borodin, Leila Nagieva and Eugene Borodin. Neurological complications of patients with COVID-19. Materials of the 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory. 20th and 21st November 20-21, 2021. Kyoto. Japan. In press.
6. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions / T.T. Favas et al. // Neurological Sciences. 2020. 41:3437–3470. doi: 10.1007/s10072-020-04801-y.
7. Rogers JP, Cameron J, Watson <https://jnnp.bmj.com/content/92/9/932> - aff-3 C.J., et al. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2021. 92(9):932-941. doi:10.1136/jnnp-2021-326405.
8. Kimia Vakili, Mobina Fathi, Mohammadreza Hajiesmaeili et al. Neurological Symptoms, Comorbidities, and Complications of COVID-19: A Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Eur Neurol. 2021. 84(5):307-324. doi: 10.1159/000516258.
9. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / Maria Epifania V. Collantes et al. Can J Neurol Sci. 2021. 48(1):66-76. doi: 10.1017/cjn.2020.146.
10. Dugue R, Cay-Martinez KC, Thakur K, et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. Neurology 2020.94(24):1100-1102. doi: 10.1212/WNL.0000000000009653.
11. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020. 382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
12. Igor J. Koralnik and Kenneth L. Tyler COVID-19: a global threat to the nervous system. Ann Neurol. 2020 Jun 7 10.1002/ana.25807. doi:10.1002/ana.25807.
13. Lei Wang, Yin Shen, Man Li et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2020. 11:1-13. doi:10.1007/s00415-020-09974-2.

© 2021 г. **И.Н. Васильева**¹, канд. биол. наук, **И.А. Вознюк**², д-р мед. наук,
С.Д. Иванов¹, д-р биол. наук

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

²ГБУ «СПб НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» Минздрава России

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТАМИ

Ишемический и геморрагический инсульты различаются по временной динамике накопления внеклеточной ДНК. Эти данные определяют оптимальные окна диагностики и позволяют различать исход инсульта: увеличение содержания внеклеточной ДНК через 24-48 часов после события, если инсульт ишемический и как можно ближе к моменту госпитализации, если инсульт геморрагический.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, ишемия головного мозга, геморрагический инсульт, внеклеточная ДНК, апоптоз.

I.N. Vasilyeva¹ PhD, **I.A. Voznyuk**² M.D., **S.D. Ivanov**¹, Sc.D.

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ²Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

DYNAMICS OF LOW-MOLECULAR DNA LEVEL CHANGES IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC STROKE

Ischemic and hemorrhagic strokes differ in the temporal dynamics of the accumulation of extracellular DNA. These data determine the optimal diagnostic windows and make it possible to distinguish the outcome of stroke: an increase in the content of extracellular DNA 24-48

hours after the event, if the stroke is ischemic, and as close as possible to the time of hospitalization, if the stroke is hemorrhagic.

Key words: acute cerebrovascular accident, cerebral ischemia, hemorrhagic stroke, extracellular DNA, apoptosis.

Острый инсульт является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, только в США ежегодно регистрируется более 750 000 случаев и 140 000 смертей от инсульта [1]. Инсульт - это фенотипически разнообразное заболевание. Большинство поражений возникает в результате образования сгустков в кровеносных сосудах, перекрывающих кровоток в части мозга, другие вызваны кровотечением. Кроме того, инсульт может поражать различные участки мозга, что приводит к разнообразию симптомов [2]. Адаптация терапии во время острой фазы, фазы восстановления и вторичной профилактики, а также постинсультного лечения требует разработки и проверки биомаркеров, подходящих для ранней оценки степени патофизиологических процессов, связанных с инсультом. Кандидатом на роль такого маркера рассматривается внеклеточная ДНК (вкДНК).

Фрагменты внеклеточной ДНК высвобождаются из апоптотических и некротических клеток и циркулируют в крови до тех пор, пока не гидролизуются ферментами [3]. Если число погибших клеток превышает возможности механизмов очистки, доля внеклеточной ДНК количественно увеличивается [3]. В случае острых ишемических событий это продемонстрировано в эксперименте на животных [4]. С механистической точки зрения, чем больше размер области, пораженной инсультом, тем больше погибнет клеток и, следовательно, увеличивается высвобождение вкДНК. В плазме вкДНК представлена фрагментами различного размера, причем наиболее распространенная длина фрагмента соответствует размеру нуклеосомы и отражает ее апоптотическое происхождение. В случае некроза преимущественно образуются длинные фрагменты ДНК длиной около 10000 п.н. [5]. Предыдущие исследования показали, что уровень внеклеточной ДНК является прогностическим для исходов инсульта при измерении уже через 6 недель после события [6, 7, 8], и более высокий уровень указывает на возможную смертность или на выраженность ишемических последствий [9]. С другой стороны, постепенное снижение уровня внеклеточной ДНК указывает на улучшение и может быть использовано как биомаркер выздоровления [10].

Цель работы - сравнительное исследование уровня низкомолекулярной ДНК (нмДНК) в плазме и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с геморрагическими и ишемическими поражениями головного мозга в ранние моменты времени после инсульта.

Материалы и методы

Исследования выполнены в клинике нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. Обследования стационарных больных, мужчин и женщин, в возрасте 46-67 лет с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) через 3, 6, 12, 48 и 72 ч после начала острого периода. Больные были разделены на 2 группы, 7 человек с ОНМК ишемического типа и 5 человек – геморрагического. ЦСЖ получали при люмбальной пункции от 38 больных с ишемическим типом ОНМК, поступивших в различные сроки от начала заболевания (2-24 ч, 2-7 сут, 2-3 недели, более 3 недель). Показатели нормы получены при обследовании 17 здоровых доноров, мужчин и женщин, в возрасте 34-74 года. Здоровые доноры были разделены по возрастным группам: 34-44 года – 7 обследованных, 46-67 лет - 9 человек и 69-74 года – 4 участника.

При венепункции отбирали образцы крови объемом 3 мл в вакутейнеры (BD, США), содержащие ЭДТА. В собранных образцах плазму отделяли центрифугированием при 810g в течение 20 мин при 4°C в бакет-ротаторе. Чтобы гарантировать полное удаление клеток, образцы плазмы затем дважды центрифугировали при 2200g в течение 10 мин. Нуклеиновые кислоты выделяли из 200 мкл плазмы образца с использованием набора QIAamp Blood Kit (Qiagen, Frederick, MD) в соответствии с рекомендациями производителя. Экстрагированные образцы ДНК обрабатывали РНКазой, анализировали электрофорезом в градиенте полиакриламида (2/16%) в 0,04 М ТРИС-буфере (ацетат, pH 7,7) с 0,1 М ЭДТА. НмДНК экстрагировали из гелей с помощью наборов для экстракции

гелей QIAquick® (Qiagen, США) и количественно оценивали на спектрофотометре NanoDrop (ND-1000; Thermo Fisher Scientific, США).

Полученные данные были представлены в виде $M \pm m$. Для одномерного анализа использовался t-критерий Стьюдента, а для сравнения категориальных переменных - критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Все статистические анализы проводились с использованием GraphPad Prism6 (GraphPad Software, США).

Результаты и обсуждение

Среднее содержание низкомолекулярной ДНК в плазме 17 здоровых доноров составило $30,2 \pm 6,6$ нг/мл. Между тем, если разделить здоровых доноров по соответствующим возрастным группам: молодые люди (34-44 года), средний возраст (46-67 лет) и пожилые люди (69-73 года), то в группе среднего возраста, соответствующего возрасту обследованных больных инсультом, содержание нмДНК составило $20,16 \pm 7,27$ нг/мл, несколько ниже, чем $37,42 \pm 14,39$ нг/мл в подгруппе молодых, и $35,58 \pm 6,01$ нг/мл в подгруппе людей пожилого возраста, однако различия не были достоверны. В группе сравнения с больными ОНМК использовано значение для всей группы здоровых доноров.

Уровень низкомолекулярной ДНК был определен в плазме крови 8 пациентов с ишемическим и 5 пациентов с геморрагическим инсультом. При геморрагическом ОНМК уровень нмДНК был значительно выше, чем у здоровых доноров, в первый день болезни, когда достигал $72,8 \pm 17,6$ нг/мл через 3 ч и $61,8 \pm 16,5$ нг/мл через 6 ч ($p < 0,015$) после начала острого периода, снижался до $35,6 \pm 7,5$ нг/мл через 12 ч и до $28,0 \pm 6,9$ нг/мл через 24 ч, упал ниже исходного значения через 48 ч ($7,1 \pm 2,1$ нг/мл) и 72 ч ($4,7 \pm 1,5$ нг/мл). В случае ишемического ОНМК значимое увеличение концентрации нмДНК было обнаружено через 3 ч после начала острого периода, когда она достигла $40,2 \pm 7,8$ нг/мл, в 2 раза больше, чем $20,16 \pm 7,27$ нг/мл у здоровых доноров соответствующей возрастной группы ($p < 0,025$). Через 6 ч концентрация нмДНК несколько уменьшилась до $33,0 \pm 11,8$ нг/мл, с последующим повышением до $50,2 \pm 5,1$ нг/мл через 24 ч и $54,7 \pm 10,1$ нг/мл через 48 ч ($p < 0,02$). После 72 ч уровень нмДНК постепенно снизился до $24,7 \pm 5,0$ нг/мл, практически не отличаясь от исходного значения. Размер выборок в группах ОНМК как по ишемическому, так и по геморрагическому типу были достаточны для достижения статистической мощности 80 % для уровня достоверности $\alpha = 0,05$.

Проведено исследование ЦСЖ у пациентов с ОНМК ишемического типа, поскольку известно, что в этом случае отсутствует примесь крови в ней. Анализ ЦСЖ в разные периоды заболевания позволил выявить нмДНК в количестве $71,9 \pm 16,9$ нг/мл спустя 24 ч после начала острого периода ОНМК ишемического типа. Пробы, взятые от пациентов сразу, через 2 ч, и спустя длительное время после начала, от 2 дней до 3 недель, нмДНК не содержали.

Связанное с инсультом повышение уровней вкДНК было отмечено ранее [6, 7, 8, 11, 12, 13]. Преимущество настоящего исследования заключается в том, что оно, во-первых, определенно профилирует нмДНК из клеток, умирающих в ходе апоптоза, но не из некротических клеток, и, во-вторых, при геморрагическом инсульте начальное увеличение уровня нмДНК, скорее всего, отражает степень повреждения ткани, тогда как у пациентов с ишемией уровень нмДНК увеличивается параллельно с повреждением, вызванным гипоксией и последующей компенсаторной реперфузией. Эти данные о временной зависимости дополняют ранее опубликованные данные об уровне внеклеточной ДНК в плазме после инсульта [11, 12, 13] путем определения окна оценки с максимальной дифференцирующей способностью для исхода инсульта, то есть через 24–48 часов после ишемии и как можно ближе к моменту госпитализации по поводу геморрагии. Далее, обнаружен относительно высокий уровень нмДНК в ЦСЖ через 24 часа после острого начала ишемии в головном мозге, но в более поздние моменты эта ДНК отсутствовала. Эти результаты могут быть полезны ретроспективе.

При рассмотрении когорты контролей также обнаружены значительные индивидуальные различия уровня нмДНК в плазме крови. Они указывают на возможные физиологические колеба-

ния уровня нмДНК в плазме крови, на важность учета ее индивидуальных исходных уровней и необходимости ее анализа в здоровых когортах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knight-Greenfield A., Nario J.J.Q., Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach // Radiological Clinics of North Americas. 2019. Vol. 57, N. 6. P. 1093–1108.
2. Differential dynamics of the levels of low molecular weight DNA fragments in plasma of patients with ischemic and hemorrhaging strokes / Vasilyeva I., Bespalov V., Baranova A. et al. // Basic and Clinical Neuroscience. 2020. Vol. 11, N.6. P. 805–810.
3. Васильева И.Н., Подгорная О.И., Беспалов В.Г. Нуклеосомная фракция внеклеточной ДНК как показатель апоптоза // Цитология. 2015. Т. 57, №2. С. 87–94.
4. Cell-free DNA – a marker to predict ischemic brain damage in a rat stroke experimental model / Boyko M., Ohayon Sh., Goldsmith T. et al. // Journal of Neurosurgical Anesthesiology. 2011. Vol. 23, N. 3. P. 222–228.
5. Vasilyeva I., Bespalov V., Baranova A. Radioprotective combination of α -tocopherol and ascorbic acid promotes apoptosis that is evident by release of low-molecular weight DNA fragments into circulation // International Journal of Radiation Biology. 2015. Vol. 91, N. 11. P. 872–877.
6. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke / Rainer T. H., Wong L. K. S., Lam W. et al. // Clinical Chemistry. 2003. Vol. 49, N. 4. P.562–569.
7. Plasma DNA as a prognostic marker for stroke patients with negative neuroimaging within the first 24 h of symptom onset / Rainer T. H., Wong L. K. S., Lam W. et al. // Resuscitation. 2006. Vol. 68, N. 1. P. 71–78.
8. Nucleosomes in serum of patients with early cerebral stroke / Geiger S., Holdenrieder S., Stieber P. et al. // Cerebrovascular Diseases. 2006. Vol.21, N. 1–2. P. 32–37.
9. Васильева И.Н., Беспалов В.Г. Низкомолекулярная ДНК плазмы крови в диагностике патологического процесса // Мат. X междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2016) / под ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2016. С. 94–97.
10. Васильева И.Н., Зинкин В.Н. Значение низкомолекулярной ДНК плазмы крови в диагностике патологических процессов различного генеза // Биомедицинская химия. 2013. Т. 59, вып. 3. С. 358–373.
11. Circulating extracellular DNA levels are acutely elevated in ischaemic stroke and associated with innate immune system activation / O'Connell G.C., Petrone A.B., Tennant C.S. et al. // Brain Injury. 2017. Vol. 31, N. 10. P.1369–1375.
12. The value of serial plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in patients with acute ischemic stroke // Tsai N.-W., Lin T.-K., Chen S.-D. et al. // Clinica Chimica Acta. 2011. Vol. 412, N. 5–6. P. 476–479.
13. Comparison of predictive powers of S100B and cell-free plasma DNA values in intensive care unit patients with intracranial hemorrhage / Dilek A., Alacam H., Ulger F. et al. // Journal of Critical Care. 2013. Vol. 28, N.5. P. 883.e1–7.

E-mail: iravasilyeva@hotmail.com

© 2021 г. **Е.А. Левкова**¹, д-р. мед. наук, **С.З. Савин**², канд. тех. наук

¹Российский университет дружбы народов, Москва;

²Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИССЛЕДОВАНИЮ КОМОРБИДНОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПРИМЕРЕ ПСОРИАЗА⁶

Работа посвящена системному исследованию коморбидности расстройств депрессивного спектра на примере псориаза. Продемонстрированы преимущества комплексного подхода к определению психолого-клинических, медико-социальных, этнокультуральных и социально-психологических закономерностей формирования факторов риска распространения социально значимых заболеваний на примере депрессивных нарушений.

Ключевые слова: системный подход, модель, коморбидность, депрессивное расстройство (ДР), суицид, подросток, псориаз.

E.A. Levkova, S.Z. Savin

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

Pacific State University, Khabarovsk

SYSTEMIC APPROACH TO STUDYING COMORBIDITY OF DEPRESSIVE DISORDERS BY THE EXAMPLE OF PSORIASIS

The work is devoted to a systemic study of the comorbidity of the depressive spectrum disorders using the example of psoriasis. The advantages of an integrated approach to the definition of psycho-clinical, medico-social, ethnocultural and socio-psychological regularities of the formation of risk factors for the spread of socially significant diseases are demonstrated by the example of depressive disorders.

Key words: systems approach, model, comorbidity, depressive disorder, suicide, adolescent, psoriasis.

Самоубийства и суицидальное поведение представляют собой серьезную медико-социальную проблему во многих странах мира [1, 2, 3, 4]. Масштаб явления, традиционно связанного с депрессией, тяжелые психосоциальные последствия действий суицидальной направленности вызывают пристальное внимание ведущих специалистов, и побуждают к изучению суицидального поведения и депрессивных расстройств во всех проявлениях и сочетании с прочими заболеваниями [5, 6, 7, 8, 9]. Значительная часть современных исследователей склонна считать, что суицидальные тенденции в большей степени присущи лицам, страдающим теми или иными депрессивными расстройствами. Результаты исследований, посвященных депрессиям и суицидальному поведению, весьма неоднозначны: имеется множество теорий которые предусматривают участие психологических, социальных, эндокринных, иммунологических, биохимических и генетических факторов. Методы системного анализа позволили выявить взаимосвязи между клиническими характеристиками депрессий и дерматонейрогуморальными факторами, включая псориаз, аллергию, атопию и пр. [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, в иммунопатогенезе которого играют роль клетки врожденного и адаптивного иммунитета, взаимодействующие с клетками кожи [18, 19, 20, 21, 22]. При этом сочетание «депрессия – стресс – псориаз» превращается в порочный круг, когда одно становится причиной другого [20, 23]. Все это не разрешает пациенту прийти в нормальное состояние, он находится в постоянном стрессе и недовольстве собой и жизнью [11, 17, 20, 21]. Несмотря на то, что псориаз является одним из наиболее изученных состояний из-за их актуальности и трудности терапии, патогенез этих заболеваний и связи с

⁶ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00018.

психическими расстройствами до конца полностью не выяснен [9, 13, 15, 16, 19, 22, 23]. Патогенез псориаза имеет в виду сложные взаимодействия между кератиноцитами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами (Th-17, Th-22, T-reg), нейтрофилами и тучными клетками, которые опосредуются хемокинами и другими цитокинами [17]. Существует концепция, что псориаз – это гиперчувствительность замедленного типа или клеточно опосредованная сенсibilизация с высокой вероятностью формирования сочетанных форм иммунопатологии [23].

На предварительном этапе нами был выполнен ретроспективный анализ соматической отягощенности у пациентов с псориазом и выявили частое сочетание данного заболевания с неврологическими, психиатрическими, аллергическими заболеваниями с различными синдромами: респираторным, дерматологическим и гастроинтестинальным. Затем были рассмотрены сочетанные формы депрессии и псориаза с аллергическими заболеваниями 1 типа по классификации [24] и разработаны прогностические критерии диагностики. Материалом для исследования служила венозная периферическая кровь, в котором оценивались лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы и индекс их соотношения (в норме $(72/37) = 1,94$), иммуноглобулины (наборы ВЕКТОР БЕСТ) класса IgG, IgA, IgM, IgE. Оценка степени тяжести и распространенности атопического дерматита оценивались по шкале SCORAD. Общая сумма баллов по шкале может составлять от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103. При значении индекса SCORAD до 20 баллов течение АД определяют как легкое, от 20 до 40 баллов как средней тяжести, выше 40 баллов – тяжелое. По степени тяжести пациенты с ДР были распределены следующим образом: пациенты с легким течением псориаза – 54%, пациенты со среднетяжелым течением заболевания – 37% и пациенты с тяжелым течением заболевания – 19%.

Далее были проанализированы 1406 карт пациентов в возрастном диапазоне от 18,5 до 52 лет. У всех пациентов получено добровольное согласие на осмотр и исследования. Степень тяжести заболевания оценивают с помощью индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Индекс распространенности и тяжести псориаза определяется в баллах (0–72). PASI дает возможность охарактеризовать состояние больного. Индекс коморбидности (частота соматической отягощенности на одного пациента) составила 3,2. Лабораторные параметры распределялись у пациентов следующим образом у пациентов с легким течением заболевания количество лейкоцитов было не изменено, соотношение лимфоцитов и нейтрофилов составляло 1,93, уровни иммуноглобулинов также не имели тенденции на изменения. Значения IgE составило $34,51 \pm 2,85$ МЕ/мл.

У пациентов со среднетяжелыми формами уровень лейкоцитов составил $8,25 \pm 0,73 \times 10^9$ соотношение нейтрофилов и лимфоцитов составило 2,15, произошло изменение параметров гуморального звена иммунитета с тенденцией на увеличение IgA до $3,62 \pm 0,31$ и IgG до $17,41 \pm 1,68$ г/л, а уровень IgE составил $278 \pm 25,43$ МЕ/мл. Уровень лейкоцитов составил $11,05 \pm 0,94$, соотношение нейтрофилов и лейкоцитов было значительно смещено в сторону нейтрофилов и составил $2,8 \pm 0,19$. Выражена дисиммуноглобулинемия – за счет повышения всех иммуноглобулинов уровень IgE составил $536 \pm 49,57$ МЕ/мл.

Исследования среди группы подростков с ранее подтвержденным диагнозом ДР, в т.ч. женского пола 6 (46,15%) человек, мужского 7 (53,75%) человек, выявило следующие показатели: лейкоциты – $11,315 \pm 1,385$; лимфоциты – $27,79 \pm 4,875$; нейтрофилы – $59,5 \pm 5,158$; IgE – $167,7 \pm 119,49$. В контрольной выборке из 15 подростков показатели соответствовали норме: лейкоциты – нормы для мужчин и женщин 4,0–9,0; лимфоциты – нормы для мужчин и женщин 18,0–40,0; нейтрофилы – нормы для мужчин и женщин 47–67; эритроциты – нормы для мужчин – $4,3\text{--}6,2 \times 10^{12}/л$, для женщин – $3,8\text{--}5,5 \times 10^{12}/л$; для детей – $3,8\text{--}5,5 \times 10^{12}/л$; IgE – дети 1–15 лет – не более 50 МЕ/мл, дети от 15 лет и старше – не более 100 МЕ/мл.

Таким образом, анализ клинических форм псориаза у пациентов с ДР позволяет высказаться в пользу возможного сочетания данного заболевания с другими иммунологическими синдромами, в частности, с I типом иммунологии. При этом авторы отмечают, что данное сочетание является значимым лишь при среднетяжелых и тяжелых формах. По мере изменения тяжести заболевания,

утяжеления, нарастают нарушения в лабораторных параметрах появляются маркеры воспаления – относительное увеличение нейтрофилов, сдвиг нейтрофильно – лимфоцитарного индекса – больше 2, дисиммуноглобулинемия, за счет увеличения IgA, IgG и IgM. Уровень нарастания IgE также пропорционален степени тяжести псориаза и достигал $536 \pm 49,57$ МЕ/мл. Обнаруженная повышенная тревожность и склонность к депрессии ведет к стойким расстройствам личности и снижению качества жизни больных во всех сферах. Показано, что психическое состояние оказывает достоверное влияние на уровень качества жизни обсервируемых больных. Выявлены особенности тяжести кожной патологии, частоты, выраженности и структуры психических расстройств, качества жизни у пациентов с псориазом, получающих различные организационные формы помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демчева Н.К., Яздовская А.В. Общая заболеваемость психическими расстройствами в РФ и федеральных округах в 2017-2019 гг. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2021. №1. 2021. С.1.
2. Краснов В.Н. Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины // Российский психиатрический журнал. 2011. №6. С. 8-10.
3. Положий Б.С. Суицидальная ситуация среди детей и подростков в России // Российский психиатрический журнал. 2012. №4. С. 52-56.
4. Сафуанов Ф.С., Сочивко О.И. Психологическая оценка суицидального риска: соотношение про- и антисуицидальных личностных факторов // Психология и право. 2019. Том 9, №4. С. 211-224.
5. Brent D.A., Weersing V.R. Depressive disorders in childhood and adolescence // Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. Oxford, England: Blackwell Publishing Ltd., 2008. P. 587-613.
6. Caelear A.L, Christensen H., Freeman A. A systematic review of psychosocial suicide prevention interventions for youth. European Child and Adolescent Psychiatry. 2016. Vol. 25, №5. P. 467-482.
7. Carrellas N.W., Biederman J., Uchida M. How prevalent and morbid are subthreshold manifestations of major depression in adolescents? A literature review // J Affect Disord. 2017. Vol.1, №210. P. 166-173.
8. World Health Organisation. Mortality Database. World Health Organization. Available from: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data (11.03.2021).
9. Wesselhoft R.T. Childhood depressive disorders // Dan. Med. J. 2016. Vol.63, №10. P. 52-90.
10. Woodberry K.A., Shapiro D.I., Bryant C., Seidman L.J. Progress and Future Direction in Research on the Psychosis Prodrome // Harvard Review of Psychiatry. 2016. №24 (2). P.118-23.
11. Белоусова Т.А., Львов А.Н., Дороженок И.Ю. Нозогенные психические расстройства, обусловленные дерматологической патологией // Российский медицинский журнал. 2006. №6. С. 15-18.
12. Дороженок И.Ю., Пушкарев Д.Ф. Психические расстройства, обусловленные стрессогенным влиянием псориаза // Псих. расстройства в общей медицине. 2010. № 3. С. 16–21.
13. Касимова Л.Н., Китаева И.И. Психологические особенности и спектр психопатологических расстройств у больных, страдающих псориазом // Псих. расстройства в общей медицине. 2008. № 1. С. 18–22.
14. Петрова Н.Н., Смирнова И.О., Лихонос Л.М. Сравнительная оценка различных подходов к терапии больных псориазом // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2013. №1. С. 63-70.
15. Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженок И.Ю. Психодерматология: современное состояние проблемы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 11. С. 4-14.
16. Терентьева М.А., Белоусова Т.А. Психогенные (нозогенные) расстройства при хронических дерматозах // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. №6. С. 270-272.

17. Трофимова И.Б., Барденштейн Л.М., Воронина Я.Ю., Сускова В.С. Некоторые аспекты патогенеза псориаза и особенности комплексного лечения больных // Вестник дерматол. и венерол. 2006. №1. С. 32-35.
18. Feldman S.R., Menter A., Koo J.Y. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis // Br. J. Dermatol. 2004. Vol. 150. P. 317-326.
19. Lee Y.W., Park E.J., Kwon I.H., Kim K.H. Impact of psoriasis on quality of life: relationship between clinical response to therapy and change in Health-related Quality-of-life // Ann. Dermatol. 2010. Vol. 22, №4. P. 389-396.
20. Mease F.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective // J. Am. Acad Dermatol. 2006. Vol. 54. P. 685-704.
21. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial / Menter A., Augustin M., Signorovitch J., Yu P., Wu E.Q. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. 2010. Vol. 62. P. 812-18.
22. Zachariae R., Psychoneuroimmunology: A biopsychosocial approach to health and dis. // Scandinavian Journal of Psychology. 2009. Vol. 50, Issue 6. P. 645-651.
23. Walker C., Papadopoulos L. Psychodermatology. Cambridge Univ. Press. 2005. 158 p.
24. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. Clinical aspects of immunology. London. Oxford: Blackwell. Blackwell Scientific Publications, 1963. 883 p.

E-mail: savin.sergei@mail.ru

© 2021 г. **О.А. Танченко**, канд. мед. наук, **С.В. Нарышкина**, д-р мед. наук
ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Разработана математическая модель персонифицированного прогнозирования эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом на основе путем интегральной оценки маркеров функции печени, маркеров липидного спектра, маркера инсулинорезистентности, маркера сосудистого воспаления, гемодинамических данных.

Ключевые слова: прогнозирование, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

O.A. Tanchenko, PhD, S.V. Naryshkina, Doctor of Medical Sciences
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

PERSONALIZED PREDICTION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

A mathematical model of personalized prediction of the effectiveness of treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome has been developed based on an integral assessment of liver function markers, lipid spectrum markers, insulin resistance marker, vascular inflammation marker, and hemodynamic data.

Key words: prognosis, metabolic syndrome, insulin resistance.

В настоящее время определяющим в развитии инсулинорезистентности и осложнений ожирения являются топографические и метаболические особенности абдоминальной жировой ткани. Высвобождающиеся вследствие интенсивного липолиза в абдоминальных адипоцитах, свободные жирные кислоты в больших количествах поступают в воротную вену и печень. Данный процесс способствует уменьшению связывания гепатоцитами инсулина, его разрушению и усугублению инсулинорезистентности печени, а также к системной гиперинсулинемии и периферической инсулинорезистентности, являющимися мощными стимуляторами атеросклеротического поражения сосудов и развитию неалкогольной жировой болезни печени [4, 5]. Таким образом, можно предположить, что гепатопротекция является одним из способов лечения больных с метаболическим синдромом (МС). На сегодняшний день активно используется гепатопротекторный препарат – урсодеоксихолевая кислота. Выбор препарата не случаен, так как Урсодеоксихолевая кислота оказывает влияние на патогенетические механизмы МС [1, 3]. Урсодеоксихолевая кислота обладает гепатопротективным действием, антиоксидантным, гипохолестеринемическим, противовоспалительным (снижает синтез противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α , которые способствуют развитию инсулинорезистентности).

Цель работы - разработать способ персонифицированного прогнозирования эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом на основе путем интегральной оценки маркеров функции печени, маркеров липидного спектра, маркера инсулинорезистентности, маркера сосудистого воспаления, гемодинамических данных у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы

Проведена оценка изменений показателей аламинотрансферазы (АЛТ, ед/л); уровня С-реактивного белка (СРБ, мг/л); уровня коэффициента атерогенности (КА); индекса инсулинорезистентности (ИИР); уровня диастолического артериального давления (АДд, мм рт.ст.) у пациентов с метаболическим синдромом и изучена их взаимосвязь с индексом инсулинорезистентности. В комплексное исследование включено 53 пациента в возрасте от 38 до 69 лет с метаболическим синдромом. С использованием иммуноферментного метода в динамике у больных опытной группы изучались показатели иммунореактивного инсулина, определялись значения гликемического, липидного профилей. Количественным методом с использованием реактивов «Biochemmask» определено содержание С-реактивного белка.

Сущность изобретения заключается в повышении точности прогнозирования эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом (неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, резистентность к инсулину, эндотелиальная дисфункция, резистентность к инсулину, ожирение по абдоминальному типу) путем подключения к традиционной схеме лечения Урсодеоксихолевой кислотой в сочетании с Розувастатином.

Предложенный способ персонифицированного прогнозирования эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом, включает присоединение к терапии неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома Урсодеоксихолевой кислотой Розувастатина. При этом предложенная дозировка Урсодеоксихолевой кислоты назначается в капсулах в суточной дозировке 15 мг на кг массы тела, разделенной на 3 приема (после завтрака, после обеда и после ужина), а Розувастатина в таблетках – 10 мг в сутки (после ужина) в течение 6 месяцев.

Затем, с целью прогнозирования эффективности персонифицированного комплексного лечения Урсодеоксихолевой кислотой и Розувастатином неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом, проводится интегральная оценка маркера дисфункции печени, маркера сосудистого воспаления, маркера атерогенности липидов, маркера инсулинорезистентности, показателя АДд путем решения дискриминантного уравнения (Д):

$$D=0,157 \times \text{АЛТ} + 0,127 \times \text{СРБ} + 0,286 \times \text{КА} + 0,515 \times \text{ИИР} + 0,034 \times \text{АДд}_{\text{диаст.}} - 10,948,$$

где Д – дискриминантная функция, граничное значение которой равно нулю.

При D меньше или равно нулю прогнозируется положительный результат от персонифицированного лечения на II этапе Урсodeоксихолевой кислотой в суточной дозировке 15 мг на кг массы тела, разделенной на 3 приема (после завтрака, после обеда и после ужина) в сочетании с Розувастатином 10 мг в сутки в течение 6 месяцев, а при D больше нуля прогнозируется нецелесообразность назначения комбинации препаратов Урсodeоксихолевой кислоты и Розувастатина из-за отсутствия положительного результата от лечения в суточной дозировке 15 мг на кг массы тела, разделенной на 3 приема (после завтрака, после обеда и после ужина) в сочетании с Розувастатином 10 мг в сутки (после ужина) в течение 6 месяцев. Предлагаемый способ прошел клиническую апробацию на базе кардиологического отделения и гастроэнтерологического отделения с койками эндокринологии ГАУЗ АО Амурской областной клинической больницы и терапевтического отделения ГАУЗ АО Благовещенской городской клинической больницы.

Ниже приводятся два клинических примера использования заявленного способа.

Пример 1. Больной П, 54 года, поступил на обследование в клинику с диагнозом: Неалкогольная жировая болезнь печени. Первичное ожирение 2 степени, абдоминальный тип. Дислипидемия. Жалобы при поступлении на прибавку в весе за последние 6 месяцев до 12 кг, тяжесть в правом подреберье. Малоподвижный образ жизни. Аллергологический анамнез неотягощен. При объективном осмотре - состояние средней степени тяжести. Повышенного питания: индекс массы тела - 38,6 кг/м², объем талии (ОТ) - 108 см, объем бедер (ОБ) - 97 см, ОТ/ОБ - 1,1. АД 115 и 85 мм рт.ст. Пульс ритмичный. ЧСС 72 ударов в минуту. Живот увеличен в размерах за счет выраженного подкожно-жирового слоя, мягкий, умеренно болезненный при пальпации правого подреберья. Печень выступает на 1,5 см из-под нижнего края реберной дуги. Размеры по Курлову 11смх9смх8см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Данные дополнительных методов исследования (при поступлении):

- гормональный анализ крови: иммунореактивный инсулин – 12,7 мкЕД/мл (норма – 0,7-8 мкЕД/мл); индекс инсулинорезистентности согласно модели гомеостаза НОМА-IR – 5,7 (норма – до 2,86);
- биохимический анализ крови: гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)– 53,4 ед/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) – 169,1 ед/л; АЛАТ - 15,8 ед/л; АСАТ – 16,4 ед/л; коэффициент атерогенности – 5,6;
- ультразвуковое исследование: печень выступает на 1,5 см из-под нижнего края реберной дуги, диффузные изменения печени по типу стеатоза. Селезенка не увеличена.

С целью определения целесообразности назначения персонифицированного лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом у конкретного пациента решено дискриминантное уравнение:

$$D=0,157 \times 18,1 + 0,127 \times 1,54 + 0,286 \times 3,2 + 0,515 \times 5,6 + 0,034 \times 63 - 10,948 = -1,97$$

Поскольку дискриминантная функция меньше граничного значения - нуля, прогнозировался положительный результат от персонифицированного лечения Урсodeоксихолевой кислотой (Урсосаном) в суточной дозировке 15 мг на кг массы тела, разделенной на 3 приема (после завтрака, после обеда и после ужина) в сочетании с Розувастатином 10 мг в сутки в течение 6 месяцев.

Через 6 месяцев лечения предложенным способом отмечалась положительная динамика со стороны показателей цитолитического синдрома: АЛАТ и АСАТ уменьшились соответственно до 8,4 ед/л и 9,2 ед/л. Отмечено улучшение коэффициента атерогенности до 3,5; повышение антиатерогенной фракции - ЛПВП до 1,7 ммоль/л. Индекс инсулинорезистентности согласно модели гомеостаза НОМА-IR уменьшился до 2,7.

Пример 2. Больной Н, 64 года, поступил на обследование и лечение в клинику с диагнозом: Неалкогольная жировая болезнь печени. Первичное ожирение 2 степени, абдоминальный тип. Дислипидемия.

Жалобы при поступлении на прибавку в весе за последние 6 месяцев до 12 кг, тяжесть в правом подреберье. Малоподвижный образ жизни. Аллергологический анамнез не отягощен. При объективном осмотре - состояние средней степени тяжести. Повышенного питания: индекс массы тела - 38,6 кг/м², ОТ - 108 см, ОБ - 97 см, ОТ/ОБ - 1,1. АД 115 и 85 мм рт.ст. Пульс ритмичный. ЧСС 72 ударов в минуту. Живот увеличен в размерах за счет выраженного подкожно-жирового слоя, мягкий, умеренно болезненный при пальпации правого подреберья. Печень выступает на 1,5 см из-под нижнего края реберной дуги. Размеры по Курлову 11смх9смх8см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Данные дополнительных методов исследования (при поступлении):

- гормональный анализ крови: иммунореактивный инсулин – 12,7 мкЕД/мл (норма – 0,7-8 мкЕД/мл); индекс инсулинорезистентности согласно модели гомеостаза НОМА-IR – 5,7 (норма – до 2,86);
- биохимический анализ крови: ГГТП – 53,4 ед/л; ЩФ – 169,1 ед/л; АЛАТ – 15,8 ед/л; АСАТ – 16,4 ед/л; коэффициент атерогенности – 5,6;
- ультразвуковое исследование: печень выступает на 1,5 см из-под нижнего края реберной дуги, диффузные изменения печени по типу стеатоза. Селезенка не увеличена.

С целью определения целесообразности назначения персонифицированного лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом у конкретного пациента решено дискриминантное уравнение:

$$D=0,157 \times 24,9 + 0,127 \times 3,91 + 0,286 \times 5,21 + 0,515 \times 8,3 + 0,034 \times 86 - 10,948 = 2,14$$

Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения - нуля, прогнозировался отрицательный результат от персонифицированного лечения Урсодеоксихолевой кислотой (Урсосаном) в суточной дозировке 15 мг на кг массы тела, разделенной на 3 приема (после завтрака, после обеда и после ужина) в сочетании с Розувастатином 10 мг в сутки в течение 6 месяцев.

Через 6 месяцев лечения предложенным способом отмечалась отрицательная динамика со стороны показателей цитолитического синдрома: АЛАТ и АСАТ увеличились соответственно до 15,3 ед/л и 14,1 ед/л. Отмечено ухудшение показателей липидного статуса: выявлено повышение содержания холестерина до 6,8 ммоль/л, ЛПНП до 4773 моль/л, ТГ до 1,7 ммоль/л, коэффициента атерогенности до 5,4; снижение антиатерогенной фракции - ЛПВП до 2,1 ммоль/л. Увеличился показатель иммунореактивного инсулина, составив 16,7 мкЕД/мл. Индекс инсулинорезистентности согласно модели гомеостаза НОМА-IR уменьшился до 2,7. Увеличились показатели холестатического синдрома: ГГТП до 37,2 ед/л и ЩФ до 117,4 ед/л, что свидетельствует о прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома.

С помощью способа проведено прогнозирование эффективности персонифицированного лечения неалкогольной жировой болезни печени у 53 больных с метаболическим синдромом. Результаты проверки заявленного способа показали его эффективность. Правильный прогноз определялся в 86,8% случаях.

Технический результат использования изобретения состоит в своевременном персонифицированном прогнозировании эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом, направленной на предотвращение развития и прогрессирования метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности людей трудоспособного возраста.

Разработанный способ защищен патентом на изобретение №2737503 [2].

Таким образом, предлагаемый способ может быть эффективно использован для повышении точности персонифицированного прогнозирования эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом путем подключения к традиционной схеме лечения Урсодеоксихолевой кислотой в сочетании с Розувастатином с целью проведения

своевременной профилактической и лечебной терапии, направленной на предотвращение развития и прогрессирования метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности людей трудоспособного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оттиева Э.Н., Клинова Е.В. Артериальная ригидность - маркер развития сердечно - сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. 2012. №1. С. 4-12.
2. Способ персонифицированного прогнозирования эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом: пат. 2737503. Рос. Федерация / О.А.Танченко, С.В.Нарышкина, О.Н.Сивякова; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России; №2020109798; заявл. 05.03.2020, Бюл. №10.
3. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсodeоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, №1. С. 82-86.
4. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Выпуск 59. С. 109-118.
5. Wells C.E., Bacer E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD // Eur. Respir. Monograph. 2013. Vol. 59. P. 117-134.

E-mail: olga.ol-tan@yandex.ru

©2021 г. **И.Н. Гориков**¹, канд. мед. наук, **А.В. Бушманов**², канд. тех. наук.

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

²Амурский государственный университет, Благовещенск

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Показано увеличение содержания IL-6 и снижение эстриола во втором триместре гестации у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции, приводящей к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, а также рост IL-6 на фоне падения концентрации IL-4, эстриола и дегидроэпиандростерона-сульфата – при развитии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, характеризующейся более сильной обратной корреляционной связью между уровнем IL-6 и дегидроэпиандростерона-сульфата.

Ключевые слова: интерлейкин-6, интерлейкин-4, эстриол, дегидроэпиандростерон-сульфат, цитомегаловирусная инфекция, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

I.N. Gorikov, A.V. Bushmanov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

Amur State University, Blagoveshchensk

IMMUNO-HORMONAL PREDICTORS OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION

An increase in the content of IL-6 and a decrease in estradiol in the second trimester of gestation in women with exacerbation of cytomegalovirus infection, leading to the formation of

chronic compensated placental insufficiency, have been shown. An increase in IL-6 against the background of a decrease in the concentration of IL-4, estriol and dehydroepiandrosterone sulfate with the development of chronic subcompensated placental insufficiency, characterized by a stronger inverse correlation between the level of IL-6 and dehydroepiandrosterone sulfate also have been revealed.

Key words: interleukin-6, interleukin-4, estriol, dehydroepiandrosterone sulfate, cytomegalovirus infection, pregnancy, chronic placental insufficiency.

Развитие плацентарной недостаточности часто ассоциируется с нарушением иммуно-гормональных отношений, реализация которых осуществляется посредством: 1) повышения активности стероидпродуцирующих клеточных элементов; 2) стимуляции функционального состояния клеток-мишеней под влиянием высокой концентрации гормонов; 3) участия цитокинов в реализации гормоноподобных реакций и праймирующих эффектов на клетки-мишени, повышающих их способность реагировать на гормональное воздействие [3]. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из маркеров внутриматочной инфекции и антенатально развивающегося хориоамнионита [4], а интерлейкин-4 (IL-4) относится к противовоспалительным цитокинам - антагонистам провоспалительных маркеров системного воспалительного ответа [2]. Концентрация эстриола в сыворотке крови у беременных зависит от поступления в системный кровоток предшественника его синтеза - дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭАС-С) в коре фетальных надпочечников [1].

Несмотря на известную роль цитокинов в регуляции синтеза женских половых гормонов до настоящего времени не показана их взаимосвязь при формировании хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности.

Цель - выделить иммуно-гормональные предикторы хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Исследовать содержание IL-6, IL-4, эстриола и ДЭАС-С, а также корреляционную зависимость между ними у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящим к развитию хронической компенсированной (ХКПН) и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН).
2. С помощью метода аппроксимации кривой дать графическую и математическую характеристику изменениям иммуно-гормональных связей у пациенток во втором триместре гестации при острой фазе хронической ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН и ХСПН в третьем триместре беременности.

Материалы и методы

Проводилось определение в сыворотке крови IL-6, IL-4, эстриола и ДЭАС-С у 90 женщин в период беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации. В 1 группу вошли 30 серонегативных по цитомегаловирусу (ЦМВ) женщин на 21-24 неделях физиологической беременности, во 2 группу - 30 пациенток с обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, приводящей к формированию ХКПН, а в 3 группу - 30 женщин с острой фазой хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, инициирующей развитие ХСПН в третьем триместре гестации.

Верификация обострения ЦМВИ осуществлялась посредством полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. В сыворотке периферической крови исследовалось содержание IL-6 ("Цитокин", Санкт-Петербург, Россия) и IL-4 (реагенты "Интерлейкин 4- ИФА-БЕСТ"), а также эстриола ("Стероид ИФА- эстриол" (ООО фирма "АлкорБио") и ДЭАС-С "Стероид ИФА- ДЭА сульфат" (ООО "АлкорБио") (г. Санкт-Петербург).

При статистической обработке материала использовалась программа Statistica 10.0. Значимость различий оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна -Уитни. При уста-

новлении зависимости между показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования оценивались с помощью аппроксимации кривой серии точек, полученных из экспериментальных данных (пакет программ CurveFitting (*Maple*) [5].

Результаты и их обсуждение

Во второй группе у женщин с обострением ЦМВИ, предрасполагающей к развитию ХКПН, в сыворотке крови концентрация IL-6 составляла Ме 5,25 (3,6-7,40) пг/мл, IL-4 – Ме 26,4 (24,2-40,2) пг/мл, эстриола – Ме 10,8 (9,2-23,5) нмоль/мл и ДЭАС-С- Ме 9,8 (5,9-13,8) мкмоль/мл (в первой группе – 1,9 (1,40-3,30) пг/мл, $p_1 = 0,000001$; 26,3 (20,3-51,3) пг/мл, $p_1 = 0,741$; 15,4 (12,4-34,2) нмоль/мл, $p_1 = 0,0136$ и 11,4 (8,7-14,7) мкмоль/мл, $p_1 = 0,0877$, соответственно). У пациенток третьей группы по сравнению со второй возрастало содержание IL-6 в 1,66 раза ($p_2 = 0,00353$), а также отмечало снижение IL-4 в 1,84 раза ($p_2 = 0,00002$), эстриола – в 1,35 раза ($p_2 = 0,0037$) и ДЭАС-С – в 1,75 раза ($p_2 = 0,0022$).

Между содержанием IL-6 и ДЭАС-С обнаруживалась умеренная обратная корреляционная связь между IL-6 и ДЭАС-С ($r = -0,68$; $p < 0,001$), отражающая ингибирующее влияние провоспалительного цитокина на стероидогенез в клетках коры фетальных надпочечников. Острая фаза хронической ЦМВИ, инициирующая формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, характеризовалась усилением зависимости между IL-6 – маркером инфицирования провизорного органа [4] и концентрацией ДЭАС-С ($r = -0,82$; $p < 0,001$), указывающей на участие провоспалительного цитокина в угнетении функционального состояния адренокортикоцитов коры надпочечников внутриутробного пациента.

У пациенток с острой фазой ЦМВИ на 21-24 неделях гестации предикторным фактором ХКПН является зависимость IL-6, IL-4, эстриола и ДЭАС-С в виде кривой (рис. 1), отражающей более высокие показатели провоспалительного цитокина и снижение уровня эстриола, которые можно представить уравнением:

$$F = 8.699 * x^3 - 73.4775 * x^2 + 186.1265 * x - 115.915$$

При обострении во втором триместре беременности ЦМВИ, предрасполагающей к развитию ХСПН, рост содержания провоспалительного цитокина регистрировалось на фоне снижения противовоспалительного цитокина, женского полового гормона и предшественника его синтеза в коре фетальных надпочечников и обозначалось в виде кривой (рис. 2), а математически иллюстрировалось уравнением:

$$F = 3.319 * x^3 - 28.6575 * x^2 + 73.2765 * x - 40.395$$

Изменение вышеуказанных корреляционных связей, а также графических и математических параметров у пациенток с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, приводящим к развитию на 30-34 неделях гестации ХСПН, в сравнении с ХКПН, отражает существование более тесной взаимосвязи между активностью Th-1- клеточного звена иммунитета и синтезом ключевого предшественника половых гормонов (ДЭАС-С) в системе “мать-плацента-плод”.

Заключение

У женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности основными ключевыми факторами, предрасполагающими к развитию ХСПН, по сравнению с ХКПН являются: увеличение содержания IL-6, снижение IL-4 и уровня эстриола; сильная обратная зависимость между ростом концентрации IL-6 и падением уровня ДЭАС-С, указывающая на участие провоспалительного цитокина в ингибировании стероидогенеза в коре фетальных надпочечников.

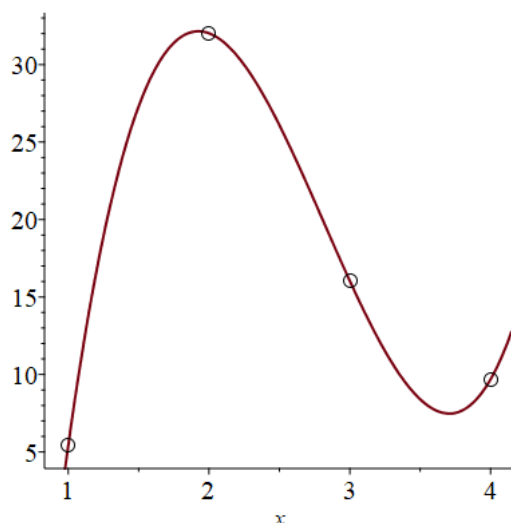


Рис. 1. Взаимосвязь IL-6, IL-4, эстриола и ДЭАС-С во втором триместре гестации у женщин с обострением ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН.

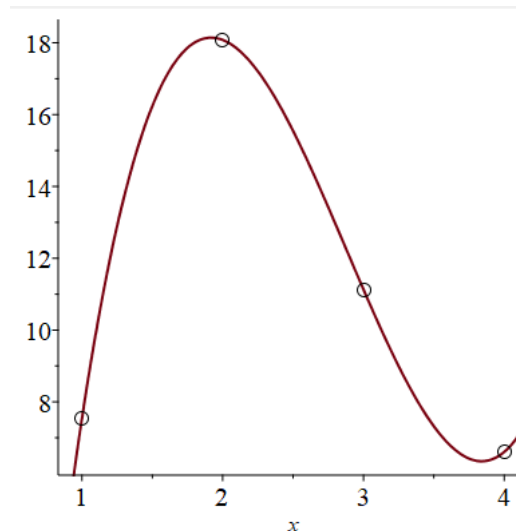


Рис. 2. Взаимосвязь IL-6, IL-4, эстриола и ДЭАС-С во втором триместре гестации у женщин с обострением ЦМВИ, приводящей к формированию ХСПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Состояние процессов стероидогенеза в системе мать-плацента-плод при обострении герпесной инфекции // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.65-68.
2. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин 4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2020. №2 (75). С.70-77.
3. Воеводин Д.А., Розонова Г.Н. Цитокингормональные взаимодействия: положение об иммуно-эндокринной регуляторной системе // Педиатрия. 2006. №1. С.95-102.
4. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Курносенко И.В., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции // Акуш. и гин. 2017. №1. С.40-45.
6. Маркина Н.В., Степанова О.А., Шамаева Т.Н. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных [Электронный ресурс]. Электрон. текстовые дан. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. Электронная коллекция полнотекстовых изданий ЮУГМУ http://www.lib-usmu.chelsma.ru:8087/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=114

©2021 г. **И.Н. Гориков**¹, канд. мед. наук, **А.В. Бушманов**², канд. тех. наук.

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

²Амурский государственный университет, Благовещенск

РОЛЬ АКТИВАЦИИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

У женщин с обострением во втором триместре беременности цитомегаловирусной инфекции, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности, отмечается повышение концентрации IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2, максимально выраженное содержание которых регистрируется при развитии субком-

пенсированной плацентарной недостаточности на фоне установления более сильной корреляции между IFN- γ и IL-2, а также между IL-1 β и TNF- α .

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, цитомегаловирусная инфекция, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

I.N. Gorikov, A.V. Bushmanov

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

**ROLE OF CELL IMMUNITY ACTIVATION IN PATHOGENESIS
CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY IN EXACERBATION
OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION**

In women with an exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy, which initiates the formation of chronic compensated placental insufficiency, there is an increase in the concentration of IFN- γ , IL-1 β , TNF- α and IL-2, the most pronounced content of which is recorded with the development of subcompensated placental insufficiency on the background of the establishment of a stronger correlation between IFN- γ and IL-2, as well as between IL-1 β and TNF- α .

Key words: pro-inflammatory cytokines, cytomegalovirus infection, pregnancy, chronic placental insufficiency.

Инфекционные заболевания характеризуются развитием системного воспалительного ответа (СВО) [3]. Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин во втором триместре беременности характеризуется гиперактивацией Th-1-клеточного звена иммунитета, приводящей к синтезу интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкина-1- бета (IL-1 β), фактора некроза опухолей – α (TNF- α), обладающих эндотелитропными свойствами [1]. В каскаде реакций СВО возрастает роль интерлейкина-2 (IL-2), усиливающего пролиферацию и активацию иммуноцитов (натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов), а также инициирующего пролиферацию В-лимфоцитов и синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов [4]. При этом отмечается стимуляция выработки клетками иммунной системы перфоринов и IFN- γ , а также повышение активности моноцитов и макрофагов, определяющих увеличение концентрации TNF- α и IL-1 β [2].

Несмотря на известную роль реактивации ЦМВИ в установлении интегративных взаимоотношений между активированными Т- В- лимфоцитами и макрофагами, до настоящего времени не раскрыта значимость дисбаланса провоспалительных цитокинов при формировании хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести.

Цель - оценить роль активации клеточного иммунитета в патогенезе хронической плацентарной недостаточности при обострении ЦМВИ.

В работе решались следующие задачи:

1. Определить концентрацию IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2, а также корреляционную зависимость между ними у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящим к формированию хронической компенсированной (ХКПН) и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН).
2. Дать визуальную и математическую оценку предикторной взаимосвязи эндотелитропных и иммунорегулирующих провоспалительных цитокинов в развитии ХКПН и ХСПН у женщин, перенесших острую фазу хронической ЦМВИ во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

У 90 женщин с беременностью, неосложненной и осложненной острой фазой хронической ЦМВИ во втором триместре гестации, в периферической крови определялась концентрация IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2. Первую группу составили 30 серонегативных по цитомегаловирусу (ЦМВ) женщин на 21-24 неделях беременности (контроль). Во вторую группу вошли 30 пациенток с

обострением цитомегаловирусной инфекции, ассоциированной с формированием ХКПН, а в третью - 30 пациенток с обострением ЦМВИ, инициирующей формирование ХСПН в третьем триместре гестации.

Диагностика обострения ЦМВИ осуществлялась с помощью молекулярно-генетического и иммуноферментного анализа. При определении в крови у беременных IFN- γ , IL-1 β , TNF- α использовались наборы: "гамма-Интерферон- ИФА-БЕСТ", "Интерлейкин 1- β ИФА-БЕСТ" и "альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ"(ЗАО "Вектор-Бест"), а при исследовании IL-2 – наборы фирмы "Цитокин" (Санкт-Петербург, Россия),

Настоящая работа проводилась с учетом кодекса этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. и правил клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

Для статистической обработки материала использовалась программа Statistica 10.0. Оценка значимости различий между группами осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Сила и направленность связей между показателями оценивались посредством корреляционного анализа (r). Различия были статистически значимыми при $p < 0,05$.

Взаимосвязь между провоспалительными цитокинами в исследуемых группах оценивалась с помощью метода аппроксимации кривой (программа CurveFitting (Maple)) [5].

Результаты и их обсуждение

У пациенток второй группы с острой фазой хронической цитомегаловирусной инфекции, ассоциированной с формированием ХКПН, содержание IFN- γ равнялось Ме 237,3 (191,4-318,6) пг/мл, IL-1 β – Ме 87,3 (55,6-98,2) пг/мл, TNF- α – Ме 85,1 (46,9-99,6) пг/мл и IL-2 - Ме 77,1 (58,6-92,3) пг/мл (в первой группе – 134,4 (114,2-151,3) пг/мл, $p_1=0,000001$; 18,0 (13,4-36,3) пг/мл, $p_1=0,000001$; 16,1 (13,2-30,3) пг/мл, $p_1=0,000001$ и 27,9 (18,2-38,0) пг/мл, $p_1=0,000001$, соответственно). В третьей группе в сопоставлении со второй отмечалось увеличение концентрации IFN- γ в 1,38 раза ($p_2=0,000015$), IL-1 β – в 1,67 раза ($p_2=0,000001$), TNF- α – в 1,11 раза ($p_2=0,0081$) и IL-2 – в 1,36 раза ($p_2=0,0080$).

Во второй группе установлена слабая прямая связь IFN- γ и IL-2 ($r = +0,42$; $p < 0,05$), IFN- γ и TNF- α ($r = +0,43$; $p < 0,05$) при отсутствии зависимости между содержанием TNF- α и уровнем IL-1 β . В третьей группе наблюдалось усиление корреляционной связи между IFN- γ и IL-2 ($r = +0,74$; $p < 0,001$), сохранение зависимости IFN- γ и TNF- α ($r = +0,42$; $p < 0,05$) и установление тесной сопряженности концентрации TNF- α и IL-1 β ($r = +0,51$; $p < 0,01$).

В случае предрасположенности к развитию ХКПН у больных с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности рост вышеуказанных провоспалительных цитокинов визуализируется в виде кривой (рис. 1). Математически взаимоотношение между IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2 у пациенток с острой фазой хронической ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, ассоциированного с ХКПН, выражается формулой:

$$F = -27.08 x^3 + 245.31 x^2 - 713.62 x + 740.79$$

Предикторная значимость взаимосвязи IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2 на 21-24 неделях гестации в формировании ХСПН у женщин с обострением ЦМВИ выражается в виде кривой (рис. 2). Математически она представляется формулой:

$$F = -11.68 x^3 + 133.14 x^2 - 498.36 x + 709.3.$$

Заключение

1. Ключевыми предикторами ХКПН, ассоциированной с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации, являются: увеличение концентрации IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2; установление прямой зависимости между IFN- γ и IL-2, отражающей их участие в реализации межсистемных отношений.

2. У женщин с острой фазой хронической ЦМВИ на 21-24 неделях беременности к факторам, предрасполагающим к развитию ХСПН в третьем триместре гестации, относятся: более высокое содержание IFN- γ , IL-1 β и TNF- α и IL-2; более тесная прямая корреляционная связь между IFN- γ и IL-2, а также между IL-1 β и TNF- α . Это указывает на нарушение регуляции клеточного звена иммунитета, приводящее к более выраженной иммуносупрессии, гемодинамическим расстройствам при плацентарной дисфункции.

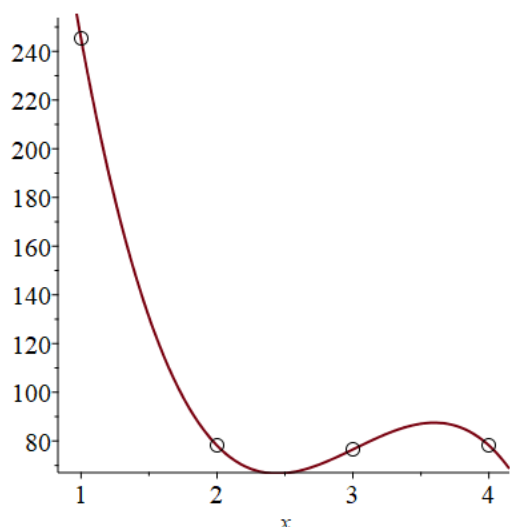


Рис. 1. Изменение взаимосвязи IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2 при формировании ХКПН у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

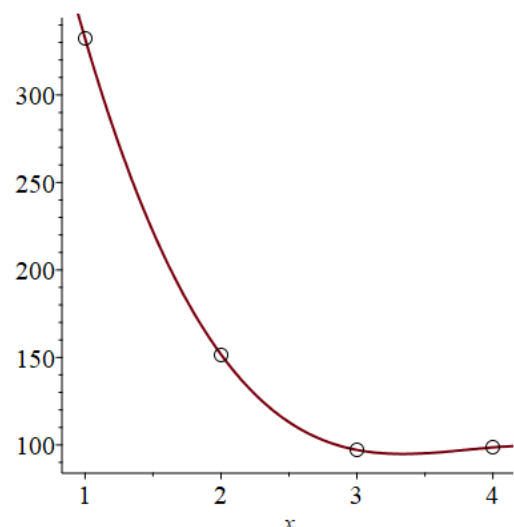


Рис. 2. Изменение взаимосвязи IFN- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-2 при формировании ХСПН у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н. Изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненном обострением цитомегаловирусной инфекции // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2020. Вып. 77. С.56-63.
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исходов // Иммунология. 2013. Т.34, №4. С.193-198.
3. Ешмоллов С.Н. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей // Детские инфекции. 2018. Т.17, №1. С.17-22.
4. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконь В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Наследникова И.О., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Часовских Н.Ю. Цитокины и противовирусный иммунитет// Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.33-44.
5. Маркина Н.В., Степанова О.А., Шамаева Т.Н. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных [Электронный ресурс]. Электрон. текстовые дан. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 107с. http://www.lib-usmu.chelsma.ru:8087/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=114

© 2021 г. **Н.А. Ишутина**, д-р биол. наук, **И.А. Андриевская**, д-р биол. наук,
К.К. Петрова, лаборант-исследователь, **Н.Г. Приходько**, аспирант
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Предложен способ прогнозирования угрозы прерывания беременности на ранних сроках при обострении цитомегаловирусной инфекции, основанный на определении в периферической крови плацентарного фактора роста и арахидоновой кислоты.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, цитомегаловирусная инфекция, плацентарный фактор роста, арахидоновая кислота.

N.A. Ishutina, I.A. Andrievskaya, K.K. Petrova, N.G. Prikhodko
*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
Blagoveshchensk*

METHOD FOR PREDICTING THE THREAT OF EARLY INTERRUPTION OF PREGNANCY IN EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION

A method is proposed for predicting the threat of early termination of pregnancy during exacerbation of cytomegalovirus infection, based on the determination of placental growth factor and arachidonic acid in the peripheral blood.

Key words: threat of termination of pregnancy, cytomegalovirus infection, placental growth factor, arachidonic acid.

В настоящее время установлено, что цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одной из наиболее частых причин возникновения акушерских осложнений. Под воздействием ЦМВ инфекции развиваются такие акушерские осложнения, как угроза прерывания, кровотечения во время беременности, токсикозы I и II половины, многоводие, неразвивающаяся беременность, недонашивание, аномалии развития плода, мертворождения [9]. При этом подчеркивается, что угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с обострением цитомегаловирусной инфекции [14].

Важно отметить, что ЦМВ обладает высокой тератогенностью, что способствует нарушению процессов морфогенеза плаценты и эмбриональных структур, прологнирующих прерывание и невынашивание беременности [7, 12].

В литературе последних лет большое значение отводится факторам, влияющим на морфофункциональные особенности ворсинчатого дерева. Развитие плаценты в ходе гестации характеризуется уникально быстрыми темпами роста, в регуляции которого принимают участие многочисленные факторы роста, их рецепторы, онкогены, цитокины и др. Все они являются важными звеньями многокомпонентной системы ангиогенеза фетальных сосудов [4, 11]. Ключевыми факторами, регулирующими ангиогенез гестационного периода, являются сосудистый эндотелиальный фактор роста и плацентарный фактор роста (PIGF) [1, 2, 19].

PIGF – один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов, который вырабатывается трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом. Данный фактор роста вовлечен в стимуляцию ангиогенеза при патологических состояниях посредством передачи сигналов рецептору-1 фактора роста эндотелия сосудов. Экспрессия PIGF индуцируется гипоксией и провоспалительными стимулами. Также показано, что экспрессия PIGF контролируется NF-κappa B [18].

Секреция PIGF гигантскими клетками трофобласта, как показывают исследования, является сигналом, инициирующим и координирующим васкуляризацию в децидуальной оболочке и пла-

центе во время раннего эмбриогенеза [16, 21]. Неадекватное формирование и дисфункция сосудов плаценты приводят к развитию недостаточности первой волны инвазии трофобласта и обусловленной этим редукции маточно-плацентарного кровообращения, гипоплазии плаценты и задержке внутриутробного развития эмбриона [8].

Следовательно, от адекватного функционирования системы сосудисто-эндотелиальных факторов в значительной степени зависит жизнеобеспечение маточно-плацентарно-плодового комплекса, в сосудистой системе которого, а именно в участке имплантации, запускается ангиогенез. Именно с ангиогенезом связаны нормальное развитие сосудистой системы и формирование плаценты [5, 6].

В последнее время усилился интерес исследователей к изучению роли факторов роста плаценты в регуляции гестационных процессов [15]. Учитывая, что для обеспечения оптимального течения беременности необходимо нормальное функционирование фетоплацентарной системы [13], роль плацентарных факторов роста становится очевидной. Участвуя в процессах регуляции ангиогенеза (на этапе формирования плаценты), они обеспечивают полноценное существование системы «мать-плацента-плод». Нарушение ангиогенеза сопровождается недостаточностью первой и второй волны инвазии цитотрофобласта и приводят к формированию различных осложнений [2, 6, 10].

Таким образом, недостаточная продукция PlGF может являться одной из причин самопроизвольного прерывания беременности, так как он является важным фактором плацентации и инвазии трофобласта.

В настоящее время появились литературные данные о вовлечении в процесс ангиогенеза ω -3 длинноцепочечных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой полиненасыщенных жирных кислот и их метаболитов [22]. Также доказана роль других жирных кислот, контролирующих ангиогенез, в том числе ω -6 семейства – арахидоновой кислоты (АК) [20, 24] и ее метаболитов-простагландинов [23, 25].

Зарубежные авторы показали, что липидные медиаторы – простагландины, полученные из АК (эпоксидэйкозатетраеновая, гидроксидэйкозатетраеновая кислоты), могут способствовать синтезу ангиогенных факторов и/или напрямую регулировать функции эндотелиальных клеток. Установлен также вклад ферментов, катализирующих каскад превращений АК (циклооксигеназа-2, липоксигеназа-5 и цитохром P-450-монооксидаза) в контроле функций эндотелиальных клеток, как при физиологическом, так и при патологическом ангиогенезе [23].

Липидные медиаторы могут способствовать ангиогенезу за счет активации сигнальных путей MAPK и PI3 киназы/Akt, и в некоторой степени путь eNOS [26].

Согласно современным исследованиям высокое содержание арахидоновой кислоты, обусловленное активацией фосфолипазы A2 в условиях вирусной интоксикации [3], связано с низким уровнем PlGF [17].

Вышеперечисленные факторы как изолировано, так и в сочетании друг с другом могут свидетельствовать о нарушении процессов формирования фетоплацентарного комплекса.

Новизна заявляемого способа заключается в определении с учетом значений арахидоновой кислоты и плацентарного фактора роста 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 ранних сроков при обострении ЦМВ инфекции.

Ранее совокупность указанных признаков в прогнозировании угрозы прерывания беременности ранних сроков при обострении ЦМВ инфекции не использовалась.

Задачей исследования явилась разработка способа прогнозирования угрозы прерывания беременности на ранних сроках при обострении ЦМВ инфекции, основанного на определении в периферической крови PlGF и АК.

Способ осуществляется следующим образом. Для получения диагностических критериев была исследована периферическая кровь 38 женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции и 34 ЦМВ-серонегативных женщин. У обследуемых женщин производили забор крови в стандартные пробирки. После отстаивания и центрифугирования крови, сыворотку использовали для выявления АК (%) методом газожидкостной хроматографии с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 (Россия) по времени удерживания с использованием стандартов жирных кислот фирмы «Supelco» (США). Концентрацию плацентарного фактора роста (пг/мл) исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Quankine PlGF Human (США). С помощью дискриминантного уравнения определяли прогностический индекс

$$ПИ = -39,656 - 39,934 \times АК + 2,698 \times PlGF,$$

где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (-36,026).

При ПИ равном или меньше граничного значения, прогнозируют угрозу прерывания беременности при обострении ЦМВ инфекции в ранние сроки. При ПИ больше граничного значения прогнозируют отсутствие угрозы прерывания беременности при обострении ЦМВ инфекции в ранние сроки. Вероятность правильного прогноза составляет 87%.

Правильность выводов была подтверждена следующими примерами

Пример 1. Беременная Д., 22 л., находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении Городской клинической больницы (г. Благовещенск). Поступила с болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей. Гинекологический анамнез осложнен: 1 медицинский аборт без осложнений. Проведен анализ крови на TORCH-инфекции, содержание АК, PlGF, УЗИ органов малого таза. По ИФА выявлены антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG составил 1600, индекс авидности – 92%.

По УЗИ: в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 6 недель 4 дня. 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. Хроническая ЦМВ инфекция, стадия обострения.

По заявленному способу при лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание АК – 3,64%. PlGF – 52,80 пг/мл, Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил (-42,566), что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания в ранние сроки.

На четвертый день стационарного лечения усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 7 недель беременности.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Пример 2. Беременная Л., 24 г., находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении Городской клинической больницы (г. Благовещенск). Гинекологический анамнез осложнен: 1 медицинский аборт без осложнений. Проведен анализ сыворотки крови на TORCH-инфекции, содержание PlGF, АК, УЗИ органов малого таза.

По ИФА титр антител IgG – 800, индекс авидности – 93%. Диагноз: Беременность 7 недель. Хроническая ЦМВ инфекция, латентная стадия.

По УЗИ: в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 7 недель 4 дня. Сердцебиение определяется. Внутренний зев сомкнут.

Диагноз: Беременность 7-8 недель. Хроническая ЦМВ инфекция, латентная стадия.

По заявленному способу при лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание АК – 2,94%, PlGF – 71,34 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил (-42,566), что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания в ранние сроки.

танный по формуле, составил – (35,42). Отсутствие угрозы прерывания беременности ранних сроков.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Таким образом, представленные результаты позволяют установить важную роль нарушений содержания АК, PlGF в прогнозировании угрозы прерывания беременности ранних сроков у беременных женщин с ЦМВ инфекцией, что может быть основой для расширения диагностической и лечебной базы при данной патологии беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А., Луценко М.Т., Петрова К.К., Кочегарова Е.Ю., Приходько Н.Г. Плацентарный фактор роста как маркер угрозы ранних самопроизвольных выкидышей при цитомегаловирусной инфекции // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2017. №64. С. 55-59.
2. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2013. Т. 7(2). С. 29-33.
3. Ишутина Н.А. Активность фосфолипазы A2 и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Успехи современного естествознания. 2013. №2. С. 12-14.
4. Ишутина Н.А., Дорофиев 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.
5. Климов В.А. Роль нарушения продукции факторов роста в патологии системы мать-плацента-плод // Сборник научных работ ассоциации акушеров-гинекологов Украины. 2017. Вып. 1/2(33/34). С162-165.
6. Кудинова Е.И., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Фролов А.А., Гимбут В.С. Особенности функционирования синцитиотрофобласта и системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста в задержке роста плода в первом и во втором триместрах беременности // Совр. проблемы науки и образования. 2015. №4. URL: [//www.scienci-education.ru/ru/article/view?id=21108](http://www.scienci-education.ru/ru/article/view?id=21108) (дата обращения 20.09.2021).
7. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М: ГЭОЭТАР-Мед, 2001. 32 с.
8. Милованов А.П., Фокин Е.И., Рогова Е.В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности // Архив патол. 1995. Т. 57, №4. С.11-16.
9. Парпиева Д.А. Особенности клинического течения беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией // Новый день в медицине. 2020. №2(30). С. 492-494.
10. Рогова Е.В., Баринов С.В., Долгих Т.И., Савельева И.В. Значение фактора роста плаценты в генезе осложнений при многоплодной беременности // Здоровье женщины. 2013. №9(85). С.84-86.
11. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками развития // Архив патол. 2019. Т. 81(4). С.33-38.
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.
13. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М.: Значение, 2000. 126 с.
14. Телеуова Ж.К. Невынашивание беременности и инфекция // Мед. журнал Западного Казахстана. 2001. №1(29). С. 72-73.
15. Albonici L., Benvenuto M., Focaccetti C., Cifaldi L., Miele M.T., Limana F., Manzari V., Bei R. PlGF Immunological Impact during Pregnancy // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21(22). P. 8714.
16. Andrievskaya I.A., Lucenko M.T., Babenko O.P. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection // International Journal of Biomedicine. 2015. Vol. 5(4). P. 184-187.

17. Bautista Niño P.K., Tieleman M.J., Schalekamp-Timmermans S., Steenweg-de Graaff J., Hofman A., Tiemeier H., Jaddoe V.W., Steegers E.A., Felix J.F., Franco O.H. Maternal fish consumption, fatty acid levels and angiogenic factors: The Generation R Study // *Placenta*. 2015. Vol. 36(10). P. 1178-1184.
18. Cramer M., Nagy I., Murphy B.J., Gassmann M., Hottiger M.O., Georgiev O., Schaffner W. NF-kappa B contributes to transcription of placenta growth factor and interacts with metal responsive transcription factor-1 in hypoxic human cells // *Biol. Chem.* 2005. Vol. 386(9). P. 865-872.
19. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placenta development and fetal growth // *Journal of Endocrinology*. 2010. Vol. 207. P. 1-16.
20. Yang S., Wei S., Pozzi A., Capdevila J.H. The arachidonic acid epoxygenase is a component of the signaling mechanisms responsible for VEGF-stimulated angiogenesis // *Arch Biochem Biophys*. 2009. Vol. 489(1-2). P. 82-91.
21. Kurz H., Wilting J., Sandau K., Christ B. Automated evaluation of angiogenic effects mediated by VEGF and PLGF homo- and heterodimers // *Microvasc. Res.* 1998. Vol. 55(1). P. 92-102.
22. Pandya A.D., Das M.K., Sarkar A., Vilasagaram S., Basak S., Duttaroy A.K. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid // *Cell. Biol. Int.* 2016. Vol. 40(6). P. 652-661.
23. Pozzi A., Zent R. Regulation of endothelial cell functions by basement membrane- and arachidonic acid-derived products // *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2009. Vol. 1(2). P. 254-272.
24. Rossen N.S., Hansen A.J., Selhuber-Unkel C., Oddershede L.B. Arachidonic acid randomizes endothelial cell motion and regulates adhesion and migration // *PLoS One*. 2011. Vol. 6(9). e25196.
25. Wang H., Dey S.K. Lipid signaling in embryo implantation // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005. Vol. 77(1-4). P. 84-102.
26. Wang Y., Wang J.N., Liu Z.J., Wei X., Xiao X., Wang D.W. Arachidonic acid epoxygenases and their metabolites promote angiogenesis // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005. Vol. 33(12). P. 1122-1131.

© 2021 г. **Н.А. Ишутина**¹, д-р биол. наук, **И.Н. Гориков**¹, канд. мед. наук,
Л.Г. Нахамчен¹, канд. мед. наук, **А.Н. Оди́реев**¹, д-р мед. наук, **Е.В. Егоршина**², канд. мед. наук.

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

²Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛОКСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ И ЛИПИДСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА И ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита во втором триместре беременности и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью в сыворотке пуповинной крови регистрируется снижение содержания общего белка, альбуминов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и рост концентрации триглицеридов по сравнению с детьми с отягощенным антенатальным анамнезом, развивающихся на фоне компенсированной плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: белоксинтезирующая и липидсинтезирующая функции печени, обострение хронического простого бронхита, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

N.A. Ishutina, I.N. Gorikov, L.G. Nakhamchen, A.N. Odireev, E.V. Egorshina

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

**CHANGE OF THE PROTEIN-SYNTHESIZING AND LIPID-SYNTHESIZING
FUNCTIONS OF THE LIVER IN NEWBORNS FROM MOTHER WITH
EXACERBATION OF CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS AND CHRONIC
PLACENTAL INSUFFICIENCY**

In newborns from mothers with exacerbation of chronic simple bronchitis in the second trimester of pregnancy and subcompensated placental insufficiency, a decrease in the content of total protein, albumin, total cholesterol, high-density lipoproteins and an increase in the concentration of triglycerides in umbilical cord blood serum is recorded as compared with children with a burdened antenatal history, developing against the background of compensated placental insufficiency.

Key words: protein-synthesizing and lipid-synthesizing functions of the liver, exacerbation of chronic simple bronchitis, pregnancy, chronic placental insufficiency.

Обострение хронического простого бронхита у женщин в период беременности сопровождается изменением функции органов и систем их потомства [3]. У новорожденных с отягощенным антенатальным анамнезом важная роль отводится изменению структурно-функционального состояния их гепатобилиарной системы [4]. При развитии инфекционно-воспалительного процесса у матерей в период гестации вирусы, гипоксический и токсический факторы нарушают не только активность её ферментных систем, участвующих в синтезе белка и липидов [1, 2], но и морфологическое строение гепатоцитов [3]. Несмотря на известную роль осложненного течения беременности на формирование неонатальной гепатобилиарной системы до настоящего времени не исследовалась функция печени у детей при рождении от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, инициированном гриппом А(Н3N2) во втором триместре гестации.

Цель работы – изучить изменение белоксинтезирующей и липидсинтезирующей функций печени у новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита и хронической плацентарной недостаточностью.

Материал и методы исследования. Изучалось функциональное состояние гепатобилиарной системы у 80 доношенных новорожденных от матерей с неосложненной беременностью и беременностью, осложненной обострением хронического простого бронхита гриппозной этиологии во втором триместре гестации. Первую группу составляли 28 здоровых доношенных новорожденных от матерей с физиологической беременностью, вторую – 27 детей, матери которых перенесли обострение хронического простого бронхита при гриппе А(Н3N2) и хроническую компенсированную плацентарную недостаточность, а третью – 25 новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, инициированного гриппом А(Н3N2), и с развитием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Критерии включения:

1. Новорожденные от матерей с обострением во втором триместре гестации хронического простого бронхита, ассоциированного с гриппом А(Н3N2), приводящего к хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности.
2. Новорожденные, которые не имеют в антенатальном анамнезе среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии, ожирения и дислипидемии у их матерей в период беременности.
3. Отсутствие у новорожденных врожденной патологии.

Критерии исключения:

1. Новорожденные от матерей с клиническими симптомами герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций, с заболеваниями, передающимися половым путем (хламидиоз, микоплазмоз,

кандидоз), с истмико-цервикальной недостаточностью, а также с генетически- и гормональнообусловленной угрозой невынашивания.

2. Новорожденные с массой тела более 4500 граммов.

3. Дети раннего неонатального возраста с аномалиями развития.

При исследовании функционального состояния печени в сыворотке пуповинной крови определялись: содержание общего белка (г/л), альбуминов (г/л), общего холестерина (ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л) и триглицеридов (ммоль/л) на биохимическом анализаторе фирмы «Beckman Coulter, Inc» (США).

Достоверность различий значений сравниваемых параметров между разными выборками оценивалась с помощью непарного *t* критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У доношенных новорожденных второй группы в сыворотке пуповинной крови отмечалось падение содержания общего белка до $57,8 \pm 1,69$ г/л (в первой – $63,2 \pm 1,44$ г/л, $p_1 < 0,05$). Альбумины составляли $35,0 \pm 1,19$ г/л (в первой – $37,1 \pm 1,13$ г/л, $p > 0,05$). Это указывает на угнетение выработки белка в условиях антенатальной гипоксии и токсемии [2, 4]. В третьей группе у детей в сопоставлении с новорожденными первой и второй групп обнаруживалось снижение концентрации общего белка до $53,1 \pm 0,88$ г/л ($p_1 < 0,05$ и $p_2 < 0,001$) и альбуминов до $31,8 \pm 0,54$ г/л ($p_1 < 0,05$ и $p_2 < 0,001$, соответственно). Вышеуказанные биохимические изменения отражали более выраженное подавление белоксинтезирующей функции печени.

Во второй группе в сопоставлении с первой не выявлялись достоверные различия концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов в сыворотке пуповинной крови (табл. 1). Однако диагностировалось повышение содержания ЛПВП в 1,14 раза ($p_1 < 0,05$), что документировало изменение липидтранспортной функции крови и было направлено на адаптацию к неблагоприятным условиям внутриутробного развития [2, 5].

У новорожденных третьей группы по сравнению со второй наблюдалось падение содержания в сыворотке крови общего холестерина в 1,16 раза ($p_2 < 0,001$) и ЛПВП – в 1,30 раза ($p_2 < 0,001$). Регистрировалось увеличение концентрации триглицеридов в 1,17 раза ($p_2 < 0,001$). Перестройка липидного спектра пуповинной крови была обусловлена негативным воздействием гипоксического и токсического факторов, а также возбудителей инфекции на гепатоциты внутриутробного плода при обострении бронхолегочной патологии вирусного генеза у их матерей во втором триместре гестации.

Таблица 1

Состояние липидсинтезирующей функции печени у новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Общий холестерин, ммоль/л	$1,99 \pm 0,07$	$2,09 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$	$1,80 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	$1,28 \pm 0,05$	$1,47 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$	$1,13 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	$0,50 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$	$0,61 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$0,42 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,02$ $p_1 > 0,05$	$0,54 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_2 – то же с показателями второй группы.

Заключение

1. У доношенных новорожденных от матерей с обострением хронического простого бронхита, обусловленного гриппом А(Н3N2), при развитии хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в сыворотке пуповинной крови регистрируются более низкие значения общего белка и более высокие показатели липопротеидов высокой плотности в сопоставлении с детьми от женщин с физиологическим течением беременности.
2. Изменения белоксинтезирующей и липидсинтезирующей функций печени у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, ассоциированного с гриппом А(Н3N2) и развитием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, характеризуются более низкой концентрацией общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, а также более высокими значениями липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Это отражает ингибирующее влияние хронической антенатальной гипоксии эндотоксемии и вируса на ферментные системы, участвующие в синтезе белков и липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Луценко М.Т., Ишутина Н.А. Состояние липидсинтезирующей функции печени при церебральной ишемии средней степени тяжести у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2017. Вып.65. С. 65-70.
2. Гориков И.Н., Ишутина Н.А. Состояние белоксинтезирующей и пигментной функций печени у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Сибирский мед. журнал. 2017. №2. С. 15-16.
3. Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Сомова Л.М., Андриевская И.А. Морфологическое состояние печени у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2018. Вып.67. С. 60-63.
4. Пальчик Е.А., Бородин Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности и родов у беременных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Вопросы охраны мат. и дет. 1991. Т.36, №3. С. 48-51.
5. Попова А.С., Крупицкая Л.И., Дубровская В.П., Горностаева А.Б. Состояние функции печени у новорожденных с различными синдромами, развивающимися в раннем постнатальном периоде // Вопросы гинекол., акуш. и перинатологии. 2009. Т.8, №4. С.28-30.

©2021 г. **И.Н. Гориков**, канд. мед. наук

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ИЗМЕНЕНИИ КРОВОТОКА В МАТОЧНЫХ АРТЕРИЯХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Острая фаза хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации, приводящая к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с контролем и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, характеризуется значимым увеличением циркулирующих иммунных комплексов и систолодиастолическое отношение в правой и левой маточных артериях, а также установлением умеренной прямой корреляции между циркулирующими иммунными комплексами и систолодиастолическим отношением в правой маточной артерии и слабой положительной зависимости между циркулирующими иммунными комплексами и систолодиастолическим отношением в левой маточной артерии.

Ключевые слова: циркулирующие иммунные комплексы, систолидиастолическое отношение в маточных артериях, цитомегаловирусная инфекция, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

I.N. Gorikov

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

**ROLE OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN CHANGE
BLOOD FLOW IN THE UTERINE ARTERIES IN EXCERNATION
CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN**

The acute phase of chronic cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation, leading to the formation of chronic subcompensated placental insufficiency, compared with control and chronic compensated placental insufficiency, is characterized by a significant increase in the circulating immune complexes and systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries, as well as by moderate straight correlation between the circulating immune complexes and the systolic-diastolic ratio in the right uterine artery and a weak positive correlation between the circulating immune complexes and the systolic-diastolic ratio in the left uterine artery.

Key words: circulating immune complexes, systolic-diastolic ratio in the uterine arteries, cytomegalovirus infection, pregnancy, chronic placental insufficiency.

Формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) является одной из защитных реакций женского организма, обеспечивающих элиминацию антигенов и вирусов, активацию комплемента, агглютинацию, а также повышение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов. Одновременно ЦИК стимулируют реакцию цитолиза, индуцированную Т-лимфоцитами, НК-клетками и макрофагами [2].

При инфекционных заболеваниях у беременных возбудитель является триггером развития аутоиммунных процессов [1], при которых рост концентрации ЦИК происходит в результате стимуляции механизмов их образования над скоростью элиминации из организма, снижения содержания комплемента, а также дефектов фагоцитоза. Несмотря на участие ЦИК во взаимодействии с Fc-рецепторами клеток эндотелия кровеносных сосудов [4], до настоящего времени не показано их значение в изменении сосудистого сопротивления в бассейне маточных артерий при острой фазе хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инициирующей развитие хронической плацентарной недостаточности.

Цель - оценить роль циркулирующих иммунных комплексов в изменении кровотока в маточных артериях при обострении цитомегаловирусной инфекции у беременных.

Материалы и методы исследования

У 93 женщин с беременностью, неосложненной и осложненной острой фазой хронической ЦМВИ во втором триместре гестации, в периферической крови определялось содержание ЦИК и кровотоков в правой и левой маточных артериях. Первую группу составили 30 серонегативных по цитомегаловирусу женщин на 21-24 неделях беременности (контроль). Во вторую группу вошли 32 пациентки с обострением ЦМВИ, ассоциированной с формированием хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН), а в третью – 31 пациентка с обострением ЦМВИ, инициирующей развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в третьем триместре гестации.

Диагностика обострения ЦМВИ осуществлялась с помощью молекулярно-генетического и иммуноферментного анализа. Определение уровня ЦИК (ед. оп.пл.) осуществлялось по M. Digeon et. al. (1977). Исследование кровотока в правой и левой маточных артериях проводилось с помощью датчика 5 МГц на аппарате "ALOKA SSD -1700" (Япония). Для расчета систоло-

диастолического отношения (СДО) устанавливалось отношение между максимальной систолической (А) и максимальной диастолической (В) скоростью кровотока ($СДО = A/B$).

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0. При оценке значимости различий между группами использовали t- критерий Стьюдента. Сила и направленность связей между параметрами оценивались посредством корреляционного анализа (r). Различия были статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Во втором триместре гестации у женщин второй группы с обострением ЦМВИ, предрасполагающей к развитию ХКПН, в сыворотке крови содержание ЦИК составляло $0,161 \pm 0,003$ ед. оп. пл., систолодиастолическое отношение в правой маточной артерии – $2,81 \pm 0,11$ отн. ед., и в левой маточной артерии – $2,74 \pm 0,10$ отн. ед. (табл. 1). В третьей группе в сопоставлении с первой в сыворотке крови диагностировалось повышение уровня ЦИК в 2,07 раза ($p_1 < 0,001$), систолодиастолического отношения в правой маточной артерии в 1,61 раза ($p_1 < 0,001$) и в левой маточной артерии – в 1,58 раза ($p_1 < 0,001$).

Таблица 1

Содержание ЦИК и СДО в правой (ПМА) и левой маточных артериях (ЛМА) у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
ЦИК, ед. оп. пл.	$0,091 \pm 0,005$	$0,161 \pm 0,003$ $p_1 < 0,001$	$0,189 \pm 0,007$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
СДО в ПМА, отн. ед.	$2,04 \pm 0,05$	$2,81 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$	$3,29 \pm 0,15$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
СДО в ЛМА, отн. ед.	$1,97 \pm 0,06$	$2,74 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$3,13 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_2 – то же с показателями второй группы.

Проведение корреляционного анализа показало, что между ЦИК и сопротивлением току крови в правой маточной артерии обнаруживалась слабая прямая зависимость ($r = +0,49$; $p < 0,05$), а между ЦИК и сосудистым сопротивлением в левой маточной артерии – слабая положительная связь ($r = +0,39$; $p < 0,05$). При сопоставлении показателей третьей и второй групп отмечалось увеличение ЦИК в 1,17 раза ($p_2 < 0,01$), величины систолодиастолического отношения в правой маточной артерии – в 1,17 раза ($p_2 < 0,05$) и в левой маточной артерии – в 1,14 раза ($p_2 < 0,05$). При этом концентрация ЦИК в сыворотке периферической крови коррелировала с величиной систолодиастолического отношения в правой маточной артерии ($r = +0,53$; $p < 0,01$) и с резистентностью левой маточной артерии ($r = +0,37$; $p < 0,05$). Это указывало на больший ангиотропизм ЦИК в отношении эндотелиальной выстилки правой маточной артерии, учитывая её доминирование в поддержании кровотока в бассейне маточных артерий.

Показано, что ЦИК при вирусных инфекциях обладают способностью воздействовать не только на эндотелиоциты [4], но и инициировать синтез интерлейкина-6 (IL-6). Это связано со способностью ЦИК, в составе которых выявлялись иммуноглобулины G, лигировать Fc - рецепторы на цитолемме и активировать макрофаги [3]. Повышение концентрации ЦИК в периферической крови у беременных сопровождается структурными изменениями эндотелиальной выстилки и миоцитов стенки пуповинных кровеносных сосудов [5], а также иммунодеструктивными процессами на уровне гематоплацентарного барьера [4].

Заключение

1. У пациенток с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации в сравнении с женщинами с физиологическим течением беременности, при увеличении в сыворотке крови ЦИК в 1,76 раза, отмечается рост сосудистого сопротивления в правой маточной артерии в 1,37 раза и в левой – в 1,39 раза, что инициирует развитие ХКПН в третьем триместре беременности.

2. Острая фаза хронической ЦМВИ на 21-24 неделях беременности, приводящая к формированию ХСПН в отличие от ХКПН, проявляется повышением содержания ЦИК в 1,17 раза, систолодиастолического отношения в правой маточной артерии - в 1,17 раза, а в левой маточной артерии - в 1,14 раза, а также установлением тесных корреляционных связей между ЦИК и сосудистым сопротивлением в правой маточной артерии. Изменение вышеуказанных показателей и усиление корреляционной связи рассматривается как усиление роли аутоиммунных реакций в регуляции гемодинамических реакций маточных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н. Состояние иммунной системы у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2020. Вып. 78. С. 110-115.
2. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А.Козлов, А.Г. Борисов, С.В. Смирнова, А.А.Савченко. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с.
3. Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель К.В., Шмагель Н.Г. Иммунные комплексы и их роль в активации иммунитета при ВИЧ-инфекции // Тихоокеанский мед. журнал. 2018. №4. С. 41-45.
4. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.5, №1. С. 75-81.
5. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный мед. журнал. 2008. №1. С. 54-56.
6. Digeon M., Laver M., Bach J.F. Detection of circulation immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylenglycol // J.Immunol.Methods. 1977. V.16. P. 165-183.

© 2021 г. Т.М. Смирнова¹, В.Н. Крутько^{1,2}, д-р техн. наук

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва;

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ДЕТЕРМИНАНТ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО COVID-19 В СТРАНАХ МИРА⁷

Представлены результаты расчетов, показывающие связи заболеваемости и смертности от COVID-19 в странах мира с потенциальными социально-экономическими детерминантами. Показано, что вакцинация статистически значительно снижает смертность, но не заболеваемость, а связи показателей эпидемиологического процесса с уровнем жизни неоднозначны.

Ключевые слова: COVID-19, страны мира, заболеваемость, смертность, вакцинация, качество жизни, продолжительность жизни, внутренний валовый продукт.

T.M. Smirnova¹, V.N. Krut'ko^{1,2}, Doctor of Technical Sciences

¹ Department of Medical Informatics, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

SYSTEM ANALYSIS OF DETERMINANTS OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF COVID-19 IN THE COUNTRIES OF THE WORLD

The results of calculations showing the links between morbidity and mortality from COVID-19 in countries of the world with potential socio-economic determinants are presented. It is shown that vaccination statistically significantly reduces mortality, but not morbidity, and the relationship of indicators of the epidemiological process with the standard of living is ambiguous.

Key words: COVID-19, countries of the world, morbidity, mortality, vaccination, quality of life, life expectancy, Gross domestic product.

Введение

Динамика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в странах мира крайне неоднородна. В связи с этим актуально исследование показателей, которые могли бы объяснить эти различия.

Важной детерминантой инфекционного процесса является плотность населения, поскольку пропорционально этому показателю растет вероятность заражения вследствие контакта с инфицированным человеком. В то же время, низкая плотность населения затрудняет и удорожает медицинское обеспечение. В частности, увеличению расходов на диагностику и лечение способствует недостаточная транспортная доступность лечебных учреждений [1]. Поэтому влияние данного фактора на эпидемиологическую ситуацию может быть неоднозначным.

Не является однозначно положительной детерминантой популяционного здоровья и уровень жизни. В странах с высоким уровнем дохода и «западным стилем жизни» растет доля населения, ведущего нездоровый образ жизни, вследствие чего растет и заболеваемость. Некоторые авторы предлагают рассматривать рост некоторых видов онкологической заболеваемости как маркер экономического перехода [2] (при этом в странах с высоким уровнем дохода среди лиц, ведущих здоровый образ жизни, заболеваемость ниже, чем в среднем в популяции для менее развитых стран). Кроме того, в странах с высоким уровнем жизни высока доля пожилого населения, для которого характерна повышенная чувствительность к любым неблагоприятным внешним факторам.

⁷ Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ, грант № 19-29-01046. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Постановка задачи исследования

Цель настоящей работы – оценить связи между показателями эпидемиологической ситуации по COVID-19 в странах мира и показателями, которые характеризуют качество жизни и особенности структуры населения и потому являются потенциальными детерминантами эпидемиологического процесса.

Материал и методы

Ежедневные с начала пандемии данные по заболеваемости и смертности от COVID-19 (в расчете на 1 млн. населения) и доле вакцинированных в странах мира были получены из открытого онлайн-источника [3], показатели качества жизни в странах мира: индекс человеческого развития (ИЧР), ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ), валовый внутренний продукт (ВВП) на душу населения, – из доклада ООН по развитию человеческого потенциала 2020 г. [4]. Поскольку для суточного числа новых случаев инфицирования и смерти характерна очень высокая вариабельность, для этих показателей были использованы их сглаженные значения, приведенные в [3] наряду с исходными значениями. Для анализа были использованы 2 среза данных по 193 странам – членам ООН: за 18.06.21 и 18.08.21, - а также сдвиги эпидемиологических показателей за соответствующие 2 месяца. Обе эти даты находятся вне диапазонов сезонного подъема респираторных заболеваний. Можно предположить, что у всех, получивших хотя бы 1 дозу вакцины к 18.06, спустя 2 месяца имеется иммунитет к COVID-19.

Для анализа данных были использованы методы корреляционного и факторного анализа. Вычисления выполнены с помощью пакета STATISTICA 12.

Результаты

Поскольку показатели качества жизни тесно связаны между собой, равно как и показатели вакцинированности, в целях сокращения размерности и обеспечения взаимной независимости набора показателей – потенциальных детерминант эпидпроцесса был выполнен факторный анализ (метод вращения факторов – варимакс). В результате выделено 5 факторов, на которые приходится 97% суммарной вариации данных. Факторные нагрузки представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Период	Показатель	Факторы				
		1	2	3	4	5
18.06.21	% вакцинированных хотя бы 1 раз	0,890	0,040	0,188	0,326	0,202
18.06.21	% вакцинированных полностью	0,921	0,073	0,175	0,176	0,158
18.08.21	% вакцинированных хотя бы 1 раз	0,765	0,068	0,213	0,486	0,219
18.08.21	% вакцинированных полностью	0,858	0,100	0,201	0,359	0,232
2019 г.	Плотность населения	0,071	0,989	0,066	0,068	0,089
2019 г.	ВВП на душу населения	0,415	0,175	0,287	0,341	0,772
2019 г.	ОПЖ	0,380	0,102	0,237	0,853	0,175
2019 г.	ИЧР	0,433	0,052	0,329	0,752	0,295
2019 г.	% городского населения	0,261	0,086	0,894	0,293	0,195
% объясняемой вариации:		39,4	11,7	13,4	22,3	10,3
Всего:		97,0				

В табл. 2 представлены ранговые коэффициенты корреляции Спирмена между выделенными факторами и показателями эпидпроцесса.

Фактор 1, на который приходится максимальная доля суммарной вариации, наиболее тесно связан со всеми 4 характеристики вакцинированности населения. Положительная корреляция меж-

ду этим фактором и показателями заболеваемости и накопленной смертности объясняется более высокой мотивацией к вакцинированию в наиболее пострадавших странах. Коэффициент корреляции этого фактора и прироста смертности за 2 месяца статистически значим и отрицателен, что подтверждает эффективность вакцинации для снижения смертности (но не заболеваемости).

Таблица 2.

Период	Показатель	Факторы				
		1	2	3	4	5
18.06.21	Новых случаев на млн., всего	0,478***	-0,462***	0,329***	0,398***	-0,063
	Новых случаев на млн. за сутки (сгл.)	0,223**	-0,348***	0,220**	0,241**	-0,143
	Смертей на млн., всего	0,359***	-0,459***	0,297***	0,453***	-0,135
	Смертей на млн. за сутки (сгл.)	0,097	-0,306***	0,181*	0,213**	-0,229**
18.08.21	Новых случаев на млн., всего	0,489***	-0,471***	0,315***	0,407***	-0,078
	Новых случаев на млн. за сутки (сгл.)	0,297***	-0,325***	0,146	0,422***	-0,041
	Смертей на млн., всего	0,341***	-0,461***	0,260***	0,451***	-0,164*
	Смертей на млн. за сутки (сгл.)	-0,040	-0,187*	0,136	0,196*	-0,276***
Сдвиги за 2 месяца	Новых случаев на млн., всего	0,293***	-0,343***	0,222**	0,314***	-0,125
	Новых случаев на млн. за сутки (сгл.)	0,081	-0,140	0,030	0,373***	0,163*
	Смертей на млн., всего	0,030	-0,195*	0,088	0,181*	-0,305***
	Смертей на млн. за сутки (сгл.)	-0,184*	0,145	-0,061	0,035	0,003

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Противоположная направленность связей характеристик эпидпроцесса с факторами 2 и 3, наиболее тесно связанными, соответственно, с плотностью населения и долей городского населения, подтверждает неоднозначное влияние размещения населения. С одной стороны, рост доли населения, проживающего в условиях городской скученности, повышает риск заражения, с другой стороны, высокая плотность населения облегчает профилактику, диагностику и лечение.

Парадоксальная, на первый взгляд, прямая связь заболеваемости и смертности с фактором 4, связанным с ИЧР и ОПЖ, объясняется, скорее всего, тем, что в странах с высоким качеством жизни высока доля пожилых, для которых повышены риски заражения, тяжелого течения заболевания и смерти.

Фактор 5, наиболее тесно связанный с душевым ВВП, имеет статистически значимые отрицательные коэффициенты корреляции с показателями смертности, что подтверждает важность уровня развития стран для повышения выживаемости населения в условиях пандемии (в том числе за счет возможностей разработки и производства вакцин, разработки и внедрения эффективных

методов лечения). Однако коэффициенты корреляции этого фактора с большинством показателей заболеваемости статистически незначимы, а прирост заболеваемости за 2 месяца, начиная с 18.06.21, имеет положительную корреляцию с этим фактором. Такой результат подтверждает неоднозначный характер влияния уровня жизни на популяционное здоровье.

Заключение

Результаты анализа позволили выявить ряд закономерных связей заболеваемости и смертности от COVID-19 в странах мира с потенциальными социально-экономическими детерминантами инфекционной заболеваемости. Показано, что вакцинация статистически значимо снижает смертность, но не предотвращает роста заболеваемости, а связи показателей эпидемиологического процесса с уровнем жизни неоднозначны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stracker N., Hanrahan C., Mmolawa L. [et al]. Risk Factors for Catastrophic Costs Associated With Tuberculosis in Rural South Africa // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019. Vol. 23, N 6. P. 756-763.
2. Favoriti P, Carbone G, Greco M [et al]. Worldwide burden of colorectal cancer: a review // *Updates Surg*. 2016. Vol. 68, N 1.- P. 7-11.
3. <https://covid.ourworldindata.org/data/owid-covid-data.xlsx> Retrieved from: <https://ourworldindata.org/coronavirus> [Online Resource].
4. Human Development Report 2020. <http://hdr.undp.org/sites/default/files/hdr2020.pdf>.

© 2021 г. **Е.В. Полянская**, канд. экон. наук, **Н.С. Безруков**, канд. техн. наук
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕГИОНОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА ПО БАЗОВЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ РАЗВИТИЯ ОТРАСЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Рассматривается задача построения модели классификации регионов ДФО с помощью алгоритмов машинного обучения – метод стохастических вложений соседей с t-распределением (tSNE) и самоорганизующиеся сети (SOM). Для классификации используются показатели ресурсного обеспечения отрасли здравоохранения с 2000 по 2020 гг.

Ключевые слова: здравоохранение, дифференциация, метод стохастических вложений соседей с t-распределением, самоорганизующиеся сети.

E.V. Polyanskaya, N.S. Bezrukov

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

CLASSIFICATION OF REGIONS OF THE FAR EAST ACCORDING TO THE BASIC INDICATORS OF THE DEVELOPMENT OF THE HEALTHCARE INDUSTRY USING MACHINE LEARNING METHODS

The problem of constructing a model for classifying the regions of the Far Eastern Federal District using machine learning algorithms is considered - the method of stochastic investments of neighbors with t-distribution (tSNE) and self-organizing networks (SOM). For classification, indicators of the resource provision of the healthcare industry from 2000 to 2020 are used.

Key words: healthcare, differentiation, method of stochastic investments of neighbors with t-distribution, self-organizing networks.

Введение

Вопросы неравенства обеспеченности системы здравоохранения ресурсами в разных субъектах Российской Федерации находит свое отражение в работах ведущих отечественных исследователей. При этом, причина значительной дифференциации в обеспеченности систем здравоохранения объясняется не различиями в уровне показателей общественного здравоохранения, а неравенством в экономическом развитии территорий [3].

По данным Г.Э. Улумбековой «фактические расходы на здравоохранение существенно разнятся по субъектам РФ в расчете на душу населения. Разница в государственном финансировании здравоохранения между 10 самыми обеспеченными и 10 самыми малообеспеченными регионами составляет почти 2 раза» [1, стр. 89].

В Дальневосточном федеральном округе (далее ДФО) фактические расходы на медицинскую помощь на душу населения разнятся в 3 раза. При этом более чем в половине регионов (6 из 11) эти расходы меньше средней величины. Такое положение обуславливает значительную дифференциацию в уровне доступности медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи [2].

Помимо диспропорций в финансировании здравоохранения весьма острой проблемой является территориальная дифференциация в уровне обеспечения медицинскими кадрами в различных субъектах РФ.

Так, региональные различия между федеральными округами в обеспеченности врачами составляет 20,4 %, а между субъектами РФ этот показатель может отличаться в 2,7 раза [4].

В этой связи весьма актуальной становится анализ ресурсных возможностей региональных систем здравоохранения в контексте ранжирования регионов по сравнительной характеристике финансовых, трудовых, материальных ресурсов.

Целью исследования является разработка теоретического подхода к ранжированию субъектов Дальневосточного федерального округа в зависимости от ресурсной обеспеченности системы здравоохранения.

Основная часть

В качестве материала исследования выступают региональные статистические данные субъектов ДФО за период с 2000 по 2020 гг.

Основные статистические показатели, на базе которых проводилось исследование представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Перечень показателей ресурсного обеспечения отрасли здравоохранения

№ п/п	Группы показателей обеспеченности системы здравоохранения
1	Обеспеченность населения врачами всех специальностей по субъектам ДФО
2	Нагрузка в сфере здравоохранения (число населения на одного врача) ДФО
3	Обеспеченность средними медицинскими работниками по субъектам ДФО
4	Численность населения на одного среднего медицинского работника
5	Обеспеченность населения больничными койками по субъектам ДФО
6	Число населения на одну больничную койку по субъектам ДФО
7	Мощность амбулаторно-поликлинических учреждений по субъектам ДФО
8	Расходы бюджетов на здравоохранение, физическую культуру и спорт
9	Расходы территориальных фондов обязательного медицинского страхования
10	Инвестиции в области здравоохранения и социальных услуг по субъектам ДФО

Ресурсное обеспечение здравоохранения имеет 10 показателей, что достаточно много для визуального анализа на возможность классификации данных.

Для сокращения показателей воспользовались методом стохастических вложений соседей с t -распределением (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding, tSNE). Данный алгоритм машинного обучения использует технику нелинейного снижения размерности. Алгоритм преобразует каждый объект наблюдения высокой размерности в объект из двух или трёх показателей, которые затем легко представить на графике. Причем, похожие объекты заменяются на близко расположенные точки на графике, а непохожие объекты точками, расположенными далеко друг от друга.

При использовании метода tSNE ожидалось, что точки одного региона по годам будут группироваться в одном месте, однако этого не произошло (рис. 1, а). Все данные вытянулись на графике в прямую, а регионы не формировали явные центры. Это объясняется тем, что во временных данных существуют циклы (сезонности) и тренды (инфляция или рост ВВП). Поэтому было предложено заменить реальные значения на ранговые по регионам по аналогии с работой [5]. Регионам в определенный год по каждому показателю присвоили ранг от 1 до 11. Если реальное значение имело наименьшее значение ставили 1, если наибольшее, то 11.

При использовании метода tSNE для ранговых значений показателей точки одного региона по годам сгруппировались в одном месте (рис. 1, б). Уже по этим данным профильный специалист может выделить группы и найти дискриминантные уравнения для классификации.

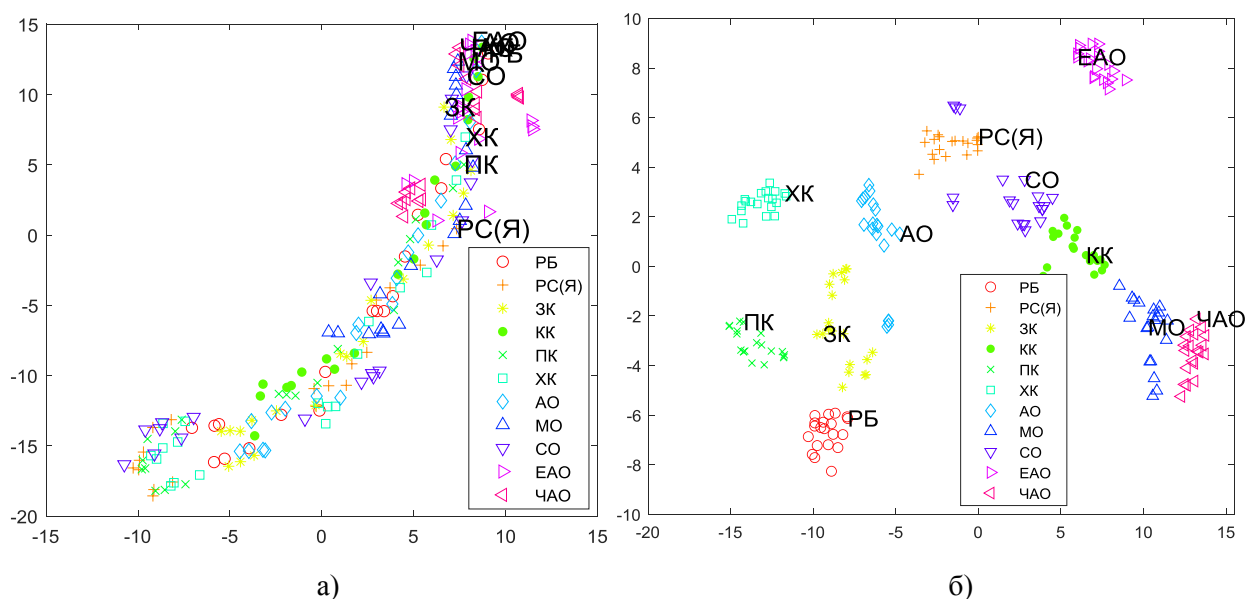


Рис. 1. Результат использования метода tSNE для реальных значений показателей (а) и ранговых значений показателей (б) ресурсного обеспечения отрасли здравоохранения регионов ДФО.

В данной работе для классификации регионов, используется самоорганизующиеся сеть (Self-organizing map, SOM), которая является усовершенствованной модификацией слоя конкурирующих нейронов (слоя Кохонена) [6]. В этой сети нейроны распределяются некоторым пространственным образом. Используя ранговые значения с помощью SOM, определяется принадлежность каждого региона ДФО к одному из трех классов. На рис. 2 показан результат работы самоорганизующейся сети в координатах метода tSNE.

На рис. 3 показан результат работы самоорганизующейся сети в форме гистограммы. Регионы преимущественно принадлежат одному из трех классов, за исключением Камчатского края и Еврейской автономной области, которые в разное время принадлежат то 2, то 3 классу.

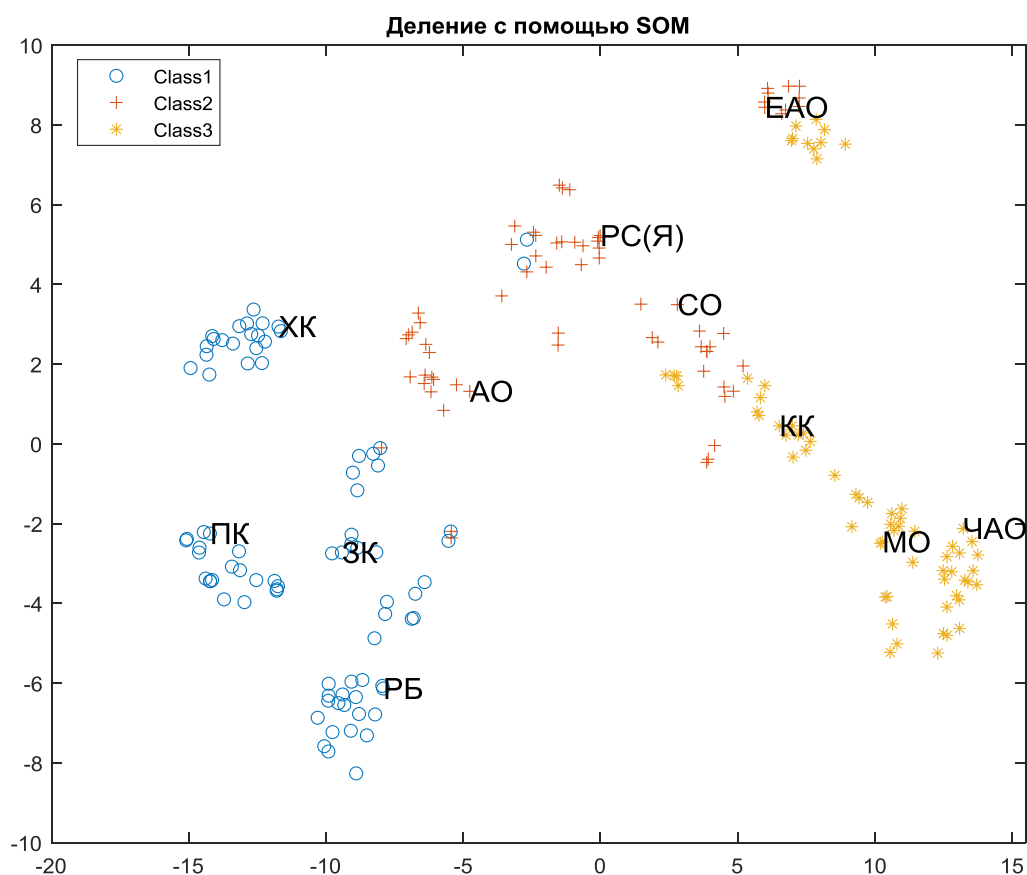


Рис. 2. Результат классификации регионов с помощью самоорганизующейся сети по ранговым значениям показателей ресурсного обеспечения отрасли здравоохранения регионов ДФО.

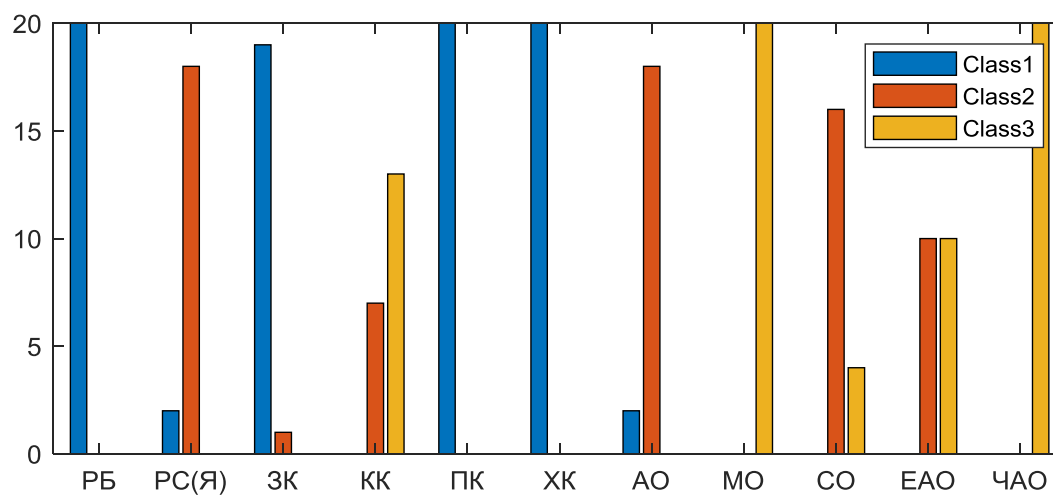


Рис. 3. Гистограмма частоты попадания региона в один из классов.

В результате сравнительного анализа ресурсного обеспечения систем здравоохранения все регионы Дальневосточного федерального округа были ранжированы и отнесены к одному из трех классов – регионы с высоким ресурсным потенциалом, регионы со средним ресурсным потенциалом, депрессивные регионы (табл. 2).

Таблица 2

Ранжирование регионов ДФО на основе комплексной оценке ресурсного обеспечения здравоохранения

Класс 1 Регионы с высоким ресурсным потенциалом	Класс 2 Регионы со средним ресурсным потенциалом	Класс 3 Депрессивные регионы
Забайкальский край, Республика Бурятия, Хабаровский край, Приморский край	Еврейская автономная область, Амурская область, Республика Саха (Якутия), Сахалинская область	Магаданская область Чукотский автономный округ Камчатский край

Заключение

В работе с помощью метода tSNE показано, что классификация регионов по показателям ресурсного обеспечения отрасли здравоохранения регионов ДФО в ранговом формате предпочтительнее натуральных значений. Это позволяет убрать тренды (инфляцию) временного ряда, сохранив закономерности между регионами.

Ранговые значения классифицированы с помощью самоорганизующиеся сети, без вмешательства профильного специалиста, что позволяет масштабировать и автоматически реализовывать данный подход в других задачах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать. Состояние и предложения: 2019-2024 гг. / Г.Э. Улумбекова. -3 изд. Москва:ГЭОТАР-Медиа, 2019. 416 с.
2. Полянская Е.В., Безруков Н.С. Система здравоохранения как один из факторов формирования человеческого капитала в Дальневосточном федеральном округе // Вестник ТОГУ. 2020. №4 (59). С. 91-96.
3. Калашников К.Н. Ресурсное обеспечение российского здравоохранения: проблемы территориальной дифференциации // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2015. № 1(37). С. 72-85.
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.
9. Типологизация субъектов Сибирского федерального округа на основе комплексной оценки здоровья населения, здравоохранения и социально-экономического развития / С.И. Трибунский и др. // Сибирский медицинский журнал. 2011. Том 26, №4, Выпуск 1. С. 175-178.
10. Безруков Н.С., Колосова Е.В. Способы региональной кластеризации по параметрам человеческого капитала на основе самообучающихся нейронных сетей // Информатика и системы управления. 2008. №1(15). С. 96-102.

© 2021 г. **Е.И. Буданова**¹, канд. мед. наук, доцент,
Л.К. Тушнова², канд. техн. наук, доцент, **Н.В. Еркин**³

¹ЧОУ ВО «Среднерусский гуманитарно-технологический институт», Обнинск;
²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины», Санкт-Петербург; ³ГБОУ «Школа № 2117», Москва

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СТАЖА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Рассматривается системный анализ выраженности синдромов и симптомов эмоционального выгорания медицинских специалистов с высшим и средним специальным образованием клинико-диагностического центра в зависимости возраста и стажа профессиональной деятельности.

Ключевые слова: нервно-психическое напряжение, процесс профессионализации, уязвимость к стрессовым ситуациям, эмоциональное выгорание медицинских работников.

E.I. Budanova, cand. med. sci., **L.K. Tushnova** cand. tech. sci., **N.V. Erkin**
Central Russian Institute of Humanities and Technology, Obninsk; State Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg; School No 2117, Moscow

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN EMOTIONAL BURNOUT OF MEDICAL WORKERS AND PROFESSIONAL EXPERIENCE

A systematic analysis of the severity of syndromes and symptoms of emotional burnout of medical specialists with higher and secondary specialized education of the clinical and diagnostic center, depending on the age and length of professional activity, is considered.

Key words: neuropsychiatric stress, the process of professionalization, vulnerability to stressful situations, emotional burnout of medical workers.

Введение. Актуальность исследования данной проблемы объясняется тем что, профессиональная деятельность медицинских работников, относится к группе профессий с повышенной ответственностью за здоровье и жизнь людей. Эмоциональная насыщенность, психофизическое напряжение, частые стрессовые ситуации, в которые попадает врач или медицинская сестра в процессе взаимодействия с больными, оказывают негативное воздействие на здоровье медицинского персонала. По данным статистики около 88% работников сферы медицины ощущают признаки синдрома эмоционального выгорания, по этому показателю медики уступают лишь работникам сферы консультирования 91% [4].

В качестве предпосылок формирования эмоционального выгорания выступают специфические особенности профессиональной деятельности и личностные особенности медицинских работников. Однако если специалист может быть отобран на соответствующую должность по личностным характеристикам, и часть факторов риска эмоционального выгорания, таким образом, может быть снята, то фактор стажа и связанного с ним фактора возраста, отражающих процесс профессионализации, практически не устранимы. С одной стороны, с увеличением времени выполнения профессиональной деятельности, специалист все лучше разбирается в профессиональной сфере. С другой, с течением профессионализации, различные факторы формирования эмоционального выгорания (особенности пациентов, характер их заболеваний, urgency вмешательства) истощают психические ресурсы медицинских работников [1].

Связь стажа работы в медицинской сфере с параметрами эмоционального выгорания по данным многих авторов не однозначна [3]. Во-первых, стаж работы в медицинской сфере всегда очень тесно связан с возрастом, поскольку подготовка медицинского работника требует длительного обучения и последующей специализации на практике. Во-вторых, переход из других сфер деятель-

ности в медицинскую, практически не встречается (тогда как наоборот, довольно часто). Поэтому мы можем предположить с высокой вероятностью, что стаж и возраст являются сцепленными факторами в отношении медицинских работников и стаж относится именно к работе в сфере здравоохранения [2].

Основная часть. Исследование эмоционального выгорания проводилось на базе консультативно-диагностического центра. В исследовании приняли участие 32 медицинских сотрудников (мужчины и женщины): 1-ая группа – 16 врачей и медицинских сестер в возрасте 35–45 лет, со стажем работы от 7 до 15 лет; 2-ая группа – 16 врачей и медицинских сестер в возрасте 45–55 лет, со стажем работы свыше 15 лет.

Для оценки использовались методики: Опросник «Определение нервно-психического напряжения» (автор Т.А. Немчин). Шкала оценки стрессогенности профессионально трудных ситуаций (ПТС) на рабочем месте Н. Водопьяновой, Е. Старченковой. Методика «Диагностика эмоционального выгорания личности» (автор В.В. Бойко). Для выявления значимости различий между двумя группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Расчет статистических критериев проводится с использованием статистического пакета STATISTICA.

Результаты опросника Т.А. Немчин в середине рабочего дня показали, что в группе с меньшим стажем работы у большинства сотрудников (70%) слабое нервно-психическое напряжение, а в группе со стажем работы более 15 лет у 50% сотрудников отмечено чрезмерное нервно-психическое напряжение.

Анализ оценки стрессогенности ПТС на рабочем месте показал, что в группе со стажем работы более 15 лет у большинства сотрудников (69%) преобладает высокая уязвимость к стрессовым ситуациям на рабочем месте, они указывают на множество факторов, мешающих работе. В первой группе специалисты более спокойно реагируют на внешние раздражители, выполняя обследование и лечение пациентов. Мы отобрали наиболее часто встречающиеся реакции медицинских работников на ситуации, провоцирующие стресс на рабочем месте у обеих групп, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

Ситуации, провоцирующие стресс на рабочем месте

Ситуации	1 группа	2 группа
Ситуации «потери»	Приходится выполнять работу коллег, но ситуация под контролем	Необходимость выполнять работу коллег делает взвинченным и раздраженным
	Сверхурочная работа рассматривается как полезная	Сверхурочная работа оценивается как мешающая качеству работы
Ситуации «угрозы потери»	Опоздания и отгулы сотрудников мало беспокоят	Опоздания и отгулы сотрудников сильно возмущают
	В сбоях в работе из-за трудностей взаимодействия чувствуют себя спокойно	В сбоях в работе из-за трудностей взаимодействия чувствуют, что ситуация остается неизменной, поэтому имеется необходимость исправлять ситуацию
Ситуации «вызова»	Нетактичное поведение руководителя возникает редко	Нетактичное поведение руководителя возникает часто
	Грубость и несдержанность коллег (больных) никак не отражается на работе	Грубость и несдержанность коллег (больных) мешает качественно и в срок выполнять свою работу

Анализ эмоционального выгорания по методике В.В. Бойко показал, что сотрудники с большим стажем работы имеют более четко сформированные симптомы эмоционального выгорания, чем сотрудники с меньшим стажем. Среди доминирующих симптомов у сотрудников медицинской организации были выявлены следующие.

На стадии «напряжение» у медицинских специалистов со стажем работы более 15 лет доминирующими являются неудовлетворенность собой, присутствует сниженная самооценка, ощущение беспомощности и недовольства, повышенная часто беспочвенная тревога, подавленность, апатия, отсутствие интереса к жизни, переживание профессиональных задач и условий как травмирующих.

На стадии «резистенция» диагностирована своеобразная динамика выраженности симптомов. В рамках симптома «неадекватное избирательное эмоциональное реагирование», для обеих групп, по нарастанию в зависимости от возраста, выявлены ярко выраженные личностные особенности медицинских специалистов, проявляющиеся в удовлетворении потребностей и интересов пациентов только тогда, когда у сотрудника имеется желание или соответствующее настроение. Симптом «эмоционально-нравственная дезориентация» демонстрирует в исследовании иную динамику. Первая группа более адаптивна и адекватно выстраивает свое поведение и отношения в профессиональных ситуациях, тогда как лица с большим стажем заявляют о том, явно нарушают принятые этические нормы. Симптом «экономия эмоций» в обеих группах ярко проявляется в равнодушии к переживаниям других людей, нежелании и невозможности эмоционально включаться в их ситуации. Отличительной особенностью этого симптома является то, что он более выражен в первой группе.

На стадии «истощение» также выявлена специфическая динамика симптомов. Симптом «эмоциональный дефицит» ярко проявляется в первой группе и выражается в неспособности медицинских работников понять пациентов, вследствие этого у них выражены обиды и раздражительность. Симптом «эмоциональная отстраненность» по данным проведенного исследования формируется относительно поздно, только у сотрудников со стажем более 15 лет, что проявляется в равнодушном отношении к пациентам, со стремлением как можно быстрее по возможности уйти с работы и перейти к решению личных проблем. Симптом «личностной отстраненности» также максимально выражен в данной группе, что проявляется в восприятии себя и других людей (коллег и пациентов) в качестве лиц без чувств и эмоций, которые препятствуют спокойной жизни, окружающие тяготят их своими потребностями, проблемами. Такая установка приводит к нарушению общения, делает его поверхностным, ориентированным исключительно на достижение собственных целей в ущерб другому. Симптом «психосоматические и вегетативные нарушения» также более выражен в старшей группе, что проявляется в психосоматике, нарушениях сна, снижении настроения.

У-критерий Манна-Уитни показал значимые различия по всем шкалам методики между двумя группами на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Заключение. Системный анализ выраженности синдромов и симптомов эмоционального выгорания показывает, что более страдающая группа медицинских сотрудников в возрасте 45–55 лет, проработавшие свыше 15 лет в сфере здравоохранения. Более адаптивна и сохранна группа в возрасте 35–45 лет, со стажем от 7 до 15 лет, для них характерны только симптомы, связанные с экономным расходом эмоций: избирательное эмоциональное реагирование, экономия эмоций и эмоциональный дефицит.

По результатам проведенного исследования эмоционального выгорания рекомендованы основные направления профилактической работы. Медицинским специалистам первой группы необходимо обучение способам восполнения эмоциональных ресурсов, для врачей и медицинских сестер второй группы предложены восстанавливающие мероприятия, ориентированные на симптоматику эмоционального выгорания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.В., Григорьев П.Е Особенности эмоционального выгорания врачей в зависимости от стажа работы // Таврический журнал психиатрии. 2017. Т. 21, №1(78). С. 21-27.

2. Неруш Т.Г., Поварёнков Ю.П. Современное состояние и перспективы изучения проблемы профессионального выгорания в рамках системогенетического подхода // Ярославский педагогический вестник. 2017. Т. 2, №3. С. 201-207.
3. Синдром эмоционального выгорания у медработников / Абрамова Г.С., Юдниц Ю.А. Психология в медицине: учебное пособие. М., 2018. С.231-244.
4. Скугаревская М.М. Синдром эмоционального выгорания у работников сферы психического здоровья // Новости науки и техники. Серия: Медицина. Психиатрия. 2017. №2. С. 4.

E-mail: erkina_elena@mail.ru

А.В. Лейфа, д-р пед. наук, **А.О. Крицкая**, магистрант
ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ УЧАЩИХСЯ СЕЛЬСКОЙ ШКОЛЫ

В работе рассмотрены основные направления социально-педагогического сопровождения здоровьесбережения учащихся сельской школы. Проанализированы исследования авторов, представлены статистические данные по данному вопросу.

Ключевые слова: здоровье, здоровьесбережение, сельская школа, учащиеся, направления, здоровьесберегательная работа.

A.V. Leifa, doctor ped. sciences, **A.O. Kritskaya**, undergraduate
Amur State University, Blagoveshchensk

MAIN DIRECTIONS OF SOCIO-PEDAGOGICAL ACCOMPANYING STUDENT HEALTH RURAL SCHOOL

The paper considers the main directions of social and pedagogical support for the health-preservation of schoolchildren. The researches of the authors are analyzed, statistical data on this issue are presented.

Key words: health, health preservation, rural school, students, directions, health-saving work.

Актуальность проблемы здоровьесбережения в системе образования возрастает с каждым годом и необходимость в поиске решений становится всё более востребованной. Указом Президента РФ от 6 июня 2019 г. №254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» предусмотрено противодействие распространения заболеваний различного характера, улучшение условий работы, а также основные моменты касающиеся здравоохранения, позволяющие как медицинским работникам, так и населению страны. Состояние здоровья населения Российской Федерации находится на таком уровне, который не позволяет судить о полноценно развивающейся нации, способной воспитать поколение здоровых, уверенных и стойких людей.

В настоящее время вызывает тревогу состояние здоровья школьников. Так, отмечается ухудшение показателей физического развития школьников, около 10% из них имеют сниженные антропометрические характеристики, низкую массу тела и ее дефицит, около 7% школьников страдают ожирением [2].

Данная проблема актуальна и для детей, проживающих в сельской местности. Моисеева К.Е., Кондратьева Ю.В., Алексеева А.В., Харбедия Ш.Д. отмечают у таких детей низкую самооценку своего здоровья, высокий уровень острых заболеваний и числа дней, пропущенных ими по болезни

в течение учебного года. По данным их исследований установлено, что только 25,1% детей занимаются спортом и регулярной физической активностью [5].

В настоящее время, сельские школы составляют более половины образовательных учреждений страны. При этом в них обучается только около четверти всех школьников. Значительный уровень вновь выявленных заболеваний при медосмотрах объясняется неполным их охватом значительной части детского населения, проживающего в сельской местности, а также недостаточным вниманием родителей к первым незначительным симптомам, характеризующих нездоровье их детей.

В современной педагогической науке существует ряд подходов, которые формируют понятие здоровьесбережения в современном образовании. Исследованием состояния здоровья школьников и его профилактикой занимаются многие педагоги. Андреева Е.С., Афанасьева А.А., Венедиктова Д.Д., Вишневский А.Г., Горшкова И.В. провели ряд исследований в области здоровьесбережения сельских школьников.

Целью нашего исследования являлось обоснование основных направлений социально-педагогического сопровождения здоровьесбережения учащихся сельской школы.

Проблема социально-педагогического сопровождения здоровьесбережения учащихся сельской школы является одним из важнейших направлений разработки проектов и программ в современной системе образования. В связи с актуальностью проблемы формирования ценности здоровья и безопасного образа жизни подрастающего поколения в сельских школах было проведено исследование, направленное на выявление ценностей и имеющихся проблем, в области здоровьесбережения учащихся.

Мы придерживаемся концепции, что здоровье и образ жизни школьников являются целостными социально-педагогическими явлениями, представляют собой комплексные критерии качества жизни человека. Чем крепче здоровье учащихся, тем продуктивнее обучение, и, следовательно, чем выше активность и противостояние возможному негативному воздействию, тем успешнее протекает адаптация к условиям среды.

Под социально-педагогическим сопровождением школьников мы понимаем систему профессиональной деятельности педагога, направленную на создание условий, необходимых для успешного воспитания, обучения, развития и социализации учащихся.

Таким образом, социально-педагогическое сопровождение здоровьесбережения учащихся сельской школы предполагает взаимодействие педагога и ученика по обеспечению условий, их сопровождению, обеспечивающих сохранение и укрепление здоровья сельских школьников.

На основе теоретического и эмпирического исследования нами выделены основные направления социально-педагогического сопровождения здоровьесбережения учащихся сельской школы: мотивационно-ценностное, информационное, операционно-деятельностное.

Мотивационно-ценностное направление в социально-педагогическом сопровождении здоровьесбережения включает комплекс мероприятий направленных на формирование ценности здоровья, мотивации к укреплению физического и психологического здоровья, ведения здорового образа жизни.

Информационное направление в социально-педагогическом сопровождении здоровьесбережения школьников организуется в рамках системности теоретических основ здоровьесбережения. В рамках междисциплинарного подхода данные о здоровье и здоровьесбережении предоставляются на основе взаимосвязи школьных дисциплин: биологии, физической культуры, химии, обществознания, основ безопасности жизнедеятельности. Привлекаются специалисты из разных областей. Данный подход отражает упорядоченность системы знаний, учащихся по овладению методами оздоровления организма, способность оперировать теоретическими знаниями в области здоровьесбережения, умение определять полезную информацию о здоровье и способах его сохранения из многообразия данных.

Операционно-деятельностное направление в социально-педагогическом сопровождении здоровьесбережения ориентировано на формирование у сельских школьников умений и навыков сохранения и укрепления здоровья. Операционно-деятельностное направление характеризуется непосредственной зависимостью от возможностей образовательного учреждения и накопленной теоретической базой.

Таким образом, проблема социально-педагогического сопровождения здоровьесбережения учащихся сельской школы является одним из приоритетных направлений развития образовательной системы современной школы, стратегическая цель которой – воспитание и развитие свободной жизнелюбивой личности, обогащенной научными знаниями о природе и человеке, готовой к созидательной творческой деятельности и нравственному поведению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаев В.А., Анфиногенова О.Б., Рудаева Е.Г. Физиологические аспекты здорового образа жизни. М.: Академия стандартизации, метрологии и сертификации, 2011. 95 с.
2. Давыдов Б.И., Анфиногенова О.Б., Рудаева Е.Г. Интегральная оценка здоровья подростков: учебное пособие. Кемерово: Кемеровская государственная медицинская академия, 2007. 80 с.
3. Кольцов Д.А. Здоровый образ жизни как ценность современного человека // Вестник Рязанского государственного университета им. С.А. Есенина. 2014.
4. Лейфа А.В. К вопросу о формировании теоретических знаний и методико-практических умений в области физической культуры у студентов, будущих специалистов по социальной работе // Образовательная среда вуза: ресурсы, технологии. Благовещенск, 2010. С. 46-47
5. Моисеева К.Е., Кондратьева Ю.В., Алексеева А.В., Харбедия Ш.Д. Результаты самооценки здоровья детей школьного возраста, проживающих в сельской местности // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2019. №2.

© 2021 г. **Н.С. Потемкина**, канд. мед. наук, **В.Н. Крутько**, д-р техн. наук
Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

КОМПЬЮТЕРНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ НЕДЕЛЬНОГО РАЦИОНА ПИТАНИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ И ПРОФИЛАКТИКИ ЕЕ ПОТЕРИ

Методом компьютерной линейной оптимизации разработан полноценный по нутриентному составу недельный продуктовый набор, предназначенный для восстановления мышечной массы и предотвращения ее потери, а также для профилактики воспаления и сопутствующих НИЗ. Набор состоит из широко распространенных продуктов питания. Особенностью рациона является использование пророщенных зерен.

Ключевые слова: оптимизация питания, мышечная масса, пророщенные зерна.

N.S. Potemkina, V.N. Krutko

Federal Research Center "Informatics and Management" RAS, Moscow

COMPUTER OPTIMIZATION OF THE WEEKLY DIET TO RESTORE MUSCLE MASS AND PREVENT ITS LOSS

Using the linear optimization method, a weekly food set, complete in terms of nutritional composition, was developed, designed to prevent muscle loss and recovery, as well as to pre-

vent inflammation and associated NCDs. The set consists of common food items. A feature of the diet is the use of sprouted grains.

Key words: nutrition optimization, muscle mass, sprouted grains.

Научные исследования последних лет показывают, что многие хронические заболевания могут быть спровоцированы, а также сопровождаются системным воспалением. В частности, изменения микробиома кишечника могут привести к снижению синтеза мышечного белка. Поэтому для предотвращения потери мышечной массы и ее восстановления рекомендуется своевременная борьба с дисбиозом, а также повышенное содержание здорового белка в рационе [1-6].

Целью настоящего исследования является разработка недельного продуктового набора (рациона), полноценного по нутриентному составу, с повышенным содержанием здорового белка, с высоким содержанием и разнообразием пребиотиков, которые поддерживают здоровье микробиома кишечника, и состоящего, в своем большинстве, из широко распространенных повседневных продуктов питания.

Результаты. Для разработки такого рациона мы отталкивались от продуктового набора, предложенного в приказе МЗ РФ (от 19 августа 2016 г. № 614). Нутриентный состав предлагаемого рациона оптимизировался с использованием компьютерной системы «Питание для здоровья и долголетия» [7, 8]. Оценка нутриентного состава выполнялась с помощью российских и американских данных о содержании нутриентов в продуктах питания и о нормативах потребления.

Ниже приведен список продуктов разработанного набора. Его энергетическая ценность – 2500 ккал/сутки, что в среднем обеспечивает энергией человека весом в 60-65 кг при умеренной физической нагрузке.

Список недельного рациона.

Фрукты и ягоды свежие: апельсины – 1000 г, бананы – 500 г, виноград – 100 г, гранат – 200 г, лимон – 200 г, хурма – 300 г, яблоки – 1000 г.

Фрукты и ягоды сушеные: курага – 100 г, шиповник - 100 г.

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

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

Зелень сушеная: базилик – 30 г, капуста морская 30 г, орегано – 30 г.

Масла: масло оливковое нерафинированное – 50 г, масло подсолнечное нерафинированное – 50 г, масло сливочное (82% жирности) – 100 г.

Зерновые продукты: крупа гречневая – 200 г, крупа овсяная – 300 г, крупа пшеничная – 100 г, рис – 100 г.

Проростки: гречка – 100 г, подсолнечник – 100 г, чечевица – 200 г.

Бобовые: горох – 100 г, фасоль – 100 г, чечевица – 300 г.

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

Молочные продукты: кефир не жирный – 700 г, молоко 3.2% - 200 г, сметана 20% - 100 г, творог не жирный – 200 г, сыр костромской – 100 г, сыр советский – 150 г.

Рыба и морепродукты: кальмар – 100 г, печень трески – 100 г, скумбрия дальневосточная – 100 г, треска – 300 г.

Мясо и яйца: индейка – 300 г, яйца – 200 г (4 – 6 штук).

Другие продукты: какао порошок -50 г, кофе в зернах – 50 г, мед натуральный – 100 г, сахар песок - 200 г, халва подсолнечная - 100 г, чай черный байховый – 50 г.

Оценка рациона по нутриентному составу отражена на рисунках 1 и 2.

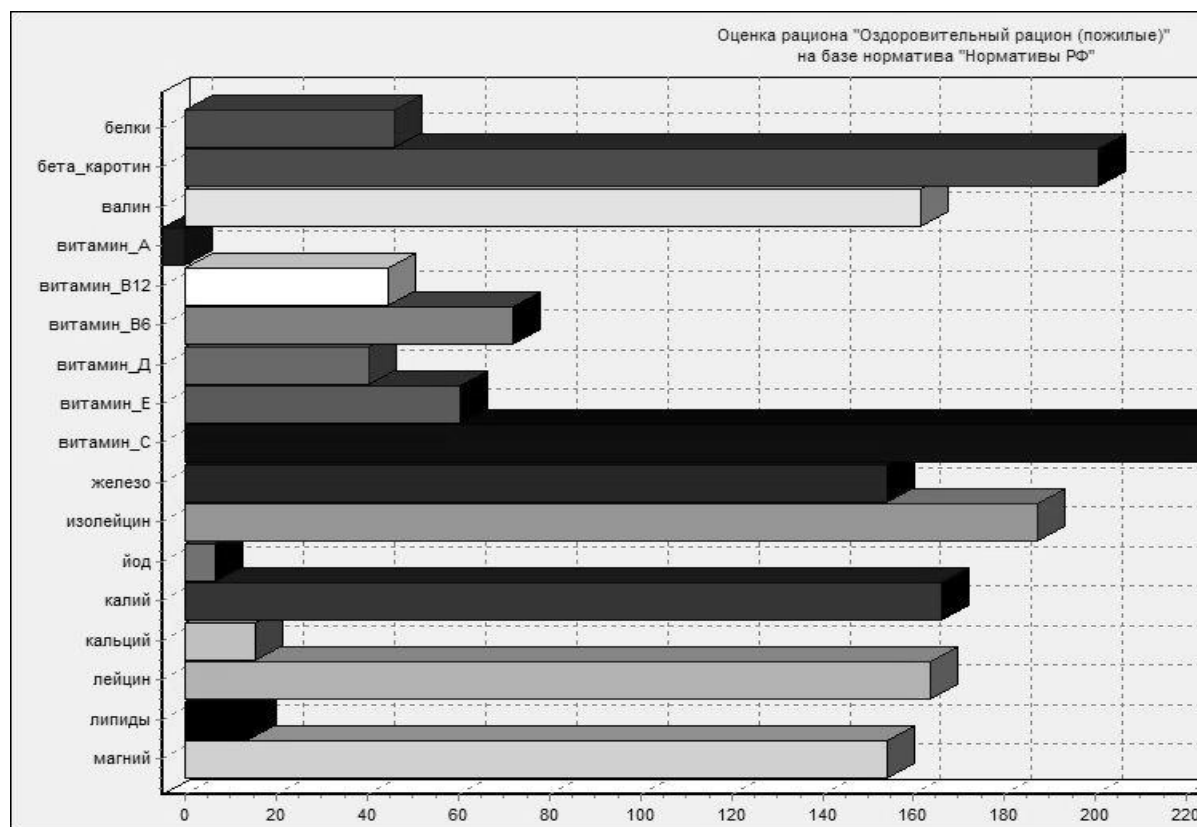


Рис. 1. Цифры по оси абсцисс показывают отклонение нутриента от нормы в %.

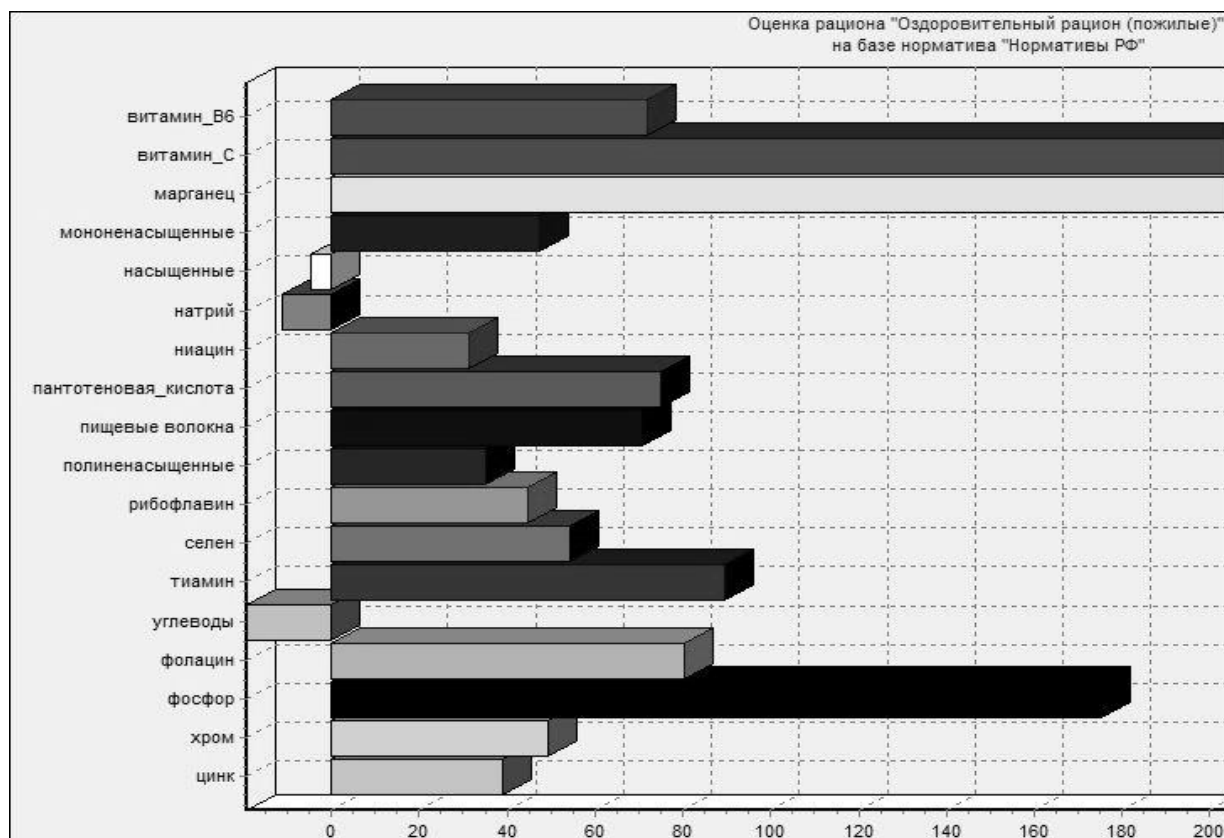


Рис. 2. Цифры по оси абсцисс показывают отклонение нутриента от нормы в %.

Предложенный набор продуктов практически бездефицитен по всем входящим в нормативы РФ нутриентам, превышает эти нормативы по всем витаминам и минералам, но не выходит за рамки допустимых значений. Заметим, что потребности современного человека часто выше нормативов в связи с неблагоприятной экологической обстановкой и наличием хронических заболеваний, поэтому повышенное содержание витаминов и минералов в разработанном продуктовом наборе следует отнести к его достоинствам. Также следует отметить, что при оценке рациона не учитывались потери при тепловой обработке, т.к. потери определяются видом обработки.

Обсуждение. Предлагаемый набор продуктов может быть легко модифицирован без потери качества. Для этого можно варьировать продукты внутри пищевых групп. Однако некоторые особенности этого рациона необходимо сохранять:

- свести к минимуму, а лучше исключить продукты переработки мяса,
- ограничивать употребление простых углеводов,
- ориентируясь на приведенные выше цифры, не сокращать употребление фруктов, ягод, овощей, грибов, зелени и растительных масел (включая оливковое);
- поддерживать необходимое количество бобовых орехов, рыбы, молочных продуктов.

Современные исследования утверждают, что сокращение потребления и даже полный отказ от мяса предотвращают НИЗ и улучшают экологию планеты [9]. В нашем исследовании при увеличении белковой составляющей, из рациона полностью исключено обработанное и красное мясо без ухудшения аминокислотного состава и потери витамина B12.

Важным дополнением к рациону является употребление проросших зерен. Сбалансировать рацион без использования разнообразных продуктов из всех перечисленных выше групп, а также без употребления проростков, практически невозможно.

Для увеличения биодоступности и лучшего усвоения бобовые и, иногда крупы, надо замачивать перед приготовлением. Орехи и семечки употреблять не жаренные и, желательно, тоже замачивать. Часть круп, например, зеленую гречку, семена подсолнуха (и многие другие семена) очень полезно проращивать и употреблять в сыром виде, например, добавляя в салаты или другую еду. Это позволяет значительно увеличить количество белка, витаминов, минералов и других биоактивных веществ в пище, т.к. состав семян существенно изменяется во время прорастания. Проростки содержат сульфорафан, изотиоцианаты, глюкозинолаты, ферменты, антиоксиданты, витамины, которые эффективны в профилактике многих НИЗ [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuo L, Prather ER, Stetskiv M, et.al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, N18. P.4472. doi: 10.3390/ijms20184472.
2. Lucia Gimeno-Mallench, Elisa Sanchez-Morate, et.al. The Relationship Between Diet and Frailty in Aging. // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020. Vol. 20, N9. P.1373-1382. doi: 10.2174/1871530320666200513083212
3. Andrea Ticinesi, Antonio Nouvenne, et.al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia // Review. Nutrients. 2019. Vol. 11, N 7. P.1633. doi: 10.3390/nu11071633.
4. Placido Illiano, Roberta Brambilla, Cinzia Parolini. The Mutual Interplay of Gut Microbiota, Diet and Human Disease // FEBS J. 2020. V. 287, N 5. P. 833-855. doi: 10.1111/febs.15217.
5. Lucia Gimeno-Mallench, Elisa Sanchez-Morate, et.al. The Relationship Between Diet and Frailty in Aging. // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020. Vol. 18, N5. P. 348. doi: 10.2174/1871530320666200513083212.
6. Amit Kumar Singh, Céilia Cabral, et.al. Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency // Nutrients. 2019. Vol. 11, N9. P. 2216. doi: 10.3390/nu11092216

7. Потемкина Н.С. Проблема здорового питания и возможности ее решения с помощью современных компьютерных технологий // Вестник восстановительной медицины. 2008. №5. С.63-67.
8. Потемкина Н.С., Крутько В.Н. Питание как система: возможности современной информатики для оптимизации питания // Информатика и системы управления. 2009. №4. С. 168-169.
9. Rust NA, Ridding L, et.al. How to transition to reduced-meat diets that benefit people and the planet // Sci Total Environ. 2020. 718:137208. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.137208
10. Иванова М.И., Кашлева А.И., Разин А.Ф. Проростки - функциональная органическая продукция (обзор) // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2016. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prorostki-funktsionalnaya-organicheskaya-produktsiya-obzor> (дата обращения: 21.01.2020)

E-mail: nspotyomkina@mail.ru

© 2021 г. **В.В. Харитонов**, канд. техн. наук, **П.М. Шешегов**, д-р мед. наук,
В.Н. Зинкин, д-р мед. наук
ЦНИИ Военно-Воздушных Сил Минобороны России, Москва

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПОСТУПАЮЩЕЙ ЗВУКОВОЙ ИНФОРМАЦИИ И ПЕРЕДАЧИ РЕЧЕВОЙ ИНФОРМАЦИИ ЛЕТНЫМ СОСТАВОМ

Проведена оценка эффективности средств защиты головы летно-подъемного состава государственной авиации с помощью анкетирования и объективного метода. Выявлены звукоизолирующие, конструктивные, эксплуатационные и эргономические недостатки.

Ключевые слова: анкета, средства индивидуальной защиты, авиационные специалисты, недостатки.

V.V. Kharitonov, Candidate of Technical Sciences,
P.M. Sheshegov, Doctor of Medical Sciences, **V.N. Zinkin**, Doctor of Medical Sciences
Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of Russia, Moscow
**ASSESSMENT OF THE QUALITY OF INCOMING AUDIO INFORMATION AND THE
TRANSMISSION OF SPEECH INFORMATION BY FLIGHT PERSONNEL**

An assessment of the effectiveness of the head protection equipment of the flight-lifting personnel of the state aviation was carried out using a questionnaire and an objective method. Sound-proofing, constructive, operational and ergonomic shortcomings are revealed.

Key words: questionnaire, personal protective equipment, aviation specialists, disadvantages.

Введение. Научно-технический прогресс сопровождается непрерывным увеличением мощностей двигателей и прочих энергетических установок, что приводит к росту интенсивности вредных физических факторов (шум, инфразвук и вибрация), оказывающих существенное неблагоприятное действие на экипажи воздушных судов (ВС) и инженерно-технический состав государственной авиации [1, 2].

В авиации шум и инфразвук занимают важное место среди вредных факторов труда. Они способны снижать работоспособность и создавать высокий риск здоровью, что требует проведения

комплекса мероприятий по профилактике вредного действия механических факторов и снижения риска здоровью [3, 4]. Особое место в этой системе отводится средствам индивидуальной защиты (СИЗ). В настоящее время экипажи ВС в обязательном порядке при выполнении полетных заданий используют СИЗ головы. Они предназначены для механической защиты головы, а так же для поддержания связи с руководителями полетов и членами экипажа [5, 6].

Цель – выявить недостатки при использовании СИЗ головы экипажей ВС государственной авиации.

Методы исследования. Для решения поставленной цели использовали анкетирование и объективный метод. Была разработана анкета, которая позволяла субъективно оценить качество восприятия поступающей информации (через наушники), качество передачи речевой информации, разборчивость речи и затруднение восприятия согласных (глухих и звонких) летным составом в зависимости от уровня шума в кабинах различных ВС на различных этапах работы полета. Анкета позволила выявить конструктивные и эргономические и недостатки средств защиты головы.

Всего в анкетировании приняли участие 47 членов экипажей (летчики и штурманы) различных видов авиации: дальняя авиация (ДА) – 4 человека, военно-транспортная авиация (ВТА) – 13 человек, оперативно-тактическая авиация (ОТА) – 17 человек, армейская авиация (АА) – 13 человек.

Объективную оценку акустической эффективности СИЗ от шума (ЗШ и комплекта СИЗ-1) проводили методом сравнения параметров шума внутри ВС с начала с предельно допустимым уровнем (ПДУ) в октавных полосах для ВС согласно ОТТ ВВС-2015, а затем эту разницу сравнивали с акустической эффективностью СИЗ от шума в октавных полосах со среднегеометрической частотой 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 и 8000 Гц [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка качества восприятия и передачи звуковой и речевой информации

В ДА при полетах используется ЗШ-7, у 75% опрошенных качество восприятия поступающей информации и разборчивость речи не страдает. Качество передачи информации (через ларингофоны) и восприятие согласных 50% отметили как хорошее, а 50% – как удовлетворительное.

В ВТА для защиты используется летный шлем, а для переговоров – авиагарнитура. В 46% качество восприятия поступающей информации, восприятие согласных хорошее, в 46% - удовлетворительное, а в 8% – плохое (использование авиагарнитуры на Ил-76 МД). Причем разборчивость речи не страдает у 77%, 15% отметили разборчивость речи как удовлетворительную, а 8% – плохую (Ан-26). Качество передачи информации (через ларингофоны) как хорошее отмечено в 31%, как удовлетворительное – у 61%, у 8% – как плохое.

В ОТА при использовании ЗШ-5А, ЗШ-7А качество восприятия поступающей информации, разборчивость речи, восприятие согласных и качество передачи информации хорошее в 82%, только 16% опрошенных эти же показатели оценили удовлетворительно.

В АА используются ЗШ-7В и ЗШ-7 ВС. 69% опрошенных отметили хорошее качество восприятия поступающей информации, хорошие разборчивость речи, восприятие согласных и качество передачи информации на всех типах ВС. В тоже время 31% отметили удовлетворительное качество восприятия информации, восприятие согласных и качество передачи информации при прогреве двигателя, при взлете и во время полета.

Оценка конструктивных, эксплуатационных и эргономических свойств

На дополнительный вопрос требуется ли усовершенствование защитного шлема ответили «ДА» 32 человека (68%). Причем почти все высказали не по одному замечанию.

Наибольшее количество ЛС высказали свои замечания при использовании защитных шлемов ГСШ - 18 А (ВТА) и ЗШ - 7 ВС (АА). Все указанные замечания были распределены в группы: по качеству воспринимаемой информации, зрительным восприятиям, конструктивным особенностям и эргономики.

1. Замечания по качеству связи и восприятию звуковой информации отметили 40,4% опрошенных:

- при работе системы кондиционирования воздуха (СКВ) плохое качество восприятия информации за счет шума (ЗШ-7 ВС, авиагарнитура);
- плохое качество передачи информации, необходимо активное шумоподавление (ЗШ-7 АПН, ГСШ-18 А);
- задержка в воспроизведении речи при закрытой радиосвязи (ЗШ-7 ВС);
- неразборчивость отдельных команд по самолетному переговорному устройству (СПУ) (авиагарнитура).

2. Недостатки по конструктивным особенностям отметили 40,4% опрошенных:

- малая длина шнура (ЗШ-5А, ЗШ-7АПН).
- разрушаются провода в области заголовья кресла, кабель зацепляется за подвесную штангу кресла (ЗШ-7 ВС).
- улучшить сочетание шлем-маска (ЗШ-7АПН).
- выход из строя микрофон ЗШ (ЗШ-7 ВС).

3. У 17% опрошенных были замечания по зрительным восприятиям:

- подвержен механическим повреждениям светофильтр, появляются блики;
- преломление изображения через светофильтры.

4. Эргономические недостатки отметили 63,8% опрошенных:

- уменьшение веса и габарита ЗШ;
- уменьшить количество проводов (ЗШ-7АПН);
- доработать в ЗШ мягкой прокладкой на крепление очков ночного видения;
- более удобное оголовье (ГСШ-18 А);
- наличие мягкой амбушюры (ГСШ-18 А);
- доработка крепления для кислородной маски (ГСШ-18 А);
- снижение давления наушников на височную и ушную область, особенно при длительных полетах (ГСШ-18 А, ЗШ-5А, ЗШ-7А, КМ-32, авиагарнитура).

Таким образом, используемые СИЗ головы при высоких уровнях шума не обеспечивают качественного восприятия и передачи передаваемой информации и, кроме того, требуют конструктивных изменений.

Объективная оценка акустической эффективности средств индивидуальной защиты головы. В соответствии с требованиями по технике безопасности на рабочих местах, где не удастся добиться снижения шума до ПДУ, следует применять СИЗ от шума [8]. В качестве примера мы приводим сравнение акустической эффективности ЗШ-7В с превышением уровня звукового давления в кабине экипажей вертолетов АА [9], что отражено в таблице 1.

В таблице 1 показано, что ЗШ-7В обладает акустической эффективностью в звуковом диапазоне частот 125–8000 Гц от 9 до 34 дБ. В области низких частот величина звукопоглощения не превышает 9 дБ, а с увеличением частоты она возрастает и достигает максимальной величины в области высоких частот (34 дБ).

Сравнительный анализ превышений УЗД с акустической эффективностью ЗШ-7В показывает, что последний в звуковом диапазоне 125–8000 Гц в полном объеме не защищает орган слуха от вредного и помехового действия шума. Наименьшей эффективностью ЗШ-7В обладает при полетах на вертолетах в ВТА, особенно Ми-26. Кроме того, этот шлем недостаточно эффективен на

частотах от 500 Гц и ниже практически во всех типах вертолетов, что будет оказывать помеховое действие на речевой контакт между членами экипажа и руководителем полета.

Таблица 1

Параметр	Акустическая эффективность (дБ) ЗШ-7В в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц						
	125 Гц	250 Гц	500 Гц	1000 Гц	2000 Гц	4000 Гц	8000 Гц
	9	8	21	21	26	34	24
Превышение УЗД (Δ) над ПДУ в зависимости от типа вертолета							
Ми-8	0	4	5	9	8	0	0
Ми-4	8	11	3	3	0	0	0
Ми-26	7	15	18	22	25	26	17
Ка-52	5	0	0	0	0	0	1
Ка-50	2	3	3	0	1	5	9
Ми-28Н	0	12	6	7	0	0	0
ПДУ (дБ)	97	91	87	85	83	81	80

Примечание: 1. ПДУ – предельно допустимый уровень (дБ) от 4 до 8 часов полета согласно ОТТ ВВС-2015. 2. Δ – превышение уровня звукового давления (дБ) в октавных полосах со среднегеометрическими частотами над ПДУ в кабине вертолета. 3. Жирным шрифтом выделены величины Δ над ПДУ.

Таким образом, ЗШ, используемый при эксплуатации вертолетов как СИЗ от шума, недостаточно эффективно защищает орган слуха от некомпенсированного действия вертолетного шума. Данных по эффективности ЗШ от инфразвука нет, так как работа в этом направлении не проводилась [9, 10].

Заключение

Проведенные исследования эффективности СИЗ головы членов экипажей ВС государственной авиации в процессе их эксплуатации позволили выявить ряд недостатков: звукоизолирующие, конструктивные, эксплуатационные и эргономические, которые требуют устранения их и/или усовершенствования существующих СИЗ.

Для поддержания на высоком уровне работоспособности летно-подъемного состава и снижения риска их здоровью необходимо использовать и другие мероприятия по профилактике вредного действия авиационного шума [11-13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинкин В.Н., Шешегов П.М. Современные проблемы шума в авиации // Проблемы безопасности полетов. 2014. №5. С. 3-25.
2. Солдатов С.К., Зинкин В.Н., Богомолов А.В. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты авиационной медицинской акустики. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2019. 216 с.
3. Зинкин В.Н., Солдатов С.К., Шешегов П.М. и др. Шум как фактор риска снижения работоспособности и профессиональной надежности авиационных специалистов // Проблемы безопасности полетов. 2014. №8. С. 3-28.
4. Сливина Л.П., Куклин Д.А., Матвеев П.В. и др. Инфразвук и низкочастотный шум как вредные производственные факторы // Безопасность труда в промышленности. 2020. №2. С. 24-30.
5. Солдатов С.К., Богомолов А.В., Зинкин В.Н., Драган С.П. Проблемы обеспечения безопасности персонала авиационной промышленности // Безопасность труда в промышленности. 2014. №10. С. 58-60.

6. Зинкин В.Н., Шешегов П.М., Сливина Л.П. Обоснование выбора средств индивидуальной защиты для инженерно-авиационных специалистов государственной авиации // Безопасность труда в промышленности. 2020. №7. С. 54-59.
7. ГОСТ Р 12.4.213-99 ССБТ. «Средства индивидуальной защиты органа слуха. Противошумы. Упрощенный метод измерения акустической эффективности противошумных наушников для оценки качества».
8. McKinley R., Bjorn V., Hall J. Improved Hearing Protection for Aviation Personal. 2005. In New Directions for Improving Audio Effectiveness (pp. 13-1–13-12). Meeting Proceedings RTO-MP-HFM-123, Paper 13. Neuilly-sur-Seine, France: RTO Available from: URL:<http://www.rto.nato.int/abstracts.aps.html> (дата обращения 12.01.2017).
9. Харитонов В.А., Мищенко А.А., Пирожков М.В. и др. Методические подходы для оценки акустической обстановки внутри вертолета Ми-8 // Проблемы безопасности полетов. 2020. №10. С. 39-59.
10. Зинкин В.Н., Миронов В.Г., Солдатов С.К., Шешегов П.М. Особенности патологического действия авиационного шума на орган слуха специалистов Военно-воздушных сил // Российская оториноларингология. 2007. №6. С. 69-74.
11. Харитонов В.В., Богомолов А.В., Шешегов П.М., Зинкин В.В. Обоснование комплексной защиты инженерно-технического состава авиации от шума // Защита от повышенного шума и вибрации: Сборник докладов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 2019. С. 696-709.
12. 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.
13. Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Сливина Л.П. Авиационный шум как ведущий фактор, влияющий на заболеваемость и профессиональные риски у инженерно-технического состава // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52, №3. С. 62-68.

©2021 г. V.M. Katola, Ph.D.

Institute of Geology and Nature Management of FEB RAS

REACTION OF THE CELL WALL OF FUNGI TO A TOXIC EXTREME ENVIRONMENT

The man-made waste accumulated after the processing of gravitational gold-bearing concentrates is constantly inhabited by microscopic fungi, which are exposed to the combined action of heavy metal debris associations. Using the example of *Penicilium canescens*, it has been shown that their cell wall, first of all, undergoes serious structural changes.

Key words: ecology of fungi, technogenic waste of gold mining, cell wall.

В.М. Катола, канд. мед. наук

Институт геологии и природопользования ДВО РАН, Благовещенск

РЕАКЦИЯ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ГРИБОВ НА ТОКСИЧНУЮ ЭКСТРЕМАЛЬНУЮ СРЕДУ

Техногенные отходы, накопленные после переработки гравитационных золотосодержащих концентратов, постоянно заселены микроскопическими грибами, которые подвергаются комбинированному воздействию тяжелых металлов. На примере *Penicilium*

canescens было показано, что серьезные структурные изменения претерпевает, прежде всего, их клеточная мембрана.

Ключевые слова: экология грибов, техногенные отходы золотодобычи, клеточная стенка.

Introduction. In the traditional sense, fungi (kingdom Fungi or Mycota) are a phylogenetically heterogeneous group that is adapted to exist in soil and air, indoors, on plants, in animals and humans [3–5, 8, 11]. The caves are inhabited by representatives of the genera *Aspergillus*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Rhizopus*, *Penicillium*, *Trichoderma*, etc. The genera *Aspergillus* and *Penicillium* dominate [3]. *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Geomyces*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhodotorula* are common in soils and lands of mountain systems [5]. But in an unfavorable environment, fungi can go into a dormant state. In any ecological system, fungi perform the most important biospheric functions. They are involved in destroying rocks and minerals, differentiating chemical elements, decomposing and mineralizing an organic substrate to simple inorganic compounds. In addition, in the process of evolution, many fungi acquired enzymes and toxic substances that destroy the tissues of any host. Some representatives of the genera *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Mucor*, *Penicillium* cause diseases of plants, animals and humans. In addition, mycota is one of the factors that damage industrial and building materials and structures, corrode ferrous and non-ferrous metals. For example, the development of minerals on the territory of the Amur Region is not complete without the formation of numerous man-made dumps. These technogenic anomalies pollute the biosphere's depositing media with ore minerals, heavy metal ions, and organic matter. Among heavy metals, the most dangerous for all living organisms are cadmium, arsenic, mercury, lead and zinc. These toxicants are able to bind with cellular nucleotides, proteins, coenzymes and other classes of substances. Despite the obvious danger, microorganisms exist and function constantly in such extreme environments. This became the reason for a comprehensive study of the effects of different concentrations of heavy metals in both in vitro and vivo experiments. In the last century. However, the currently increasing scale of environmental pollution demanded to expand the study of biological activity, accumulation and the range of safe exposure of heavy metals [6, 7, 9].

Purpose of the study. To study the nature of changes in the cell wall of the fungus *Penicillium canescens* under the influence of a complex of heavy metals accumulated in the waste of post-gravity processing of gold-bearing concentrates at the Sofia gold-bearing cluster (Khabarovsk Territory).

Methodology. The *P. canescens* fungus was isolated by us from the named man-made waste. Then it was cultivated on Czapek's medium (carbon source - glucose, nitrogen - NaNO_3 , initial pH 7.0) together with the same technogenic samples. The studies were carried out in a closed system at room temperature, humidity, and illumination. With the onset of mycelium growth, ultra-thin sections were selected and prepared for viewing in a TESLA BS 500 transmission electron microscope.

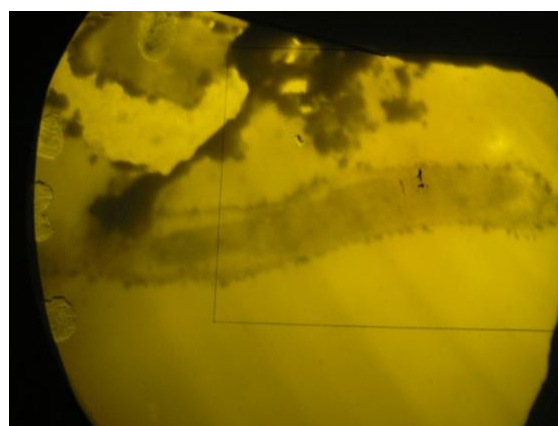
Research results and discussion. In waste accumulated after processing gravitational concentrates a complex composition of valuable industrial components (G / T) is formed: Au - 18.0 ± 0.36 ; Ag - 3.0 ± 0.36 ; Ac - 5800.0 ± 800.0 ; Co - 56.0 ± 6.0 ; Cr - 3000.0 ± 1204.1 ; Cu 326.0 ± 49.08 ; Hg - 160.0 ± 36.7 ; Mn 9400.0 ± 600.01 ; Pb - 340.0 ± 92.7 , Zn - 108.0 ± 18.0 , etc. According to our results, filamentous fungi of the genera *Penicillium* (predominant), *Aspergillus* and *Mucor* were conditionally kept in the range of 2.1×10^4 – 6.2×10^4 cells / g. Yeast was isolated less frequently. That is, less fungi were found in the test material than in soils or other mineral deposits. This is due to the toxicity of the environment, which is confirmed by experiments with *P. canescens*. At the ultramicroscopic level (Fig. 1-2-3), the state of almost all of its cellular structures is reflected. It is especially noteworthy that the outer layer of the cell wall is damaged in the first place and is removed in separate fragments. Particles of different sizes and densities are adsorbed on its remains and underlying layers. Ions of heavy metals penetrate into the protoplasm, its structures down to the nucleus and weakly contrast. Let us recall that the cell wall of fungi is a living, dynamic system. It is formed by 9-10 fibrillar layers with different electron densities [1, 2]. Glucans make

up the outer layer of the cell wall of most fungi and form a strong complex with chitin or chitin-glucan complex [10. 12].

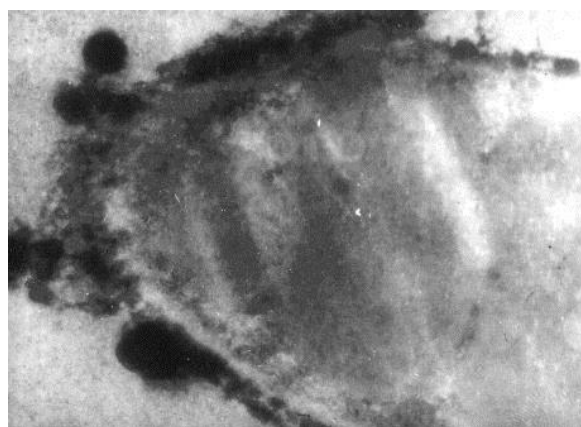
The skeleton is formed by a system of chitin microfibrils, p- (1-3) -p (1-6) -glucans, p- (1-4) -glucans (cellulose) and a matrix. The inner layer consists of chains of chitin, p- (1-3) -p (1-6) -glucans and p- (1-4) -glucans (cellulose), which impart rigidity to the skeleton. Being a natural aminopolysaccharide, chitin is non-toxic, performs structural and diverse biological functions in the tissues of living organisms. In particular, in humans, it binds food lipids, reduces the absorption of fats in the intestine, lowers cholesterol and triglycerides, has a positive effect on the mineral composition of bone tissue, etc. Therefore, chitin can be safely used in the food and pharmaceutical industries. So, microscopic fungi are constantly live in man-made waste generated after the processing of gravity concentrates, which contain associations of noble metals with highly toxic components. It is in an environment of this composition that the cell wall of fungi undergoes structural changes.



1



2



3

Fig. 1— the beginning of the detachment of the surface layer of the cell wall (x 22000).

Fig. 2 — damage to the cell wall and metal staining of cytoplasmic components: (x 9000).

Fig. 3— the cell wall of the apex of the fungus is destroyed, on the surface there are various organomineral accumulations, the cytoplasm is slightly contrasted (x 30,000).

The outer layer of the cell wall disintegrates and is separated from each previous layer in separate fragments. In fact, the chitin-glucan complex loses its stability and strength. As a result, the glucan layer disappears, and particles (formations) of different sizes and densities are formed on its remnants. At the same time, heavy metal ions penetrate into the cell and contrast with protoplasmic structures. Chances are, these defective cells are short-lived. Apparently, only conidia isolated from such a toxic environment can germinate on artificial nutrient media and give new offspring. However, it should be borne in mind that

the classes, genera and types of microscopic fungi differ in their ability to adsorb various ions of heavy metals and resist their effects.

REFERENCES

1. Feofilova E.P. The cell wall of fungi: modern ideas about the composition and biological function // Microbiology. focal pulmonary tuberculosis, tuberculoma pulmonary. 2010. Vol. 79. P. 723-733.
2. Feofilova E.P., Alekhin A.I., Goncharov N.G. et al. Fundamental foundations of mycology and the creation of drugs from filamentous fungi. Moscow: National Academy of Mycology, 2013.
3. Galimzyanova N.F., Ryabova A.S., Kuzmina L.Y. Species composition of microscopic fungi forms a visible colonies in kinderlinskaya cave (Southern Ural) // Ecobiotech. 2018. Vol. 1, №1. P. 25-32.
4. Karatugin I.V. Fungal organisms and their role in the evolution of ecosystems // Botanicheskiy Zhurnal. 1994. Vol. 79, №2. P. 13-20.
5. Kirtsideli I.Yu. Microscopic fungi in soils and grounds of Arctic rocks // Biosfere. 2016. Vol. 8, №1. P. 1-16.
6. Ahluwalia S.S., Goyal D. Microbial and plant derived biomass for removal of heavy metals from wastewater // Bioresource technology. 2007. Vol 98, №12. P. 2243-2257.
7. Mukesh K. Raikwar, Puneet Kumar, Manoj Singh, Anand Singh. Toxic effect of heavy metals in livestock health // Veterinary World. 2008. Vol 1, №1. P. 28-30.
8. Nováková A. Microscopic fungi isolated from the Domica Cave system (Slovak Karst National Park, Slovakia). A review // International Journal of Speleology. 2009. Vol. 38, №1. P. 71-82.
9. Sizentsov Alexey, Sizentsov Yaroslav, Kvan Olga et al. A study on heavy metal sorption properties of intestinal microbiota in vitro // E3S Web of Conferences. 2019. Vol.79. P. 1-4.
10. Skryabin K.G., Vikhoreva G.A., Varlamov V.P. Chitin and Chitosan. Obtaining, properties and application. Moscow. 2002.
11. Vlasov D.Yu. Microscopic fungi in extreme habitats: biological diversity and the essence of interactions // Biophysics. 2011. Vol. 3, №4. P. 479-492.
12. Zhao Y., Park R., Muzzarelli R.A.A. Chitin Deacetylases: Properties and applications // Marine Drugs. 2010. №8. P. 24-46.

В.М. Катола

Институт геологии и природопользования ДВО РАН, Благовещенск

ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТРОПОГЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОН АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Анализ показателей экологического мониторинга показывает, что экологическая ситуация в Амурской области не является удовлетворительной. Развитие хозяйственной деятельности при низкой эффективности административного управления экологическим развитием региона приводит к тому, что отходами производства и потребления загрязнены все среды биосферы, население не полностью обеспечено качественной питьевой водой, снижается природное биологическое разнообразие. Более того, загрязнение географической среды становится климатообразующим фактором, влияющим на адаптивные реакции человека и комфортность его жизнедеятельности.

Ключевые слова: экологическая ситуация, тяжелые металлы, бензапирен, формальдегид, атмосферные взвеси, отходы производства и потребления.

V.M. Katola

*Institute of Geology and Nature Management, Far East Branch, Russian Academy
of Sciences, Blagoveshchensk*

EFFECTS OF ANTHROPOGENIC ACTIVITIES ON THE ENVIRONMENTAL BACKGROUND OF THE AMUR REGION

Analysis of indicators of environmental monitoring shows that the environmental situation in the Amur Region is not satisfactory. The development of economic activities with a low efficiency of administrative management of the ecological development of the region leads to the fact that all environments of the biosphere are polluted with production and consumption waste, the population is not fully provided with high-quality drinking water, and natural biological diversity is reduced. Moreover, pollution of the geographic environment becomes a climate-forming factor influencing the adaptive reactions of a person and the comfort of his life.

Key words: ecological situation, heavy metals, benzopyrene, formaldehyde, atmospheric suspensions, production and consumption wastes.

В процессе хозяйственной деятельности происходит физико-химическое изменение состава атмосферы, воды и почвы, что представляет потенциальную угрозу здоровью человека, его работоспособности, качеству и продолжительности жизни. К сожалению, по данным Центра экологической политики и права при Йельском университете (Yale Center for Environmental Law and Policy) в 2018 году Россия по классификации интегральных экологических рейтингов занимает 52 место [1, 12]. Особенно высокая фоновая экологическая нагрузка в промышленных центрах и агломерациях: республиках Коми, Карелия и Саха (Якутия), в Тюменской, Новгородской, Свердловской, Кировской и Челябинской областях, Хабаровском, Приморском и Пермском краях [4, 9]. Только за летний период 2019 года по экологическому рейтингу Московская область заняла 76 место, Омская — 77, Красноярский край — 78, Оренбургская область — 79, Забайкальский край — 80, Нижегородская область — 81, Республика Саха (Якутия) — 82, Челябинская область — 83, Свердловская область — 84, Иркутская область — 85 места. И это несмотря на то, что самоочищение (оздоровление) естественной среды от загрязняющих веществ (ЗВ) протекает непрерывно. Тем не менее, они в избытке циркулируют в среде обитания, постоянно создавая угрозу обострения сердечно-сосудистых, легочных, желудочно-кишечных, онкологических и прочих заболеваний, приводящих к росту смертности населения. Правда, избежать вреда, причиняемого природе антропогенной деятельностью, невозможно. Однако его следует экономически оправдывать и всячески минимизировать. При этом экологический мониторинг должен быть правдивым и прозрачным.

Местные органы федеральной и исполнительной власти считают экологическую ситуацию в Амурской области, в отличие от других регионов России, в целом удовлетворительной [5, 6, 8, 10], хотя по экологическому рейтингу область оказалась на 66 месте среди 85 субъектов РФ [15]. Такой вывод местных экологов соответствует лишь определенным требованиям, тогда как геологам, экологическим и медицинским географам, экологическим климатологам и другим специалистам требуется более углубленная информация. Например, в цитируемых отчетных материалах указываются выбросы и сбросы ЗВ в окружающую среду Амурской области без анализа преобразования природных компонентов совместно с искусственно включенными в них техногенными и антропогенными составляющими. Кроме того, суммарные оценки показателей объемов ЗВ без их погрешности вызывают сомнения в надежности, поскольку получены не инструментальным, а расчетным способом, к тому же в 2008, 2009 и 2010 годах по сокращенной программе [6]. Не указывается также масса предельно допустимых выбросов и сбросов для стационарных и иных источников, довольно узко информируется о загрязнении атмосферы, воды и почвы тяжелыми металлами (ТМ).

Уже в 1995-1999 годах объемы выбросов стационарными и иными источниками области в атмосферу составляли 399,717 тыс. т. твердых, жидких и газообразных ЗВ. На то время универсальными загрязнителями являлись промышленность, ТЭЦ и котельные, которые не использовали

пылегазоулавливающие устройства, все виды транспорта, жилищно-коммунальное хозяйство, свалки отходов и лесные пожары. Значительный ущерб причиняла открытая добыча бурого угля, россыпного золота и других полезных ископаемых, нарушающая целостность природно-территориальных комплексов [13, 16].

Крупнейшим загрязнителем среды оказался город Благовещенск, вошедший в 2001 году в состав городов России с наибольшей содержанием в атмосферном воздухе взвешенных частиц, бенз(а)пирена, формальдегида и ацетальдегида. Во всем мире эти вещества считаются наиболее опасными.

Взвешенные частицы представляют собой сложную взвесь: а) пыли и сажи, содержащих ТМ; б) атмосферных аэрозолей и частиц, образующихся в процессе превращения двуокиси серы, окислов азота и аммиака и насыщенных бактериями, вирусами и микроскопическими грибами. При кратковременной (в течение часов или дней), так и долговременной (в течение месяцев или лет) экспозиции взвешенные частицы обуславливают респираторную и сердечно-сосудистую патологию и рост смертности.

Широко распространенный канцероген **бенз(а)пирен** (БПЗ) не имеет пороговых параметров и содержится в продуктах горения нефти, древесины, угля, в табачном дыме. Осаждаясь на частицах, циркулирующих в воздухе, он разносится на большие расстояния и выпадает с атмосферными осадками. Попадая в организм с пищей, водой, через кожу или при дыхании БП депонируется и дополнительно оказывает эмбриотоксический, гематотоксический и мутагенный эффекты.

Формальдегид (Ф) и его водный раствор – формалин, используются в промышленности, производстве строительных материалов, в медицине (как антисептик), присутствует в воздухе закрытых помещений с работающей газовой плитой, в табачном дыме, выхлопных газах. Является канцерогенным и раздражителем глаз, кожи и верхних дыхательных путей, индуцирует острые бронхиты, отек легких.

Ацетальдегид (альдегид этанола с уксусной кислотой) масштабно встречается в природе и табачном дыме. Это бесцветная ядовитая для всех живых организмов жидкость или газ с запахом прелых яблок. Оказывает раздражающие и канцерогенное действие.

Указанные токсиканты наряду с Благовещенском выбрасывали в приземный воздух города Тында, Зей, Шимановск, Райчихинск, Свободный и Белогорск, Тындинский, Бурейский, Сковородинский, Магдагачинский, Тамбовский и Ивановский районы. Одновременно поставлялись тяжелые металлы, поскольку в области используются каменный уголь, нефть, мазут и древесина, при сжигании которых в атмосферу выделяется 10% Al, Fe, Co, Mg, Mo, Pb, Se, Ti, Zr, 50% Ni и Cr, 90% Cd, Sn, Ra, Hg и U [18]. В почвах Благовещенского района, в органах крупного рогатого скота из Тамбовского и Завитинского районов, в продовольственном сырье и продуктах питания содержались ТМ I-II классов опасности, в том числе ртуть [13]. Почвы парков, скверов и газонов Благовещенска концентрировали Co (2-4 ПДК), Cr (6-10 ПДК), Cu (5-10 ПДК), Ni (5-10 ПДК), Zn (2-4 ПДК), Hg. (0,014–0,16 мг/кг) и др. [14].

В последующие годы количество выбросов ЗВ в атмосферу будто бы уменьшилось. Так, в 2007 году было выброшено 116,981 тыс. т; 2008 г. – 108,556; 2009 г. – 115,649; 2010 – 118,6. Однако подлинность этих показателей вызывает сомнение: в 2010 году 505 предприятий (80,8%) осуществляли выбросы согласно нормам предельно допустимого выброса, а 111 предприятий (17,7%) выбрасывали ЗВ без разработки нормативов [5, 10]. По видам экономической деятельности первое место по выбросам ЗВ занимало производство и распределение электроэнергии, газа и воды (89,581 тыс. т.), второе место – транспорт и связь (13,41 тыс.т.), третье – добыча полезных ископаемых (8,544 тыс. т.).

По-прежнему ведущими загрязнителями являлись Благовещенская ТЭЦ, ОАО «Дальневосточная распределительная сетевая компания» и Райчихинская ГРЭС. Остальные виды производства загрязняли воздух в меньшей степени. Поскольку в Благовещенске среднегодовые концентрации БП составляли 2,7 ПДК (2010 г. – 4,1 ПДК), Ф – 3,0 ПДК (2010 г. – 3,3 ПДК), он продолжал

числиться в составе Приоритетного списка городов-загрязнителей России. Помимо БП и Ф в числе его выбросов находились (тыс. т.) твердые частицы (41, 757), SO_2 (20,724), NO_2 (10,518) и CO (52,668), не превышающие 1 ПДК. На удивление, из общего объема было утилизировано всего 20, 396 тыс.т. вредных веществ.

В атмосферу г. Зея предприятия электроэнергетики и автотранспорт суммарно внесли 5,5 тыс. т. загрязнителей, включая (тыс. т.) твердые (0,3), SO_2 (0,3), NO_2 (1,0) и CO (3,3). Среднегодовая концентрация Ф. не превышала 3,0 ПДК (2010 г. – 3,3), уровень остальных примесей было ниже 1 ПДК.

Совокупный выброс ЗВ автотранспортом и котельными в атмосферу г. Тында составил 12 тыс. т., из них твердых – 3,3, SO_2 – 1,1, NO_2 – 2,0, CO – 5,1. Среднегодовое содержание БП составило 1,5 ПДК (2010 г. – 1,3), максимальное – 2,9 ПДК (2010 г. – 2,1 ПДК), среднегодовое значение Ф возросло до 1,3 ПДК (2010 г. – 0,5 ПДК).

Таким образом, индекс суммарного загрязнения атмосферы по ИЗА в городе Благовещенск составлял 12,0 (в 2010 г. – 15,0), г. Зея – 6,0 (в 2010 г. – 7,0), г. Тында – 5,0 (в 2010 г. – 4,0). Загрязнение атмосферы считается низким, если показатель ИЗА менее 5, повышенным – равен 5-6, высоким – находится в пределах 7– 13 и очень высоким, если равен 14 либо больше.

Однако ежегодные суммарные размеры пылевых и газообразных выбросов в атмосферный воздух всеми источниками всегда были неравномерными. В 2012 году они составили 126,9 тыс. т.; 2013 г. – 125,4; 2014 г. – 132,3; 2015 г. – 127,5; 2016 г – 135; 2017 г. – 133,2; 2018 г. – 112,6, в том числе взвешенные частицы – 39,0; CO – 47,9; SO_2 – 23,6; NO_2 – 16,4, CO^2 – 42,34; CH_4 – 73,69; N_2O – 3,33 и др. Если в 2016 году высокой интенсивностью выбросов в атмосферу по-прежнему отличались города Благовещенск, Зея и Тында, то в 2017 году Благовещенск упоминается уже как источник максимально разового выброса БП [9]. Но что странно: ПДКс.с формальдегида с 2014 года повысили более чем в 3 раза [9], тогда как в 2013-2016 годах его среднегодовой уровень в атмосфере области был довольно высоким.

Бесспорно, загрязнение атмосферы влияет на функционирование экологической системы, включая способность снижать иммунобиологическую сопротивляемость у всех популяций населения и варьировать от небольшого раздражения и интоксикации до местного либо общего поражения органов и систем. Однако загрязнения водных объектов особо опасны. Во-первых, они самоочищаются медленней, чем воздушная среда; во-вторых, в 80% случаев через них передается большинство кишечных инфекций.

Амурская область богата поверхностными и подземными ресурсами, тем не менее преобладают «очень загрязненные», «загрязненные» и «грязные» воды. В них содержатся не только природного происхождения Fe и Mn, но и привнесенные со сточными водами органические вещества, соединения азота, фенолы, нефтепродукты и ТМ, особенно ртуть, концентрация которой в реках Урган, Селемджа, Гиллой, верхнем и нижнем Амуре составляет 0,0025 мг/л (ПДК 0,0005 мг/л) [8, 13]. В поверхностные водные объекты сбрасывались значительные объемы сточных вод разной степени очистки (млн. м³): в 2009 г. – 89,88 (без очистки – 3,54; недостаточно очищенные – 79,91; нормативно чистые – 0,23), в 2010 г. – 88,51 (без очистки – 3,27; недостаточно очищенные – 78,99, нормативно чистые – 0,18), в 2011 г. – 84,70 (без очистки – 3,05; недостаточно очищенных – 76,18; нормативно чистые – 0,13). Большая часть стоков (86,06 млн.м³) отводилось в бассейн р. Амур, из них недостаточно очищенных – 77,78 млн. м³, нормативно чистых – 0,18 млн. м³.

Главными загрязнителями водных объектов, не использующих весь комплекс мер по очистке стоков и контроля за их химическим составом, являются ОАО «Амурский уголь» (Ерковецкий угольный разрез), сбросившее 2,06 тыс.т.; ОАО «Амурские коммунальные системы» (г.Благовещенск) – 4,17 тыс.т.; ООО «Водоканал» (г.Белогорск) – 0,9 тыс.т. Несмотря на то, что в 2017 году общий сброс сточных вод уменьшился до 76,66 млн. м³, а в бассейн р. Амур – до 72,28 млн.м³, увеличился сброс формальдегида (236,9 %), нефтепродуктов (74,1 %), БПКп (40,5 %),

АПВ (16,3 %), жиров (15,5 %) и нитратов (12,4 %) [8]. Справедливости ради уточним: химический состав воды реки Амур в пределах Амурской области формируют природные стоки и стоки рек Зея и Бурей, промышленные и хозяйственно-бытовые сточные воды Благовещенска и хозяйственно-бытовые стоки КНР. В результате в воде чаще преобладают соли и соединения Al, Fe, Cu, Mn, Pb и Zn, которые превышают предельно допустимый норматив. Например, в городе Свободный, Белогорском, Октябрьском и Благовещенском районах фоновый уровень Fe колебался от 2,1 до 5 ПДК [8].

Самое удручающее то, что на протяжении последних двух лет качество питьевой воды по санитарно-химическим и бактериологическим показателям ухудшилось в 1,5 раза, в связи с чем города Райчихинск, Свободный и Шимановск, районы Бурейский, Шимановский, Октябрьский, Свободненский и Тамбовский были приурочены к территориям риска. В водопроводной городской сети Благовещенска содержатся Fe, Cu, Co, Mn, Ni, Cr, Pb и Hg, а в крови жителей – Co, Cs, Mn и Ni при небольшом уровне Co, Fe, Hg, Mg, Zn др. [14]. Ситуация с питьевой водой не улучшилась и в 2018 году – к территориям риска по гигиенической безопасности воды в разводящей сети отнесены города Шимановский, Свободный и Белогорск, Свободненский, Ивановский, Октябрьский, Константиновский, Белогорский и Тамбовский районы, а качество воды на территориях Константиновского, Ивановского, Тамбовского и Мазановского районов стабильно неудовлетворительное. Потенциальному риску подвержено около 400 тысяч жителей области, доброкачественной водой обеспечено только 24,4% жителей [7]. В то же время Управление Роспреднадзора по Амурской области заявляет, что состояние поверхностных водных ресурсов на территории области в целом удовлетворительное.

Не меньшей проблемой Амурской области являются отходы производства и потребления, которые образуются в процессе преобразования вещества и энергии при производственной и бытовой деятельности. Будучи одним из самых распространенных видов правонарушений в сфере экологии, отходы в своем большинстве токсичны – они загрязняют свалочным газом атмосферу, а фильтрадами – почву и грунтовые воды, к тому же содержат возбудителей инфекционных болезней. В области в 2017 году депонировано 2 439,022 тыс. т. отходов различной классности (в 2016 г. 11,600 т.; 2015 г. – 2,309; 2014 г. – 2,71; 2013 г. – 3,144; 2012 г. – 1,172; 2011 г. – 0,528; 2010 – 0,423) [9]. То есть, налицо не просто возрастающее захламление территории. Это указывает на полное отсутствие какого-либо управления за накоплением отходов и низкую экологическую культуру, но и безразличие к требованию, что социально-экономическое развитие необходимо рассматривать в прямой взаимосвязи с качеством окружающей среды.

Между тем, из накопленных отходов утилизировано всего 510,021 тыс. т. Поэтому за последние пять лет (2013-2018 годы) хозяйственной деятельности природные условия Амурской области изменились настолько (в том числе и за счет лесных пожаров), что среди охраняемых видов около 1% считаются исчезнувшими, 9,5% находятся под угрозой исчезновения, 25,1% сокращают численность, 58% являются редкими, положение около 5,9% не определено и только около 0,5% восстанавливают свою численность.

Таким образом, проведенный анализ данных экологического мониторинга, представленных в документах органов региональной федеральной и исполнительной власти показывает, что признание экологической ситуации в Амурской области удовлетворительной является, по сути, сглаживанием опасности последствий прошлой и текущей хозяйственной деятельности и очень слабой эффективности административно-хозяйственного управления экологическим развитием. В действительности же экологическая обстановка в области напряженная (конфликтная): загрязнены все среды биосферы, в том числе отходами производства и потребления, население не полностью обеспечивается качественной питьевой водой, снижается биологическое разнообразие и др.

Искажение экологической реальности, от которой зависит экологическое благосостояние общества, свидетельствует о нежелании понять, что даже небольшие уровни, но постоянно действующих загрязняющих веществ вызывают серьезные нарушения в состоянии здоровья у детей,

пожилых людей, беременных женщин и больных хроническими заболеваниями. Более того, загрязнение географической среды становится климатообразующим фактором, влияющим на адаптивные реакции человека и комфортность его жизнедеятельности, что так характерно для Дальнего Востока [3, 11, 17]. Именно в такой неадекватной экологической обстановке в разное время проживали и проживают жители Амурской области (тыс. человек): в 2010 году – 834,9; 2014 г. – 811,3; 2015 г. – 809,9; 2016 г. – 805,7; 2017 г. – 801,8; 2018 г. – 798,4. И это несмотря на то, что на охрану окружающей среды, рост производства, освоения новых технологий и техники вкладываются немалые денежные средства (млн. рублей): в 2010 году инвестировано 116,5; в 2015 году – 666,1; в 2016 году – 638,9; в 2017 – 570; 2018 г. – 967,5 [2, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.Н., Аршинова М.А., Банчева А.И. Положение России в международных экологических рейтингах // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2018 Т. 26, №1. С. 134-152.
2. Амурская область в цифрах. Краткий статистический сборник. Благовещенск, 2018.
3. Бакланов П.Я., Касьянов В.Л., Качур А.Н. Основные экологические проблемы Дальнего Востока России и направления их решения // Вестник ДВО РАН. 2003. №5. С. 109-119.
4. Голиков Р.А., Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Штайгер В.А. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (Обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. №5. С. 20-31.
5. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке по Амурской области в 2010 году». Благовещенск, 2011. 105 с.
6. Государственный доклад "Об охране окружающей среды и экологической ситуации в Амурской области в 2011 году". Благовещенск, 2012. 211 с.
7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» по Амурской области. Благовещенск, 2019. 122 с.
8. Государственный доклад «Об охране окружающей среды и экологической ситуации в Амурской области в 2017 году». Благовещенск, 2018. 141 с.
9. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды в Российской Федерации в 2017 году». М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2018. 890 с.
10. Доклад об охране окружающей среды и экологической ситуации в области за 2010 год. Благовещенск, 2011. 198 с.
11. Григорьев Е.А. Климатическая дискомфортность климата Дальнего Востока России и заболеваемость населения // Региональные проблемы. 2018. Т. 21, №2. С. 105-112.
12. Индекс экологической эффективности (The Environmental Performance Index) // Электронный ресурс Yale Center for Environmental Law and Policy: The..., (доступ свободный).
13. Катола В.М., Радомская В.И., Радомский С.М. Загрязнение ртутью и сопутствующими элементами Верхнего Приамурья // Экология и промышленность России. 2008. №5. С. 51-53.
14. Катола В.М. Токсичные металлы в окружающей среде Благовещенска // Экология и промышленность России. 2010. №3. С. 27-29.
15. Составлен экологический рейтинг регионов России // Электронный ресурс ecopress.center/page3586539.html (доступ свободный).
16. Степанов В.А., Юсупов Д.В., Радомская В.И. Экологические последствия складирования ртутьсодержащих отходов золотодобычи в пос. Соловьевск (Амурская область) // Геоэкология. 2003. №6. С. 540-545.
17. Степанько Н.Г. Рациональное природопользование и экологическая устойчивость территории // Вестник Томского государственного университета. 2013. №368. С. 173-176.
18. Lantzy R.J., Mackensie W.N. Atmosphere Trace Metals: Global-Cycles and Assessment of Man's Impact // Geochim. et Cosmochim. Acta. 1979. Vol. 43, №4. P. 511-525.

© 2021 г. V.M. Katola, Ph.D.

Institute of Geology and Nature Management of FEB RAS

CONTENT OF HEAVY METALS IN DRINKING WATER OF BLAGOVESHCHENSK (AMUR REGION)

It was found that drinking water in Blagoveshchensk drinking water contains heavy metals in accordance with the norms of Sanitary rules and regulations 2.1.4.1074-01.

Key words: heavy metals, drinking water.

В.М. Катола

Институт геологии и природопользования ДВО РАН, Благовещенск

СОДЕРЖАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ г. БЛАГОВЕЩЕНСКА (АМУРСКАЯ ОБЛАСТЬ)

Установлено, что содержание тяжелых металлов в питьевой воде г. Благовещенска соответствует требованиям санитарных норм и правил 2.1.4.1074-01.

Ключевые слова: тяжелые металлы, питьевая вода.

Introduction. Technogenic pollution of the natural environment is, to one degree or another, a potential threat to all living organisms, including human health and quality of life. Among the pollutants, the most harmful are heavy metals and their compounds [1,2]. They have a toxic effect on cells, tissues and populations, since living organisms cannot secrete these elements. "Metal poisons" (barium, bismuth, cadmium, manganese, copper, mercury, lead, silver, chromium, zinc and compounds of some non-metals (arsenic, antimony) are not biodegradable by logical factors, toxic even at low concentrations, accumulate in organs and tissues and affect the entire food chain in ecosystems. Most often in the body, heavy metals block sulfhydryl groups of SH-enzymes, displace biogenic metals from metal-containing complexes, and also generate reactive oxygen species [1, 2, 4]. Despite numerous expensive, energy-intensive and not always effective methods of water purification (adsorption, precipitation, ion exchange, reverse osmosis, electrochemical processing, etc.), drinking water cannot be completely purified from heavy metals. Some 2.1 billion people lack access to safe drinking water, according to a new report from WHO and UNICEF. This means that drinking water pollution is a serious health problem worldwide [3, 7]. Approximately 90% of human diseases are caused by the use of poor-quality water. With it, 80% of various harmful substances (microorganisms, heavy metals, phenols, nitrites, nitrates, pesticides, etc.) enter the body. Different people react ambiguously to prolonged exposure to heavy metals in drinking water. But it is known that many of these elements can cause cancer, diseases of the lungs, liver, kidneys, joints, and the central nervous system. For example, nickel, chromium, cobalt, mercury and molybdenum are common causes of allergic conditions.

Purpose of the study. Comparative study of the concentration of heavy metals in drinking water of the city of Blagoveshchensk, Amur region.

Methodology. The gross concentrations of Ca, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Rb and Zn in drinking water from the city water supply network were studied using a Hitachi spectrophotometer (Japan). The Hg content was determined using an AGP-01 gas-vapor mercury analyzer.

Research results and discussion. The table 1 shows that drinking water from the city water supply and the water of the Amur River near Blagoveshchensk contain the same microelements.

Moreover, the differences available for individual elements are not significant. Consequently, at the water intake facilities of the city of Blagoveshchensk, the water treatment system provides residents with drinking water in accordance with the norms and rules "" SanPiN 2.1.4.1074-01 Drinking water [7]. Hygienic requirements for water quality in centralized drinking water supply systems. Thus, heavy metals are present in drinking water in acceptable amounts. However, it must be remembered that different people

are not equally susceptible to the same concentrations of heavy metals. Even an insignificant content of these toxicants, but prolonged intake into the body can lead to their deposition in organs and tissues with the development of dangerous consequences. In addition, the Amur Region belongs to the region with substandard waters due to the increased concentration of levels of iron and manganese in the aquifers.

Table 1

Comparative content of chemical elements in river and drinking water

The elements	Sanitary rules and Regulations 2.1.4.1074-01 [6]		Content (mg/l) elements in the Amur river in low water period [5]	Average content (mg/l) elements in drinking water Blagoveshchensk
	MPC standards, mg/l	Class danger		
Ca	-	-	7,2	0
Cd	0,001	2	0,00011	0
Co	0,1	2	0,001	0,0018
Cr	0,5	3	0,0003	0,001
Cu	1,0	3	0,0034	0,003
Fe	0,3 (1,0)	3	0,10	0,17
Hg	0,0005	1	0,0002	0,0001
K	-	-	1,30	0
Li	0,03	2	-	0
Mg	-	-	0,54	0
Mn	0,1 (0,5)	3	0,0025	0,029
Na	-	-	5,06	0
Ni	0,01	3	0,0051	0,0055
Pb	0,03	2	0,0015	0,004
Rb	0,1	2	-	0
Zn	5,0	3	0,0043	0,007

Legend: (-) - item not found, 0 - no data.

REFERENCES

1. Abdel-Raouf M.S, Abdul-Raheim A.R.M. Removal of Heavy Metals from Industrial Waste Water by Biomass-Based Materials: A Review // Journal of Pollution Effects. 2017. Vol. 5, №1. P. 2375-4397.
2. Akpoveta O.V. Okoh B.E. Sakwe S.A. Quality assessment of borehole water used in the vicinities of Benin, Edo State and Agbor, Delta State of Nigeria // Current Research in Chemistry. 2011. №3. P. 62-69.
3. Barakat M.A. New trends in removing heavy metals from industrial wastewater // Arabian Journal of Chemistry. 2011. Vol. 4, №4. P. 361-377.
4. Chiemeka C.C., Sakpa S. Comparative study of some heavy metals' concentrations in water and Tympanotonus fuscatus var radula samples Egbokodo River, Warri, Nigeria // International journal of Modern Biological Research. 2014. №2. P. 7-1.
5. Piskunov Yu.G., Moiseenko N.V., Lopatko A.S., Kulik E.N. Results of ecological studies of the waters of the Upper and Middle Amur // Bulletin of the Amur State University. 2006. №3. P. 83-85.
6. Sanitary rules and regulations 2.1.4.1074-01 Drinking water. Moscow, 2021.
7. Skugoreva S.G., Ashihmina T.Ya., Fokina A.I., Iyalina E.I. Chemical groups of toxic effect of heavy metals (review) // Theoretical problems of ecologists. 2016. №1. P. 4-13.

E.A. Kolesnik, PhD

South Ural State Humanitarian Pedagogical University, Chelyabinsk

**CONFIDENCE INTERVAL OF BINOMIAL PROPORTION IN ESTIMATING
THE DISCRETE DISTRIBUTION OF PROBABILITIES INVASION OF FISHES
WITH HELMINTHES IN WATER BODIES OF THE SOUTHERN URALS**

Presented a model assessment of the discrete distribution of helminthic invasion in the fish population of crucian carp (*Carassius*), peled (*Coregonus peled*), roach (*Rutilus rutilus*), perch (*Perca fluviatilis*), and rotan fish (*Perccottus glenii*) in water bodies of economic importance of the Chelyabinsk region.

Key words: helminthes, extensiveness of invasion, intensity of invasion, diplostomosis, proteocephalosis, fish.

Е.А. Колесник, канд. биол. наук

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск

**ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ БИНОМИАЛЬНОЙ ПРОПОРЦИИ ПРИ ОЦЕНКЕ
ДИСКРЕТНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТЕЙ ИНВАЗИИ РЫБ
ГЕЛЬМИНТАМИ В ВОДОЕМАХ ЮЖНОГО УРАЛА**

Представлена модельная оценка дискретного распределения глистной инвазии в популяции рыб карася (*Carassius*), пелед (*Coregonus peled*), плотвы (*Rutilus rutilus*), окуня (*Perca fluviatilis*) и ротана (*Perccottus glenii*) в водоемах, имеющих хозяйственное значение для Челябинской области.

Ключевые слова: гельминты, экстенсивность инвазии, интенсивность инвазии, диплостомоз, протеоцефалоз, рыба.

Introduction. In Russia, research into the fauna and morphology of animal and human helminths with zoonanthroponosis and zoonotic significance is personified with the works of Academician K.I. Scriabin and his scientific school [1], studies of the helminth fauna of synanthropic animals [2, 3].

The important food value of fishery reservoirs on the territory of the Chelyabinsk region of the Southern Urals is due to high-quality fish products.

However, the achievement and preservation of the commercial quality of products depends on the veterinary and sanitary welfare of fish helminthiasis [4].

According to the results of research by A.N. Sedinkin [1], *diplostomoses* (*Diplostomoses*) is one of the most widespread trematodes of fish that have significant sanitary significance, inhabiting lakes of all types in the Chelyabinsk region.

In this regard, the purpose of the work – was a model assessment of the discrete distribution of helminthic invasion in the fish population in water bodies of economic importance in the Chelyabinsk region.

Methodology. Was carried out a study of the infestation by parasitic worms of fish of crucian carp (*Carassius*), peled (*Coregonus peled*), roach (*Rutilus rutilus*), perch (*Perca fluviatilis*) and rotan fish (*Perccottus glenii*) in lakes Mayan, Kurakli-Mayan and Sugoyak [4]. In the course of the statistical analysis of the data obtained, the methods of descriptive and inductive statistics were used. For qualitative nominal traits (extensiveness of invasion), the absolute and relative (%) frequencies were calculated; the latter provided a 95% confidence interval (C.I.) calculated by the Jeffreys method [5]. For quantitative traits (**intensity of invasion**), the mean was calculated with a 95% C.I. calculated by the nonparametric bootstrap procedure (BCa method, $n = 99999$). All calculations were performed in the packages «PAST, version 3.20» [6] and «KyPlot, version 2.15» [7].

Research results and discussion. Have be reported invasive pathologies such as *Diplostomoses* and *Proteocephalosis*. The greatest extent of invasion (E.I.) and intensity of invasion (I.I.) were recorded by *diplostomosis* in peled and roach – up to 40% and 60% and 3 ... 25 units, 9 ... 23 units, respectively, and also in perch underyearlings – 40% and 16 ... 25 units respectively [4]. Earlier, *proteocephalosis* was characterized as a significantly less common disease in fish in the South Urals [1]. Fish become infected with *proteocephalosis* by eating crustaceans with helminth larvae [1, 4]. Indeed, we recorded *proteocephalosis* only in peled, while E.I. and I.I. were comparatively low [4]. Rotan was free from helminths [4].

Conclusion. Thus, in general, the veterinary and sanitary state of fish in the studied reservoirs of the Chelyabinsk region for helminthic diseases can be considered satisfactory, especially considering the fact that the registered diseases are not zoonothroponosis. However, a fairly high invasion of fish with *diplostomosis* certainly affects the potential fishery productivity of hydrobionts.

REFERENCES

1. Sedinkin A.N. Helminths of fish and diseases caused by them in water bodies of the Southern Urals: Author's abstract (*autoreferat*) dissertation cand. biol. sciences. Chelyabinsk, 1966. 16p. (In Russian).
2. Kolesnik E.A. Helminth fauna of the house sparrow (*Passer domesticus* L.) in the South Urals // Parasitological research in Siberia and the Far East: Proceedings of the III interregional scientific conference of parasitologists of Siberia and the Far East, dedicated to the 80th anniversary of Professor K.P. Fedorov, September 15-20, 2009. Novosibirsk: FGBUN Institute of Systematics and Ecology of Animals SB RAS, 2009. pp. 127-129. (In Russian).
3. Kolesnik E.A. Morphological ecological features helminth of the sparrow house (*Passer domesticus* L.) // Agrarian Bulletin of the Urals. 2009. № 3 (57). P. 72-76. (In Russian).
4. Kolesnik E.A., Nokhrin D.Yu., Gribovsky Yu.G. Characteristics of veterinary and sanitary well-being on helminthic diseases of fishes in reservoirs with economic importance of Chelyabinsk region // Problems on Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology. 2020. №1 (33). P. 80-84. doi: 10.36871/vet.san.hyg.ecol.202001012.
5. Brown L.D., Cai T.T., DasGupta A. Interval Estimation for a Binomial Proportion // Statistical Science. 2001. V. 16, №2. P. 101-117.
6. Hammer O., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis // Palaeontologia Electronica. 2001. №1. P. 1-9.
7. Yoshioka K. KyPlot – a user-oriented tool for statistical data analysis and visualization // Computational Statistics. 2002. V. 17, №3. P. 425-437.

E-mail: evgeniy251082@mail.ru

© 2021 г. С.М. Радомский, канд. геол.-минерал. наук, В.И. Радомская канд. хим. наук
ФГБУН «Институт геологии и природопользования» Дальневосточного отделения
Российской академии наук (ИГИП ДВО РАН), Благовещенск

МЕТАЛЛЫ ПОДГРУППЫ ЛАНТАНА В ПРИРОДНЫХ ОБЪЕКТАХ БЛАГОВЕЩЕНСКОГО РАЙОНА АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Представлено распределение элементов подгруппы лантана в компонентах геохимических цепей Благовещенского района Амурской области.

Ключевые слова: редкоземельные элементы, распределение, миграция, биологические среды.

© 2021 **S.M. Radomskii**, Ph.D. in geology-mineralogy, **V.I. Radomskaya**, Ph.D. in chemistry
Institute of Geology and Nature Management Far Eastern Branch of RAS, Blagoveshchensk
LANTHANUM SUBGROUP METALLS IN THE NATURAL OBJECTS OF BLAGOVESHCHENSK'S DISTRICT AMUR REGION

Distribution of lanthanum subgroup elements in the components of geochemical circuits of Blagoveshchensk's district Amur Region is represented.

Key words: rare earth elements, distribution, migration, biological environment.

Введение. Подгруппу металлов лантана (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) обычно называемую редкоземельными элементами (РЗЭ) составляют химические элементы побочной подгруппы III группы, периодической системы Д.И. Менделеева. Эти элементы не являются необходимыми для жизни и представлены соединениями III класса опасности, при хронических и повторных отравлениях класс опасности повышается до II, с учётом длительного периода выведения из организма [1].

Цель исследования. Выявление распределения химических элементов подгруппы лантана в компонентах природных геохимических цепей Благовещенского района Амурской области.

Объекты и методы. Объектами исследования являлись поверхностные воды, почвы, растения. Отобранные пробы были проанализированы стандартными методиками, на атомно-абсорбционных спектрофотометрах с индукционно-связанной плазмой по методикам, рекомендованным ИСО, ГОСТ Р, ОСТ [2].

Обсуждение результатов. Металлы подгруппы La являются активными, проявляют схожее групповое геохимическое поведение, существуют в виде соединений со степенями окисления +3, а отдельные элементы могут проявлять дополнительно степени окисления +2 и +4.

Наибольшую опасность для заражения металлами подгруппы La представляет аэрогенный путь, связанный с местами переработки рудного минерального сырья и процессами сжигания органических топлив, где эти элементы присутствуют в виде примесей с массовыми долями до нескольких десятков г/т. Основная миграция происходит за счёт континентального стока на которую влияют техногенные факторы процессов добычи и переработки минерального сырья, включая процессы сжигания органических топлив на тепловых электростанциях (ТЭЦ) и в частных домовладениях, создают дополнительные локальные очаги загрязнения [3]. Лантаноиды не являются биогенными элементами и существует биогеохимический барьер поглощения этих металлов, равный значениям коэффициентов биологического поглощения КБП 0,3-0,5. Однако было замечено, что металлы подгруппы лантана увеличивают урожайность сельскохозяйственных культур и в Китае – крупнейшем в мире производителе РЗЭ, отходы этих производств используются как удобрения в сельском хозяйстве. В повышенных концентрациях они находятся в кальциево-фосфорных удобрениях и обладают высокой миграционной активностью с лёгкостью растворяясь в кислых и щелочных водах, хотя частично усваиваются растительностью.

Массовые доли химических элементов подгруппы лантана в природных объектах Благовещенского района приведены в табл. 1.

Сложность систематики РЗЭ связана с химическими различиями поведения в условиях земной коры и космоса, вследствие их высокой активности, поскольку главные индивидуальные особенности не всегда укладываются в традиционные свойства всей группы РЗЭ со степенью окисления +3, что связано с особенностями электронного заполнения f- и d- электронных конфигураций химических элементов, которые и определяют индивидуальные различия на химическом уровне. РЗЭ не имеют чёткой биогеохимической и токсикологической оценки и слабо изучены экогеохимически. Общеизвестным является мнение, что РЗЭ не являются ни высокотоксичными, ни био-

логически необходимыми. Вследствие малых значений КБП растения блокируют их поступление в пищу людей. Отмечается также, что при pH 6-7, характерных для организма людей, РЗЭ образуют малорастворимые соединения и поэтому являются инертными для человека. Через кожу токсическое действие оказывают оксиды, далее следуют нитраты и потом хлориды. Прежде действие РЗЭ оценивали по сумме массовых долей всех членов группы, однако по мере накопления человечеством информации стали больше внимания уделять индивидуальным лантаноидам и их свойствам, стали подразделять на лёгкие и тяжёлые, по температурам плавления существуют подгруппы – легкоплавких церия (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm) и тугоплавких – иттрия (Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Sc, Y), а также по химическим свойствам по степеням окисления +2 (Sm, Eu, Yb) и +4 (Ce, Pr, Tb).

Таблица 1

Массовые доли элементов подгруппы лантана периодической системы Д.И. Менделеева в природных объектах Благовещенского района: в поверхностных водах, почве и растениях в – мг/кг

Элемент	Почва	Растения	Поверхностные воды
Лантан	5-40	0,1-5	20-400
Церий	10-80	0,3-7	30-600
Празеодим	0,5-9	0,1-1	5-100
Неодим	4-36	0,1-2	30-400
Прометий	0,8-8	0,1-1	10-100
Самарий	0,7-7	0,03-0,7	5-100
Европий	0,1-3	0,01-0,1	1-20
Гадолиний	1-10	0,05-0,5	7-200
Тербий	0,1-1,5	0,01-0,1	2-90
Диспрозий	0,8-9	0,03-0,3	10-100
Гольмий	0,2-2	0,07-0,8	5-60
Эрбий	0,5-6	0,01-0,5	20-90
Тулий	0,1-0,7	0,005-0,02	3-50
Иттербий	0,7-4	0,01-0,1	10-100
Лютеций	0,1-0,6	0,001-0,01	3-40

На людей РЗЭ оказывают канцерогенное влияние в больших концентрациях, легко всасываются желудочно-кишечным трактом и единственным барьером их распространения является печень и селезёнка, депонирование происходит в скелете, откуда они медленно годами выводятся. Ингаляционный путь отравления принято считать основным, накапливаясь в лёгких РЗЭ вызывают различные воспалительные процессы в лёгочной ткани, дополнительно вызывают сухость и шелушение кожи её пигментацию и выпадение волос. У детей избыточные концентрации РЗЭ вызывают значительное снижение коэффициента интеллектуальности [4].

Заключение

Экологическая ситуация по распределению элементов подгруппы лантана в изученных природных средах – почвах, гидросфере и основном компонентах биосферы – растениях находится в удовлетворительном экологическом состоянии характеризующимся значениями <1.0 единиц ориентировочно-допустимых концентраций (ОДК). А ситуация, связанная с развитием техногенеза имеет отрицательную динамику, характеризующуюся увеличением концентраций химических элементов подгруппы лантана в атмосфере и сточных водах до суммарных значений <1.0 ОДК [5].

Вывод: по проверенным показателям качества среды обитания биологических видов, суммарное загрязнение экологической системы Благовещенского района Амурской области металлами подгруппы лантана оценивается удовлетворительно, включая отрицательную динамику техногенного загрязнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вредные химические вещества. Неорганические соединения I-IV групп. Справ. изд. / под редакцией В.А. Филова и др. Л.: Химия, 1988.
2. Радомский С.М., Радомская В.И. Элементы подгруппы бериллия в природных объектах Благовещенского района Амурской области // Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2019) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск. 2019. С. 148-151.
3. Доровских В.А., Заболотских Т.В., Мусина С.А., Радомская В.И., Радомский С.М. Микроэлементы в экосистемах Приамурья. Благовещенск: АГМА, 2006.
4. Иванов В.В. Экологическая геохимия элементов: Справочник: В 6 кн. / под ред. Э.К. Буренкова. М.: Недра, 1997. Кн. 6: Редкие f-элементы.
5. Радомский С.М., Радомская В.И. Элементы подгруппы бора в природных объектах Благовещенского района Амурской области // Материалы XII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2018) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2018. С.170-173.

E-mail: rsm@ascnet.ru, radomskaya@ascnet.ru

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Katola V.M.	152, 161	Орленкович Л.Н.	27
Kolesnik E.A.	163	Панов В.Г.	6, 10
Абакумов А.И.	36, 40	Перельман Н.Л.	77
Абулдинова О.А.	96	Перельман Ю.М.	80
Агеев Г.В.	10	Петрова К.К.	120
Андриевская И.А.	120	Петряева М.В.	57
Безруков Н.С.	134	Пирогов А.Б.	80
Бельская Л.В.	88, 92	Полянская Е.В.	134
Бородин Е.А.	44, 46	Потемкина Н.С.	144
Бородин П.Е.	98	Приходько А.Г.	14, 19, 80, 84
Буданова Е.И.	33, 139	Приходько Н.Г.	120
Бушманов А.В.	113, 116	Радомская В.И.	164
Васильева И.Н.	70, 102	Радомский С.М.	164
Василько Е.А.	10	Савин С.З.	106
Вахитов Э.Э.	10	Смирнова Т.М.	131
Веремчук Л.В.	74	Танченко О.А.	109
Виткина Т.И.	74	Тимкин П.Д.	44, 46
Вознюк И.А.	102	Тимофеев Э.А.	44, 46
Гориков И.Н.	113, 116, 124, 127	Тушнова Л.К.	33, 139
Донцов В.И.	30	Ульянычев Н.В.	14, 19
Егоршина Е.В.	124	Ульянычева В.Ф.	14, 19
Еркин Н.В.	33, 139	Хабибуллин Г.А.	60
Зинкин В.Н.	148	Харитонов В.В.	148
Иванов С.Д.	70, 102	Шешегов П.М.	148
Ишутина Н.А.	120, 124	Яковлев А.А.	36, 40
Катола В.М.	155		
Кауров Б.А.	49		
Клабуков И.Д.	63		
Ковалев Р.И.	53		
Коронков С.О.	60, 62		
Котова О.О.	67		
Крицкая А.О.	142		
Крутько В.Н.	30, 131, 144		
Левкова Е.А.	106		
Лейфа А.В.	142		
Минеева Е.Е.	74		
Нагребцкая Ю.В.	6, 10		
Нарышкина С.В.	109		
Нахамчен Л.Г.	84, 124		
Одиреев А.Н.	124		
Окунь Д.Б.	53		

МАТЕРИАЛЫ
XV международной научной конференции
«Системный анализ в медицине» (САМ 2021)

14-15 октября 2021 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. 13,34. Тираж 300.
Подписано к печати 12.10.2021.