

Дата публикации: 01.12.2021

DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_3

УДК 612.1/.8

НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ГОРНОКЛИМАТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НА ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ

Р.С. Минвалеев¹, О.П. Мамаева^{2,3}, Н.Е. Павлова², С.Г. Щербак^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия

²Городская больница № 40, г. Санкт-Петербург, Россия

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: горноклиматическое влияние, высотная и рабочая гипоксия, экспоненциальная аппроксимация, липидный профиль, вегетативное обеспечение деятельности.

Аннотация. Изложены алгоритмы нового применения известного метода математического моделирования (аппроксимации эмпирических данных, представленных в виде временных рядов, специально подобранным экспоненциальным выражением) для оценки горноклиматического влияния на уровень липопротеидов и вегетативное обеспечение мышечной деятельности. Обсуждаются возможности применения нового метода в других областях восстановительной и спортивной медицины и, шире, в физиологии адаптации.

A NEW METHOD FOR ESTIMATING THE MOUNTAIN CLIMATE EFFECT ON HEALTHY AND SICK PEOPLE

R.S. Minvaleev¹, O.P. Mamaeva^{2,3}, N.E. Pavlova², S.G. Scherbak^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Hospital №40, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Key words: mountain climate effect, mountain sickness and hypoxia, exponential approximation, lipid profile, vegetative support of activity.

Annotation. The algorithms of a new application of the well-known method of mathematical modeling (approximation of empirical data presented in the form of time series, with a specially selected exponential expression) for assessing the mountain climate effect on the level of lipoproteins and vegetative support of muscle activity are described. The possibilities of applying the new method in other areas of rehabilitation and sports medicine and, more broadly, in the physiology of adaptation are discussed.

Введение. Горноклиматическое воздействие используется в терапии и реабилитации широкого спектра заболеваний и варьирует как по высотам над уровнем моря (высотная гипоксия), так и по уровню физической активности на разных высотах (сочетание высотной и рабочей гипоксии) [1-3]. Современные методы доказательной медицины, основанные на вероятностных оценках, требуют длительного накопления большого объема эмпирических данных с минимальной гетерогенностью, что для горноклиматического лечения вряд ли достижимо именно в силу ее большой вариативности и сочетаний множества факторов различной интенсивности (разреженный чистый воздух, ультрафиолет, физические нагрузки, холод и т.д.) [4-5].

При этом вероятностно-статистические методы, в том числе вычисление коэффициентов линейной корреляции по Пирсону или Спирмену, не позволяют оценить такие важные параметры лечебного воздействия, как, например, скорость достижения целевых характеристик гомеостаза – объективного эквивалента здоровья. Кроме того известно, что приближения временных рядов линейными функциями по мере возрастания или снижения переменной величины часто дают физически бессмысленные результаты, например, бесконечные возрастания концентрации веществ или отрицательные значения давления в случае их линейного снижения. Чтобы избежать такого рода казусов т.н. «дурной бесконечности», применяют методы приближения (аппроксимации) временных рядов эмпирических данных нелинейными функциями. Среди них в медико-биологической области довольно часто подходят приближения эмпирических данных экспоненциальной функцией [6]. Отсюда цель данной работы дать обзор двух успешных применений экспоненциальной аппроксимации для сравнительной оценки горноклиматического влияния на липидный профиль крови [7] и вегетативное обеспечение мышечной деятельности [8].

Методы и организация исследования. Эмпирический материал по изменениям липидного профиля и вегетативному обеспечению деятельности набирался в ходе ежегодных научно-исследовательских экспедиций «Гималаи 2009-2018» в рамках авторского проекта Ирины Архиповой «В поисках утраченных знаний» (с), направленного на поддержку отечественной науки. Обследования участников этих экспедиций, рекрутированных в формате гражданской науки (Citizen Science), проводили до, во время и после пребывания в среднегорье Гималаев (долина Куллу, штат Химачал Прадеш, Индия) на высотах от 2000 до 3500 м над уровнем моря. Заборы крови для определения стандартной липидограммы были взяты у 16 участников обоого

пола натошак до и после их недельного пребывания в среднегорье в рамках экспедиции «Гималаи 2009». Кроме того использовались данные других авторов по горноклиматическому лечению дислипидемий, а также данные периодической гипобарической терапии, сопоставимой с пребыванием испытуемых на указанных высотах.

Вегетативное обеспечение мышечной деятельности изучалось в экспедициях «Гималаи 2016 и 2017», в которых участники обоего пола (n=13) выполняли ступенчато возрастающие стрессэхокардиографические нагрузочные тесты до и после пребывания в среднегорье Гималаев (там же).

Исследования были одобрены Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (IRB00003875 – № 67, e-mail: irb@spbu.ru). Все участники подписали информированные согласия и ответили на все вопросы исследователей.

Статистическая обработка и экспоненциальная аппроксимация выполнялись применением методов наименьших квадратов и максимального правдоподобия Фишера, реализованных в математических программах OriginPro 2019b (с) и Derive 5.05 (с).

Результаты исследования и их обсуждение. Для сравнения скорости антиатерогенных изменений был применен следующий вычислительный алгоритм, следуя одному из известных применений интегрального исчисления [9]:

1. По результатам усредненных изменений численных значений липидного профиля до, во время и после пребывания в различных условиях пониженного барометрического давления методом наименьших квадратов (далее МНК) выполнена экспоненциальная аппроксимация изменения общего холестерина и холестерина в составе липопротеидов высокой и низкой плотности аналитическим выражением вида:

$$X(t) = Ce^{kt} (1),$$

где X – количество липидов, t – время, k и C – коэффициенты, найденные применением МНК.

2. Для сравнения скоростей изменения записана первая производная, физический смысл которой суть скорость $X(t)' = Cke^{kt}$

3. Вычислен квадрат определенного интеграла от первой производной найденного выражения (1) с пределами интегрирования от 0 до 29 (по максимальной продолжительности пребывания на высоте в течении 30 дней из четырех сравниваемых вариантов – Пятигорский курорт, курорты Киргизии, гипобарическая терапия и наши экспедиции в Гималаи):

$$\left(\int_0^{29} Cke^{kt} dt \right)^2$$

В целях полноты изложения воспроизведем сводную таблицу (табл. 1) экспоненциальных моделей из работы [7]:

Таблица 1

Сводная таблица экспоненциальных моделей вида Ce^{kt} для изменений общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) (столбцы 2, 4, 6) и вычисленные с их помощью численные значения квадратов определенных интегралов от их первых производных по времени с пределами

интегрирования от 0 до 29 (суток) $\left(\int_0^{29} Cke^{kt} dt \right)^2$ (столбцы 3, 5, 7)

№	Общий холестерин		Холестерин ЛПВП		Холестерин ЛПНП	
	2	3	4	5	6	7
1	$297.1 e^{-0.004t}$	1285				
2	$241.1 e^{-0.002t}$	146	$37.5 e^{0.0045t}$	27.1	$161 e^{-0.001t}$	24.3
3	$204.2 e^{-0.003t}$	275	$49.4 e^{0.003t}$	17	$142.8 e^{-0.005t}$	344
4	$190.8 e^{-0.01t}$	2902	$34.3 e^{0.02t}$	702	$131.8 e^{-0.016t}$	2480

Содержание таблицы 1 является доказательством того, что сочетание высотной гипоксии, умеренной физической нагрузки и регулярных холодových воздействий (строка 4 – экспедиция «Гималаи 2009») дает наибольшие скорости снижения общего холестерина, повышения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые значительно превосходят изменения липидного профиля на фоне только высотной гипоксии (строки 1 и 2 – курорты Пятигорска и Киргизии) и адаптации к гипобарической гипоксии (строка 3).

Аналогичный алгоритм был применен для оценки вегетативного обеспечения мышечной деятельности до и после пребывания на высоте 2000-3700 м над уровнем моря по результатам градуированных нагрузочных стресс-тестов на велоэргометре [8]:

1. По результатам прямых измерений артериального давления и сердечного пульса, выполняемых на каждой ступени стресс-тестов были вычислены точечные значения вегетативного индекса Кердо применением выражения:

$$V = 1 - \frac{ДАД}{ЧСС} \quad (2),$$

где ДАД – нижнее (диастолическое) давление в мм ртутного столба, и ЧСС – частота сердечных сокращений в ударах в минуту [10].

2. Аппроксимация подходящим экспоненциальным выражением вида $V(t)=A_1-A_2\cdot e^{-kt}$ с последующей количественной оценкой вегетативного контроля деятельности, произведённой организмом испытуемых в ходе стандартизированных нагрузочных проб до и после пребывания в среднегорье, выполнена применением метода максимального правдоподобия Фишера.

3. Для сравнения вегетативного контроля деятельности до и после пребывания в среднегорье вычисляли отношение площадей (интегралов) под найденными аппроксимирующими экспонентами на равных интервалах времени. Пределы интегрирования задавали по меньшей продолжительности нагрузочной пробы (в секундах), т.е. до пребывания в среднегорье.

В целях полноты изложения приведем пример интегральной оценки успешной адаптации к высоте после недельного пребывания на высоте 2000-3700 и над уровнем моря (табл. 2 и рис. 1).

Таблица 2

Интегральная оценка вегетативного контроля деятельности при выполнении стандартизированного нагрузочного стресс-теста до и после пребывания в среднегорье у испытуемого Г.И. (51)

1	2	3	4	5	6		7	8
Дата	Время в сек.	ДАД в мм рт.ст.	ЧСС в уд/мин	Индекс Кердо	Коэффициенты аппроксимирующей экспоненты вида $V(t)=A_1-A_2\cdot e^{-kt}$		Интегральная оценка вегетативного контроля до (S_1) и после (S_2) пребывания в среднегорье	S_1/S_2
20.04.2017	0	60	57	-0,05			$S_1 = \int_0^{384} V(t) dt \approx 146,4$	≈1,6
	85	60	94	0,36				
	187	70	112	0,38	A_1	0,46306		
	271	70	125	0,44	A_2	0,51195		
	302	70	129	0,46	k	0,01624		
	384	70	146	0,52	p	0,00155		
11.05.2017	0	80	55	-0,45			$S_2 = \int_0^{384} V(t) dt \approx 128,5$	≈1,6
	87	80	97	0,18				
	189	80	110	0,27	A_1	0,39181		
	270	80	120	0,33	A_2	0,84068		
	332	80	134	0,40	k	0,01388		
	404	80	142	0,44	p	0,00219		

Примечание: ДАД – диастолическое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; A_1 , A_2 , k - коэффициенты аппроксимирующей экспоненты; p – значимость аппроксимации по критерию Фишера-Снедекора; S_1 и S_2 – вычисленные интегралы (площади под кривой) на равных промежутках времени до и после пребывания в горах

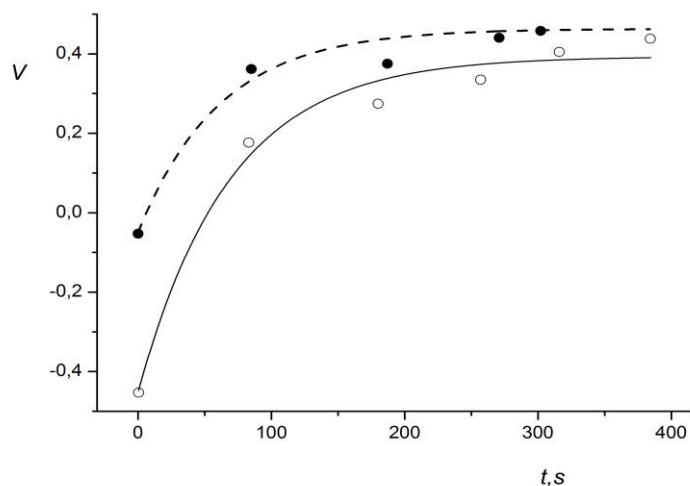


Рис. 1. Графическая интерпретация вегетативного обеспечения деятельности при выполнении испытуемой Г.И. (51) нагрузочных проб (стресс-тестов) до и после пребывания в среднегорье

Примечание: По оси абсцисс – время t в секундах, по оси ординат – V вегетативный индекс Кердо;

- исходные значения вегетативного индекса Кердо, найденные в ходе выполнения нагрузочной пробы, до пребывания в среднегорье;
- - - - аппроксимирующая экспонента до пребывания в среднегорье;
- значения индекса Кердо, найденные в ходе выполнения нагрузочной пробы после пребывания среднегорье;
- аппроксимирующая экспонента после пребывания в среднегорье.

Найденное отношение площадей – 1,6 (столбец 6 таблицы 2) – свидетельствует о том, что вегетативное обеспечение физической деятельности у испытуемой Г.И. после пребывания на высоте сдвинулось в сторону снижения симпатических влияний, а значит физиологическая цена нагрузки (эрготропная составляющая) уменьшилась. На рис. 1 снижение симпатического тонуса иллюстрируется тем, что экспонента, аппроксимирующая точечные оценки вегетативного тонуса во время стандартизированной нагрузочной пробы (стресс-теста) до пребывания на высоте, расположена выше, чем экспонента, аппроксимирующая результаты вегетативного тонуса той же нагрузочной пробы после пребывания в горах. При этом несмотря на то, что у всех испытуемых, побывавших на высоте, увеличилось время достижения субмаксимальной (85%) ЧСС в ответ на стандартизированную нагрузочную пробу, а также возросло максимальное потребление кислорода, вегетативный контроль обнаружил противоположные тенденции у здоровых лиц и испытуемых, у которых выявлены сердечно-сосудистые патологии. Из результатов интегральной оценки экспоненциальной аппроксимации вегетативного контроля нагрузочных проб следует, что после пребывания на высоте 2000-3700 м над

уровнем моря адаптация (адекватное вегетативное обеспечение деятельности) к нагрузке произошла только у 10 из 13 испытуемых, у которых площадь под соответствующей аппроксимирующей экспонентой уменьшилась после возвращения с высоты 2000-3700 м.

Выяснить эту закономерность вегетативного контроля в ответ на физическую нагрузку стало возможным благодаря применению нового метода интегральной оценки вегетативного контроля деятельности с помощью вегетативного индекса Кердо. Привязка единичных измерений артериального давления и сердечного ритма к точным моментам времени при стандартизированных нагрузочных тестах позволила выполнить адекватную экспоненциальную аппроксимацию с последующим сравнением найденных аналитических выражений вегетативного контроля до и после пребывания на высоте.

Заключение. Применение экспоненциальной аппроксимации к эмпирическим данным, представленным как временные ряды, позволяет извлечь дополнительную физиологическую и/или клинически значимую информацию, такие как скорость изменения изучаемых характеристик или физиологическую цену адаптации, что может найти применение не только в оценке горноклиматического лечения, но и в других областях восстановительной и спортивной медицины и, шире, физиологии адаптации.

Благодарность: Авторы выражают глубокую благодарность генеральному директору киностудии исторического фильма «ФАРАОН» Ирине Владимировне Архиповой, организатору и вдохновителю международных научно-исследовательских экспедиций в Гималаи в рамках ее авторского проекта «В поисках утраченных знаний» (с), направленного на поддержку отечественной науки.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Горы и резистентность организма / Н.А. Агаджанян, М.М. Миррахимов // М.: Наука. – 1970. – 184 с.
2. Березовский В.А. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата / В.А. Березовский, В.Г. Дейнега // Киев: Наукова думка. – 1988. – 223 с.
3. Миррахимов М.М. Горная медицина / М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг // Фрунзе: Кыргызстан. – 1978. – 184 с.
4. Eysenck H.J. Meta-analysis and its problems / H.J. Eysenck // BMJ. – 1994. – Vol. 24. – № 309(6957). – P. 789-792.
5. Лукина Ю.В. Систематический обзор и мета-анализ: подводные камни методов / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко //

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 180-185.

6. Мюррей Дж. Математическая биология / Дж. Мюррей // М.; Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». Ин-т компьютерных исследований. – 2009. – Т. 1. – 776 с.

7. Минвалеев Р.С. Сравнение скорости изменения липидного профиля сыворотки крови человека при подъеме на высоту среднегорья / Р.С. Минвалеев // Физиология человека. – 2011. – Т. 37. – № 3. – С. 103-108.

8. Минвалеев Р.С. Вегетативное обеспечение мышечной деятельности до и после пребывания на высоте 2000-3700 м над уровнем моря / Р.С. Минвалеев, А.М. Сарана, С.Г. Щербак, А.С. Глотов, О.С. Глотов, О.П. Мамаева, Н.Е. Павлова, О.А. Гусева, А.И. Иванов, А.И. Levitov, D.T. Summerfield // Физиология человека. – 2018. – Т. 44. – № 5. – С. 74-83.

9. Бермант А.Ф. Краткий курс математического анализа для втузов / А.Ф. Бермант // М.: Наука. Гл. редакция физико-математической литературы. – 1965. – 664 с.

10. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. In English: An index for assessing vegetative tone, calculated from blood circulation data / I. Kérdö // Acta Neuroveg (Wien). – 1966. – Vol. 29. – № 2. – P. 250-268.

References

1. Aghadzhanyan H.A. Mountains and resistance of the organism / H.A. Aghadzhanyan, M.M. Mirrakhimov // М.: Science. – 1970. – 184 p.

2. Berezovskij V.A. Physiological mechanisms of sanogenic effects of mountain climate / V.A. Berezovskij, V.G. Dejnega // Kiev: Scientific Thoughts. – 1988. – 223 p.

3. Mirrakhimov M.M. Mountain medicine / M.M. Mirrakhimov, P.N. Goldberg // Frunze: Kyrgyzstan. – 1978. – 184 p.

4. Eysenck H.J. Meta-analysis and its problems / H.J. Eysenck // BMJ. – 1994. – Vol. 24. – № 309(6957). – P. 789-792.

5. Lukina Yu.V. Systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods / Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2016. – Vol. 12. – № 2. – P. 180-185.

6. Murray J. Mathematical Biology / J. Murray // Moscow, Izhevsk: SIC "Regular and Chaotic Dynamics". Institute of Computer Research. – 2009. – Vol. 1. – 776 p.

7. Minvaleev R.S. Comparison of the rate of change in the lipid profile of human blood serum when climbing to the height of the middle mountains / R.S. Minvaleev // Human Physiology. – 2011. – Vol. 37. – № 3. – P. 103-108.

8. Minvaleev R.S. Vegetative support of muscle activity before and after staying at an altitude of 2000-3700 m above sea level / R.S. Minvaleev, A.M. Sarana, S.G. Shcherbak, A.S. Glotov, O.S. Glotov, O.P. Mamaeva, N.E. Pavlova, O.A. Guseva, A.I. Ivanov, A.I. Levitov, D.T. Summerfield // *Human Physiology*. – 2018. – Vol. 44. – № 5. – P. 74-83.

9. Bermant A.F. A short mathematical analysis course for higher education institutions / A.F. Bermant // М.: Science. The main editorial office of the physical and mathematical literature. – 1965. – 664 p.

10. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. In English: An index for assessing vegetative tone, calculated from blood circulation data / I. Kérdö // *Acta Neuroveg (Wien)*. – 1966. – Vol. 29. – № 2. – P. 250-268.

Сведения об авторах: **Ринад Султанович Минвалеев** – доцент Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, e-mail: r.minvaleev@spbu.ru; **Ольга Петровна Мамаева** – заведующей функциональной диагностики Городской больницы № 40, старший преподаватель Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: mopetrovna@gmail.com; **Наталья Евгеньевна Павлова** – врач Городской больницы № 40, Санкт-Петербург, e-mail: pavlovane@yandex.ru; **Сергей Григорьевич Щербак** – главный врач Городской больницы № 40, профессор Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, e-mail: s.g.sherbak@spbu.ru.

Information about the authors: **Rinad Sultanovich Minvaleev** – Associate Professor of the St. Petersburg State University, St. Petersburg, e-mail: r.minvaleev@spbu.ru; **Ol'ga Petrovna Mamaeva** – Head of the Department of Functional Diagnostics of City Hospital № 40, Senior Lecturer of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: mopetrovna@gmail.com; **Natal'ya Evgen'evna Pavlova** – Physician of the City Hospital № 40, St. Petersburg, e-mail: pavlovane@yandex.ru; **Sergej Grigorievich Shcherbak** – Head Physician of the City Hospital № 40, Professor of St. Petersburg State University, St. Petersburg, e-mail: s.g.sherbak@spbu.ru.