

Тульский государственный университет
АНО «Научно-образовательный центр инновационной медицины «ФАРМА 2030»
Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН
«ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований
Российской академии наук» (обособленное подразделение)

**МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА**

Монография

Под редакцией
А.А. Хадарцева и В.Б. Брина

Тула, 2022

Медико-экологические технологии обеспечения здоровья человека: монография / Под ред. А.А. Хадарцева и В.Б. Брина.– Тула: ООО «ТППО», 2022.– 414 с.

Авторский коллектив:

Тульский государственный университет (Тула): Волков А.В., к.т.н., доц.; Грачев Р.В., к.м.н.; Кашинцева Л.В., к.т.н., доц.; Митюшкина О.А.; Панышина М.В., к.м.н., доц.; Седова О.А.; Токарев А.Р., к.м.н.; Токарева С.В., асп.; Хадарцев А.А., д.м.н., проф.; Хромушин В.А., д.б.н., к.т.н.

АНО «Научно-образовательный центр инновационной медицины «ФАРМА 2030» (Москва):

Валентинов Б.Г., к.б.н.; Наумова Э.М., д.б.н.; Хадарцев В.А.

Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН; Северо-Осетинская государственная медицинская академия; Республиканская клиническая больница (Владикавказ): Брин В.Б., д.м.н., проф.; Бузоева М.Р., к.м.н.; Гаглоева Э.М., к.м.н.; Датиева Ф.С., д.м.н., проф.; Иванов Д.В., д.м.н.; Кабисов О.Т., к.м.н.; Кокаев Р.И., к.м.н.; Митциев А.К., д.м.н.; Оганесян Д.Х., м.н.с.

Сургутский государственный университет; обособленное подразделение «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук» (Сургут): Еськов В.В., к.м.н.; Еськов В.М., д.б.н., д.ф.-м.н., проф.; Филатов М.А., д.б.н., проф.; Филатова О.Е., д.б.н., проф.

Определены экологические факторы внешней среды, влияющие на здоровье человека и возможности их профилактики. Дана характеристика экологических факторов в г. Туле и Тульской области и экологических факторов г. Владикавказа. Приведены результаты применения антиоксидантов для профилактики экспериментальных нефро-, кардио- и коагулопатий, вызванных тяжелыми металлами. Охарактеризованы гелиогеофизические факторы в эпидемиологии и их социально-историческая значимость. Разработан математический аппарат и методика количественной оценки популяционного риска. Приведена динамика статистических показателей у лиц, проживающих на территориях, отличающихся качественными и количественными характеристиками техногенного загрязнения.

Монография рассчитана для использования экологами, физиологами, гигиенистами, организаторами здравоохранения, врачами всех специальностей, научными работниками.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Тульской области в рамках научного проекта №19-413-710011; АНО «Научно-образовательный центр инновационной медицины «ФАРМА 2030».

ISBN 978-5-907689-04-6

Рецензенты:

академик РАН, д.м.н., проф. В.Г. Зилов
член-корр. РАН, д.б.н., проф. Н.А. Фудин

© Коллектив авторов, 2022

© ООО «ТППО», 2022

ВВЕДЕНИЕ

Проведен социально-экологический мониторинг для установления причинно-следственных связей между конкретными формами заболеваний и качественным и количественным составом загрязнения атмосферного воздуха. Исследования проводились профессорско-преподавательским составом Сургутского государственного университета, АНО «НОЦ ИМ «ФАРМА 2030», ИМБИ ВНЦ РАН и Тульского государственного университета. Проведена сравнительная оценка совместных результатов исследований, поскольку освоение регионов Севера, миграция населения, его мобильность, в совокупности с различными вновь открывшимися вирусными угрозами – обуславливают необходимость поиска многокомпонентных экологических причин возникновения заболеваний человека, независимо от места его проживания.

На основе анализа и оценки динамики поведения вектора состояния физиологического и психофизиологического статуса школьников разработана модель управляющих воздействий для оптимизации биофизических, физиологических и психофизиологических функций организма школьника, что должно способствовать снижению цены адаптации к условиям образовательного процесса при проживании на различных территориях. Был выполнен анализ существующих подходов к оценке состояния здоровья участников образовательного процесса и организации оздоровительной работы в отечественной и зарубежной школе и на базе этого анализа разработать и апробировать компартментно-кластерную модель оценки состояния здоровья учащихся с позиций теорий хаоса, информации и системного синтеза.

На основе метода *многомерного фазового пространства* (МФП) получен целостный портрет трехкомпаратментной системы популяции, как сложноорганизованной *биофизической и биосоциальной динамической системы*, являющийся теоретической базой для разработки эффективных внешних управляющих оздоровительных воздействий [255].

С учетом возраста и пола выполнен анализ и синтез (идентифицированы наиболее важные признаки) параметров физиологических, психофизиологических и психосоциальных функ-

ций учащихся методом МФП в сравнении с *детерминистско-стохастическим подходом* (ДСП). В рамках МФП проведен анализ эффективности летнего отдыха учащихся как примера проявления *внешних управляющих воздействий* на организм в условиях северных территорий и с выездом на юг страны в сравнении с традиционными стохастическими расчетами.

Осуществлен системный анализ и синтез учебно-воспитательного процесса с учетом физиологического и психоэмоционального напряжения организма учащихся и результатов учебной деятельности. в образовательных учреждениях разработана и апробирована технология многопараметрического мониторинга параметров здоровья, физического развития и физической подготовленности учащихся, системно-технологический и синергетический подходы к организации оздоровительной работы в массовой школе, адаптивная модель деятельности школьной службы здоровья. осуществлена оценка эффективности предлагаемых вуз в сравнении с ныне существующей теорией и практикой такой деятельности.

Установлены закономерности в динамике поведения состояния функциональных систем организма пациентов с травмами нижних конечностей, страдающих артериальной гипертензией в многомерных фазовых пространствах.

Изучено поведение вектора состояния параметров артериального давления и вегетативной нервной системы в фазовом пространстве состояний при артериальной гипертензии. Проведена оценка поведения вектора состояния параметров артериального давления и вегетативной нервной системы в фазовом пространстве состояний при артериальной гипертензии. Изучены возможности новых методов и программных продуктов (в рамках *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС)) для диагностики адаптивных реакций функциональных систем организма у больных с артериальной гипертензией [255].

Общественное здоровье в значительной степени зависит от качества природной и антропогенной среды. Масштабы неблагоприятного воздействия современного промышленного производства на урбанизированные территории в настоящее время достигли критических пределов. Согласно опубликованным данным, в мире ежегодно в атмосферу поступает большое коли-

чество техногенных вредных выбросов оксидов азота, 250 млн. тонн пыли. В результате всех процессов горения ежегодно образуются огромные количества оксида углерода, диоксида серы, диоксидов углерода. По данным ВОЗ более 80% всех болезней человека являются производными от состояния экологического напряжения. В Российской Федерации экологические факторы вышли на одно из первых мест среди факторов, формирующих здоровье населения. Научный прогноз свидетельствует о том, что в текущем столетии будут лидировать две группы заболеваний – аллергические заболевания и экологически обусловленные болезни. Из числа техногенных факторов, воздействующих на среду и человека, следует выделить негативное влияние предприятий нефтяной и газовой промышленности, а также интенсивное использование транспорта и котельных. Крупные промышленные города превращаются в центры острейших экологических проблем. Общее воздействие неблагоприятных факторов городской среды снижает резистентность организма, приводит к более раннему возникновению заболеваний, ухудшает течение уже имеющих. Заболеваемость населения отражает весь спектр неблагоприятных экологических последствий, происходящих в среде обитания [125].

Значимость техногенного стресса для здоровья человека общеизвестна и общепризнанна: большинство патологических состояний прямо или косвенно связано с неблагоприятным воздействием антропогенных факторов различной природы. Ответной реакцией организма на изменение окружающей среды является или болезнь, или длительная адаптация. Неблагоприятные внешние факторы могут не являться первопричиной заболеваний, но, безусловно, потенцируют их возникновение. Реакции организма на воздействие экстремальных факторов среды обитания могут служить качественными критериями реального состояния экологической обстановки на конкретной территории.

Проблема жизни и деятельности человека, особенно, в северных регионах РФ – очень сложна, многогранна и далека от своего окончательного разрешения. Она охватывает такие жизненно важные вопросы, как адаптация к этим условиям, выживаемость в экстремальных ситуациях, сохранение здоровья, экологические, социальные, психологические и другие аспекты.

Особенно остро эти вопросы стоят в связи с усилением миграции большого количества людей на Север для работы из южных областей страны. Попадая в суровые условия, они сталкиваются с рядом непривычных климатогеографических факторов. Напряжение организма приводит к неэкономному расходованию своих функциональных резервов, быстрому их истощению. Влияние на этом фоне техногенных и производственных факторов создает дополнительную нагрузку на защитные механизмы, увеличивая риск развития различных заболеваний.

Среди всего многообразия управляющих воздействий, оказывающих влияние на здоровье, приоритетная роль принадлежит профилактике социально-экономических факторов и факторов окружающей среды. В последние годы внимание к состоянию среды обитания усилилось. Проблемы экологии начали активно входить в нашу жизнь только в последние десятилетия, поэтому отсутствуют надежные критерии оценки состояния ее факторов, особенно в связи с интенсивным влиянием деятельности человека. Главным условием успешного развития и применения *третьей (синергетической) парадигмы* является эффективное использование имеющихся достижений и потенциала современной медицины и гигиены в аспекте самоорганизации и саморазвития. В повседневной жизни человек подвергается одновременному воздействию химических, физических и биологических факторов в различных сочетаниях и режимах. Разработка эффективных оздоровительных мероприятий должна базироваться как на данных об уровнях загрязнения внешней среды, так и на информации об изменениях в состоянии здоровья населения, но главное – это активизация собственных адаптационных резервов человека за счет оздоровительных, физкультурных и лечебных мероприятий.

Если охрана окружающей среды во всем мире, и в нашей стране в частности, оказалась в последние годы в центре внимания общественных и государственных организаций, то охрана здоровья человека до сих пор не вышла за рамки лозунгов и деклараций. Хорошо известно, что усилия работников здравоохранения ориентированы преимущественно на диагностику и лечение заболеваний, тогда как здоровье населения – это производное многочисленных воздействий на организм человека, включая природно-

климатические, производственные, социальные, бытовые, а также уровня трудовой активности и творческого потенциала, генетической отягощенности. Современная медицина имеет дело преимущественно с отрицательными последствиями научно-технического прогресса. Она получает в качестве пациентов людей, которые не смогли адаптироваться к экстремальным условиям урбанизированных территорий. Данные о снижении уровня общественного здоровья позволят более эффективно воздействовать на окружающую среду и повышение качества жизни населения [82-85,94,95,98-102,108,112,116-118,126-129,307].

Сегодня для всех экономически развитых стран характерен переход от традиционной медицины к медицине окружающей среды (*environmental medicine*), разумно сочетающей клиническую и гигиеническую диагностику. Наблюдается сближение экологии человека, гигиены окружающей среды с фундаментальными и клиническими медицинскими дисциплинами, появляются новые задачи, стоящие перед врачами всех профилей. Происходит синтез медицинской географии и медицинской экологии, обрисовываются контуры нового предмета, намечается его внутреннее строение и содержание, расширяются границы, интенсивно внедряются современные информационные технологии [268].

Медицинская экология представляет собой медико-биологический раздел общей экологии, изучающий последствия изменения свойств окружающей среды для общественного здоровья; ее основной задачей является создание благоприятных условий для жизни и деятельности человека и общества. Современный практикующий врач должен понимать, какая часть патологии, с которой он имеет дело у конкретного пациента, обусловлена влиянием климато-антропогенного пресса; он должен владеть методикой выявления медико-экологических причинно-следственных связей. Только при этих условиях можно гарантировать успешное лечение больного и охрану здоровья человеческой популяции.

Следует отметить, что северные регионы, богатые природными ресурсами, являются жизненно необходимой зоной России. С распадом Советского Союза экономическая составляющая северных территорий РФ возросла с 49 до 64%. Этот факт уже сам по себе определяет положение России в современном

мире как северной страны, следовательно, должна быть пересмотрена система приоритетов. Начатое в последние десятилетия ширококомасштабное индустриальное освоение этих регионов привело к резкому изменению социально-гигиенических условий труда и жизни. Заболеваемость по обращаемости в северных регионах РФ на 11,8% выше, чем в целом по России. Показатели здоровья населения этих регионов на 40–45% определяются социально-гигиеническими факторами, на 30–35% – экологическими, на 20–25% – этническими, на 5–10% – медицинскими и генетическими, что несколько отличается от критериев, установленных ВОЗ. Сочетание экологических и климато-географических условий Сибири и Севера, специфика развития популяций из коренного и пришлого населения исторически сформировали уникальный по своим характеристикам объект для изучения механизмов развития любой патологии [80, 103-106,109-111,113,121,131,132].

Приоритетным направлением в области профилактической медицины должна стать разработка фундаментальных проблем экологии человека и гигиены окружающей среды, как научной основы государственных мероприятий по охране и оздоровлению среды обитания населения России. В современных экологических исследованиях еще не изжит механистический подход, когда здоровье человека изучается либо само по себе (в лучшем случае – на фоне отдельных факторов окружающей среды), либо как краткое приложение к более или менее подробному анализу экологической ситуации. Отсутствие обратной связи в системе «среда – человек» превращает охрану окружающей среды в самоцель. Сложившееся положение может и должно быть исправлено введением показателей здоровья человека (и популяции) в качестве интегрального критерия и индикатора экологической ситуации в регионе [81,93,105,106,113,119,122,123,131].

Основными медико-экологическими задачами являются: выявление и оценка комплекса факторов риска и определение их воздействия на здоровье; организация социально-гигиенического мониторинга; изучение состояния здоровья и хронической заболеваемости мигрантов, их адаптации к новым климатическим и производственно-социальным условиям; совершенствование методологии определения экономического

ущерба здоровью населения, обусловленного воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, как критерия оценки негативного влияния и обоснования оздоровительных и профилактических мероприятий.

Исследование эффектов комбинированного воздействия различных факторов на организм человека представляет серьезную концептуальную и методологическую проблему. Различные физические, химические и биологические факторы в подавляющем большинстве случаев рассматриваются и изучаются как изолированные стрессоры без учета возможных эффектов синергизма или антагонизма. В основе эколого-гигиенической оценки окружающей среды должен лежать комплексный подход. В рамках такого подхода обосновывается необходимость реализации комплексных эколого-гигиенических программ по оздоровлению окружающей среды. До настоящего времени не разработаны принципы районирования территории городов, как по уровню загрязнения атмосферного воздуха, почвы, так и по состоянию здоровья населения, не рассчитаны критериально-значимые показатели оценки качества среды и здоровья населения [82].

Происходящее в природе не может быть безразлично для человека. Критическими для судеб человечества окажется не ограниченность ресурсов биосферы, а такие побочные эффекты технического развития, как загрязнение природной среды, изменения климата и нарастающее экологическое неблагополучие. Тенденции продолжающегося негативного влияния человека на природную среду стали общепризнанной угрожающей реальностью. Человечество нуждается не только в прогнозе, но и в конкретных радикальных мерах ограничения антропогенного прессинга на биосферу. Проблема безопасного состояния окружающей среды в настоящее время по своей значимости и актуальности относится к числу наиболее приоритетных для общества. В этой связи разработка и поэтапная реализация концепции гигиенической безопасности России и особенно ее северных регионов является одной из первоочередных задач устойчивого социально-экономического развития страны.

Пути разработки многих фундаментальных проблем профилактики и коррекции патологических процессов человека и

его потомства связаны с улучшением окружающей среды, а оценка и прогноз тенденций изменения здоровья населения должны стать обязательным условием и лимитирующим фактором при рассмотрении планов и программ социально-экономического развития регионов [125].

Имеющиеся данные многолетних наблюдений свидетельствуют, что в Российской Федерации в условиях постоянного превышения *предельных допустимых концентраций* (ПДК) вредных веществ в атмосферном воздухе проживают десятки миллионов человек, при этом 40–50 млн. человек испытывают влияние 10-кратного превышения ПДК, а 55–60 млн. человек – 5-кратное. Вследствие этого, количество дополнительных случаев смерти в российских городах, только за счет болезней органов дыхания и системы кровообращения, достигает 90 тысяч в год. Следует иметь в виду, что оценивается воздействие только первичных техногенных выбросов, а вред, причиненный продуктами их трансформации, во внимание не принимается. Такой подход, как показывает анализ современных зарубежных исследований в данной области знаний, требует серьезного пересмотра методологии оценки загрязнения атмосферного воздуха населенных мест, с учетом процессов физико-химических превращений загрязняющих веществ [294].

В Тульской области методом *дифференциальной оптической спектроскопии* изучена трансформация техногенных загрязнений. Установлена корреляция между падением концентрации диоксида азота и ростом концентрации озона в различное время суток и времена года. На основе экспериментальных данных разработана таблица коэффициентов трансформации диоксида азота в различные временные и сезонные периоды года, установлены численные значения коэффициента влияния облачности на интенсивность процессов трансформации веществ. Описана динамика суточного хода концентрации соединений азота и кислорода. Методом атомно-абсорбционной спектроскопии был проведен анализ снежного покрова, подтверждающий теоретические предположения о выпадении нитратных соединений.

Кроме того, в ходе исследований картины пылевого загрязнения приземной атмосферы посёлка Новогуровский Тульской обла-

ти, обусловленной влиянием дробильно-сортировочного участка ОАО «Гурово-Бетон», спланирован и проведён полевой эксперимент; выполнены статистическая обработка и визуализация результатов исследований; установлены закономерностей рассеяния и осаждения пыли на подстилающую поверхность; предложено приближённое решение обратной задачи аэрологических исследований.

Для сравнения по плану аспирантской работы выполнены технический и рентгено-флуоресцентный анализы образцов почв отдельных территорий г. Владикавказа, удаленного от Тулы.

Проведено биотестирование *гуминовых кислот* (ГК), выделенных из различных образцов почв, согласно которому, в почвах, подвергшихся загрязнению тяжелыми металлами, установлено снижение эффективной концентрации ГК. Согласно данным инфракрасной Фурье-спектроскопии, ГК разных территорий практически не отличаются друг от друга по функциональному составу.

Констатировано, что лесопарковые зоны г. Владикавказа (парк Жуковского, Комсомольский) эффективно задерживают распространение тяжелых металлов за счет оседания атмосферных золь на листьях. Дальнейшая биохимическая деградация органического вещества листьев приводит к образованию ГК, которые являются эффективными сорбентами широкого набора металлов и неметаллов [294].

Установлено, что экологическая обстановка в большинстве территорий г. Владикавказа, в особенности расположенных вблизи предприятия ОАО «Электроцинк», крайне неблагоприятная. Рекомендовано провести определенные технические мероприятия на различных этапах технологии производства цинка, кадмия, свинца и изделий на их основе.

Изучены эколого-профессиональные риски. Для оценки комплексного воздействия вредных производственных факторов разного происхождения на здоровье работников – разработана интеллектуальная система персонального мониторинга, позволяющего отслеживать их уровни и дозы в динамике производственного процесса; оценивать и управлять профессиональным риском, сохранять здоровье и продлевать трудовое долголетие путем оптимизации составляющих доз вредного воздействия,

профилактики и разработки организационно-технических мероприятий по улучшению условий труда [294].

Предлагаемое устройство контроля физиологических параметров обеспечивает многолетнюю систему наблюдений за процессом накопления избыточных доз вредного воздействия. Путем оптимизации составляющих доз, а также своевременного принятия профилактических мер и инженерных решений в области улучшения условий труда интеллектуальная система персонального мониторинга позволяет оценивать и управлять профессиональными рисками, сохранять здоровье и продлевать трудовое долголетие.

Приближенная экономическая эффективность внедрения на предприятии подобной системы характеризуется следующими показателями: прогноз снижения потерь рабочего времени существенно ниже уровня заболеваемости, установленного для коллективов, имеющих допустимые условия труда [278]; продление безопасной продолжительности трудового стажа до максимальной; снижение расходов предприятия, связанных с работой во вредных условиях труда; предоставление ежегодного дополнительного оплачиваемого отпуска; прохождение периодических медицинских осмотров [217]; снижение расходов органов здравоохранения на обслуживание работников, заболевания которых вызваны неблагоприятными условиями труда; снижение расходов Фонда социального страхования Российской Федерации на пособия по временной нетрудоспособности; экономический эффект, включающий предотвращенный ущерб предприятия, региона и государства от аварий и катастроф.

Таким образом, внедрение интеллектуальной системы персонального мониторинга на промышленном предприятии позволит сократить экономические издержки в сфере производственной безопасности при решении задач как предприятия, так и национального масштаба.

Разработана универсальная шкала вреда наносимого организму на основе анализа существующих отечественных и зарубежных методик и сравнения влияния различных негативных факторов на организм, а также документов о санитарных нормах, принятых в Российской Федерации. Предложенная количественная риск-модель является базовым элементом для оцен-

ки стоимостного эквивалента (так называемой «цены риска»). Она может рассматриваться как инструмент оценки социально-экономического ущерба, наносимого обществу негативными факторами природной техногенной среды. Полученная зависимость количественной оценки ущерба здоровью от интенсивности воздействия вредных факторов производственной среды, явилась основой для разработанной методики расчета ущерба – как в производственной, так и в окружающей среде – на основе действующих ПДК (ПДУ) и реальных уровней их превышения. На базе этого представляется возможным установление экономического показателя – социальной цены риска, главного критерия при расчете социально-экономического ущерба наносимого обществу.

С помощью метода лазерной масс-спектрометрии определен качественный и количественный спектр элементов в образцах грунта, взятых в Тульской области как в районах промышленных предприятий, так и районах, подвергшихся радиационному загрязнению в результате аварии на *Чернобыльской атомной электростанции* (ЧАЭС). Преимущество использования данного метода состоит в том, что он одновременно позволяет определить спектр присутствия микроэлементов в образцах и определить относительные концентрации каждого из элементов.

Применение *XANES*- и *EXAFS*-спектрометрии в дополнение к методу лазерной масс-спектрометрии позволяет для выбранных элементов, присутствующих в образцах, определить возможные формы их химических соединений. Показано, что *Zr*, кроме оксидной формы, характерной для его содержания в почвах, присутствует еще и в сложном соединении типа *Zr-Zr-Te-...*, которое, видимо, представляет собой кластер, появившийся в почве в результате аварии на ЧАЭС. Полученные результаты были использованы для сравнительного анализа содержания тяжелых элементов и форм их химических соединений в образцах бронхоальвеолярных смывов, полученных у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, проживающих в Тульской области.

Проникновение в легочную ткань совокупности тяжелых элементов и их соединений небиологической природы связано с осуществлением функций дыхания человека в условиях загрязненной окружающей среды. Подобные загрязнения связаны с

антропогенной и техногенной деятельностью человека, а также возможными аварийными ситуациями, сопровождающимися массированными выбросами указанных соединений в окружающую среду [347, 386, 403, 407]. В результате проведенных исследований предложен подход, связанный с возможностью регистрации пространственного микрораспределения элементов и их химических соединений в биологических тканях, в частности – в легочной ткани человека. Проведенные эксперименты продемонстрировали эффективность такого подхода к исследованию пространственного распределения тяжелых элементов и их химических соединений в биологических тканях.

Предложена математическая модель процесса ингаляции, позволяющая описать распределение вводимых мелкодисперсных загрязнений в респираторном тракте при различной дисперсии. Созданный стенд физического моделирования процесса ингаляции определил возможность физической оценки распределения порошков в дыхательных путях в зависимости от дисперсии. Показано, что в легочных тканях, пораженных раковой опухолью, имеет место депонирование тяжелых элементов и их химических соединений преимущественно в области, пораженной раковой опухолью, и на границах здоровой и опухолевой тканей. Проведен вероятностный корреляционный анализ одновременного присутствия пар различных элементов на одном и том же участке легочной ткани. Было установлено одновременное присутствие частиц *Cr* и *Mn*, *Zn* и *Fe*, *Zn* и *Ni*, *Ti* и *Cr*, *K* и *Ti*, *Cr* и *Ni* на участке ткани размером менее 20×20 мкм.

Предложенный метод сравнительной оценки загрязненных территорий и их влияния на безопасность жизнедеятельности населения подтверждается примером сравнения Плавского района (в наибольшей степени зараженного радионуклидами в результате Чернобыльской катастрофы) и экологически чистого Заокского района Тульской области.

Установлено, что реализация мониторинга безопасности жизнедеятельности населения должна сопровождаться ведением регистров по проблемным направлениям здравоохранения. Обобщенная оценка является достаточно простым и эффективным методом оценки и сравнения территорий.

Показано, что смертность от новообразований трахеи и бронхов в Тульской области преобладают над другими локализациями, что обусловлено совместным действием техногенных аэрозольных загрязнений.

Определена целесообразность использования для аналитической деятельности *алгебраической модели конструктивной логики* (АМКЛ), представляющей важный инструмент персонализации данных.

Проведен анализ результатов применения антиоксидантов в профилактике и лечении экспериментальных нефро-, кардио- и коагулопатий, вызванных тяжелыми металлами (аццизола при свинцовой нефропатии) цинка, мелатонина, витамина *E*.

Дана оценка гелиогеофизических факторов в эпидемиологии.

Разработан математический аппарат и методы количественной оценки популяционного риска лиц, проживающих в неблагоприятных условиях. Дана перспектива разработок теории хаоса и самоорганизации систем и третьей парадигмы, как развития общей теории систем.

ГЛАВА I ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

В российском законодательстве отсутствуют нормативные акты, гарантирующие возмещение экономического ущерба, вызванного повышенным уровнем заболеваемости населения в связи с загрязнением атмосферного воздуха [250].

Рассмотрение здоровья не только как индивидуальной сущности, но и как важнейшей характеристики больших групп и всей популяции людей – немыслимо без использования статистических закономерностей, которые выявляют упорядоченность случайных элементов в составе статистического целого. Изучение здоровья и заболеваемости населения позволяет сопоставить эти показатели в соответствии с временными и пространственными характеристиками. В этом случае основной целью такого сопоставления можно считать выделение территорий, контрастно отличающихся по уровню заболеваемости [337].

С учетом того, что приоритетные загрязнители города Тулы: CO , NO_2 , SO_2 , Mn , формальдегид, фенол и аммиак, являются специфическими продуктами металлургического производства, то вполне логично предположить, что уровень загрязнения атмосферного воздуха в Воловском, Каменском, Куркинском, Тепло-Огаревском, Веневском районах Тульской области по этим веществам не превышает уровни ПДК, т.к. образующиеся в этих районах, перечисленные загрязнители в сотни тысяч раз меньше (CO , NO_2 , SO_2 , NH_3) или вообще отсутствуют (фенол, формальдегид, Mn). В свою очередь, уровень установленной заболеваемости наиболее распространенных нозологических форм отличается от заболеваемости в г. Туле [337].

Применение статистического анализа основывается на известных количественных показателях наносимого ущерба от действия вредных веществ, находящихся в окружающей воздушной среде исследуемой территории и фактических данных о количестве случаев дополнительных заболеваний по городу. Современные медицинские исследования показывают, что тяжесть или частота возникновения того или иного заболевания зависит от интенсивно-

сти действующего поражающего фактора или, в случае действия нескольких факторов, оказывающих повреждающее влияние на эти органы, от величины их суммарного воздействия.

Нами, на основании полученных зависимостей, определены значения популяционного ущерба от действия каждого из приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха города Тулы (SO_2 , NO_2 , CO , Mn , NH_3 , фенол, формальдегид). Полученные величины ущерба является сравнительной мерой оценки атрибутивного риска заболеваний жителей г. Тулы определенной нозологии. Полученные данные подтверждают взаимосвязь между популяционным ущербом, наносимым вредными факторами среды обитания, и ростом заболеваемости определенной нозологии, вызванным направленным действием этих факторов. В этой связи представляет особый интерес установление показателей наносимого обществу экономического ущерба вследствие повышенных заболеваемости индивидуумов [337].

Здоровье, безопасность и благосостояние населения являются неотъемлемыми элементами стабильного экономического развития, как отдельных регионов, так и государства в целом, чему способствует начало реализации приоритетного национального проекта «Здравоохранение».

1. Характеристика экологических факторов в г. Туле и Тульской области

Сложившаяся в течение многих лет напряженная экологическая ситуация в ряде индустриальногородских образованиях Тульской области (г. Тула, г. Новомосковск, г. Ефремов, г. Узловая, г. Донской, г. Суворов и др.) представляет серьезную угрозу для состояния здоровья населения. Имеющиеся данные санитарно-эпидемиологических исследований отмечают рост заболеваемости: органов дыхания, костномышечной системы, болезней нервной системы, органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы в целом ряде городов и районов Тульской области. В частности, атрибутивный риск – разница в уровнях заболеваемости между лицами, подвергавшимися и не подвергавшимися воздействию вредного фактора, достигает в Туле, в зависимости от нозологической формы экообусловленного заболевания, от 200 до 600 случаев на 1000 жителей в год, а их сумма превышает 1200 случаев в год. В результате этого, только

прямые затраты учреждений органов здравоохранения г. Тулы, связанные с дополнительным стационарным и амбулаторным обслуживанием, составляют более 130 млн. рублей, а выплаты по листам временной нетрудоспособности превышают 360 млн. рублей [304].

Сам факт наличия взаимосвязи между загрязнением среды обитания и состоянием здоровья человека ясен давно, но количественная оценка ее является важнейшим предметом изучения специалистов.

Для Тульской области проблема загрязнения атмосферного воздуха является чрезвычайно острой т.к. на ее долю приходится более 90% всех вредных факторов среды обитания населения. Например, в Туле, 10–15 дней в году имеет место превышения ПДК содержания диоксидов серы и азота, оксида углерода, аммиака, формальдегида, фенола и марганца от 6 до 20 раз, а их среднегодовая концентрация выше установленного гигиенического норматива в 3,5–9,8 раза.

Причиной этого являются 12 000 стационарных источников 165-и предприятий Тульской области, которые за год выбросили в атмосферу 144 000 тонн загрязняющих веществ. Из них 95 000 тонн (66%) приходится на г. Тулу (59 предприятий, 4075 источников), где в свою очередь выбросы предприятий металлургии ОАО «КМЗ» и ОАО «Тулачермет» составляют 95% [304].

В состав выбросов предприятий области входят более 100, отличающихся классом опасности и характером действия на организм, химических соединений и веществ, в том числе канцерогены: хром, бензол, формальдегид, фенол, сажа, бензапирен, а так же аллергены, фиброгены и вещества остронаправленного и раздражающего действия.

Трудности по обеспечению приемлемого качества окружающей среды возникают у предприятий не только из-за отсутствия необходимого для этих целей финансирования, но и вследствие недостаточной обоснованности природоохранных мероприятий, разрабатываемых без четких количественных критериев оценки потенциального и реального ущерба для здоровья человека каждого загрязнителя в составе выбросов.

Эффективное управление системой безопасности человека в природно-техногенной среде невозможно без научно-обоснованного прогноза ожидаемых негативных социально-

экономических последствий, путем создания простых и информативных методов оценки наносимого популяции ущерба. Традиционный мониторинг окружающей среды проводится в России на крайне низком уровне. Кроме того, инструментальные методы измерений более затратные, нежели расчетные, и не могут служить базой для долгосрочного прогноза, т.к. не раскрывают механизм протекающих процессов в сложных смесях промышленных выбросов. Важнейшим элементом предлагаемой методологии оценки риска негативного воздействия загрязняющих веществ на здоровье населения стал анализ их суммарной нагрузки и относительного вклада в нее каждого элемента. Долгосрочный прогноз становится возможным благодаря применению компьютерной системы моделирования массопереноса загрязнителей в окружающей среде и метода количественной оценки ущерба здоровью, разработанных нами [304].

Такой, не имеющий аналогов в мире, подход, позволяет сделать материальную – стоимостную оценку каждого фактора риска, что является базисом разработки эффективных организационно-технических мероприятий и медико-профилактических мер, оптимальных с позиций минимизации риска и их экономической предпочтительности.

Предлагаемая концепция решения проблемы полностью соответствует требованиям мирового сообщества.

1.1. Теоретическое обоснование и математическое описание наличия скрытого риска повреждения здоровья вредными факторами среды обитания, а также определение численных значений приемлемого и допустимого риска

Осознание обществом факта наличия опасностей (связанных с профессиональной деятельностью, в повседневной жизни), которые могут привести к травмам, заболеваниям и гибели людей, или существенным материальным потерям – послужило основанием для разработки и применения на практике системного подхода для оценки *риска*, как априорного уведомления общества о возможных путях реализации опасности. Необходимость системного подхода в решении этой задачи продиктована тем, что *риск* – это очень широкое понятие, отражающее многие,

как правило, негативные явления в жизни отдельного человека или общества, проявления которых носит вероятностный (стохастический) характер. В словарях иностранных языков термин «*риск*» часто имеет двойное значение: *шанс, возможность* – с одной стороны, либо *опасность, потеря* – с другой [338].

У каждого *риска* есть своя объективная или субъективная причина, его происхождение может быть естественным – ураганы, молния, наводнения, и т. п. или техногенным, в результате воздействия различных химических, физических, биологических факторов, активных взрывопожароопасных веществ, а так же при эксплуатации различных машин и механизмов в рабочей, окружающей и бытовой среде (рис. 1).



Рис. 1. Виды риска в сфере жизнедеятельности человека

С развитием общества, понятийный аппарат и методы оценки уровня риска на производстве и в обществе разрабатывались независимо друг от друга в экономике, инженерном деле, химии, а также в области охраны труда. Вначале исследователи сосредотачивались на изучении человеческого поведения перед лицом опасности, исходящей от природы, но затем рамки проблемы были расширены и в нее вошли техногенные источники риска (табл. 1).

Факторы опасности и примерное время начала оценки риска

Начало исследований, годы	Факторы опасности при оценке риска
70–80	Ионизирующее излучение. Аварии в промышленности и на транспорте. Природные катастрофы.
80–90	Химическое загрязнение среды обитания человека
90-е	Физические факторы. Микробиологические факторы. Социальные факторы
2000–н/в	Глобальные изменения климата.

Оценка техногенного *риска* обычно фокусируется на потенциальных потерях, которые включают вероятность появления неблагоприятного события и величину соответствующих потерь, выраженных в терминах «авария», «смерть», «травма» или «ущерб». Следовательно, *риск* – это *вероятность ущерба в конкретной системе в определенный отрезок времени*. Для удовлетворения разнообразных производственных и общественных нужд используются различные методы и способы оценки. Формальные подходы к анализу и расчету уровня *риска*, по сути, порождены различными вариантами метода анализа «деревом причин», в основе которого лежит использование банков данных для сравнения вероятности отказа технической системы. Применяются также декомпозиционные методы, базирующиеся на субъективных рейтингах в предсказании будущих событий – инцидентов или несчастных случаев. Методы формального анализа дают наивысшую «объективность», если выполняются на качественном уровне, так как в них факты отделяются от стереотипных мнений, и в них принимаются в расчет научно обоснованные суждения [432].

Для людей, как показали социологические исследования, понимание, оценка и осознание *риска* во многом зависят от ареала его социальных и культурных факторов. Следует признать, что понимание *риска* на обывательском уровне в психо-

логическом аспекте более значимо, чем его статистическое описание. Оно может зависеть от таких факторов, как личная (применительно к себе) потенциальная степень ущерба, незнание возможных последствий, принудительный характер подверженности риску, неконтролируемость ущерба и возможность предубеждений при освещении этой проблемы в СМИ. Ощущение личного контроля над ситуацией зачастую может быть особенно важным фактором создания эффекта «псевдобезопасности». Для многих полет на самолете представляется очень рискованным предприятием из-за того, что в воздухе человек не может контролировать свою судьбу. В тоже время осознаваемый *риск* при вождении автомобиля, как правило, низкий, так как в большинстве случаев водители верят, что смогут контролировать ситуацию, да к тому же они привычны к этому виду деятельности. В данном случае потенциал серьезных потерь генерирует неадекватные эмоциональные реакции на оценку *риска*, который становится для людей привычным. Освоившись с таким *риском*, человек воспринимает его как «нормальную» ситуацию и придает ему меньшее значение, чем люди, кому данный вид деятельности не знаком. Гранью между страхом, как детерминантой восприятия риска, и реакцией на опасные ситуации является субъективное ощущение контроля: владеет человек ситуацией или нет. Как следствие – *риск* для многих людей может быть не более чем ощущением, т.е. доминирующая часть общества стоит на позициях **восприятия риска – как эмпирическом, чувственном опыте познания опасности**, что само по себе способствует попаданию человека в смертельную ловушку, устроенную ему большим разнообразием *рисков* среды обитания.

Это обусловлено тем, что не все источники опасности непосредственно распознаются человеческими органами чувств. Исследования, выполненные на сталелитейном комбинате, муниципальной свалке и в медицинских лабораториях, установили, что из 2230 источников опасности, названных 138 рабочими, человеческие органы чувств могли распознать только 42 %, 22 % указаний на источник опасности были выявлены в результате сопоставления со стандартами (в частности, уровень шумов). В 23 % случаев осознание источника опасности происходит на базе воспринимаемых ощущений, которые просто следовало интерпретировать в контексте знания об опасности, как таковой (например, блестящий влажный пол позволяет предположить,

что на нем можно поскользнуться). В 13 % сообщений указатели опасности могли быть взяты из памяти о соответствующих шагах процедуры, которую необходимо выполнить (наличие напряжения в розетке можно определить только с помощью соответствующего прибора). Результаты этого исследования показали, что диапазон требований к возможности осознания опасности простирается от простого обнаружения и осознания до сложного умственного процесса получения выводов на базе предчувствия и оценок. Причинно-следственные связи временами не ясны, едва заметны или неверно истолковываются, и пролонгированный или аккумулятивный эффект воздействия источников опасности и токсических веществ, по всей вероятности, ложится дополнительным бременем на людей (рис. 2) [432]. Кроме того, объективная оценка наличия опасных факторов и токсических веществ, как прямое восприятие формы и цвета, шума и тона, запахов и вибрации ограничено перцепционными возможностями наших органов чувств, которые могут временно выйти из строя в результате недомогания или болезни, воздействия алкоголя или психо-эмоционального стресса. Кроме того, ослепительный блеск, яркость или туман становятся дополнительной нагрузкой на зрительный анализатор, т.к. можно не распознать опасность из-за отвлечения внимания этими факторами.

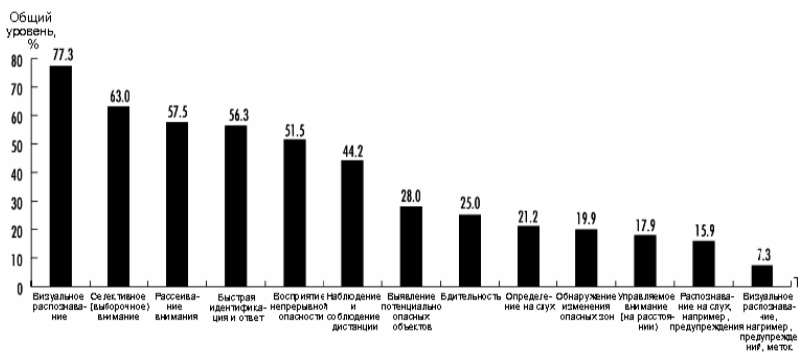


Рис. 2. Уровень обнаружения работниками индикаторов источников опасности на производстве

В некоторых случаях (16,1 %) восприятие опасности на производстве связано с сигналами и предупреждениями, однако обычно рабочие полагаются на свои знания, тренированность и опыт работы. На рис. 3 представлены показатели предчувствия и оценки, необходимые для контроля источников опасности на рабочем месте. Основные характеристики всех действий, в сжатой форме представленных на рис. 3, – это необходимость совокупности знаний и опыта, приобретаемого в процессе работы. Они включают в себя: технические сведения о массе, силах и видах энергии; обучение тому, как обнаружить дефекты и выявить несоответствие инструментов и оборудования, выполняемому виду работ; опыт, позволяющий предвидеть дефекты механизмов, сооружений и материалов. Как показала практика, у человека недостаточно обязательных базовых знаний об источниках опасности, правилах безопасности и надлежащем превентивном поведении. Только 60 % опрошенных знало, как следует решать проблемы, связанные с безопасностью, с которыми они сталкивались на рабочем месте.

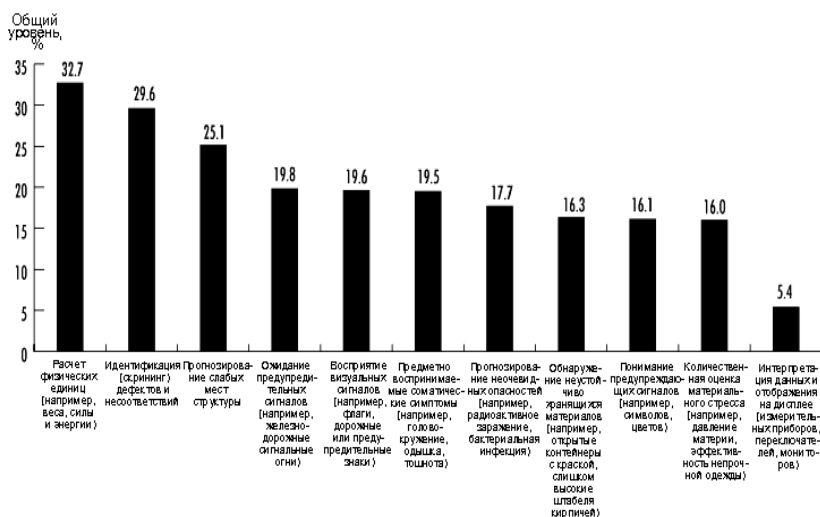


Рис. 3. Предвидение и оценка работниками индикаторов источника опасности

В этой связи, важнейшей целевой задачей является разработка доступной для понимания всех категорий работников *филологии риска* – методологических принципов, лежащих в основе изучаемой науки, которая послужит базисом, необходимым для разрушения сложившегося в обществе обывательски пренебрежительного отношения к проблемам обеспечения безопасности, и производственной безопасности, в частности. Поэтому современный этап развития данной области знаний должен характеризоваться переходом от восприятия риска к *осознанию риска* – мыслительному, рациональному анализу ситуации, на основе качественной и количественной оценки риска. Следовательно, процесс оценивания риска должен заключаться в количественном сравнении его рассчитанных значений с критериями, приемлемыми обществом на данном этапе его развития. Для определения значимости риска эти критерии могут включать в себя сопутствующие показатели: стоимости и выгоды; соответствие законодательным и нормативно-техническим требованиям; социальные, медицинские и экологические аспекты риска повреждения здоровья; ответственность государства и работодателей за создание эффективной системы защиты от рисков, и другие приоритеты. Поэтому для удовлетворения многообразных производственных и общественных нужд используются различные подходы к оценке риска. Представление о сложности и многообразии этой задачи, дает матрица оценки риска (рис. 4), предложенная психологом П. Словицем. Данная матрица устанавливает существующие взаимодействия между знаниями о риске и его последствиям, а так же показывает характер отношений к определению риска в окружающей среде, одного человека или всего общества в целом [147].

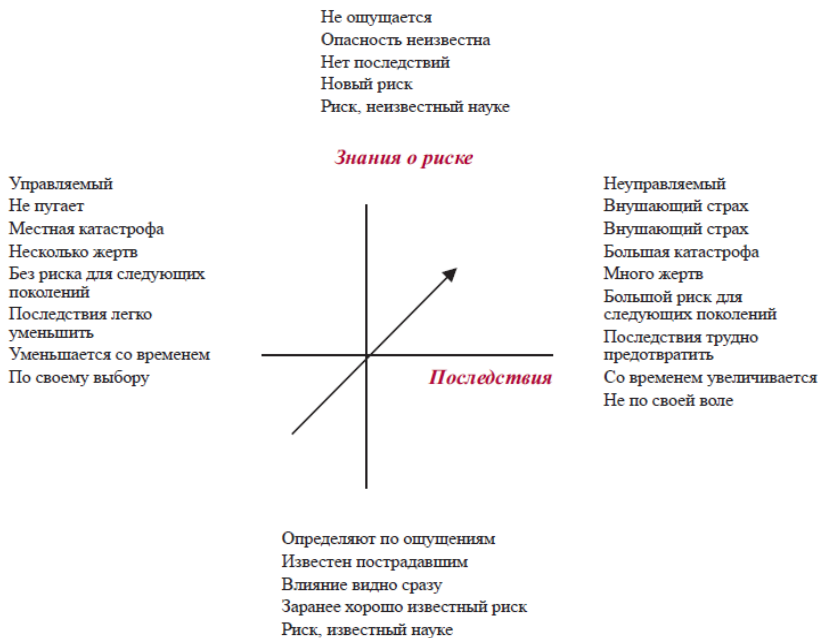


Рис. 4. Матрица оценки риска

На практике оценка *рисков* – многоэтапный процесс, в котором каждая следующая ступень является шагом вперёд в детализации состояния конкретного места, на котором идентифицирован *риск*. Подробнее эти этапы можно охарактеризовать так:

- общая оценка, когда *риски* хорошо известны, их легко определить и осуществить контрольные мероприятия;
- оценка малоизвестных рисков, на которые необходимо обратить пристальное внимание. Независимо от используемого для этого метода необходимо консультироваться и привлекать к оценке лиц, живущих, или работающих в исследуемом месте.

Чтобы *риски* были установлены, необходимо:

- использовать знания об опасности, например, об особенностях действия климата, химических веществ, опасных частях оборудования и т.д.;

– применять знания об условиях труда и проживания, и их негативном влиянии, которое не всегда может быть предусмотрено.

Например, в случае, если у группы лиц или у отдельного человека развиваются острые симптомы болезни, сначала необходимо идентифицировать опасность и только после этого оценивать *риск*. Особо необходимо обратить внимание на такие *риски*, которые по своей природе трудно определяемы, по причине того, что человек обычно воспринимает их как само собой разумеющиеся или смиряются с ними, т.к. не понимают саму понятийную сущность *риска*.

1.1.1. Эколого-профессиональный риск

Изучить воздействие окружающей среды на человека немислимо без изучения воздействия профессиональных факторов, поскольку в течение суток треть времени человек проводит на производстве. Поэтому целесообразно говорить об эколого-профессиональных рисках.

Термин «профессиональный риск» впервые приведен в рекомендации МОТ «О службах здравоохранения на предприятии» Р112 (1959 г.). Разработка концепции *профессионального риска* ведется с 60-х годов прошлого века, с установления первых статистических закономерностей развития несчастного случая. В 1969 году в США был введен первый стандарт с требованиями учета *риска* несчастного случая при проектировании новой техники. Позднее термин «риск» был использован в рекомендации *Международной организации по стандартизации* (ИСО) по оценке потери слуха от шума (ИСО Р–1999, 1971 г.). В 1977 году МОТ приняла «Конвенцию о защите трудящихся от профессионального риска, вызываемого загрязнением воздуха, воздействием шума и вибрацией на рабочих местах» № 148. В 1980 г. было основано *Международное общество по анализу риска* (SRA), а с 1981 г. выходит журнал «*Risk Analysis*». В 1983 г. Национальный исследовательский центр США издал сборник «Оценка риска в Федеральном правительстве: управление процессом», а Королевское общество (Лондон) создало рабочую группу по оценке *риска*, которая дала определение опасности, вреда, ущерба и *риска*. Ряд руководств ИСО посвящены вопросам безопасности и риска, в том числе для здоровья населения и

окружающей среды. Согласно им, *безопасность – свобода от неприемлемого риска* (ИСО/МЭК 2, 1982 г.). Накопленные в процессе производственной и эксплуатационной деятельности знания позволили установить, что важным критерием минимизации риска является приоритет предупредительных мер на этапе проектирования (ИСО/МЭК 51, 1990 г.).

В отечественной законодательной и правовой практике феномен *профессионального риска* впервые получил правовой статус с принятием Федерального закона № 125-ФЗ от 24 июля 1998 г. «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний», в котором дается следующее его определение: «Профессиональный риск есть вероятность повреждения (утраты) здоровья или смерти застрахованного, связанная с исполнением им обязанностей по трудовому договору (контракту) и в иных условиях установленных настоящим Федеральным законодательством случаях». Другие определения *риска* и *профессионального риска*, как оценка вероятности причинения вреда, тяжести последствий путем выявления показателей, влияющих на безопасность, и их количественной оценки на основании эмпирических данных, накопленных в процессе научной деятельности, представлены в табл. 2 [253].

Таблица 2

Сводка определений «риск» и «профессиональный риск»

Термин	Определение	Источник
Профессиональный риск	Для эффективного выполнения своих функций службы здравоохранения на предприятии должны ... иметь возможность ... производить обследования и изыскания относительно возможного профессионального риска, например, путем взятия проб и проведения анализа используемых на производстве продуктов, веществ и любых материалов, которые могут оказать вредное действие на здоровье, а также воздуха на местах работы.	Рекомендация № 112 МОТ «О службах здравоохранения на предприятии» (1959 г.) Ст. 20
Риск	Термин использован при оценке потери слуха от шума (риск, %)	Рекомендация ИСО Р-1999, 1971

Продолжение табл. 2

1	2	3
Профессиональный риск	Национальное законодательство или правила предписывает, что должны приниматься меры, направленные на предупреждение и ограничение профессиональных рисков, вызываемых загрязнением воздуха, шумом и вибрацией на рабочих местах, а также на защиту от этих рисков (ст. 4). Дополнительно в определениях «вредный для здоровья или опасный в другом отношении» (ст. 3).	Конвенция 148 О защите работников от профессионального риска, вызываемого загрязнением воздуха, шумом и вибрацией на рабочих местах – Конвенция 1977 года о производственной среде (загрязнение воздуха, шум и вибрация)
Риск	Вероятность наступления неблагоприятного события или результатов данного воздействия.	<i>Royal Society Study Group. Risk assessment. London: Royal Society, 1983</i>
Риск	Вероятность того, что потенциал вреда будет достигнут при определенных условиях использования и/или экспозиции, а также возможный размер этого вреда	<i>Guidance on risk assessment at work. EC, DG-V, «Safety and health at work». CE-88-95-557-EN-C, 1996. – 55 pp.</i> (Руководство по оценке риска на работе)
Профессиональный риск	Вероятность повреждения (утраты) здоровья или смерти, связанная с исполнением обязанностей по трудовому договору (контракту) и в иных установленных законом случаях.	Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» № 125-ФЗ, 1998
Риск	Вероятность того, что воздействие опасного фактора окружающей (следует читать: рабочей) среды повлечет заболевание или травму.	МОТ. Окружающие факторы на рабочем месте. Инструкция МОТ. Женева, 2001 (ISBN 92-2-111628-X)
Риск	Сочетание вероятности нанесения ущерба и тяжести этого ущерба	ГОСТ Р ИСО/МЭК 51-2002 Аспекты безопасности
Риск	Сочетание вероятности возникновения в процессе трудовой деятельности опасного события, тяжести травмы или другого ущерба для здоровья человека, вызванных этим событием	ГОСТ 12.0.230-2007 ССБТ. Системы управления охраной труда. Общие требования

Продолжение табл. 2

1	2	3
Риск	Вероятность причинения вреда жизни или здоровью граждан, имуществу физических или юридических лиц, государственному или муниципальному имуществу, окружающей среде, жизни или здоровью животных и растений с учетом тяжести этого вреда	Федеральный закон «О техническом регулировании» № 184-ФЗ, 2002
Профессиональный риск	Риск для жизни и здоровья работника, связанный с трудовой деятельностью	Профессиональный риск для здоровья работников (Руководство)/Под. ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. – М.: Тривант, 2003. – 445 с.
Профессиональный риск	Вероятность причинения ущерба репродуктивной функции работника, мужчины или женщины* (а также развитию внутриутробного плода и здоровью новорожденного в период кормления грудью) в связи с исполнением трудовых обязанностей	Российская энциклопедия по медицине труда. Гл. ред. академик РАМН Н.Ф. Измеров. – М.: Медицина, 2005 (с. 413) * дополнение О.В. Сивочаловой, 2006

Ежегодно перечень документов, рассматривающих различные аспекты методологии *риска*, дополняется новыми научными публикациями, но суть оценки *профессионального риска* сводится к одной единственной проблеме – какой его стандартный уровень следует принять за основу, чтобы оценить граничную меру опасного и вредного воздействия на человека производственной среды. В частности, оценку *риска* предусматривает основная директива Европейского Союза 89/391/ЕЕС, и подчинённые ей специальные директивы по безопасности труда на рабочих местах: 89/654/ЕЕС, 89/655/ЕЕС, 89/656/ЕЕС, 90/269/ЕЕС, 90/270/ЕЕС. Эту же цель преследуют директивы о защите работников от химических, физических и биологических рисков: 98/24/ЕС, 2000/54/ЕС, 2002/44/ЕС. Основные положения анализа, управ-

ления и оценки *риска* включены также в следующие международные стандарты: стандарт управления окружающей средой *ISO 14001* («*Environmental management systems standards*»), стандарт качества *ISO 9001* («*Quality systems: Model for quality assurance in design, development, production, installation and servicing*»), система управления профессиональным здоровьем и безопасностью труда *OHSAS 18001* («*Occupational Health and Safety Assessment series*»). Документы Европейского сообщества «ЗДОРОВЬЕ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРУДА» (*EC DOC/05/20/97*) предусматривают общий подход к оценке существующих на рабочем месте рисков. Эти положения и рекомендации отображены в «*GUIDANCE ON RISK ASSESSMENT AT WORK, Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996–2000*». Политику в области безопасности труда и охраны здоровья определяют также «Основные направления систем управления безопасностью труда и охраны здоровья» (*ILO–OSH 2001*) МОТ. Европейский Союз даёт своё видение дальнейших действий и приоритетов в области безопасности труда в документе «Приспособление к переменам в труде и обществе: новая стратегия безопасности труда и охраны здоровья Сообщества 2002–2006».

В России с середины 90-х годов Минздрав РФ (департамент Госсанэпиднадзора) и Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды прилагают усилия по разработке и внедрению методологии оценки *риска* в практику оценки воздействия вредных факторов на здоровье населения и осуществления социально-гигиенического мониторинга. Россия ратифицировала Конвенцию МОТ № 148 «О защите трудящихся от профессионального риска, вызываемого загрязнением воздуха, воздействием шума и вибрацией на рабочих местах». Кроме того, приняты некоторые организационные меры, способствующие развитию и применению методологии *риска* в разных областях, но они носят разрозненный ведомственный характер, так как сегодня нет единого подхода к оценке, анализу риска и его нормированию для разных факторов опасности.

Комплексная система требований международной нормативной базы, позволяет сформулировать *цель и основные направления оценки рисков рабочей среды*.

Целью оценки *профессионального риска* является устранение вредных и опасных факторов производственной среды, что должно быть главной задачей, хотя этого не всегда удаётся достичь на практике. В случаях, когда невозможно устранить *риск*, необходимо его минимизировать, а оставшийся – контролировать. На более позднем этапе такие оставшиеся *риски* оцениваются повторно, и в рамках новых знаний рассматривается возможность уменьшить их или вовсе устранить.

Оценку *риска* необходимо организовывать и применять для того, чтобы помочь работодателям или персоналу, контролировать выполняемую работу:

- определить опасности, имеющиеся в производственном процессе, и оценить связанные с ними риски, чтобы, соблюдая требования существующего законодательства, определить, какие мероприятия необходимо осуществить для обеспечения безопасности и сохранности здоровья работников и других лиц;

- оценить риск, чтобы, основываясь на полученной информации, правильно организовать работу, выбрать необходимые для работы оборудование, химические вещества, материалы и т. п.;

- проверить, адекватны ли осуществляемые мероприятия по охране труда;

- определить приоритеты деятельности, если в результате оценки была установлена необходимость в дальнейших мероприятиях;

- показать работникам и их представителям, что все факторы, связанные с работой, приняты во внимание, а также приняты все необходимые меры для организации безопасного труда;

- обеспечить улучшение здоровья и повышение уровня безопасности работающих при помощи превентивных мероприятий, методов и приёмов работы, которые были признаны необходимыми и внедрены после проведения оценки рисков.

Уровень *риска* на рабочем месте необходимо оценивать каждый раз, когда вводятся какие-либо изменения, меняющие факторы *риска*, например, новый процесс, новое оборудование, приспособления, инструмент или материалы; изменения в организации труда или новые производственные помещения. При оценке риска и устранении его последствий, а также при проведении контрольных мероприятий важно, чтобы риск не был пе-

ренесён дальше. Например, чтобы выбросы токсичных веществ не угрожали другому помещению через системы общеобменной вытяжной вентиляции.

Оценку риска работодатель должен проводить не изолированно, а привлекая к этому процессу также работников или их представителей. В процессе оценивания необходимо консультироваться с работниками и предоставлять им информацию о сделанных выводах и проводимых защитных мероприятиях.

Существенный элемент, который надо всегда принимать во внимание – это возможное присутствие на рабочем месте работников с других предприятий или других лиц. Обратит внимание на их присутствие надо не только потому, что они являются лицами, подверженными риску, но и потому, что их действия могут угрожать сотрудникам, которые постоянно работают в этих помещениях. Так, например, субподрядчики используют на объекте свой транспорт, сварочное оборудование, им необходимо перемещать тяжёлые механизмы и хранить токсичные и взрывопожароопасные материалы, или находиться около проходов производственных помещений. Такими действиями субподрядчик может создать потенциальный *риск* для работающих на предприятии.

Резюмируя выше изложенное, становится очевидным, что работодатель должен проводить оценку *профессиональных рисков*, принимая во внимание все существующие взаимосвязи между работниками и работами, производимыми на предприятии. Как показал многолетний практический опыт, в реальных условиях, идентификация опасности, исходящей от конкретной системы, оборудования или деятельности, может давать в качестве результата очень большое число сценариев потенциальных неблагоприятных событий. Кроме того, идентификация опасностей подразумевает процесс обнаружения и установления их количественных, временных, пространственных и иных характеристик. Наиболее сложной является количественная оценка опасностей (квантификация). При этом возможно применение численных и балльных оценок. Как отмечалось ранее, опасность рассматривается, как постоянно присутствующий фактор, который реализуется при определенных условиях, по каким-либо конкретным причинам. Изучая статистику таких реализаций за достаточный промежуток времени, можно вычислить их частоту.

ту, т.е. среднее число реализаций за интервал времени (обычно за год). Полученная характеристика является детерминированной (проявленной) мерой риска реализации опасностей, выраженной количеством смертельных случаев, заболеваний и случаев инвалидности, вызванных действием на человека различных факторов производственной среды.

В тоже время, детализированный количественный анализ частот и последствий не всегда осуществим. В таких ситуациях может оказаться целесообразным качественное ранжирование сценариев, помещение их в матрицы, указывающие различные уровни *риска*. В табл. 3 представлен пример матрицы риска (ГОСТ Р 51901–2002 «Управление надежностью. Анализ риска технологических систем»), применение которой могло бы иметь своим результатом сценарии, считающиеся источником низких или незначительных рисков, снижающихся при более глубоком рассмотрении, поскольку в собирательном значении они не могли бы стать источником значительного уровня риска.

Как следует из определения *профессионального риска*, второй его обязательной составляющей является ущерб. Применительно, к примеру, приведенному в табл. 3. серьезность ущерба классифицируется в соответствие с табл. 4.

Таблица 3

Матрица риска

Качественная характеристика частоты события	Частота события в год	Серьезность ущерба			
		Катастрофический	Значительный	Серьезный	Незначительный
Частое	> 1	В	В	В	С
Вероятное	$1-10^{-1}$	В	В	С	М
Случайное	$10^{-1}-10^{-2}$	В	В	М	М
Маловероятное	$10^{-2}-10^{-4}$	В	В	М	М
Неправдоподобное	$10^{-4}-10^{-6}$	В	С	Н	Н
Невероятное	$< 10^{-6}$	С	С		Н

Примечание: В – высокая величина риска; С – средняя величина риска; М – малая величина риска; Н – незначимая величина риска.

Классификация ущерба

Катастрофический	– практически полная потеря промышленного объекта или системы. Много смертельных исходов;
Значительный	– крупный ущерб промышленному объекту или системе. Несколько смертельных исходов;
Серьезный	– тяжелое ранение, серьезное профессиональное заболевание, серьезный ущерб промышленному объекту или системе;
Незначительный	– легкое ранение, профессиональное заболевание легкой формы или незначительное повреждение системы.

Как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях по оценке *профессионального риска* он явно или неявно подразделяется на *априорный* и *апостериорный*. Под *априорным профессиональным риском* чаще всего понимают его прогностическую оценку на основе фактических условий труда, т.е. без учета показателей здоровья работников. Оценка *апостериорного риска* предусматривает анализ либо комплекса взаимосвязанных показателей, либо только показателей здоровья с последующим сравнением их с какими-либо другими показателями [41].

Различают также *индивидуальный* и *групповой (популяционный) профессиональный риск*. Под *индивидуальным риском* понимают вероятность травмы или заболевания кого-либо из группы работников от воздействия данных условий труда за год или рабочий стаж. *Индивидуальный риск* оценивают с учетом реальных факторов риска данного работника. *Групповой профессиональный риск* рассматривается как вероятность того, что группа работников одновременно испытает неблагоприятные последствия данных условий труда за год или рабочий стаж; обычно считают именно этот риск [253].

Сегодня пока нет четкого ответа на вопрос, какие из этих двух рисков или их оба следует учитывать при принятии орга-

низационно-технических решений, направленных на снижение риска. Например, является ли большой риск для малого числа лиц более важным, чем малый риск для большого числа людей. В частности, при ограниченных ресурсах важен вопрос, какую часть работников нельзя защитить данным способом. Для гигиенических целей исследований обычно используют *групповой риск*, а для клинико-диагностических – *индивидуальный*. Оценки *группового риска* могут служить *мерой индивидуального риска* с поправкой на пол, возраст, состояние здоровья, индивидуальную восприимчивость и т.п. При этом выделяют группы высокого риска (уязвимые группы): беременных, кормящих грудью матерей, подростков, инвалидов, мигрантов и др.

Как показывает практика, в процессе деятельности невозможно обеспечить нулевой риск – исключить вероятность получения даже самой незначительной травмы, т.к. любая деятельность потенциально опасна. Исходя из этой аксиомы, во многих странах с учетом того, что на современном этапе развития общества его научные, инженерные и экономические возможности по повышению безопасности технических систем ограничены, разрабатывается **концепция приемлемого риска** – *риска, который в данной ситуации считают приемлемым при существующих общественных ценностях.*

Концепция *приемлемого риска* в масштабе государства на практике реализуется лишь в отдельных странах. Так, в Нидерландах, понятие *приемлемого риска* установлено в законодательном порядке. Его уровень для *индивидуального риска* гибели жителя страны составляет 10^{-6} в год. Это означает, что все системы жизнеобеспечения страны – экономика, производство, транспорт, защита окружающей среды, инфраструктура, медицина – должны обеспечивать условия, при которых за год от всех возможных причин может погибнуть не более одного человека из миллиона жителей. Для сферы производства *комитет по здравоохранению и промышленной безопасности (HSE)* Великобритании установил границу приемлемого риска на уровне 6×10^{-6} в год.

Обработка большого количества статистических данных дала количественные представления о величинах *приемлемого* и *неприемлемого риска* от воздействий при разнообразных условиях жизни и видов деятельности. *Неприемлемый риск* имеет вероятность реализации негативного воздействия выше 10^{-3} , *приемлемый* – ниже 10^{-6} .

Уровни риска от 10^{-3} до 10^{-6} составляют переходную область значений риска, в рамках которой для каждой сферы безопасности устанавливаются свои градации степени риска. Человек в процессе своей деятельности постоянно находится в поле потенциальных опасностей, которые обусловлены рядом причин природного, техногенного (антропогенного) и социального характера. Полностью обезопасить человека введением превентивных средств защиты в указанное поле опасностей не удастся, а возможно только снизить опасность до некоторой величины *остаточного риска* ($R_{ост}$) – риска, остающегося после того, как приняты защитные меры (ГОСТ Р 51344–99 «Принципы оценки и определения риска»). Необходимо отметить, что за рубежом характерные значения риска от воздействия условий жизни и видов деятельности, определяются вероятностью естественной и принудительной смерти людей (табл. 5). Приведенные в таблице значения являются показателями *остаточного риска*, которого удалось достичь обществу на данном этапе развития техники и технологий, медицины и знаний об окружающем нас мире. Следовательно, в данном контексте риск рассматривается, как количественная мера опасности, и определяется как частота или вероятность $P=n/N$ возникновения неблагоприятного события, где n – число неблагоприятных исходов (травм, заболеваний, смертей) за год; N – общее число лиц, находящихся в зоне действия факторов риска). ГОСТ Р 50779.10 дает математическое определение вероятности: «действительное число в интервале от 0 до 1, относящееся к случайному событию». Число может отражать относительную частоту в серии наблюдений или степень уверенности в том, что некоторое событие произойдет. Для высокой степени уверенности вероятность близка к единице.

В настоящее время у нас в стране основополагающими документами для оценки риска являются:

ГОСТ Р 51897–2002 Менеджмент риска. Термины и определения. Настоящий стандарт разработан с учетом положений Руководства ИСО/МЭК 73:2002 «Управление риском. Словарь. Руководящие указания по использованию в стандартах». Установленные в стандарте термины расположены в систематизированном порядке, отражающем систему понятий в области менеджмента риска. Для каждого понятия установлен один стандартизованный термин.

Таблица 5

**Классификация источников и уровней риска смерти человека в промышленно развитых странах
(R – число смертельных случаев за год)**

	Источник	Причины	Среднее значение
1	Внутренняя среда организма человека	Генетические и соматические заболевания, старение.	$R_{cp}=0,6-1 \cdot 10^{-2}$
2	Естественная среда обитания	Несчастные случаи от стихийных бедствий (землетрясения, ураганы, наводнения и др.)	$R_{cp}=0,6-1 \cdot 10^{-2}$ Наводнения $4 \cdot 10^{-3}$ Землетрясения $3 \cdot 10^{-3}$ Грозы $6 \cdot 10^{-7}$ Ураганы $3 \cdot 10^{-3}$
3	Техносфера	Несчастные случаи в быту, на транспорте, заболевания от загрязнений окружающей среды.	$R_{cp}=1 \cdot 10^{-3}$
4	Профессиональная деятельность	Профессиональные заболевания, несчастные случаи на производстве (при профессиональной деятельности)	Профессиональная деятельность: безопасная $R \leq 10^{-4}$ относительно безопасная $R=10^{-4}+10^{-3}$ опасная $R=10^{-3}+10^{-2}$ Особо опасная $R \leq 10^{-2}$
5	Социальная среда	Самоубийства, самоповреждения, преступные действия, военные действия и т.д.)	$R_{cp}=(0,5-1,5) \cdot 10^{-2}$

Р 2.2.1766–03 2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно–методические основы, принципы и критерии оценки. Руководством определяются санитарно-эпидемиологические требования при проведении оценки *профессионального риска*. В документе изложены организационно-методические основы, принципы и критерии оценки профессионального риска.

Р 2.1.10.1920–04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Настоящее руководство применяется для выполнения работ по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Целью данного методического документа является унификация требований, принципов, методов и критериев оценки риска для здоровья, связанного с воздействием химических веществ, загрязняющих окружающую среду, с учетом отечественных, зарубежных и международных организаций (Программа ООН по защите окружающей среды, Организация по экономическому сотрудничеству и развитию, Всемирная организация здравоохранения, Международная организация труда, Международная программа по химической безопасности, Комиссия Евросоюза).

Международный стандарт *OHSAS 18001* «Системы управления охраной здоровья и безопасностью персонала», и российский стандарт ГОСТ Р 51897–2002 «Менеджмент риска. Термины и определения», трактуют риск, как *сочетание вероятности нежелательного события и тяжести его последствий*. Такое смысловое содержание риска наиболее точно соответствует рассмотренной ранее модели возникновения опасности. Дело в том, что *профессиональные риски*, как правило, связаны с определенной производственной ситуацией или особенностями технического процесса, и описываются комбинацией следующих элементов (рис. 5):

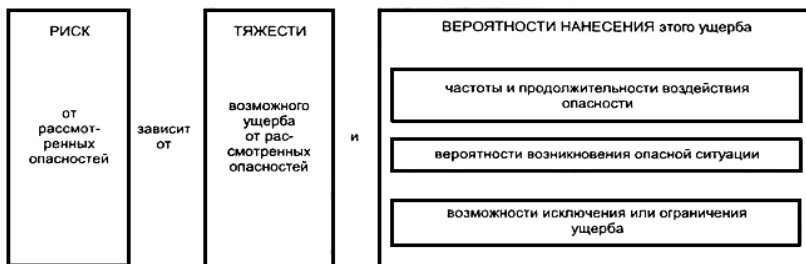


Рис. 5. Декомпозиция профессионального риска

Таким образом, для определенного человека уровень риска зависит от вероятности и времени его нахождения в зоне действия опасного фактора и тяжести возможного ущерба.

1. Степень тяжести возможного ущерба;

- легкий (устранимый) ущерб или нанесение вреда здоровью;
- серьезные (неустранимые) ущербы или нарушение здоровья;
- смертельное поражение;

2. Вероятность нанесения ущерба, которая зависит от:

- частоты и продолжительности воздействия опасности на персонал;
- вероятности возникновения опасной ситуации;
- защищенности работника.

Из этого следует, что процесс объективной оценки риска повреждения здоровья на производстве не возможен без определения интегральной структуры *профессионального риска*, которая сильно меняется в различных отраслях промышленности и видах трудовой деятельности.

Наличие скрытого риска повреждения здоровья достаточно убедительно подтверждает математическое моделирование ситуации воздействия на организм человека вредных факторов среды обитания [336]. Для решения этой задачи, организм человека рассматривается с точки зрения биологии, как совокупность порядка 10^{15} разнообразных клеток [223], объединенных в органы и ткани, выполняющие строго определенные функции. Принимая данную количественную особенность каждого организма за X , как некий эквивалент «количества здоровья», мы

вправе рассматривать возникновение различных нозологических форм заболеваний, как следствие повреждений, возникающих в элементарной составляющей организма – клетке, в результате воздействия вредных факторов различной природы.

В свою очередь, для нормального функционирования организма необходимы различные внешние факторы такие как: температура, влажность, радиация (от ионизирующей до видимого света), пища, кислород, прочие химические элементы и т.д., количество которых обозначим за Y . При этом, только при определенных значениях b – энергетических уровней и концентраций веществ, участвующих в процессе метаболизма, образуется постоянство внутренней среды организма: содержания сахара, электролитов, газов в крови, кровяного давления, показателей pH и других характеристик, отражающих состояние *гомеостаза*. Таким образом, организм может существовать, если постоянство состава его тела (состав внутренней среды организма) поддерживается в определенных довольно узких пределах.

А коль скоро постоянство внутренней среды или *гомеостаз* (так назвал это фундаментальное свойство Уолтер Кеннон), должно столь строго охраняться, должны существовать и специальные механизмы, поддерживающие гомеостаз [68]. Пока организм находится в нормальных «комфортных условиях», он расходует свои ресурсы расчетливо и экономно. При первых признаках появления внешнего или внутреннего «врага» включается сигнал тревоги, и организм мобилизует регуляторные механизмы. При этом, как установил еще в 30-х годах прошлого века выдающийся советский биолог Д.Н. Насонов, содержимое живой клетки – протоплазма поразительно однотипно реагирует на любые раздражители окружающей среды: химические вещества, температуру, механические, психо-эмоциональные факторы и др. [264]. В борьбу с ними вступает иммунная система организма, которая вырабатывает строго специфическое *антитело* – «оружие» против конкретного «агента влияния» [185, 222].

Рассмотренный процесс можно представить в виде математической модели Ланкастера [14] – описывающей состояние системы при взаимодействии двух сил её составляющих.

В модели Ланкастера, состояние системы описывается точкой (x, y) положительного квадранта плоскости. Координаты то-

чек x и y – численности участвующих в противоборстве факторов (в нашем случае – организма и среды обитания). Модель имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -by \\ \frac{dy}{dt} = -ax \end{cases} \quad (1)$$

Данная модель соответствует в случае взаимной уравновешенности входящих в неё параметров – состоянию гомеостаза и допускает точное решение:

$$\frac{dx}{dy} = \frac{by}{ax}; \quad ax \cdot dx = by \cdot dy; \quad ax^2 - by^2 = Const \quad (2)$$

здесь a – мощность защитных сил системы X , b – мощность защитных сил системы Y .

Попросту говоря, применительно к нашему случаю, за единицу времени организм X расходует свои иммунные силы – « a » на борьбу с превышающими норму, вредными факторами Y .

Следовательно, $\frac{dx}{dt}$ есть ни что иное, как изменение состоя-

ния здоровья организма под действием внешних факторов « bY ».

Решая систему уравнений (1) численным методом, можно наглядно проследить процесс эволюции X и Y в состоянии гомеостаза, когда параметры факторов среды обитания b не перенапрягают иммунную систему человека, т.е. $b = a$. В этом случае, процесс может протекать бесконечно долго с равномерным уменьшением X и Y , и соответствует биологической модели человека, согласно которой в процессе жизни в результате старения замедляются обменные процессы в организме и, соответственно, уменьшается потребное количество внешних факторов (случай «идеальной жизни» на рис. 6). Если рассмотреть изменение состояния здоровья организма X во времени («идеальная жизнь» на рис. 6), то можно убедиться в математическом подтверждении того, что реальность смерти каждого индивидуума, теоретически не является обязательным событием, при условии отсутствия аномалий, влияющих на процесс деления клеток.

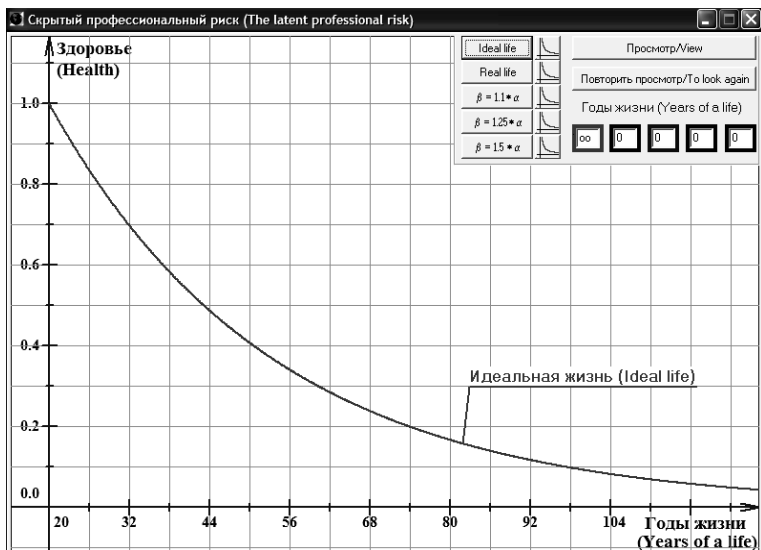


Рис. 6. Идеализированная модель изменения состояния здоровья

Данная модель идеализована, что наглядно показывает график изменения состояния здоровья во времени $\frac{dx}{dt}$ (рис. 6), стремящийся к бесконечности (крайнее левое окно на интерфейсе «Годы жизни»).

В реальной жизни количество делений живой клетки ограничено, что подтверждается теорией «клеточной смерти» основанной на работах Л. Хайфлика (США). Следовательно, существуют критерии, которые даже в состоянии гомеостаза, определяют пределы жизни человека, как биологического вида. Различные исследователи устанавливают такой предел в рамках 120–140 лет. Поэтому, с целью получения реальной картины изменения состояния здоровья во времени, в первую часть системы уравнений Ланкастера (1) вводится корреляционный фактор «С», учитывающий ограниченность жизни человека (3):

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -by - c \\ \frac{dy}{dt} = -ax \end{cases} \quad (3)$$

Решая данную систему уравнений аналогично исходной (1), получим графический интерфейс реального времени продолжительности жизни человека с учетом его видовых биологических особенностей («Реальная жизнь» на рис. 7, или 122 года во втором окне слева).

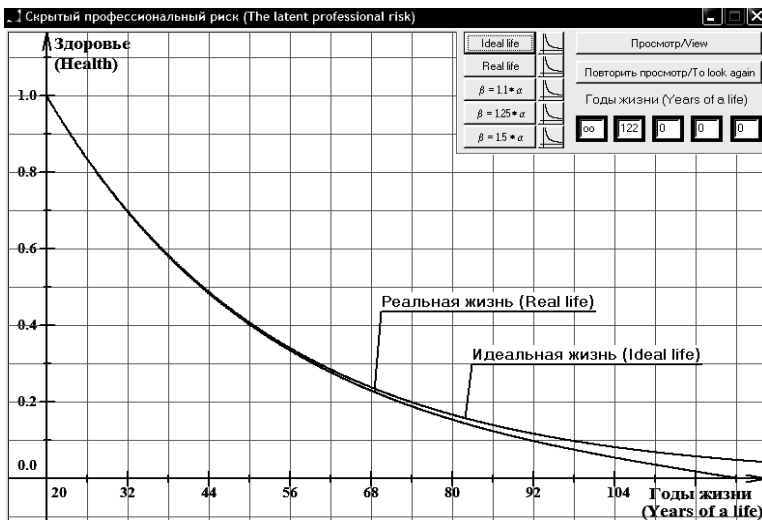


Рис. 7. График реальной продолжительности жизни человека

В случаях, если $b > a$ – имеем сокращение времени продолжительности жизни (СПЖ= Δt). В случае если b превышает a в 1,1 раза, то продолжительность жизни сократиться на 44 года, до 78 лет.

Для случаев $b = 1.25a$ и $b = 1.5a$, продолжительность жизни сократиться до 62 лет и 51 года соответственно (рис. 8).

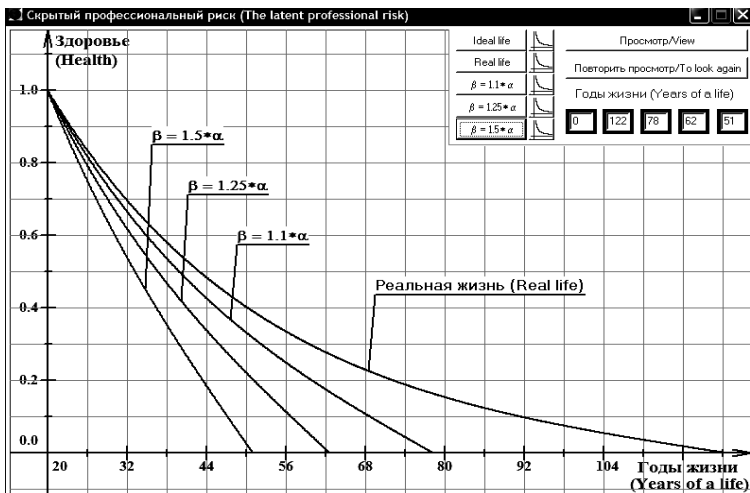


Рис. 8. Графики изменения продолжительности жизни человека в зависимости от уровня превышения дозы вредного воздействия

Данное математическое решение не противоречит исследованиям современной биологической науки и геронтологии. Факторы, в дозах превышающих нормальное функционирование организма, вызывают не запланированную природой гибель клеток, участвующих в их уничтожении и способствуют преждевременному истощению иммунной системы организма. Это, согласно исследованиям Лауреата Нобелевской премии М. Беррнета (Австралия), является причиной преждевременного старения.

Таким образом, в результате систематического воздействия вредных факторов различной природы, организму наносится хронический *скрытый ущерб*, осознание которого наступает, к сожалению, слишком поздно, в момент, когда проявляются явные признаки заболевания, и когда исправить ситуацию профилактическими способами уже нельзя.

1.2. Техногенное загрязнение атмосферы г. Тулы

Изучение процессов образования в атмосферном воздухе взвешенных частиц, в виде сульфатных и нитратных аэрозолей, как продуктов трансформации первичных массовых техногенных загрязнителей оксида $N(IV)$ и оксида $S(IV)$, является одним из приоритетных научных направлений за рубежом. Результаты исследований, полученные в США и Норвегии, показывают, что повышение концентрации сульфатов в окружающем воздухе на $24,5 \text{ мкг/м}^3$, дает снижение продолжительности жизни 30-летнего населения на 1,6 года. Данные о влиянии нитратных аэрозолей на уровень смертности на территории Европы [376], также свидетельствуют о серьезном ущербе, наносимом здоровью [303].

Это обусловлено тем, что токсичность продуктов химического превращений промышленных выбросов на порядки превосходит токсичность исходных веществ. Примером тому является оксид $S(IV)$ и продукты его трансформации. Величина среднегодовой предельно допустимой концентрации оксида $S(IV)$ составляет $ПДК(SO_2)_{ср} = 0,05 \text{ мг/м}^3$; значения допустимых концентраций сульфатов и кристаллогидратов сульфатов металлов установлены на уровне $0,007 \text{ мг/м}^3$ и $0,00005 \text{ мг/м}^3$ соответственно. Аналогичная картина характерна и для оксидов азота.

Вся сложность исследуемой проблемы заключается в определении концентраций продуктов трансформации. В этой связи, для описания закономерностей физико-химических превращений техногенных выбросов, необходимо выявить всю совокупность газофазных, жидкофазных, каталитических и фотохимических процессов протекающих в атмосферном воздухе различных населенных пунктов. Применение для этой цели аналитических методов контроля, основанных на отборе проб с их последующим традиционным лабораторным анализом, не отвечает требованиям решаемой задачи с точки зрения оперативности, трудозатрат и возможности выполнения автоматических непрерывных измерений в течение длительного периода времени (месяцы) с гарантированной точностью. В качестве альтернативы, учеными Тульского государственного университета (ТулГУ), был применен метод дифференциальной оптической абсорбционной спектроскопии (ДОАС), успешно развивающийся в последние

два десятилетия. Метод ДОАС одобрен Американским агентством по защите окружающей среды (*US EPA*) в качестве эквивалентного метода измерения трех основных загрязняющих примесей: SO_2 , NO_2 и O_3 . Первый в России коммерческий оптический газоанализатор «ДОАС» изготовлен в ООО «Обнинская Фотоника» в 2002 году. Его технические характеристики не уступают зарубежным аналогам, а по многим показателям превосходят их (одновременно измеряются 38 газов, с порогом чувствительности менее 0,1 ПДК_{ср}). Это определило его широкое применение в научных целях и для решения практических задач в исследовательских центрах США, Германии, Италии, Испании, Польше, Китае, Корее, Иране.

Авторами с помощью прибора ДОАС-М1 был выполнен цикл экспериментальных исследований, в крупных индустриально городских образованиях (Тула, Обнинск) и сельской местности. Была установлена зависимость между падением концентрации NO_2 и ростом концентрации O_3 в различное время суток и времена года (рис. 9).

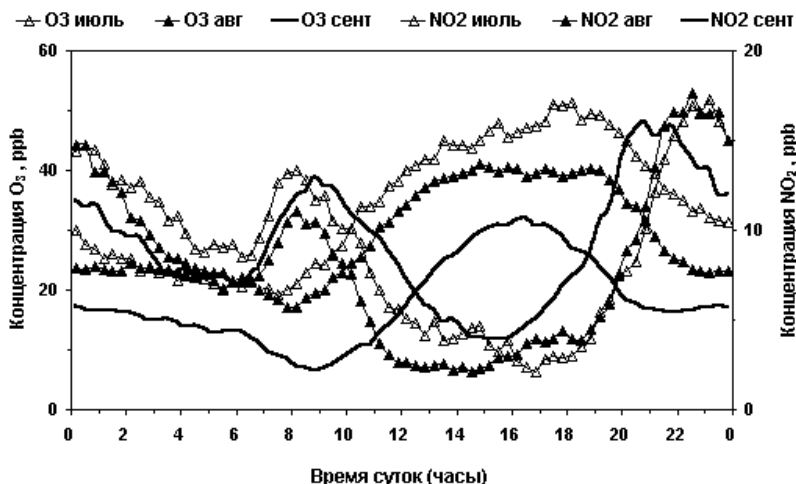


Рис. 9. Графики изменения концентраций диоксида азота и озона по месяцам

Анализ полученных графиков, позволил установить их качественную схожесть для всех мест, где проводились экспериментальные работы: строго симметрично процессу образования озона и протекает процесс разрушения диоксида азота, а на интенсивность их протекания напрямую влиял угол склонения Солнца (рис. 10).

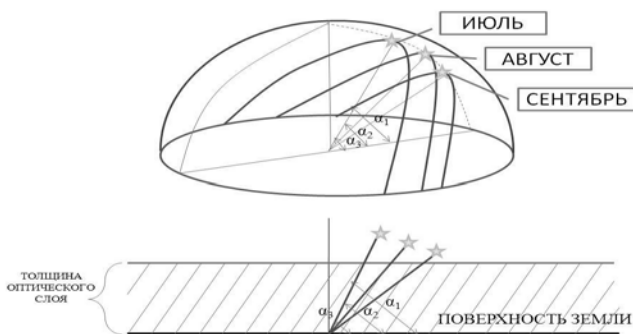


Рис. 10. Изменение толщины оптического слоя атмосферы по месяцам

Анализ экспериментальных данных позволил разработать таблицу коэффициентов трансформации диоксида азота, в различные временные и сезонные периоды года (табл. 6).

Таблица 6

Значения коэффициента трансформации NO_2 в различные временные и сезонные периоды года

k_a	Часы дня							
	6	8	10	12	14	16	18	20
Апрель	0	0	0,4	0,7	1	1	0,6	0
Май	0	0	0,5	0,75	1	1	1	0,6
Июнь	0	0,1	0,6	0,9	1	1	1	1
Июль	0	0	0,5	0,75	1	1	1	0,9
Август	0	0	0,4	0,65	1	1	0,7	0,3
Сентябрь	0	0	0,3	0,5	1	1	0,4	0

Кроме того, установлена зависимость между плотностью облачности и степенью трансформации оксида $N(IV)$ (рис. 11). Результаты экспериментов, выполненных в течение двух смежных дней у 6 учебного корпуса ТулГУ, могут свидетельствовать о том, что концентрация в солнечный и пасмурный дни отличаются практически в 20 раз. При этом в солнечный день она в 8 раз ниже уровня ПДК_{ст.} Полученные данные позволили установить численные значения коэффициента влияния облачности на интенсивность процессов трансформации веществ.



Рис. 11. Влияние общей облачности на степень трансформации NO_2

Существующее сегодня теоретическое описание процесса трансформации NO_2 показывает, что вторым веществом, образующимся в процессе трансформации NO_2 , является нитратный аэрозоль. Экспериментальным подтверждением этому, являются результаты, полученные учеными Берлинского технического университета. Немецкие ученые, проводившие методом лазерного зондирования оценку загрязнения атмосферного воздуха г. Берлина, пришли к выводу, что в присутствии солнечного света, NO_2 является основным источником O_3 и нитратных аэрозолей (рис. 12), образующих значительную часть массы $PM_{2.5}$ атмосферного воздуха [417].

Роль NO_2 в данном процессе, является предметом научных дискуссий на протяжении многих десятков лет. Это вызвано тем, что разработка химического блока моделей трансформации загрязняющих веществ в атмосфере представляет большую трудность, поскольку во время протекания химических реакций имеет место превращение веществ, в результате которого изменяются состав, структура или заряд частиц, при неизменности природы атомов.

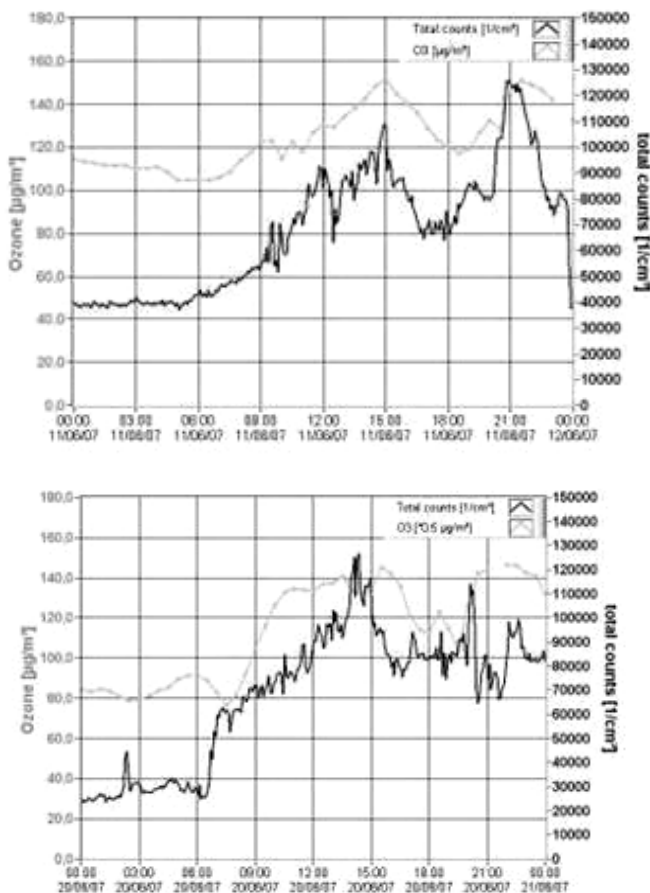


Рис. 12. Динамика изменений концентраций озона и взвешенных в атмосферном воздухе г. Берлина

Сегодня для описания процессов трансформации NO_2 применяются различные модельные схемы, в основе которых лежит широко известная общемировая модель (рис. 13).

Согласно данной модели, основным компонентом, расходуемым на образование нитратов, является O_3 , следовательно, его концентрация должна падать. Однако, в реальных условиях, как видно из рис. 9, наблюдается противоположная картина – для процесса трансформации NO_2 характерен существенный рост концентрации озона. Следовательно, возникает противоречие с одним из основных законов живой природы – законом сохранения масс.

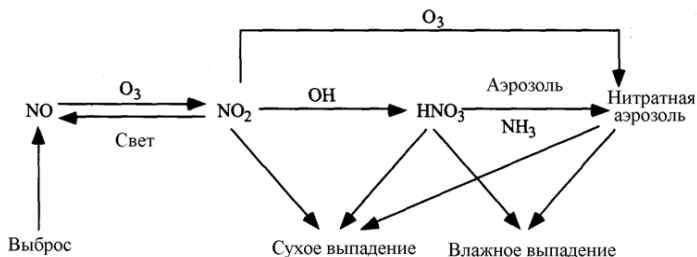


Рис. 13. Модельная схема трансформации оксидов азота [416]

Более полная схема модели гипотетически возможных превращений NO_2 и O_3 была предложена учеными швейцарского федерального университета (рис. 14) [405].

В этой схеме важную роль играет кислород, который рассматривается как химическое вещество. На самом же деле, молекула кислорода в тропосфере находится в виде химически пассивного триплетного соединения. Триплетный кислород имеет энергию диссоциации на атомы 12,08 эВ. Эта высокая величина служит кинетическим фактором относительной химической инертности кислорода, что является одной из причин нахождения кислорода в свободном состоянии в атмосфере. При возбуждении триплетного кислорода солнечным светом происходит его электронная перестройка, в результате чего молекула O_2 переходит в одно из двух возбужденных синглетных состояний. В синглетном кислороде возбуждены не колебания, а долгоживущее электронное состояние, в результате чего он может вступать в химические реакции с другими веществами.

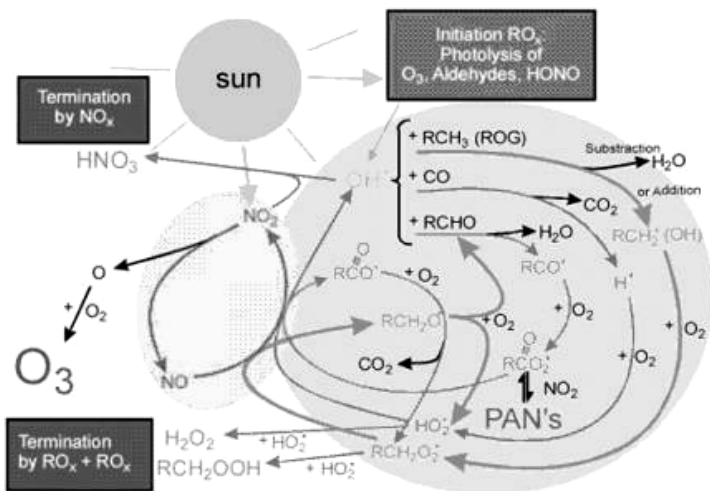
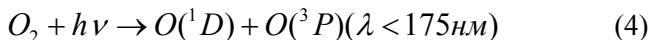


Рис. 14. Модельная схема участия кислорода в тропосферных химических реакциях

Процесс образования синглетного кислорода возможен лишь в условиях стратосферы, и является результатом воздействия солнечной радиации – ее коротковолновой части ультрафиолетового излучения (рис. 15). Этот процесс описан С. Чэпменом в 1930 году (4) [9, 145]:



где $O(^1D)$, $O(^3P)$ – атомы кислорода в разных электронно-возбужденных состояниях.

В приземном слое образование синглетного кислорода по данному механизму происходить не может, т.к. туда проникает лишь ультрафиолетовое излучение в диапазоне длин волн 280–320 нм, и с энергией 4–6 эВ, что недостаточно для ионизации триплетного кислорода.

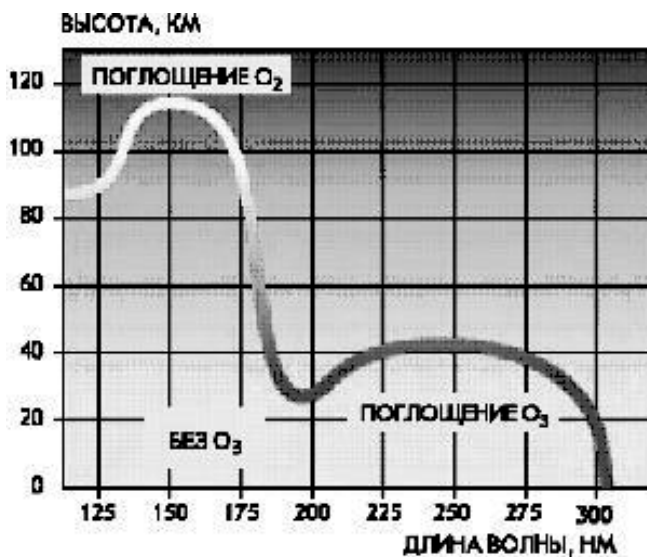


Рис. 15. График поглощения ультрафиолетового излучения кислородом и озоном в зависимости от высоты и длины волны

Тем не менее, в тропосфере в дневное время протекают различные реакции с участием кислорода. Для того, чтобы разрешить возникшие противоречия, потребовалось выполнить непрерывные замеры концентраций NO , NO_2 и O_3 . Полученные результаты позволили установить особенности суточной динамики качественных и количественных изменений соединений азота и кислорода (рис. 16), и определить явно выраженные временные фазы начала и окончания тех или иных физико-химических превращений, которые имеют характерные признаки цепных реакций. Но для того, чтобы эти реакции протекали, в них должны участвовать свободные атомы и радикалы, а для того, чтобы их получить, необходимо разбить молекулы на части.

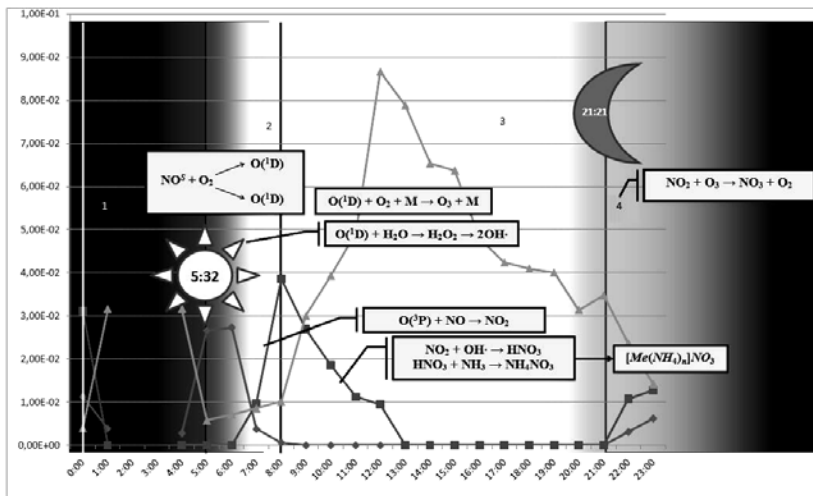
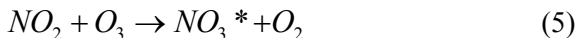


Рис. 16. Динамика суточных физико-химических превращений соединений азота и кислорода.
Тульская обл., 178 км ж-д Москва – Симферополь

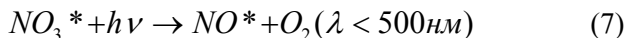
Как видно из графика, глубокой ночью (0:00-4:00) происходит падение концентрации NO и NO_2 , и двухстадийное образование по ночному циклу интермедианта радикала NO_3 (5, 6) [20, 46].



Наблюдаемое на графике ночное накопление озона описано во многих работах и объясняется тем, что плотность озона в 1,6 раза больше плотности воздуха.

Начало второй фазы, характеризующейся интенсивным нарастанием концентрации NO , приходится на появление так называемого «темного света утренних сумерек» в 04:00. Так как, интермедиант NO_3^* может существовать только в темноте, то появляющиеся в это время, в результате Рэлеевского рассеяния,

синие составляющие спектра солнечного света, провоцируют его распад, в результате чего образуется NO (7). В течение часа молярная концентрация NO достигает максимального значения – $8,9 \cdot 10^{-4}$ моль/м³ и остается неизменной вплоть до восхода Солнца в 05:31.



В свою очередь Рэлеевское рассеяние длинноволнового ультрафиолета в диапазоне длин волн 280–320 нм, является причиной разрушения приземного озона в этот период времени (рис. 16).

С восходом Солнца наступает следующая стадия превращений, во время которой, как мы видим, NO трансформируется в NO_2 . По окончании этого процесс молярная концентрация NO_2 , что видно из графика на рис. 16, достигает $8,9 \cdot 10^{-4}$ моль/м³, т.е. становится равной исходной молярной концентрации NO^* .

Большинство свойств молекулы NO определяется ее неспаренным электроном. Частицы, имеющие такой электрон, называются радикалами. Стремление спарить его делает их неустойчивыми, химически активными. Кроме того, оксид $N(II)$ относится к группе веществ, которые высокочувствительны к действию света и, поглощая квант, переходят в возбужденное состояние. Эти вещества обладают и другой особенностью – способностью передавать энергию возбуждения молекулам кислорода, переводя их тем самым в синглетное состояние. Такие вещества называют сенсбилизаторами. Оксид $N(II)$ под действием излучения с длиной волны свыше 300 нм переходят в возбужденное состояние, становясь активными сенсбилизаторами, вызывающими образование синглетного кислорода (рис. 17). Энергия ионизации оксида $N(II)$ – 9,27 эВ, существенно ниже энергии ионизации кислорода – 12,08 эВ, поэтому на свету молекула оксида $N(II)$ легко отдает свой неспаренный электрон. При этом первоначально образуется катион нитрозония NO^+ , который, реагируя с синглетным кислородом, образует диоксид $N(IV)$ (8).



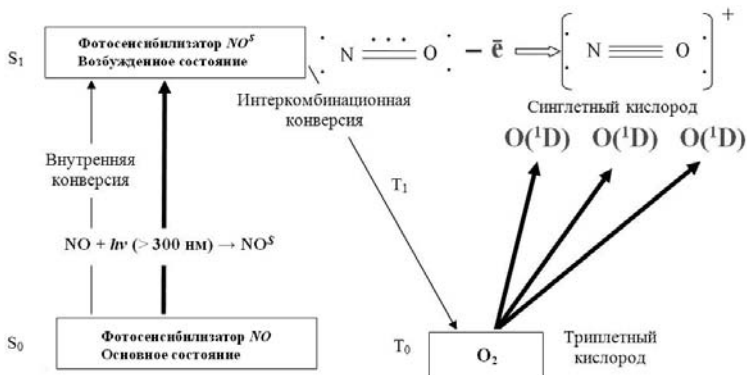


Рис. 17. Схема реализации сенсибилизирующего свойства оксида $N(II)$

NO_2 также является фотосенсибилизатором. Это свойство наиболее активно начинает проявляться с появлением длинноволновой части солнечного света после 08:00 (рис. 18).

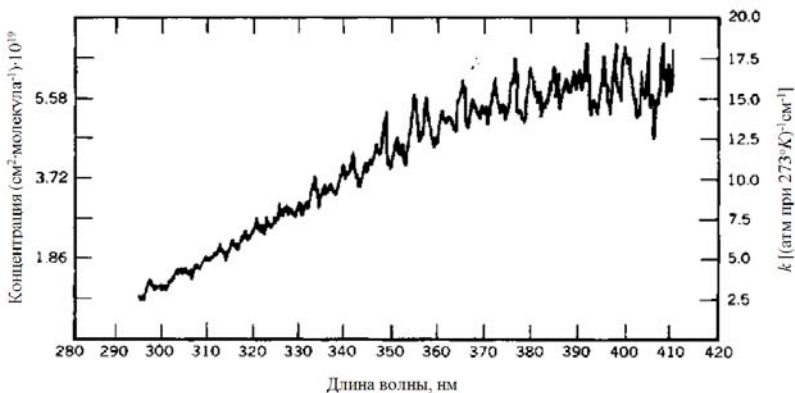
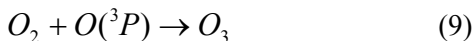
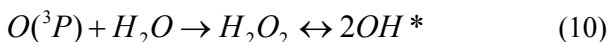


Рис. 18. График зависимости сенсибилизирующей активности NO от длины световой волны

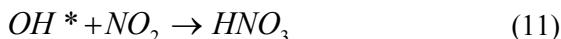
Постоянно получая дополнительную энергию, сенсбилизатор NO_2 воздействует на молекулу кислорода, что приводит к появлению долгоживущего синглета кислорода, который в свою очередь запускает цепную реакцию образования O_3 (9), что отмечается резким началом повышения его концентрации на графике (рис. 16). Максимальная концентрация приходится на период нахождения солнца в зените.



Радикал OH^* образуется в два этапа по следующей реакции (10):



Помимо свободных радикалов в результате фотохимических реакций появляются и накапливаются стабильные продукты, отсутствовавшие в исходных выбросах. Например, азотная кислота возникает в реакциях радикала OH^* с NO_2 и накапливается в воздухе (11):



В свою очередь азотная кислота, обладающая высокой реакционной способностью, приводит к образованию нитратных соединений, например:



т.к. аммиак всегда присутствует в атмосфере, за счет биологической трансформации различного биологического материала.

Для определения качественного и количественного состава образующихся нитратных аэрозолей в атмосферном воздухе г. Тулы, методом атомно-абсорбционной спектроскопии (спектрометр «МГА-915») [16] был проведен анализ снежного покрова в трех различных точках города. Химический состав снеговых проб, представляющих собой истинные растворы, представлен в табл. 7 [340].

Результаты анализа проб снежного покрова

Вещество	Точка отбора		
	ул. Оборонная	пр. Ленина	ул. Мира
	мг/л		
NO_3^-	9	9	8,7
NH_4^+	2,6	2,5	2,4
Cu	0,05	0,05	0,04
Fe	0,035	0,037	0,027
Zn	0,12	0,075	0,065
Cr	0,008	0,005	0,0045
Mn	0,02	0,025	0,025
Ni	0,006	0,005	0,005
V	0,011	0,006	0,006

Как видно из расчета, молярные концентрации ионов аммония и нитратной группы совпадают, т.е. в воде растворен нитрат аммония (границы суммарной относительной погрешности измерений ($\pm\delta$ при доверительной вероятности $P = 0,95$) $\pm 20\%$).

$$\text{ул. Оборонная } \frac{c(NO_3^-)}{M(NO_3^-)} = \frac{9}{62} = 0,145 \text{ ммоль / л,}$$

$$\frac{c(NH_4^+)}{M(NH_4^+)} = \frac{2,6}{18} = 0,144 \text{ ммоль / л}$$

$$\text{пр. Ленина } \frac{c(NO_3^-)}{M(NO_3^-)} = \frac{9}{62} = 0,145 \text{ ммоль / л,}$$

$$\frac{c(NH_4^+)}{M(NH_4^+)} = \frac{2,5}{18} = 0,138 \text{ ммоль / л}$$

$$\text{ул. Мира } \frac{c(NO_3^-)}{M(NO_3^-)} = \frac{8,7}{62} = 0,140 \text{ ммоль / л,}$$

$$\frac{c(NH_4^+)}{M(NH_4^+)} = \frac{2,4}{18} = 0,133 \text{ ммоль / л}$$

Необходимо отметить, что выявленные в снеговых пробах ионы металлов являются представителями все той же переходной группой, являющейся «провокатором» рака легкого. Кроме того, хотя все они присутствуют в выбросах металлургических предприятий, но находятся в связанном виде, как правило, в форме оксидов, но никак не в свободном состоянии. Однако, в процессе работы было установлено, что существует механизм, по которому происходит образование свободных форм металлов в атмосфере (*in situ*). Данный процесс связан с трансформацией формальдегида, присутствующего в атмосферном воздухе промышленных городов (рис. 19).

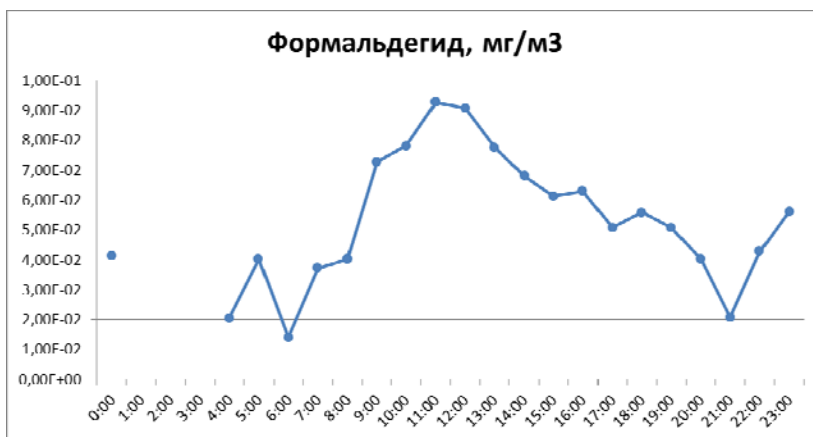
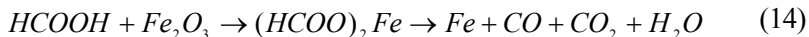


Рис. 19. Суточный ход концентрации формальдегида, г. Тула, 6 уч. корпус ТулГУ

Сущность данного процесса заключается в трансформации формальдегида в муравьиную кислоту под воздействием синглетного кислорода (13). Как видно из рис. 19, чем выше солнечная активность, тем интенсивнее распадается формальдегид и образуется муравьиная кислота.



Образовавшаяся кислота реагирует с оксидами металлов, давая соединения – формиаты, распадающиеся в дальнейшем на воду, оксиды $C(II)$ и $C(IV)$, а также свободные металлы (14).



Но сами по себе ионы этих металлов попасть в альвеолы не могут, т.к. согласно данным исследования ВОЗ о фракционном осаждении [351], они в силу своих размеров, должны были осесть в верхних дыхательных путях, и вынесены мерцательным эпителием (рис. 20). А в альвеолах мешочках осаждаются частицы размером до 100 нм, в среднем порядка 70 нм.

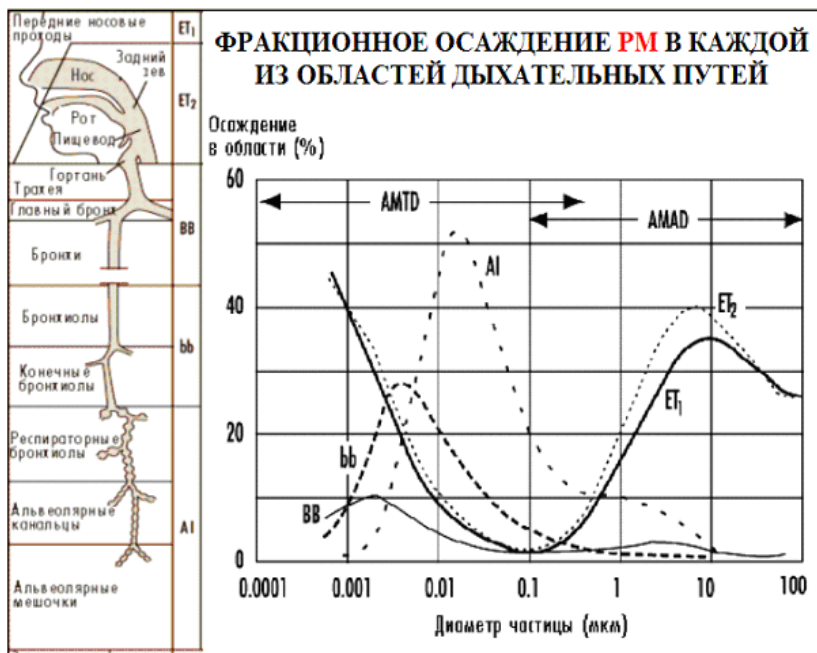


Рис. 20. График осаждения взвешенных частиц, в зависимости от их размера, в различные зоны органов дыхания

Следует иметь в виду, что все металлы переходной группы, представляют собой активные комплексообразователи, и являются причиной образования сложных комплексных соединений вида $[Me(NH_4) \cdot n]NO_3$, в состав которых входят нитратные и аммонийные продукты трансформации первичных загрязнителей. Данные комплексы в результате процессов коагуляция и конденсационного роста, превращаются в наномолекулярные кластеры, которые и являются транспортной системой «горячих» частиц в легкие.

Кроме того, процессу накопления металлов в альвеолах предшествует распад комплекса $[Me(NH_4) \cdot n]NO_3$ во влажной среде легкого на отдельные ионы, каждый из которых начинает оказывать свое специфическое воздействие на органы и системы человека в результате третичной внутриклеточной трансформации загрязняющих веществ. Так нитрат-ион, попадая в кровеносное русло, восстанавливается гемоглобином крови и железосодержащими ферментными системами гладкомышечных клеток до оксида $N(II)$. Это вызывает расслабление гладких мышц сосудов, посредством чего осуществляется локальная ауторегуляция кровотока (эффект нитроглицерина). Но постоянное, хроническое воздействие NO приводит не только к «привыканию», в результате чего может развиваться гипертоническая болезнь, но и к подавлению NO -синтазы (синтазы окиси азота) аргинином – аминокислотой участвующей в образовании необходимых человеку белков, гормонов, ферментов.

1.3. Пылевое загрязнение приземной атмосферы предприятием горнорудной промышленности

Во многих аспектах история и современность Тульской области связаны с освоением минерально-сырьевой базы Подмосковного бурогоугольного бассейна и экологическими последствиями недропользования. Область входит в группу субъектов Российской Федерации с напряжённой экологической обстановкой. По объёму выбросов в атмосферу от стационарных источников область занимает первое место в Центральном Федеральном округе. Сохраняющаяся в регионе экологическая ситуация

ухудшает показатели заболеваемости и смертности населения. В частности, подтверждена зависимость уровня заболеваемости органов дыхания, сердечнососудистых и онкологических патологий, сокращения средней продолжительности жизни от качества окружающей среды [186, 295].

Изучение причин, механизмов и последствий формирования экологических ситуаций разных типов, складывающихся в ходе развития региональных систем, является актуальной междисциплинарной проблемой.

Важным направлением недропользования в территориальных системах любых климатических зон является добыча и первичная переработка минерального сырья, в том числе сырья для строительной индустрии. Горная промышленность Тульской области объединяет множество предприятий, занимающихся добычей и переработкой нерудных строительных материалов, в том числе ОАО «Гурово-Бетон», входящее в холдинг *Heidelbergcement*. Добыча сырья ведётся открытым способом, то есть извлечение, погрузка и транспортировка полезных ископаемых производится на поверхности земли, что оказывает негативное влияние на компоненты природной среды, степень устойчивости географических систем к техногенным воздействиям, а также наносит ущерб здоровью населения, производственной и социальной инфраструктуре территорий. Первичную переработку породы обеспечивают дробильно-сортировочные цеха или участки, расположенные на расстоянии 270 м от жилой зоны.

На всех стадиях переработки сырья, ведущим фактором негативного воздействия горных технологий на персонал предприятий и население ближайших к ним жилых зон является загрязнение воздуха пылью. Среди технологических процессов наиболее пылеобразующими являются работы, связанные с дроблением горных пород, а также их погрузка и транспортировка. При последних двух операциях, при движении воздушных масс, происходит вторичное загрязнение приземных слоев атмосферы поднявшейся в воздух пылью [343].

В этих условиях весьма важное значение приобретает оценка запыленности, как основного вредного фактора, приводящего к патологии органов дыхания у работников горнопромышленных предприятий [33,137,205,365,397,419,423]. Повышенная

пылевая нагрузка, способствуя угнетению иммунитета, может сократить величины диапазонов толерантности организма человека к воздействию присутствующих физических и химических факторов, таких как неблагоприятный микроклимат, шум, вибрация, тяжесть и напряженность труда, пары, газы и пр. [216]. В результате выделяемые в соответствии с гигиенической классификацией оптимальные условия труда незаметно для экспертов могут стать допустимыми, допустимые – вредными, а последние – опасными, или экстремальными [38].

Были установлены характеристики пылевого загрязнения приземной атмосферы как фактора, определяющего, среди иных факторов, условия трудовой деятельности и проживания населения горнопромышленной территории.

Объект исследований – пылевая фракция минеральной продукции предприятия, переходящая в аэрогель.

Предметом исследований выступили закономерности рассеяния пыли и её осаждения на подстилающую поверхность с учётом характеристик источника пылевыделения, величин регионального и локального фонов, а также метеорологических факторов окружающей среды.

Проведённый на территории ОАО «Гурово-Бетон» и посёлка Новогуровский полевой эксперимент представлял собой импактный мониторинг пылевыделения дробильно-сортировочного участка гравиметрическим методом (методом горизонтальных планшетов).

В ходе исследований решались следующие задачи:

- планирование и проведение полевого эксперимента;
- статистическая обработка и визуализация результатов исследований;
- установление закономерностей рассеяния и осаждения пыли на подстилающую поверхность;
- приближённое решение обратной задачи аэрологических исследований;
- уточнение мероприятий, эффективно снижающих уровень антропогенной нагрузки на селитебную территорию.

Методическая база подобных исследований представлена рядом государственных и отраслевых нормативных документов [193,202,238].

В частности, согласно РД 52.04.830-2015 «Массовая концентрация взвешенных частиц PM_{10} и $PM_{2,5}$ в атмосферном воздухе. Методика измерений гравиметрическим методом» [238], мелкие частицы пыли, попадая в организм человека и проникая глубоко в дыхательный тракт, наносят существенный вред здоровью. Обозначение « PM_{10} » (от англ. *particulate matter* – взвешенные частицы) получили частицы, которые проходят через селективное устройство для разделения фракций, обеспечивающее отсеивание частиц с диаметром более 10 мкм, а обозначение « $PM_{2,5}$ » – с диаметром более 2,5 мкм. Сокращение *TSP* (от англ. *Total suspended particulate*) обозначает сумму взвешенных в воздухе частиц, которая либо включает все находящиеся в воздухе частицы, либо только частицы, способные попасть в дыхательные пути человека при носовом дыхании.

Согласно [202], методы мониторинга *PM* делятся на гравиметрические, предполагающие измерение массы осаждённых на фильтре частиц различных фракций с помощью высокоточных весов в помещении с контролируемыми условиями, и непрерывные, оценивающие массу *PM* косвенно – по тем или иным физическим эффектам. Гравиметрические методы подразделяют на методы с использованием приборов, для которых требуется замена фильтров вручную, и приборов с автоматической заменой фильтров. Для мониторинга концентраций *TSP*, PM_{10} и $PM_{2,5}$ норматив допускает использование всех трёх указанных методов.

Европейской комиссией по стандартизации установлен эталонный метод для отбора проб и измерения концентрации взвешенных частиц *PM* в воздухе – гравиметрический метод. Остальные методы измерений рассматриваются как эквивалентные ему. В частности, гравиметрический метод применяется для корректировки показаний автоматических анализаторов взвешенных частиц PM_{10} и $PM_{2,5}$ [238].

Признанный эталонным гравиметрический метод основан на измерении массы навески осаждённых на фильтр частиц различных фракций. Метод позволяет использовать экспонированные фильтры для последующего определения химического состава частиц. Основным для гравиметрического метода принят суточный режим отбора проб.

Оценка мощности непосредственного источника пылевыведения выполнялась по одной из методик, базирующейся на удельных показателях пылевыведения с учётом текущих характеристик технологического процесса и окружающей среды посредством набора весовых коэффициентов [193].

В итоге получены следующие результаты, г/с:

- пылевыведение при статическом хранении материала – 2,527;
- погрузка материала в автомобили – 1,101;
- вынос пыли с одной ленты транспортера – 1,1;
- вынос пыли при движении автомобилей с грузом – 0,942.

При функционировании всех учтённых источников выделения пыли общая мощность выброса составляет 5,670 г/с. При этом склад известнякового щебня рассматривается как равномерно распределённый источник пылевыведения, обеспечивающий поступление в приземную атмосферу 2,527 г/с пыли при одном лишь статическом хранении материала.

Для оценки адекватности подобных расчётов была привлечена теория решения прямых и обратных задач естествознания. В рамках данной теории, прямая задача предполагает описание следствия по заданному набору его причин. Определение характеристик среды или источников поля по зарегистрированным значениям самого поля называют обратной задачей. То есть, речь идёт об определении причины по известному следствию [43, с. 172]. Поскольку в науках о Земле возможны существенно различающиеся причины, вызывающие близкие (в границах точности методов – следствия), решения обратных задач – неустойчивы. Поэтому существует проблема приближённого решения обратной задачи, в математическом и физическом отношениях близкого к истинному. Основные положения теории решения обратных задач разработаны академиком А.Н. Тихоновым.

«Правильно поставленные прямые задачи обычно корректны. Это означает, что заданной <своими параметрами> причине всегда соответствует следствие, причём единственное, а малым изменениям причины соответствуют малые изменения следствия» [43, с. 177].

Типичная для геофизики, геохимии, геоэкологии и ряда других направлений наук о Земле задача детектирования объек-

та – источника поля с оценкой его параметров принадлежит классу обратных задач. В этом случае по аномалии поля обнаруживается вероятный источник поля и с той или иной степенью физической достоверности устанавливаются некоторые его характеристики, в том числе интенсивность, или мощность, генерации поля.

По сути, нам необходима простая математическая зависимость между интенсивностью аномальной компоненты осаждения пыли на горизонтальный элемент поверхности и величиной мощности источника пылевыведения в текущий интервал времени. Данная зависимость представляет собой грубое решение соответствующей обратной задачи, находящее практическое применение при оперативной оценке экологической и санитарно-гигиенической ситуации в границах горнодобывающих и селитебных территорий.

Пусть рассеяние пыли фракции *TSP* ограничено сектором вертикального цилиндра, высота которого примерно соответствует мощности приземной атмосферы, а радиус основания *R* – длине профиля наблюдений характеристик поля (рис. 21).

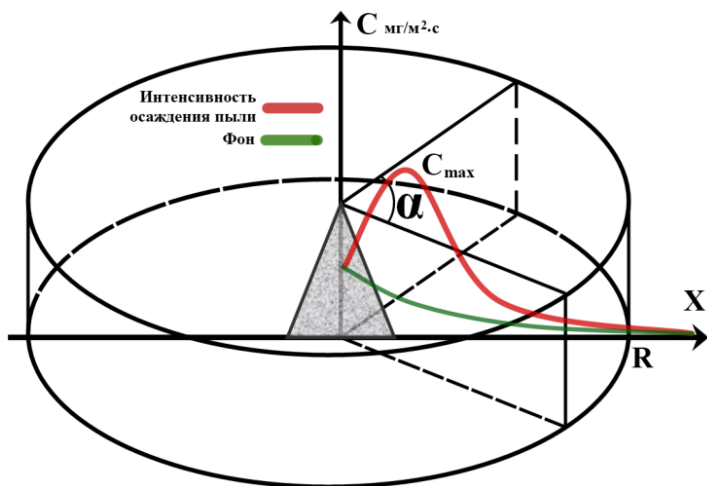


Рис. 21. Расчётная схема для решения обратной задачи

В качестве характеристики поля принята интенсивность осаждения пыли на горизонтальный планшет (M , мг/м²·с), связанная с запылённостью воздуха на уровне вдоха (q , мг/м³) соотношением вида [37]:

$$M \approx 0,1 \cdot q.$$

Допустим, что основной объём поступающей от источника пыли распределяется в секторе площадью $S_{\text{сект}} = \pi \cdot R^2 \cdot \alpha / 360 = \pi \cdot R^2 / a$, где $a \approx 9$. Поэтому мощность источника пылевыведения (Q), определяющая текущую картину загрязнения атмосферы пылью фракции TSP , определяется по формуле:

$$Q = 3,3 \cdot 10^{-4} \cdot (M_{\text{MAX}} - F) \cdot S_{\text{сект}}, \text{ [г/с]}$$

где M_{MAX} – максимальное значение интенсивности осаждения пыли на горизонтальный планшет, установленное в пределах профиля наблюдений длиной R , мг/м²·с; F – значение общего фона пыли, суммирующее как региональный фон, так и локальный фон конкретного участка работ, мг/м²·с; $(M_{\text{MAX}} - F)$ – полезный сигнал, или аномалия, изучаемого геохимического поля; $S_{\text{сект}}$ – площадь сектора, в пределах которого в основном локализован вынос пыли от ближайшего источника, м².

Для среднего и наибольшего из зарегистрированных во второй половине лета 2018 года уровней техногенного воздействия на атмосферу ($M_{\text{MAX}_{\text{cp}}} = 0,068 \text{ мг/м}^2 \cdot \text{с}$; $M_{\text{MAX}_{\text{н}}} = 0,139 \text{ мг/м}^2 \cdot \text{с}$) получаем:

$$Q_{\text{cp}} = 2,510 \text{ г/с}, \text{ а во втором } Q_{\text{н}} = 5,946 \text{ г/с}.$$

Первая величина соответствует интенсивности пылевыведения склада при одном лишь статическом хранении материала (2,527 г/с), а вторая величина – пылевыведению при одновременной реализации ряда технологий: прием горной массы, дробление, сортировку, мойку, обезвоживание, транспортирование, складирование и отгрузку готовой продукции (5,670 г/с).

Предлагаемая зависимость позволяет специалистам-практикам выполнять оперативную оценку максимальной запылённости воздуха АПФД фракции TSP по известным значениям общей мощности источников пылевыведения, а также реконструировать величины мощности источников по результатам фактических замеров запылённости воздуха (и/или замеров интенсивности осаждения пыли на горизонтальный планшет). Подобные замеры не представляют сложности в методическом отношении.

Используемые в предыдущем расчёте профили запылённости приземной атмосферы представлены на рис. 22, 23.

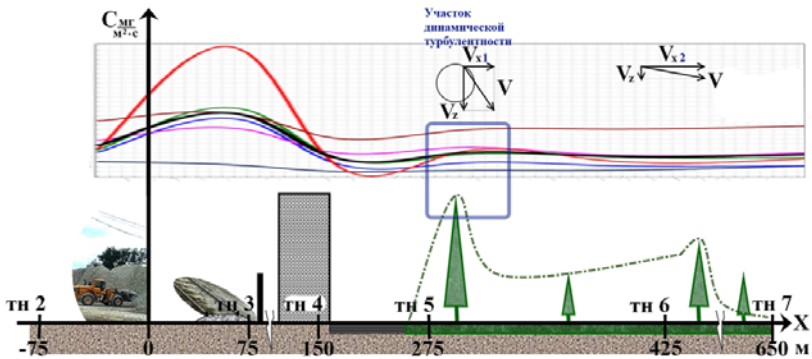


Рис. 22. Пространственные профили интенсивности осаждения пыли на горизонтальные планшеты, установленные в жилой зоне посёлка Новогуровский, и оценка влияния динамической турбулентности на процесс осаждения пыли

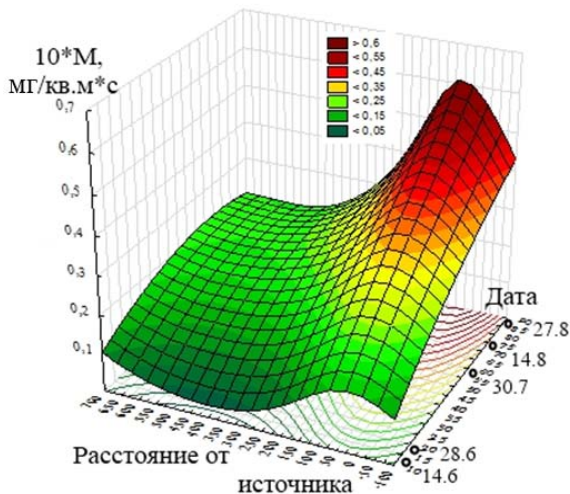


Рис. 23. Трёхмерная модель зависимости полей концентраций пыли от расстояний до источника

И одномерные профили, и трёхмерная визуализация результатов исследований чётко позволяют выделить две области осаждения частиц пыли на подстилающую поверхность. Первая область ограничена границей промышленной зоны предприятия, которая в выбранном направлении соответствует пикетам 125...150 м. Вторая область охватывает интервал пикетов от 150 до 650 м. Мы допускаем, что в этих зонах осаждаются частицы различных размерных фракций.

Общая идея представленного подхода заключается в том, что оценка фракционного состава АПФД в ходе реализации гравиметрического метода исследований может базироваться не только на изучении единичной навески пыли, накопившейся на фильтре, но и на результатах анализа пространственного распределения осаждения пыли на наборе горизонтальных планшетов. Эта идея подкреплена фундаментальными закономерностями науки об образовании осадочных пород – *литологии*.

В итоге, для усреднённого по всем датам профиля наблюдений и средней скорости ветра 4,5 м/с получаем следующие значения, мг/м²·с:

- интервал -75...150 м (грубая фракция) – 2,404;
- интервал 155...650 м (в основном, фракция PM_{10}) – 2,174;
- интервал -75...650 м (фракция TSP) – 4,578.

Тогда $PM_{10}/TSP = 2,174/4,578 = 0,475$ (47,5 %), а доля грубой фракции составляет 52,5 %.

Полученная величина – несколько иная, чем указано в РД 52.04.830-2015. Причиной может являться влияние скорости ветра, особенностей подстилающей поверхности, соотношение фракций непосредственно в источнике пылевыделения, а также принятая в расчёте граница разделения двух фракций.

Проводимый в течение 2018 года эксперимент на территории центрального парка Тулы и на внешней границе фитоценоза – вблизи автомобильной дороги позволил уточнить и саму гипотезу, и полученные на её основе оценки долей фракций в составе TSP . В частности, средняя за год величина грубодисперсной пыли в составе осадений на планшет «дорога» составила 63,4 %, а за июль-август – 55,2 %.

Анализ степени влияния характеристик поверхности как на величину отношений $PM_{10...50}/TSP$ и PM_{10}/TSP , так и на механиз-

мы формирования геохимического поля в целом требует привлечения элементов теории турбулентности и динамики атмосферы, разработанной академиком А.М. Обуховым [210]. Комплекс измерительных процедур, включающий получение численных значений горизонтальной скорости ветра (V), температуры (T) и влажности воздуха (E) на различных высотных уровнях (z) в слое воздуха, непосредственно примыкающем к подстилающей поверхности, именуют градиентными наблюдениями. Их особенности связаны с выбором уровней, на которых производят измерения, а также в повышенных требованиях к точности измерений [216].

Базовой в теории турбулентности и динамики атмосферы является модель:

$$V(z) = (V_* / \aleph) \cdot \ln[(z/h_o) + \beta(z/L)].$$

Здесь величина второго слагаемого определяется мощностью подслоя наиболее существенной температурной стратификации атмосферы (L), а, по сути, – величиной приземного температурного градиента. В модели $\aleph \approx 0,43$ – постоянная фон-Кармана, а $V_* \approx 0,05 \cdot V(2)$ – так называемая «скорость трения».

В любой сезон года значительный вклад в формирование турбулентности вносит динамический фактор, численно определяемый величиной так называемой динамической шероховатости поверхности $h_o \approx 0,2 \cdot d$, где d – линейный размер неоднородности поверхности. Если h_o мало, величины $\ln(z/h_o)$, а также $V(z) = (V_* / \aleph) \cdot \ln(z/h_o)$ велики, то есть измеряемая в ходе градиентных наблюдений горизонтальная скорость ветра значительна, а турбулентность снижена. При увеличении величины h_o скорость ветра над такой поверхностью снижается и, как следствие, переносимые воздушным потоком аэрозоли начинают осаждаться на подстилающую поверхность.

Поэтому некоторое увеличение интенсивности осаждения пыли на горизонтальный планшет в интервале пикетов от 280 до 350 м (см. рис. 28) связано именно с развитием приземной динамической турбулентности, обусловленным увеличением размеров неоднородностей подстилающей поверхности. Далее по профилю турбулентность уменьшается, что снижает осаждение пыли. В районе последнего пикета (650 м) начинает сказываться влияние дороги.

1.4. Механизмы организации высших психических функций и их коррекция в условиях неблагоприятных воздействий экологических факторов

Одним из направлений научно-технических работ в оценке влияния неблагоприятных экологических факторов на здоровье человека является изучение механизмов организации и коррекции высших психических функций, разработка и внедрение в лечебную практику медико-психологических технологий диагностики и реабилитации. При этом целесообразны поиск и разработка объективных критериев морфофункционального развития головного мозга и его системной интегративной деятельности в норме и при патологии на основе теории функциональных систем. Необходимо формирование единого подхода к лечению и реабилитации для оптимизации деятельности специалистов: врачей, педагогов, физиологов, психологов. Изучение механизмов нарушений и компенсации корковых функций осуществляется, в частности, электрофизиологическими методами исследования интегративной деятельности головного мозга [59,135,144]. Недостаточно учитываются представления об исследованиях в свете теории хаоса и самоорганизации систем.

Нейронные объединения коры головного мозга (хэббовские и когановские нейронные ансамбли) – не эквивалентны по своим структурно-функциональным свойствам. Функциональная активность информационных структур мозга подвержена влияниям неспецифических воздействий, которые либо препятствуют глобальной синхронизации нейронных систем, либо синхронизируют активность значительных популяций нейронов на низких частотах. *Десинхронизация* – способствуют формированию и реорганизации специфических нейронных ансамблей, переход от одного когнитивного акта к другому. *Синхронизация* – формирует и поддерживает единый ритм активности в больших нейронных популяциях, блокирует вхождение элементов популяции в специфическое взаимодействие. Были изучены механизмы организации и коррекции высших психических функций в онтогенезе [133,258]. Установлены механизмы функциональной эволюции на примере центрального определения стереогноза и функции речи в онтогенезе [342].

Концепция А.Р. Лурия о трех блоках мозга легла в основу изучения мозговых механизмов высших психических функций в возрасте инволюции при изучении нейропсихологических синдромов болезни Альцгеймера и сенильной деменции. Установлена патоморфологическая основа, заключающаяся в уменьшении массы мозга, сглаживании извилин, атрофии нервных клеток, расширении мозговых желудочков. При нейропсихологическом анализе состояния высших нервных функций выявлены – снижение памяти и внимания, трудности при формировании новых навыков, нарушения речи и мышления, замедление темпа психической деятельности. Это расценивается как глобальная несостоятельность мнестико-интеллектуальной сферы. Установлены общие и специфические нарушения психических функций и функционирования мозговых структур при болезни Альцгеймера и сенильной деменции. Отмечено, что симптоматика при сенильной деменции менее выражена, чем при болезни Альцгеймера: редуцированы феномен истощаемости, замедленность и ограничения при одновременном выполнении нескольких операций. При болезни Альцгеймера выражены проактивное и ретроактивное торможение, истощаемость в микроинтервалах времени выполнения заданий. При сенильной деменции имеется дефицит контроля деятельности и точности выполнения заданий, импульсивность, отсутствие самокоррекции ошибок, более характерно нарушение регулирующей роли речи, нейропсихологический синдром прогрессирует медленно [167,179,215]. Изучаются коррекционные возможности применения мнемотехники, использования средств медийного воздействия, цифровых и аппаратных методов [44,165,178].

Подходы к изучению эвристической работы мозга в настоящее время четко не определены, поскольку для этого необходим выход за пределы логики *детерминизма* и *стохастики* в рамках *детерминистского* и *стохастического* подхода, и переход к логике *теории хаоса-самоорганизации*. При этом возможен поиск закономерностей в случаях, когда *стохастика* оказывается не состоятельной, и необходимо использование особых методов и моделей, в которых не будут применяться классические статистические методы. Как вариант, предложено исполь-

зовать хаос и реверберации в работе искусственных нейросетей [177,283,289,292].

Целостность человеческой личности и интеграция ее в окружающий мир обеспечивается комплексом процессов высшей нервной деятельности – *памятью*. Изучаются нейрофизиологические, биохимические и условно-рефлекторные факторы памяти, обуславливающие характер психической активности, сенсорную модальность и продолжительность обработки информации. Исследуется степень участия ацетилхолина, глиальных клеток, белковых комплексов – в организации кратковременной и долговременной памяти [235].

Поскольку понятия *нормы* и *отклонений от нормы* весьма существенны для современной медицины, физиологии, психологии и др., существует проблема определения стандарта работы любой функциональной системы и гомеостаза организма человека – проблема *устойчивости* выборок, особенно в нейронауках. Показано, что стандарт в виде точки или параметрических характеристик некоторых выборок совершенно не корректен, поскольку все величины непрерывно и хаотически изменяются даже у одного испытуемого, находящегося в одном, неизменном физиологическом состоянии. Были предложены критерии в определении стандартов на базе понятия *псевдоаттрактора* (или *квазиаттрактора*) по параметрам функций организма. Оказалось, что параметры *псевдоаттрактора* удерживаются статистически в определенных значениях для данного человека или для целой группы исследуемых [6,47,72,106,430]. Неустойчивые системы имеются и в неживой природе на Земле в виде систем регуляции климата и метеопараметров среды обитания человека. Они обозначаются как *системы третьего типа* (СТТ), или *complexity*, обладающие особой статистической неустойчивостью, характерной для самоорганизующихся систем. Изучены основные свойства таких СТТ и некоторые инварианты для их описания, их моделирование основано на ряде принципов квантовой механики. В частности, на принципе неопределенности Гейзенберга и квантовой запутанности [59,74,138,141,233,234].

Обоснован интегративный междисциплинарный подход к решению проблемы, когда клинические и экспериментальные исследования высших психических функций систем третьего типа (*complexity*) – ограничены детерминистскими и стохастическими подходами. При этом затрудняется формирование выводов и снижается достоверность результатов. Использование разработанных математических подходов к обработке информации в *псевдоаттракторах* (или *квазиаттракторах*) позволит повысить степень достоверности полученных результатов.

Разработка способов коррекции высших психических функций и внедрение их в лечебно-реабилитационную и оздоровительную практику в регионах с неблагоприятными экологическими факторами среды представлялась актуальной, поскольку основывается на едином подходе к решению проблемы специалистами – врачами, физиологами, педагогами, психологами. Этот подход обусловлен наличием объективных критериев морфофункционального развития головного мозга, его системной интегративной деятельности (в норме и патологии) на основе теории функциональных систем [2,59,133,135].

Коррекция высших психических функций сопряжена с рядом трудностей, обусловленных наличием принципиально разных подходов к трактовке результатов профилактики и лечения применительно к организму человека, как сложной системы.

Для описания *функциональных систем организма* (ФСО), *нейронных сетей мозга* (НСМ) и других биологических динамических систем используются, в основном, *детерминистские и стохастические подходы*. Однако, уникальность $x_i(t)$ для ФСО и НСМ не позволяет определить *параметры порядка* (симптоматику), поскольку любая реализация (нахождение главных признаков – *параметров порядка*) в рамках ДСП будет одноразовой, уникальной [283]. Для системного синтеза при рассмотрении сложных систем (*complexity*) необходимо использование методов и моделей, исключающих классические статистические методы – использовании математических подходов к обработке информации в *псевдоаттракторах* (или *квазиаттракторах*), что повышает достоверность получаемых результатов. Разрабатывается возможность использования *хаоса и реверберации* в работе искусственных нейросетей, при которой реально осуществление системного синтеза [47,74,106,141,289,292].

Создаются экономически обоснованные программы физических упражнений, танцевальная ритмика, восстанавливающие когнитивные процессы, формируются высшие психические функции у детей со специальными потребностями, используются методы нейродидактики, разрабатываются способы коррекции сенсомоторных функций при умственной отсталости, обеспечивается эффективное взаимодействие педагогов и нейропсихологов в инклюзивной среде [36,55,60,183,199,243]. Исследован системный подход к организации логопедической работы путем мозжечковой стимуляции [170]. Проводится обучение лиц с парциальной несформированностью высших психических функций, осуществляется культурное развитие эмпатии-отождествления и эмпатии-моделирования, осуществляется организация обучения у людей с нарушением слуха, проводится психокоррекционная работа [139,164,177,207,257].

Разработанный многоуровневый подход к обработке и анализу результатов нейропсихологического, нейрофизиологического, психомоторного исследования в норме и при неврологических нарушениях, позволяет получить качественную и количественную оценку степени функциональной недостаточности головного мозга, построить зоны актуального развития высших психических функций и индивидуальный медико-социальный прогноз. Определена значимость социальных и психологических факторов риска в структуре развития минимальной мозговой дисфункции, биологических факторов риска при развитии сенсорной патологии. Математическая модель нейрофизиологического механизма развития высших психических функций в онтогенезе на основе количественной оценки изменения структуры факторных нагрузок уровней когерентности в четырех частотных диапазонах – парной связности – позволяет выделить критические периоды в развитии в условиях нормы и патологии нервной системы. Все отведения *электроэнцефалограммы* (ЭЭГ) классифицируются по качественной картине фазовых портретов изменения парной связности как *консервативные*, *неустойчивые* и *устойчивые*. При этом – у лиц с нормальным нервно-психическим развитием количество *консервативных* и *неустойчивых* отведений в каждом полушарии равно. При сенсорной патологии этот баланс нарушается в сторону увеличения

количества *устойчивых* отведений ЭЭГ, что выражено в большей степени у лиц с нарушением слуха, у которых остаются только два *неустойчивых* отведения, а *консервативное* перемещается из правого полушария в левое и локализуется в лобных отделах мозга [134].

Определены специфические особенности объема корреляционных связей спектра мощности ЭЭГ аномальных детей. Для *слабослышающих* характерна избыточность таких связей с акцентуацией их на зоны T_3-T_4 во всех диапазонах при наличии практически «выпадающих» зон C_3-P_3 . Для *слабовидящих* характерна гиперизбыточность связей зон головного мозга по мощностям без видимой их акцентуации. Минимальная мозговая дисфункция отличается дезинтеграцией, корреляционной дефицитарностью зон. Степень функциональной межполушарной асимметрии является физиологической основой для компенсации нарушенных высших психических функций за счет аналогичных зон сохранного полушария, что отражается в индивидуальном профиле латеральной организации мозга и преобладает в исследуемых группах лиц с нарушениями нервно-психического развития. Изучение простых и сложных сенсомоторных реакций при аномалиях развития отмечает такие неспецифические особенности, как – не выраженная асимметрия реагирования и неустойчивость временных параметров реакций. Это свидетельствует о недостаточном формировании межполушарных связей с нарушением баланса активирующих и тормозящих влияний на головной мозг. Общими у обследованных лиц в разной степени оказались нарушения функций *префронтальных лобных отделов* коры головного мозга, проявляющиеся в недостаточности высших форм регуляции, контроля внимания и поведения, замедленности процессов запоминания и торможение следов. Для *слабовидящих* лиц типична дисфункция *теменно-затылочных долей* левого и правого полушария, проявляющаяся фрагментарностью восприятия, специфическими нарушениями динамического праксиса и сенсомоторной координации. Для глухих лиц характерна функциональная недостаточность *теменно-височно-затылочных отделов* коры головного мозга, которая проявляется грубыми нарушениями пространственного пракси-

са, речи, снижением объема зрительной памяти, нарушением фонематического слуха, ретроактивности торможения. двигательной сферы и конструктивного праксиса.

Патогенетические особенности стресса могут использоваться и при коррекции высших психических функций [300]. Энцефалографическая регистрация деятельности головного мозга, как и электромиографическое отражение нервно-мышечных процессов в результате тех или иных коррекционных воздействий, лечения – во многом зависят от статистической неустойчивости исследуемых показателей. При этом любая выборка носит уникальный, разовый характер, описывающий прошлое состояние системы. Нарушение причинно-следственных связей не позволяет определять прогноз, который реален при использовании инструментов *теории хаоса и самоорганизации* систем [92,389,430].

Для коррекции высших психических функций целесообразно использование эколого-биологических эффектов электромагнитного излучения [25], в частности – метода *транскраниальной электронейростимуляции* (ТЭС). Было показано, что инвазивная фокальная электростимуляция некоторых структур мозгового ствола у животных вызывает анальгезию без развития наркозоподобного состояния и без изменения, например, пищевого поведения. В результате многочисленных исследований было определено понятие *стимуляционной анальгезии*, и установлены структуры головного мозга, связанные с этим феноменом. Дальнейшее изучение показало, что эффекты стимуляции установленных структур головного мозга не ограничиваются только анальгезией, а характеризуются *общей гомеостатической направленностью* на защиту организма от повреждающих воздействий. Исследования, проведенные на экспериментально-патологических моделях ТЭС-терапии с отработанным режимом, – показали стимуляцию процессов репарации, анальгезию, нормализацию вазомоторики и сомато-симпатических рефлексов, угнетение роста имплантированных опухолей. При этом обеспечивался иммуностропный эффект, купировалась экспериментальная алкогольная абстиненция, повышалась неспецифическая резистентность организма. Был установлен и доказан *опиатный механизм* ТЭС-терапии, изучена роль серотонинергического, ГАМК-эргического и холинергического звеньев и др. Дальнейшие многочисленные клинические рандомизированные

скрининговые исследования с применением активного и пассивного плацебо-контроля позволили достоверно установить и систематизировать лечебные эффекты ТЭС-терапии [182,271,298]. Были созданы аппараты линейки «Трансаир» для неинвазивной ТЭС с помощью электродов, помещаемых на кожу головы. ТЭС-терапия обеспечивает: нормализацию психофизиологического статуса, лечение неврологических, невротических, психотических расстройств, проявляющихся преимущественно депрессивными и неврозоподобными синдромами. Уменьшается симптоматика реактивной тревожности, синдрома «хронической усталости», синдрома «беспокойных ног». Устраняются признаки эндогенного и экзогенного стресса разной степени интенсивности.

ТЭС применяется как самостоятельный способ воздействия с лечебной целью, так и в сочетании с различными взаимопотенцирующими внешними управляющими воздействиями – *электроионофорезом* и *лазерофорезом серотонина адипината*, других биологически активных веществ [168,270,272,287,288,297]. Под воздействием ЭМИ происходит стимуляция выработки эндогенных стволовых клеток [11,142,431].

Разработана технология лазерного освечивания крови и устройства для проведения *лазерофореза* и *электроионофореза* [245,400], изучается эффективность проведения электролазерной миостимуляции совместно с лазерофорезом биологически активных веществ [201,301].

Интегративный междисциплинарный подход в условиях, когда оценка результатов коррекции высших психических функций человека ограничена детерминистскими и стохастическими подходами, обуславливает применение инструментов теории хаоса и самоорганизации систем. Использование математических подходов к обработке информации в *псевдоаттракторах* (или *квазиаттракторах*) позволяет повысить степень достоверности получаемых результатов. Использование эколого-экологических эффектов электромагнитного излучения (в частности, метода *транскраниальной электростимуляции*), целесообразно как в виде самостоятельного способа воздействия с лечебной целью, так и в сочетании с взаимопотенцирующими внешними управляющими воздействиями (*электроионофорезом* и *лазерофорезом серотонина адипината*).

2. Характеристика экологических факторов г. Владикавказа

Окружающая среда г. Владикавказа испытывает повышенную техногенную нагрузку, основной составляющей которой является химическое загрязнение территории тяжелыми металлами. При этом количество выбросов вредных веществ в воздушный бассейн и сбросов в речную сеть значительно превысили природные возможности окружающей среды города к самоочищению, что приводит к высокому уровню заболеваемости населения (аллергии, экземы, дерматиты, бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания) [56,226].

Индустриальный ореол загрязнения тяжелыми металлами сформировался главным образом в результате деятельности предприятий цветной металлургии, причем уровень комплексного показателя загрязнения окружающей среды многократно превышает ПДК. Это связано с расположением на территории г. Владикавказа предприятий по производству цинка и кадмия, а также изделий на их основе. Исходным сырьем для производства являются минералы *сфалерит* (ZnS) и *гринокит* (CdS). Особый вред экологии наносят уносы окислительного обжига последних, включающие ZnO , CdO , SO_2 , ZnS , CdS , Al_2O_3 и др.

Высокий уровень загрязнения обусловлен значительным износом основного технологического оборудования, практически полным отсутствием очистных сооружений.

С учетом высокой вредности технологических выбросов спровоцирована неблагоприятная экологическая обстановка, что ставит крайне необходимым проведение исследований по оценке экологического состояния различных территорий г. Владикавказа.

Проведена оценка экологического состояния отдельных территорий г. Владикавказа.

Для достижения поставленной цели необходимо: получить подробную характеристику почв отдельных территорий г. Владикавказа с учетом их минеральной и органической составляющих; выполнено биологическое тестирование *гуминовых веществ* (ГВ), проведена оценка экологического состояния изученных территорий.

Объектами исследования являлись 15 проб почв, отобранных на различных территориях г. Владикавказа.

Список территорий отбора проб почв: (1) – ул. Заводская (возле конюшни), (2) – Черноморская ТПП № 1, (3) – стадион «Металлург», (4) – Комсомольский парк, (5) – парк Жуковского, (6) – северо-восточное кладбище, (7) – садовое товарищество «Весна», (8) – банк Москвы, (9) – ул. Гадиева, 34, (10) – перекресток Московское шоссе/ул. Чкалова, (11) – Архонское шоссе, (12) – микрорайон «Вишневый сад», (13) – Осетинский театр, (14) – детский сад ОАО «Кавтранстрой», (15) – перекресток улиц Заводская-Чкалова.

Для решения поставленных выше задач потребовалось:

– выполнить отбор проб почв и получить подробную их характеристику с привлечением технического, элементного, рентгено-флуоресцентного, химического, количественного функционального анализов, ИК-Фурье-спектроскопии;

– выделить ГК и *фульвокислоты*, охарактеризовать их комплексом физико-химических методов с последующим биотестированием;

– получить сравнительную характеристику экологического состояния отдельных территорий г. Владикавказа.

Образцы почв характеризовались техническим и химическим анализами с определением влажности, зольности, *pH* (*KCl* вытяжки), содержания гуминовых и фульвокислот, состава минеральной части, ИК-Фурье спектроскопией, биологическим тестированием.

Результаты исследований приведены в табл. 8, из которой видно, что образцы почв различных территорий г. Владикавказа характеризуются достаточно высокой влажностью и зольностью. Значение влажности (W^d , масс. %) варьирует от 16,33 (Архонское шоссе) до 43,00 (Комсомольский парк). Повышенное содержание влаги (масс. %) отмечено для территории парка Жуковского (37,33), Осетинского театра (33,00), ул. Гадиева, 34 (31,33). Содержание минеральной части (масс. % от воздушно-сухого образца) изменяется от 65,29 (Комсомольский парк) до 91,24 (Архонское шоссе). Основное содержание минеральной части (масс. %) в пределах 79,8–89,18; т. е. колебания в значении данного параметра незначительны. *pH* изменяется от 4,56 (заводская территория) до 7,20 (перекресток улиц Заводская и Чкалова). Низкие значения *pH* характерны для проб грунта бли-

жайшего к заводу парка Жуковского, северо-восточного кладбища и Комсомольского парка.

Для минеральной части почв выполнен рентгенофлуоресцентный анализ, результаты которого приведены в табл. 9. Основу минеральной части практически всех образцов составляют оксиды кремния, алюминия и железа. Содержание SiO_2 (масс. %) варьирует от 42,2 (парк Жуковского) до 66,56 (ул. Гадиева, 34); Al_2O_3 – от 8,40 (парк Жуковского) до 19,12 (детский сад ОАО «Кавтранссерой») и 19,17 (ул. Заводская). Основное количество Al_2O_3 изменяется в пределах 14,27–18,89 масс. %. Образцы почв характеризуются достаточно высоким содержанием Fe_2O_3 , изменяющимся от 6,16 (парк Жуковского) до 8,46 (ул. Заводская), масс. %.

Таблица 8

Анализ образцов почвы

№	<i>pH</i>	Влажность образца, %	Зольность (A^c), %	Выход ГК (% на воздушно-сухую почву)	Выход ГК (на орг. массу), %	Выход фульвокислот, %
1.	4,56	24,67	83,19	5,61	33,4	4,85
2.	7,04	22,67	86,64	1,05	7,84	0,83
3.	5,55	29,00	79,81	3,33	16,51	2,99
4.	6,15	43,00	65,29	5,07	14,59	4,52
5.	5,64	37,33	78,19	2,54	11,64	2,03
6.	5,42	21,67	88,94	3,79	34,24	2,29
7.	6,05	27,00	87,67	1,09	8,81	0,76
8.	6,91	18,33	88,43	1,42	12,28	1,24
9.	5,65	31,33	85,29	8,95	60,83	7,08
10.	5,03	23,67	88,00	2,40	20,02	2,12
11.	7,07	16,33	91,24	5,78	65,94	4,95
12.	6,65	21,33	89,18	0,91	8,40	0,77
13.	6,06	33,00	82,59	2,46	14,12	1,92
14.	6,61	24,00	87,72	1,16	9,41	0,87
15.	7,20	19,00	88,89	1,38	12,43	1,08

Таблица 9

Состав минеральной части почвы

Минеральная часть почвы (масс. % от минеральной части, в пересчете на следующие соединения)													
№	MgO	Al ₂ O ₃	SiO ₂	P ₂ O ₅	SO ₃	CaO	MnO	Fe ₂ O ₃	Cr	TiO ₂	K ₂ O	Zn	Cd
1.	1,54	19,17	63,22	0,49	0,063	2,43	0,20	8,46	0,12	0,32	3,34	0,0	0,0
2.	1,80	18,69	62,13	0,32	0,094	2,18	0,20	8,04	0,07	0,84	3,84	0,0	0,0
3.	1,49	16,93	61,94	0,97	0,1	3,35	0,14	7,57	0,024	0,84	3,92	0,0	0,0
4.	18,82	8,40	42,20	0,68	1,301	15,20	0,15	6,16	0,040	0,37	3,29	3,31	2,94
5.	1,94	14,27	59,72	0,81	1,95	2,67	0,14	7,34	0,059	0,68	4,70	5,61	3,53
6.	1,67	18,00	65,88	0,42	0,062	1,57	0,18	7,67	0,026	0,98	3,38	0,0	0,0
7.	1,79	17,86	59,04	0,43	0,33	4,53	0,15	7,92	0,066	0,81	3,51	0,0	0,0
8.	6,94	15,39	56,35	0,45	0,60	8,98	0,14	6,76	0,026	0,68	3,60	0,0	0,0
9.	1,68	17,63	66,56	0,46	0,12	1,72	0,18	7,37	0,012	0,99	3,19	0,0	0,0
10.	1,64	17,77	65,90	0,34	0,047	1,61	0,18	7,94	0,018	0,99	3,37	0,0	0,0
11.	2,36	18,89	62,13	0,43	0,49	3,27	0,17	8,16	0,015	0,83	3,95	0,0	0,0
12.	1,66	18,29	65,30	0,40	0,15	2,03	0,14	7,80	0,050	0,98	3,10	0,0	0,0
13.	1,79	16,98	65,21	0,49	0,45	2,63	0,18	7,58	0,016	0,91	3,74	0,0	0,0
14.	2,05	19,12	63,21	0,32	0,20	2,34	0,16	7,89	0,023	0,80	3,80	0,0	0,0
15.	2,36	17,44	59,10	0,66	1,18	6,56	0,17	7,78	0,014	0,65	4,01	0,0	0,0

Следует отметить, что данное распределение Fe_2O_3 , Al_2O_3 и SiO_2 , несомненно, обусловлено геологией, петрографией исходных почв, но также определенный вклад вносят твердые аэрозоли, выбрасываемые производством ОАО «Электроцинк». Парки Жуковского, Комсомольский, ул. Заводская, для почвенного покрова которых отмечено повышенное содержание Fe_2O_3 , находятся вблизи предприятия. Это утверждение подтверждается результатами определения содержания серы. Ее количество максимально именно для почв парков Жуковского и Комсомольский, ул. Заводская-Чкалова, составляя 1,3, 1,95 и 1,18 масс. %, что в 3–4 раза выше по сравнению со средними показателями.

Почвы территорий парков Жуковского, Комсомольского, ул. Заводская, перекресток улиц Заводская-Чкалова отличаются повышенным содержанием оксидов *Ca*, *Mg*. Так, для парка Жуковского их количество 15,22 и 18,82 (масс. %), соответственно.

Особенно следует выделить содержание оксидов цинка и кадмия, отмеченное для почв парков Жуковского и Комсомольский (3,31; 2,94) и (5,61; 3,53) масс. %. В почвах других территорий г. Владикавказа содержание цинка и кадмия крайне незначительно и изменяется в пределах ошибки определения. Присутствие цинка и кадмия в почвах парка Жуковский и Комсомольского, расположенных вблизи ОАО «Электроцинк», несомненно, обусловлено техногенным влиянием выбросов данного предприятия.

Важными показателями почв является суммарное содержание в них гуминовых веществ, которое изменяется от 1,09 (садовое товарищество «Весна») до 8,95 (ул. Гадиева, 34) (масс. % на воздушно-сухую почву) или от 8,81 (садовое товарищество «Весна») до 65,94 (Архонское шоссе) (масс. % от орг. массы). Низкое содержание гуминовых веществ в садовом товариществе «Весна» можно объяснить интенсивным выносом их за счет возделывания сельхозкультур и несоблюдения агрохимических приемов (незначительное внесение органических удобрений). На территории вблизи Архонского шоссе постоянно имеется травяной опад, за счет которого в результате биохимического процесса гумификации постоянно восполняется содержание ГВ. В почвах территорий вблизи ОАО «Электроцинк» содержание их 14,59 (парк Жуковского) и 11,64 (парк Комсомольский) (масс. % орг. массы). Казалось бы, за счет листового опада содержание ГВ должно поддерживаться на высоком уровне. Однако, это не наблюдается. Во-первых, почвы указанных территорий характеризуются высоким содержанием карбонатов, образующих труднорастворимые соли ГВ, кислотность почв низкая, что способствует усиленному вымыванию водорастворимой части ГВ – фульвокислот. Во-вторых, ГВ являются эффективными сорбентами цинка и кадмия, образуют, как и в случае с магнием и кальцием, труднорастворимые формы ГВ (табл. 9) [214,224].

Характеристика ГК. Средняя молекулярная масса – 1344 ± 50 (а.е.м.). Элементный состав (масс. % daf): *C* – 51,4; *H* – 5,25; *N* – 3,6; *O+S* – 38,1. Функциональный состав (мг-экв/моль): хиноидные – 2,07; фенольные – 6,53; карбоксильные – 1,46; кетонные – 2,18; иодное число – 0,87.

Для ГК были сняты ИК-Фурье спектры, в составе которых были идентифицированы полосы поглощения (ν , см^{-1}):

– валентные и деформационные колебания *C–O*- и *OH*-групп фенолов (1230–1140, 1310–1410), в меньшей степени первичных (1075–1000, 1350–1260) и вторичных (1120–1030, 1350–1260), спиртов;

– валентные колебания *OH*-группы спиртов и фенолов (3450–3550, 3590–3420), связанных меж- и внутримолекулярными водородными связями; *C–O*-группы ароматических и алифатических эфиров (1270–1230), *O–CH₃*-группы (2815–2830); карбоновых кислот (1700–1725, 1680–1700); *C–O*-группы сложных эфиров и лактонов (1735–1750, 1760–1780, 1250–1300, 1100–1150); *N–H*-группы первичных и вторичных аминов (3300–3500), *C–C*, и *C–N* (1580–1520) связи пиримидиновых и пуриновых циклов; *N–H* (3440–3400) и *C–C* (1565, 1500) связей пирролов; *C=O* связь хинонов, причем наиболее характерны две *C=O* группы в одном цикле (1690–1665), кроме того, присутствуют циклопентаноны (1750–1740); карбоксилат-анионов (1400–1300, 1610–1550); *C–H*-связи (3040–3010, 3095–3075); *C–H*-связей ароматических циклов, сопряженных или малой степени сопряжения (3080–3030); метильных групп (2950–2975, 2885–2860, 1380, 1410–1435);

– деформационные колебания *N–H* связи первичных и вторичных аминов (1650–1550, 1650–1580); *C–H* связи пиримидиновых и пуриновых циклов (1000–960, 825–775); двойных связей (995–985) [356].

Биологическое тестирование образцов ГК. Для изученных образцов ГК выполнено биотестирование (табл. 10), в результате которого установлено, что они обладают сходными уровнями физиологической активности в различных ее аспектах [204]. При этом, можно отметить хорошо заметное снижение уровня всех проявлений биоактивности препаратов ГВ (парков Комсомольского и Жуковского), в которых были обнаружены значительные количества экотоксикантов [224].

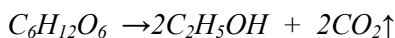
Результаты биологического тестирования ГК

Факторы-показатели физиологической активности гуминовых веществ, в % от контрольного значения							
№ образца	Общее действие	Численность клеток	Время жизни системы, с	№ образца	Общее действие	Численность клеток	Время жизни системы, с
1.	123,0	106,2	138,6	9.	123,4	107,0	137,2
2.	123,1	106,4	138,0	10.	123,2	107,5	137,0
3.	124,3	108,2	139,4	11.	123,0	106,8	137,8
4.	121,0	105,0	136,5	12.	124,9	107,3	139,4
5.	120,2	103,2	133,2	13.	124,0	107,5	138,3
6.	128,5	110,3	143,6	14.	123,8	106,6	138,0
7.	126,7	108,9	140,4	15.	123,9	106,8	138,4
8.	124,6	107,6	138,9				

Метод биотестирования основан на изучении кинетики ферментативной реакции спиртового брожения в замкнутой системе в условиях насыщения субстратом и последующем сравнении отдельных параметров реакции в отсутствие ГК, и при их различных концентрациях в растворе [353].

В конкретной реализации описываемого метода использовались грибы вида *Saccharomyces Cerevisiae* (дрожжи пивоваренные) – один из наиболее изученных модельных микроорганизмов, на примере которого происходит исследование клеток эукариотов, легкодоступные и непатогенные для человеческого организма.

Суммарное уравнение бескислородного процесса спиртового брожения имеет следующий вид:



Процесс спиртового брожения подобен процессу гликолиза и состоит из более, чем десяти стадий, катализируемых различ-

ными ферментами и характеризуется получением из одной молекулы глюкозы двух молекул АТФ, впоследствии используемых клетками в качестве источника энергии для всех своих физиологических функций. Все стадии процесса спиртового брожения осуществляются непосредственно в цитоплазматическом веществе дрожжевой клетки, требуя транспорта субстрата внутрь клеточного пространства через мембрану и вывода продуктов жизнедеятельности аналогичным путем.

Влияние ГВ на ход суммарного процесса спиртового брожения достаточно отчетливо прослеживается на всех его стадиях. На начальной стадии, в большинстве случаев, гуминовые и гуминоподобные вещества замедляют процессы почкования дрожжевых клеток, тем самым замедляя суммарный процесс спиртового брожения и оттягивая момент наступления второй стадии – достижения пиковой скорости. Влияние ГВ на максимально возможную скорость реакции спиртового брожения бывает различным, повышая или понижая её (в большинстве случаев изменение максимальной скорости процесса редко превышает 30%). Практически все биологически активные вещества из числа гуминовых и гуминоподобных существенно замедляют стадию угасания процесса спиртового брожения в замкнутой системе (зачастую в разы).

Действие ГВ на живые клетки, в соответствии с вышеупомянутыми причинами, многофакторно: во-первых, молекулы ГВ могут транспортироваться внутрь клетки для последующего использования в качестве источника недостающих макроэлементов (*N*, *P*, *S* и т.д.) – таким образом, проявляя активность в качестве субстрата; во-вторых, они, адсорбируясь на поверхностях биологических мембран, влияют на регуляцию обменных процессов, способствуя защите клеток от неблагоприятных концентраций продуктов жизнедеятельности или же блокируя пропускную способность мембран в случае высоких концентраций – проявляя протекторную активность (в более сложных системах, включающих ионы тяжелых металлов, протекторная функция также будет выражаться в адсорбции данных ионов); в-третьих, свою роль играют и поверхностно-активные свойства ГВ – они способствуют структурной устойчивости тонкопленочных дрожжевых колоний и их поддержанию в наиболее выгодном

для них положении в верхней части реакционной среды; влияние ГВ на скорость размножения клеток может быть обусловлено как их поверхностно-активной способностью, так и формированием ассоциаций с поверхностью мембраны; также, не исключено влияние поглощенных клеткой гуминовых веществ на ход отдельных ферментативных реакций-стадий суммарного процесса спиртового брожения.

2.1. Радиометрические измерения русловых отложений рек, как способ предупреждения трансформации техногенных загрязнений

На основании Соглашения о сотрудничестве от 08.02.2021 г. № 1 учеными ТулГУ и научными сотрудниками учреждений г. Владикавказа (Республика Северная Осетия – Алания) были осуществлены радиометрические исследования русловых отложений в долине реки Мамышондон.

В связи с планируемым ростом антропогенных нагрузок, как следствие грядущих активных строительных работ в бассейне реки Мамышондон, что может сказаться на состоянии здоровья населения селитебных территорий и экологическом состоянии биоты береговых зон, – проведены замеры γ -излучения берегов реки Мамышондон и ее притоков (Нардон, Льядон, Жымагондон) в охранной зоне и на сопредельных участках Северо-Осетинского государственного природного заповедника.

К Северо-Осетинскому государственному природному заповеднику имеет отношение 592 водотока общей протяженностью 831.5 км. Основными водными артериями заповедника являются реки Ардон и Фиагонд. Река Ардон – наиболее мощный левый приток Терека, принимает в общей сложности 173 левых притока протяженностью 225 км и 148 правых, протяженностью 205 км. Расстояние от устья реки Ардон до наиболее удаленной точки по реке Мамышондон и ее притоку – р. Жымагондон – 108 км [19,70].

Река Ардон вначале, от истока, носила название Жымагондон и Мамышондон и только после слияния у селения Нижний Зарамаг рек Мамышондон, Нардон и Цмиакомдон получала на-

звание – р. Ардон. После завершения строительства *Зарамагской гидроэлектростанции* (ЗГЭС), эти реки (Мамышондон, Нардон и Цмиакомдон) впадают в чашу Зарамагского водохранилища. При этом р. Ардон будет брать свое начало с нижнего бьефа ЗГЭС [63,66].

Мамышондон, левый приток р. Ардон, начинается на водораздельном хребте. В бассейне реки 14 ледников, общей площадью 4,25 км², которые находятся в истоке р. Мамышондон и в истоках притоков Калиатдон, Жымагондон и Лисри. У селения Калаки в р. Мамышондон впадает река Жымагондон, берущая свое начало на северном склоне водораздельного хребта. В истоках р. Жымагондон и ее левого притока Козыкомдон находится 10 ледников общей площадью 3,27 км². Площадь ледников бассейна реки Мамышондон за период с 1888 по 1969 годы уменьшилась на 4,28 км². Длина р. Мамышондон 20 км, в нее впадают реки родникового, ледникового и дождевого питания, 11 притоков (8 левых, 3 правых) [19,70].

В Мамышонском ущелье Северной Осетии в районе селения Камсхо, в 2021–2023 году планируется полностью построить горнолыжный курорт «Мамисон» – заявил первый заместитель министра экономического развития Российской Федерации, Михаил Бабич. Селение Камсхо расположено в 2047 м над уровнем моря. Уникальность курорта заключается в редком сочетании природно-климатических факторов: низкая лесистость склонов, позволяющая создать обширную зону катания, наличие ледника Зарамаг, обеспечивающего возможность круглогодичного катания. А также наличие источников минеральной воды, что позволяет рассматривать курорт не только в качестве горнолыжного, но и в качестве бальнеологического. На цели развития курорта «Мамисон» в бюджете запланировано 7,4 миллиарда рублей [209].

Река Мамышондон и верховья р. Нардон располагаются на сопредельной с охранный зоной территории *Северо-Осетинского государственного природного заповедника* (СОГПЗ). Правый берег реки Закадон является охранный зоной СОГПЗ. В связи с планируемым ростом антропогенных нагрузок, как следствия грядущих активных строительных работ в бассейне реки Мамышондон, что, вне всяких сомнений,

скажется на состоянии здоровья селитебных территорий и экологическом состоянии биоты береговых зон подотчетных нам территорий, было принято решение изучить экологическое состояние этих участков до начала работ.

Был изучен радиационный фон берегов рек Мамышондон, Жымагондон, Льядон и Нардон, которые находятся или вливаются в воды охранных и сопредельных территорий СОГПЗ.

Проведены радиационные замеры берегов рек Мамихдон (Мамышондон), Жымагондон, Льядон и Нардон. Для радиометрических измерений был использован дозиметр γ -излучения, а именно счетчик Гейгера-Мюллера ДКГ-03Д «Грач». Работы произведены с учетом «Норм радиационной безопасности», «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» и «Правилами техники безопасности, при эксплуатации электроустановок потребителей» (Постановление № 47, об утверждении санитарных правил и норм 2.6.1.2523-09, от 7 июля 2009 г., Зарегистрировано в Министерстве Юстиции Российской Федерации 14 августа 2009 г. N14534).

Радиометрические измерения были произведены на всех, доступных для радиометрического исследования, ниже обозначенных, обследованных участках береговой зоны рек Мамышондон, Жымагондон, Льядон и Нардон, в максимальной близости от уреза воды. Пример проведения замеров показан на рис. 28, на котором показано максимально приближенное расположение дозиметра к кромке воды при фиксации показаний прибора.

Результаты проведенных радиометрических измерений представлены на рис. 25, 26, где в числителе – номер точки замера, в знаменателе – излучение пород русловых отложений в микрорентген / сек. Масштаб: 1:50 000 и в табл. 1-3, в которых приведены полученные уровни излучения (нумерация сквозная).

Выявлено, что наибольшие уровни γ излучения на реках Жымагондон и Мамихдон, зафиксированы – 22 микрорентген/сек в точках 1 (Левый берег р. Жымагондон, Кош-1) и 8 (Левый берег р. Мамихдон, на середине пути между сел. Тиб и сел. Даллагкау). А наименьший – 17 микрорентген /сек у сел. Камсхо (рис. 24).



Рис. 24. Место замера γ -излучения - ДКГ-03Д «Грач» и у самого берега, расстояние до уреза воды 15 см



Рис. 25. Ситуационный план радиационных измерений русловых отложений (дозы гамма-излучения) по рекам Жымагондон и Мамихдон

Погрешность при всех произведенных измерениях составляла 9–10%, общий усредненный показатель погрешности для этих исследованных участков составил 9,11% (при допустимой норме до 15%).

На данном участке произведено девять замеров уровня γ -излучения исследуемых участков водных объектов. Средняя мощность дозы γ -излучения для обследованных участков составляла 20 микрорентген /с, что даже не приближено к ПДК (табл. 11).

По реке Льядон сделано четыре замера. Наибольший уровень γ -излучения, зафиксирован – 21 микрорентген /сек, в точке 13 (районе развалин Ципидзуар). А наименьший – 19 микрорентген /сек, на берегу р. Льядон, в районе развалин сел. Скасан (рис 25).

Таблица 11

**Радиационные измерения русловых отложений
(дозы гамма-излучения) по рекам Жымагондон и Мамихдон**

№ участка	Место замера	Погрешность (%)	Мощность γ излучения – D_{π} (мЗв/с)	Мощность γ излучения (микрорентген /с)	ПДК (микрорентген /сек)
1	Левый берег р. Жымагондон, Кош - 1	10	0,22	22	30
2	Левый берег р. Жымагондон, Кош - 2	9	0,18	18	30
3	Сел. Згил	10	0,18	18	30
4	Сел. Камсхо	8	0,17	17	30
5	Левый берег р. Мамихдон, район развалин храма	10	0,20	20	30
6	Левый берег р. Мамихдон, сел. Тли	7	0,21	21	30
7	Левый берег р. Мамихдон, сел. Тиб	10	0,20	20	30
8	Левый берег р. Мамихдон, на середине пути между сел. Тиб и сел. Даллагкау	9	0,22	22	30
9	Левый берег р. Мамихдон, сел. Сатат	9	0,21	21	30
	Средние показатели	9,11	0,20	20	30



Рис. 26. Ситуационный план радиационных измерений русловых отложений (дозы γ -излучения) по реке Льядон

Погрешность при всех произведенных измерениях составляла 8-11 %, общий усредненный показатель погрешности для этих исследованных участков составил 9,5%, при допустимой норме до 15 % (табл. 12).

Таблица 12

**Радиационные измерения русловых отложений
(дозы γ -излучения) по реке Льядон**

№ участка	Место замера	Погрешность (%)	Мощность γ излучения D_{π} ($\mu\text{Зв/с}$)	Мощность γ излучения (микрорентген/сек)	ПДК (микрорентген/сек)
10	Берег р. Льядон, в районе развалин сел. Скасан	10	0.19	19	30
11	Берег р. Льядон, в районе развалин сел. Слас	9	0.18	18	30
12	В районе развалин Фасходзах	11	0.21	21	30
13	В районе развалин Ципидзуар (1817,0)	8	0,21	21	30
	Средние показатели	9,5	0, 20	20	30

На данном участке произведено четыре замера уровня γ -излучения исследуемых участков водных объектов. Средняя мощность дозы гамма-излучения для обследованных участков составляла 20 микрорентген /с, что так же не приближено к ПДК.

По реке Нардон сделано два замера. Зафиксировано – 20 микрорентген /сек, в точке 14 (в районе нижний Пуриат) и 19 микрорентген /сек, в районе развалин сел. Кесатикау (рис. 27).

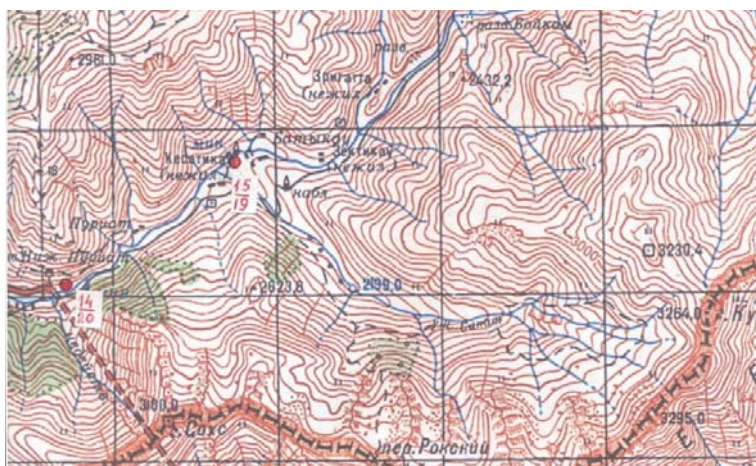


Рис. 27. Ситуационный план радиационных измерений русловых отложений (дозы γ -излучения) по реке Нардон

Погрешность при произведенных измерениях составляла 9-11 %, общий усредненный показатель погрешности для этих исследованных участков составил 10,0%, при допустимой норме до 15 % (табл. 13).

Средняя мощность дозы γ -излучения по берегу р. Нардон составляла 20 микрорентген /с, что также, даже не приближено к ПДК (табл. 13). В рамках данного исследования исследован уровень γ -излучения на 15 площадках долины реки Мамышондон, по берегам рек: Жымагондон, Мамихдон (Мамышондон), Лядон и Нардон. Средняя мощность дозы γ -излучения для обследованных участков составляла 20 микрорентген /с, в двух

местах, приблизилась к 22 микрорентген /с, что даже не приближено к ПДК. Таким образом, анализ полученных результатов радиационных замеров показал, что согласно Методике дозиметрического контроля производственных отходов, утвержденной Государственным Стандартом РФ «Система аккредитации лабораторий радиационного контроля», утвержденной директором центра метрологии ионизирующих излучений Государственного Предприятия «Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений» (14.07.2000 г.), радиационный фон исследованных территорий (Раздел 2., 2.1 и 2.2 вышеуказанного Государственного Стандарта РФ) не превышает предельно допустимых концентраций и может быть признан радиационно чистым и мер вмешательства, не требующим (Нормативные документы для радиационного контроля, 2019) [1,7,32,206,345].

Таблица 13

**Радиационные измерения русловых отложений
(дозы γ -излучения) по реке Нардон**

№ участка	Место замера	Погрешность (%)	Мощность γ излучения - D_{π} ($\mu\text{Зв/с}$)	Мощность γ излучения (микрорентген /сек)	ПДК (микрорентген /сек)
14	Берег р. Нардон, в районе нижний Пуриат	11	0.20	20	30
15	Берег р. Нардон, в районе развалин сел. Кесатикау	9	0.19	19	30
	Средние показатели	10,0	0, 20	20	30

Проведенное исследование дополнило ранее полученные сведения об экологической и радиационной обстановке водных объектов СОГПЗ, охранной зоны и приграничных территорий [19,63,64,65,368] и показало, что радиационная ситуация в русле р. Мамышондон и вдоль ее притоков относительно благополучна [7,206]. Но последствия планируемых строительных работ могут представлять реальную опасность для здоровья населения, вод и биоты этих территорий и должны быть объектом нашего пристального внимания.

Сделан вывод, что радиационный фон прибрежных участков речных притоков реки Мамышондон не превышает предельно допустимых уровней, а данные территории могут быть признаны радиационно чистыми и не требуют мер вмешательства.

3. Психосоматическое здоровье человека – концепция цифрового подхода

Изучая влияние внешних факторов на здоровье человека, необходимо общее понимание точки отсчета, точки сравнения с патологией. Такой точкой является – *здоровье*. В человеке объединены морфофизиологические и психологические факторы, находящиеся в единстве и взаимозависимости. *Здоровье* человека всегда считалось наивысшей ценностью. *Психосоматическое здоровье* (ПСЗ) человека – крайне сложное понятие. Люди с древних времен умели отличить здорового и сильного человека от слабого и больного, а здоровое животное – от больного. Термин «*здоровье*» является абстрактно логической категорией, не имеющей строгого определения и формализации. *Здоровье* – это фундамент жизни человека, который может быть не прочной, или крепкой основой благополучной жизни. *Здоровье* индивида – это многогранное и многомерное свойство, где принято выделять биологические, психические, социальные компоненты, совокупность которых предопределяет его актуальный и прижизненный потенциал. Работоспособность человека в большой степени зависит от состояния здоровья. Многие соматические болезни могут передаваться потомкам и развиваться в их организме уже в раннем возрасте. Индивидуальное и популяционное *здоровье* тесно взаимосвязаны. В Российской Федерации уменьшается численность и сохраняется высокая заболеваемость населения, что оказывает негативное влияние на развитие экономики и социальной сферы [58,213].

В рамках исполнения настоящего проекта решена актуальная задача разработки способа количественной оценки резервов здоровья и работоспособности людей разного возраста.

В основе данного исследования лежит представление о том, что современный человек на разных этапах онтогенеза должен активно поддерживать свой организм в оптимальном физиоло-

гическом и морфологическом состоянии. Ведь именно здоровый человек и здоровое население (человеческий потенциал) являются производительной силой и основой экономического, социального, демографического благополучия страны.

ПСЗ человека – это совокупность состояния здоровья отдельных структурно-функциональных сегментов (доменов по ВОЗ) организма. В физиологии выделяет в организме человека: нервную и кардио-респираторную системы, костно-мышечный аппарат, а также системы крови, пищеварения, желез внутренней секреции, выделения и репродукции, которые обеспечивают синергию и определяют потенциал здоровья и жизнедеятельности человека. Для многих систем и показателей организма сегодня разработаны возрастные нормативные показатели. С философской точки зрения, «норма» для организма человека является онтологической категорией, непосредственно связанной с его природой и эволюцией. Как известно, впервые определение «нормы» было введено древнегреческими мыслителями, которые выделили ее из понятия меры, как обобщенного выражения красоты и гармонии тела и духа. В последнее время оценку ПСЗ человека принято выполнять на основе «деятельностного» подхода, т.е. через оценку способностей индивида адекватно действовать (трудиться) для удовлетворения личных и общественных потребностей. Деятельность человека структурируется на отдельные «единицы действий», при которых мобилизуются резервные возможности систем организма. В таком подходе диагностика ПСЗ человека сводится к выявлению уровня функциональных возможностей (или ограничений) нервной, *сердечно-сосудистой системы* (ССС), дыхательного аппарата, мышечной, костно-связочной систем, которые валидно измеряются в целевых стресс-тестовых нагрузках.

В 2001 году ВОЗ утвердил *Международную классификацию функционирования* (МКФ), которая вооружила специалистов универсальным стандартным языком и определила рамки для описания показателей здоровья [191]. МКФ – это стремление синтезировать взгляды на различные стороны здоровья с биологической, личностной и социальных позиций. В ней используется новый термин – «домен», который описывается как практический и значимый набор взаимосвязанных физиологических функций, ав-

тономных структур, действий, задач и сфер жизнедеятельности. Единицей классификации считается «категория» внутри каждого из доменов здоровья и доменов, связанных со здоровьем. Ограничения возможности оцениваются в сравнении с общепринятыми популяционными стандартами. Стандарты или нормы, с которыми сравниваются потенциальная способность или реализация индивида – это функционирование индивида без аналогичного изменения здоровья.

Такая же концепция лежит в основе донозологического, неинвазивного контроля ПСЗ и работоспособности человека. Разработана схема структурно-функциональных компонентов организма, на основе которых выполняется численная оценка ПФЗ человека.

Организм человека состоит из множества клеток, которые формируют разные ткани, органы и системы организма и обеспечивают синергию его жизнедеятельности. По мнению Н.М. Амосова: «научный подход к понятию «здоровье» должен быть количественным, а количество здоровья можно определить, как сумму «резервных мощностей» основных физиологических систем организма [213]. При этом он указывал, что «резервные мощности» физиологической системы – это «максимальное количество функций, соотнесенное к ее уровню в состоянии покоя». Для профилактического контроля медико-физиологических показателей организма человека разработана комплексная, общедоступная технология с использованием стресс-тестовых психофизических нагрузок, в которых раскрываются функциональные резервы систем организма человека. Эта технология получила название «Навигатор здоровья» [212] и эксплуатируется ЛПУ и некоторыми Университетами на протяжении 20 лет, которая была апробирована в Тульской области.

Резервные возможности *кардиореспираторной системы* (КРС) организма давно и успешно измеряются, как в лабораторных, так и в полевых условиях. Объем легочной вентиляции и потребление кислорода часто используются для оценки состояния здоровья человека. В последнее время широкое распространение получили показатели *PWC170* и *METs* (отн. ед.), которые одновременно рассматриваются в качестве индикаторов физической работоспособности индивида. Для контроля этих показате-

телей был разработан степ-тестовый комплекс «Спутник здоровья» в составе 6-и разновысоких платформ, аудиовизуального ритм-лидера и монитора частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также тестовые процедуры для людей разного возраста.

В современной медицине система крови является предметом повышенного внимания. Ее биохимический состав, как правило исследуется при диагностике заболеваний организма и определении методики лечения. Среди основных причин, низкой работоспособности (трудоспособности) человека может выступать система крови, и в частности низкий уровень гемоглобина, ограничивающий поставку кислорода к работающим клеткам. Пониженные показатели *PWC170* могут служить индикатором недостатка гемоглобина и указывать на необходимость коррекции питания или применения специальных препаратов.

Костно-мышечная и связочная системы (КМСС) постоянно формируют анатомическую форму человека, защищая его внутренние органы. Они выполняют все движения, функционируя под управлением нервной системы, Недостатки развития или потеря функционального потенциала этого компонента организма отразится на эффективности движений, понижении физической работоспособности человека и снижении регенеративных возможностей. Важной функцией скелетных костей (костного мозга) является производство «полуфабрикатных» «стволовых» клеток, которые необходимы для роста, обновления и регенерации тканей и органов. Используемые программой тестовые задания (рис. 28) валидно оценивают работоспособность крупных групп мускулатуры, скелетные кости, связки и сухожилия организма.

За рамками программы контроля остались пищеварительная, эндокринная, выделительная и репродуктивная системы организма человека. Их эффективное функционирование вносит свой вклад в здоровье и работоспособность организма. В своей совокупности все они формируют текущий потенциал здоровья и активность жизнедеятельности личности.

ПСИХОФИЗИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЧЕЛОВЕКА

Фамилия
Место работы(учебы)

Дата обследования **2013-10-16**

Класс(группа) **11б класс**

Пол - М		Возраст - 17		Вес - 95		Рост - 180		ПФП - 2.9		
№	Контролируемые показатели	Факт	Идеал	Баллы	Текущий статус показателей здоровья					
					1 балл очень высоко	2 балла высоко	3 балла средне	4 балла низко	5 баллов очень низко	6 баллов очень высоко
1	Массо-ростовой показатель (индекс Кетле) Отношение массы тела к росту, г/см	528	393	2.7						
2	Избыток (недостаток) жирового компонента, % от нормы	26	±4	2.7						
3	Пульс в покое Частота сердечных сокращений в положении сидя, уд/мин	85	≤67	3.2						
4	Способность психофизической саморегуляции Изменение пульса за время релаксации, уд/мин	2	≥7	3.1						
5	Артериальное давление крови (систолическое / диастолическое), мм рт. ст.	127/80	113/76	3.5						
6	Относительная жизненная емкость легких Отношение объема легких к массе тела, мл/кг	54	≥50	6.0						
7	Устойчивость к гипоксии (проба Штанге) Задержка дыхания на вдохе, с	100	≥56	6.0						
8	Адаптивность сердечно-сосудистой системы к нагрузке Индекс Руфье-Дисона (30 приседаний за 45 с, у сл.ед.)	18.1	≤6	2.5						
9	Зрительно-двигательная реакция Повля кистью руки падающей линейки, см	18	≤13	4.7						
10	Гибкость позвоночника Наклон туловища из положения стоя, см	10	≥16	4.9						
11	Координационно-двигательная функция (кол-во пойманных мячей из 6 попыток)	6	6	6.0						
12	Работоспособность мышц плечевого пояса Сгибание рук в упоре на полу (макс. кол-во раз за 30 с)	16	≥24	3.1						
13	Работоспособность мышц брюшного пресса Сгибание туловища лежа на спине в группировку (макс. кол-во раз за 30 с)	21	≥23	5.2						
14	Общая физическая работоспособность (степ-тест РWC₁₇₉) Мощность выполненной работы в степ-тесте, кдж/кг/мин	7.7	≥14.6	1.0						
15	Максимальное потребление кислорода (в нагрузке) Объем кислорода, усваиваемый организмом в 1 мин на 1 кг веса, мл/кг/мин	26	≥45	1.3						
16	Систолический выброс (в нагрузке) Объем крови, выбрасываемый сердцем за одно сокращение, мл	61	≥109	1.8						
17	Минутный объем кровообращения (в нагрузке) Объем крови, прокачиваемый сердцем за 1 мин, л	10.4	≥18.6	1.5						
18	Восстановление пульса Пульс через 1 мин. после степ-теста, уд/мин	135	≤136	6.0						
19	Индекс психофизического потенциала, баллы	2.9	6.0	2.9						

Рис. 28. Профиль психосоматического здоровья человека

Оценка функциональных резервов отдельных систем организма людей разного возраста давно реализуется на практике. Многочисленные показатели организма принято оценивать разными системами измерений, что осложняет интеграцию их значений. Возникает необходимость разработки способа перевода величин фактических показателей организма в систему бальных

индексов. Опираясь на закон «нормального» распределения (Гаусса), для всех контролируемых показателей организма и разных возрастных групп населения были разработаны оценочные диапазоны и единоразмерные рейтинговые шкалы с градацией от 1 до 6 баллов.

На рис. 28 представлен «Профиль психосоматического здоровья» молодого человека на основе 19-и фактических показателей организма и их индикативные оценки, которые использованы для количественной оценки функциональных резервов (потенциалов): нервной, кардиореспираторной, костно-мышечной и связочной систем этого индивида.

$$НС = (3,1+6,0+4,7+6,0):4=4,6 \text{ балла.}$$

Функциональные резервы КРС рассчитывались по показателям с №№ 3; 5; 6; 8; 14; 15; 16; 17; 18.

$$КРС = (3,2+3,5+6,0+2,5+1,0+1,3 + 1,8+1,5+6,0):9=2,9 \text{ балла.}$$

Потенциал возможностей КМСС вычислялся по показателям с №№ 1; 2; 10; 12; 13; 14.

$$КМСС = (2,7+2,7+4,9+3,1+5,2+1,0):6=3,3 \text{ балла.}$$

Для повышения точности оценок физиологических систем организма, число частных показателей может быть значительно увеличено, однако это потребует дополнительного времени для обследования индивида. В разных возрастных группах населения при определении ПСЗ и общего потенциала индивида, коэффициенты значимости систем организма различаются, что отражено в алгоритмах вычислений индекса ПСЗ и работоспособности. В самом грубом приближении потенциал ПСЗ конкретного мужчины в возрасте 17 лет составил 2,9 балла, что по универсальной (всевозрастной) рейтинговой шкале оценивается как близкий к среднестатистическому уровню.

За 2 десятилетия эксплуатации технологии «Навигатор здоровья» в единой базе данных аккумулировано более 750 тыс. персональных, электронных «профилей», в том числе школьников Тульской области, на базе которых разрабатываются статистические возрастные модели психосоматического здоровья и работоспособности человека [58,213].

Численная оценка ПСЗ человека всегда останется вероятностной (приблизительной) и будет вызывать разнообразную критику со стороны врачей и отдельных людей. Для любого чело-

века ощущение личного здоровья всегда субъективно. Вместе с тем, активная жизнедеятельность человека и особенно напряженный умственный или физический труд, требуют больших волевых напряжений и физических усилий, которые нередко выводят организм людей с низкими резервными возможностями из равновесия, вызывая утомление и функциональные расстройства. Степень защищенности индивида от переутомлений и соматических заболеваний выражено коррелирует с уровнем функциональных резервов всех систем организма и общего психофизического потенциала. Систематический контроль и четкие знания о текущем состоянии своего организма являются непременным условием сохранения ПСЗ, высокой работоспособности и творческого долголетия.

4. Влияние техногенных загрязнений, в т.ч. производственных факторов на заболеваемость человека

Выполнен сравнительный, качественный и количественный анализ выбросов загрязняющих веществ с ростом заболеваемости различных нозологических форм у взрослого и детского населения проживающего в зоне выбросов.

В 2010–2011 гг. в г. Суворове Тульской областной был зафиксирован факт превышения выбросов загрязняющих веществ в районе Черепетской ГРЭС. *Государственная районная электростанция* (ГРЭС) – исторически сложившееся название электрической станции, производящей электроэнергию с использованием конденсационных турбин. Сейчас аббревиатура потеряла свой первоначальный смысл, как «районная станция» и более точное ее название – *конденсационная (тепловая) электростанция*. На ней используется разных сортов уголь в пылевидном состоянии, а также мазут, газ и др. Эти станции большой мощности, работающие в объединенной энергетической системе совместно с другими крупными электрическими станциями. Черепетская ГРЭС, наряду с ОАО «Тулачермет», является самым крупным предприятием-загрязнителем Тульской области. На долю только Черепетской ГРЭС приходится 44% выбросов Тульского региона.

Администрация электростанции объясняет факт превышения выбросов следующим образом: электростанция во второй половине 2010 года и в течение всего 2011 г. стала получать, вдобавок к качественному кузнецкому углю низкокачественные донецкий и экибастузский угли [229]. Эти угли по показателям зольности и содержанию серы в разы хуже кузнецкого. В табл. 14 приведены данные по зольности содержанию серы в составе углей Кузнецкого, Донецкого и Экибастузского бассейнов.

Зольность и содержание серы являются важнейшими показателями качества добываемых углей. Повышенное содержание серы и повышенная зольность в углях снижает их качество, ведет к значительному росту расхода топлива и, как следствие, к росту загрязнения окружающей среды токсичными оксидами.

Таблица 14

Сравнение углей по содержанию серы и зольности [218]

Наименование месторождения	Зольность, %	Содержание серы, %
Кузнецкий каменноугольный бассейн	5-12	0,3-0,6
Донецкий каменноугольный бассейн	15-36	>1
Экибастузский каменноугольный бассейн	30-60	1,5-3,5

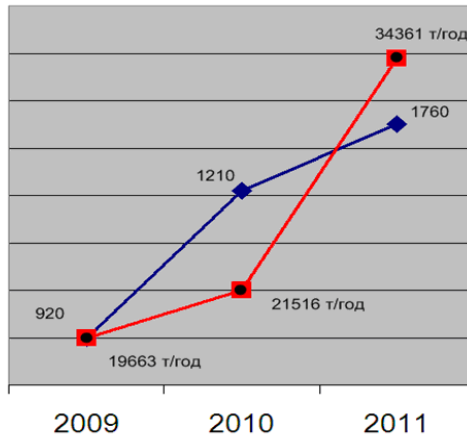
Поставка топлива ухудшенного качества привела к увеличению количества основного сжигаемого угля с 1 504 656,52 тонн в 2010 году до 1 648 077,16 тонны в 2011 году [229]. Увеличение расхода угля в 2011 году привело в увеличению выбросов золы и серы в атмосферу на 37%, твердых частиц на 60% (табл. 15).

После того, как электростанция во второй половине 2010 г. стала получать в качестве добавки к качественному кузнецкому углю – донецкий и экибастузский низкокачественные угли – заболеваемость органов дыхания у детей возросла с 920 случаев на 1000 в 2009 году до 1760 случаев в 2011 (рис. 29).

Таблица 15

**Увеличение выбросов золы и серы в зависимости от
увеличения расхода топлива на Черепецкой ГРЭС
в 2010-2011 гг.**

Наименование	2010 г	2011 г	Увеличение, %
Количество сжигаемого угля, т/год	1504000	1648000	10%
Количество сжигаемого мазу- та, т/год	38704	40254	4%
Выбросы диоксида серы, т/год	43741	60099	37%
Выбросы твердых частиц, т/год	21516	34361	60%



- – заболеваемость органов дыхания у детей на 1000 человек
- – выбросы твердых частиц т/год

Рис. 29. Рост детской заболеваемости в зависимости от роста выбросов ГРЭС

На рис. 29 мы видим, что рост детской заболеваемости с 920 случаев до 1210 отмечается уже в 2010 году. Дальнейшее увеличение использования низкокачественных углей привело к интенсивному развитию негативных последствий. На рис. 30 мы видим увеличение роста новообразований, заболеваний органов дыхания, глаз и его придаточного аппарата у взрослого населения от 1,5 до 2,5 раз.



Рис. 30. Рост заболеваемости различных нозологических форм у взрослого населения г. Суворова Тульской области

Причиной этого является специфика технологии угольной теплоэнергетики. Для обеспечения процесса горения углей применяется непрерывная подача мазута. То есть мазут является поддерживающим топливом. При этом, чем ниже качество угля, тем больше расход мазута. На рис. 31 мы видим, что в 2011 г. количество мазута по сравнению с 2010 г. увеличилось на 10%, количество диоксида серы в выбросах возросло на 37%, количество выбросов твердых частиц увеличилось на 60%.

Основным веществом, входящим в состав мазутной золы является *пятиокись ванадия* – V_2O_5 (43%). Примерный состав золы тепловых электростанций от сжигания мазута приведена в табл. 16.

Таблица 16

Состав золы ТЭЦ от сжигания мазута (%) [274]

V_2O_5	Al_2O_3	SiO_2	Ni_2O_3	Fe_2O_3	MgO	MnO_2	PbO_2	Cr_2O_3	ZnO
43.0	10.0	10.0	9.0	7.0	2.0	1.0	0.5	0.5	0.5

Рост количества мазута при сжигании угля в 2011 г. привел к выбросу в атмосферу дополнительно 13 тыс. тонн твердых частиц и почти двух тонн *пятиоксида ванадия* V_2O_5 , входящего в состав мазутной золы. Поскольку V_2O_5 является мощным комплексообразователем, то наличие в дымовой трубе избыточного количества SO_2 (рис. 31) приводит к образованию мелкодисперсного аэрозоля – *сульфата ванадия*.

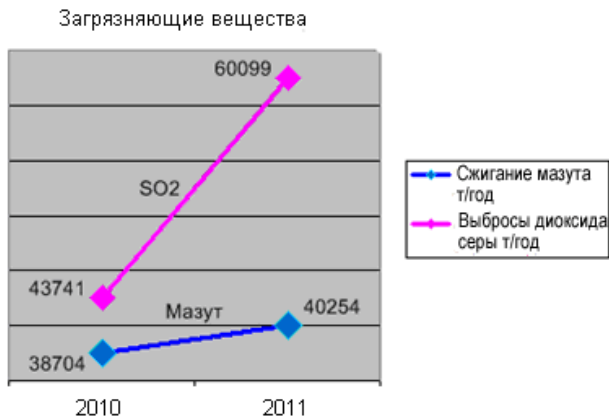
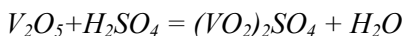


Рис. 31. Связь выбросов диоксида серы в выбросах Черепецкой ГРЭС с увеличением потребления мазута

Современные научные исследования показывают, что образующиеся в процессе гетерогенной (атмосферной) трансформации техногенные выбросы (в основном соединения ванадия) в силу своих малых размеров свободно проникают в различные системы и органы человека [262]. Там они в результате эндогенной (внутриклеточной) трансформации распадаются на отдельные ионы, каждый из которых начинает оказывать свое специфическое, вредное воздействие на организм.

Симптоматика интоксикации соединениями ванадия это – аллергические проявления: астматический бронхит, бронхиальная астма, кожные высыпания. При длительном воздействии низких концентраций ванадия может развиваться диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, хронический бронхит. Раздражающий эффект воздействия низких ($2\text{--}3\text{ мг/м}^3$) концентраций ванадия в воздухе, часто вызывает катар верхних дыхательных путей, ринит, астматический бронхит, бронхиальную астму.

Важно воздействие V_2O_5 на ферментные системы, особенно на *пероксидазы*, катализирующие окисление с помощью перекиси водорода. Так, *лейкоцитарная пероксидаза*, продуцируемая белыми кровяными тельцами в легких при контакте их с кислородом, нейтрализует ксенобиотики. А *простагландинсинтетаза* активирует образование простагландинов, выполняющих защитную функцию. Пятиокись ванадия снижает активность пероксидаз, в т.ч. лейкоцитарной, в 1,88 раза, что ведет к ингибированию ферментативных систем, торможению фосфорилирования и синтеза АТФ [248]. Поэтому увеличение содержания V_2O_5 в атмосферном воздухе ведет к снижению защитной функции, приводит к нарушению функции хрусталика глаза, и к злокачественным новообразованиям. Причем существует зависимость между величиной опухоли, скоростью ее роста и степенью уменьшения активности фермента *каталазы*.

Каталаза, обеспечивающая защиту от ксенобиотиков, представляет собой фермент, катализирующий реакцию разложения перекиси водорода на воду и молекулярный кислород: $2H_2O_2 = O_2 + 2H_2O$. Ее биологическая роль заключается в деградации перекиси водорода, образующейся в клетках и обеспечении эффективной защиты клеточных структур от перекиси водорода. Высокие дозы V_2O_5 приводят к снижению активности *каталазы*, из-за чего нарушается антиоксидантная защита организма. Аналогичные процессы происходят во всех клетках и тканях организма. Так,

уменьшение активности *каталазы* в печени и почках приводит к злокачественным образованиям. Причем существует зависимость между величиной опухоли, скоростью ее роста и степенью уменьшения активности *каталазы* [248].

Таким образом, детоксикация, нейтрализация и выведение вредных веществ из организма осуществляются через биопревращения. Увеличение содержания V_2O_5 в атмосферном воздухе снижает активность пероксидазы и *каталазы*, играющих роль защитных функций. Это приводит к развитию поражений глаз, центральной нервной системы, верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, аллергических реакций, поражению гемоиммунной системы.

Полученные достоверные статистические показатели однонаправленного роста новообразований, заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания у различных групп населения коррелируют с увеличением выбросов Черепетской ГРЭС и их качественным составом.

Говоря о влиянии техногенных воздействий на здоровье человека, было бы неправильным не учитывать такие внешние факторы влияния, как профессиональные вредности, обусловленные влиянием условий труда.

В России, по оценке МОТ, условия труда являются причиной 64000 дополнительных смертей в год. По данным НИИ медицины труда РАМН в настоящее время до 70% трудоспособного населения России за 10 лет до наступления пенсионного возраста имеют серьезную патологию, а смертность работающих превышает аналогичный показатель по Евросоюзу в 4,5 раза. И это, несмотря на то, что частота ежегодно выявляемых профзаболеваний в России в 40 раз ниже по сравнению с Данией, в 25 раз – с США, в 13 раз – с Финляндией [52].

В современных теоретических и практических направлениях исследований в области охраны здоровья работников учитывается концепция доказательной медицины, которая использует математико-статистические подходы и эпидемиологические данные к оценке вредного воздействия факторов производственной среды. Это позволяет внедрить компьютерные технологии в медицину труда в виде специальных расчетных программ прогнозирования сроков сохранения трудоспособности работников.

Решить эту задачу возможно посредством внедрения *персонализированной электронной карты* профессионального здоровья

работника, которая должна сопровождать его на протяжении всего трудового стажа, и содержать в себе информацию о накопленной дозе вредного воздействия (как каждого отдельного фактора производственной среды и трудового процесса, так и их сочетанного действия с учетом эффектов суммации и потенцирования).

Нами проведено научное обоснование и разработка программного продукта и макета персонафицированной электронной карты профессионального здоровья.

В Российской Федерации методика расчета дозы шума изложена в ГОСТ 12.1.003-83 «Шум. Общие положения безопасности». Согласно ему, показателем потенциальной опасности здоровью работающих в условиях повышенного шума, является относительная доза шума (15), характеризующая величину в процентах, на которую фактическая доза шума D_{ϕ} , полученная на рабочем месте, превышает допустимую дозу шума $D_{\text{доп}}$:

$$D_{\text{отн}} = \frac{D_{\phi}}{D_{\text{доп}}} \cdot 100, \quad (15)$$

В то же время, в действующих в России сегодня санитарных нормах [263] нормируемым параметром является эквивалентный (по энергии) уровень шума $L_{A_{\text{экв}}}$ (16), а не аккумулирующий показатель отдаленных эффектов – доза шумового воздействия.

$$L_{A_{\text{экв}}} = 10 \lg \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{p_A(t)}{p_0} \right)^2 dt \quad (16)$$

Для устранения этого несоответствия в работе предложены численные соотношения между эквивалентным уровнем звука на рабочем месте и относительной дозой шума в зависимости от времени действия шума в течение смены.

В основу расчета допустимой стажевой дозы при работе во вредных условиях труда заложено правило «равной энергии», применимое к любому физическому фактору, предлагается рассчитывать допустимый уровень шума в течение трудового стажа $L_{\text{СТ}}$, по зависимости [266]:

$$L_{\text{СТ}} = L_{A_{\text{ЭКВ}}} + 10 \lg(t/8) + 10 \lg(T/T_0) \quad (17)$$

где $L_{A_{\text{ЭКВ}}}$ – эквивалентный уровень шума за рабочую смену; t – время воздействия шума за 8-ми часовую смену; T – стаж работы в условиях повышенного шума; T_0 – 1 год.

Исходя из зависимости (17) нами предложено решение обратной задачи по определению допустимого стажа работы в условиях воздействия на рабочем месте шума с уровнем равным $L_{Аэкв}$ (18).

$$T = T_0 \cdot 10^{0,1(LCT - L_{Аэкв} - 10 \lg(v/8))} \quad (18)$$

В результате вычислений была получена таблица допустимого стажа и максимального времени вредного воздействия шума за 8-ми часовую смену при работе в различных классах условия труда.

Для оперативного, экспертного определения допустимых условий труда в процессе проведения *периодического медицинского осмотра* (ПМО) разработана компьютерная программа, которая позволяет рассчитать для каждого работающего при конкретных значениях уровня ($L_{Аэкв}$) и времени действия шума (t) на рабочем месте: безопасный стаж и максимальное допустимое сменное время контакта с шумом в течение полных 40 лет работы [267]. Интерфейс программы представлен на рис. 32. Из приведенного примера видно, что при уровне шума 87 дБА и времени воздействия в течение смены 6 часов, допустимый стаж работы не может превышать 8 лет. А для того чтобы работник мог заниматься профессиональной деятельностью с уровнем шума 87 дБА все 40 лет трудового стажа, то время его действия в течение смены не должно превышать 1,61 часа.

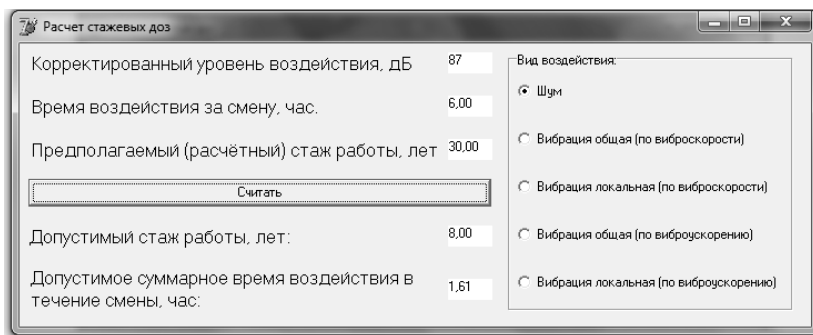


Рис. 32. Интерфейс программы расчета безопасного стажа и максимальное допустимое время работы в условиях повышенного шума

Дозовый принцип гигиенического нормирования позволяет оценить реальную нагрузку и необходимое число дней отдыха или работ со сниженным уровнем шума. Для решения этой задачи в работе был разработан программный продукт, позволяющий рассчитывать, количество дней отдыха (или работы с пониженной дозой шума) в течении года, в зависимости от величины эквивалентного уровня шума $L_{Aэкв}$ и продолжительности его воздействия в течении одной рабочей смены, а также количества таких смен в течении месяца. Интерфейс программы представлен на рис. 33 [302].

Локальная вибрация – один из самых распространенных вредных производственных факторов. Ее источники – различные виброинструменты: рубильные, клепальные и отбойные молотки; перфораторы; шлифовальные машины; дрели; гайковерты; бензиномоторные пилы и др. Как результат, *вибрационная болезнь* (ВБ) от локальная вибрация у нас в стране в 80-е годы прошлого столетия составляла 30–33% структуре профзаболеваний, затем наблюдалось снижение и в настоящее время она находится на уровне 24% [339].

The screenshot shows a window titled "Расчет сменной дозы" (Calculation of shift dose). It contains the following elements:

- Parameters section:** "Уровень шума (вибрации), дБ" (Noise level) with input fields for 85, 93, and 83; "Время воздействия, час" (Exposure time) with input fields for 4, 1, and 2.
- View section:** "Вид воздействия" (Type of impact) with radio buttons for "Шум" (Noise), "Вибрация общая (по виброскорости)" (General vibration), "Вибрация локальная (по виброскорости)" (Local vibration), "Вибрация общая (по виброускорению)" (General vibration), and "Вибрация локальная (по виброускорению)" (Local vibration).
- Shifts section:** "Количество смен в месяц (1-30) с данным уровнем воздействия:" (Number of shifts per month) with a spinner box set to 7.
- Buttons:** A "Рассчитать" (Calculate) button.
- Results:** "Превышение среднесменной :6,6 дБ. Кратность превышения допустимой дозы: 4,6 раз" (Excess of average shift dose: 6.6 dB. Multiple of permissible dose: 4.6 times) and "Число дней отдыха (работы с пониженной дозой) в течение года: 15" (Number of rest days (work with reduced dose) in a year: 15).

Рис. 33. Интерфейс программы расчета дней отдыха при работе условиях повышенного шума

В свою очередь, воздействию *общей вибрации* на рабочих местах подвергаются около 3 млн. человек в строительстве, сельском хозяйстве и на транспорте [348].

Полезным свойством, разработанных компьютерных программ для виброакустических факторов является унифицированный интерфейс. Для работы пользователю достаточно в одном из окон интерфейса выбрать исследуемый вредный фактор (шум, вибрация общая или локальная), ввести исходные параметры производственной среды (количественное значение уровня вредного фактора, время его воздействия в течение смены и количество таких смен), нажать кнопку пуск в окне пользователя и получить искомый результат.

Алгоритм решения задачи построен на понятии «*Безопасная доза*» – D_B за 40 летний трудовой стаж, которая рассчитывается по зависимости;

$$D_B = C_0 n T m \quad (19)$$

где $C_0 = 0,87$ кДж/кг – тах значение безопасного накопления тепла за 8-часовую рабочую смену; $n = 250$ – среднее количество рабочих смен в году; $T = 40$ лет – полный трудовой стаж; $m = 75$ кг – среднестатистическая масса тела работника.

Для среднестатистического работника величина допустимой стажевой дозы тепловой нагрузки составляет 652500 кДж.

В том случае если работник находится в условиях труда с уровнем накопления тепла C_{zi} – соответствующий определенному классу вредности, и с конкретными значениями: n_ϕ ; T_ϕ ; m_ϕ , то фактическую – D_ϕ , полученную им дозу можно рассчитать по зависимости:

$$D_\phi = C_{zi} n_\phi T_\phi K \quad (20)$$

где $K = m_\phi/m$ – отношение фактической массы тела реального работника к среднестатистической массе.

На основании зависимостей (19) и (20), была разработана компьютерная программа, позволяющая определять годовую и стажевую (использованная доля теплового ресурса организма в %) дозу теплового воздействия на организм работника, в зависимости от продолжительности смены, фактической массы тела и количества отработанных смен в году (рис. 34). При этом в расчетах впервые учитывается потенцирование вредных эффектов с увеличением трудового стажа, что позволяет реально классифицировать условия труда.

Доза тепловой нагрузки

Определение годовой и стажевой дозы тепловой нагрузки на организм

Исходные данные

Индекс ТНС	5,8	
Кол-во часов в смену	6	час
Масса тела	90	кг
Кол-во смен в году	200	
Стаж	20	лет

Годовые параметры

Допустимая доза	1740	кДж
Фактическая доза	4766,4	кДж
Относительная доза	2.74	

Стажевые параметры

Накоплено тепла за стаж	95328	кДж
Доля теплового ресурса	136.97	%
Фактическая ТНС	8.21	
Класс условий труда	4	

Вычислить

Рис. 34. Интерфейс программы, для расчета годовых и стажевых доз теплового воздействия на организм, и определения фактического класса условий труда

Множественный линейный регрессионный анализ, позволил получить уравнения линейной регрессии, которые отражают влияние факторов трудового процесса на организм. Результаты показали, что основной влияние на изменение физиолого-клинических показателей вносит число региональных движений за смену, вклад которого в изменение физиологических показателей составил 45,2–58,0%, а в клинические от 12,6 до 28 %. На втором месте оказывается уровень статической нагрузки (величина вклада от 11,6 до 21,9 %).

На основании этих исследований нами была разработана компьютерная программа, позволяющая оценить вероятность развития патологических нарушений в зависимости от числа выполняемых движений и величины статической нагрузки в течение рабочей смены (рис. 35).

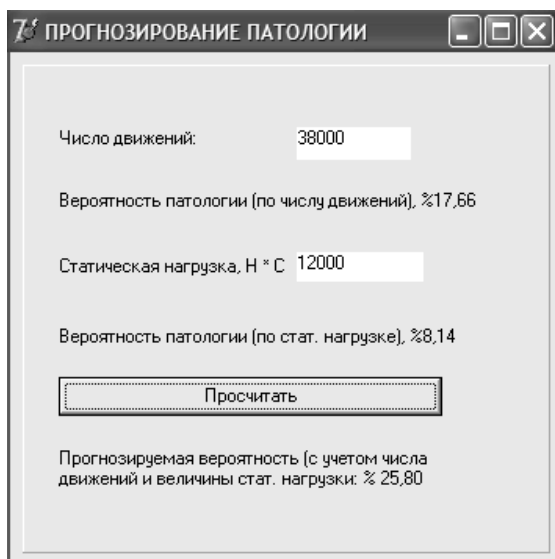


Рис. 35. Интерфейс программы расчета вероятности развития патологических нарушений в зависимости от числа выполняемых движений и величины статической нагрузки в течении рабочей смены

На основе гигиенических, эргономических и физиологических исследований дана количественная оценка ВБ и представлена классификация тяжести труда по времени пребывания в ортостатическом положении.

Установлено, что время нахождения работников в ортостатическом положении напрямую связано с заболеваемостью ВБ, прирост которой составляет почти 2% в год. Данное заболевание хроническое, и его обычно не связывают с временной утратой трудоспособности, т.к.. потеря трудоспособности при этой

болезни имеет аккумулирующий и достаточно стабильный характер. Регрессионный анализ показал, что приросту времени «трудового ортостаза» на 1 % соответствует прирост заболеваемости ВРВ ног в 0,41 %:

$$Y=0,41X+2,1, \quad (21)$$

где Y – вероятность возникновения ВРВ,%; X – время нахождения работников в ортостатическом положении, % смены.

Во время проведения ежегодного профосмотра, для оценки вероятности возникновения ВБ в зависимости от времени пребывания работника в ортостатическом положении (% от смены) и стажа работы, целесообразно применить разработанную компьютерную программу расчета, интерфейс которой представлен на рис. 36.

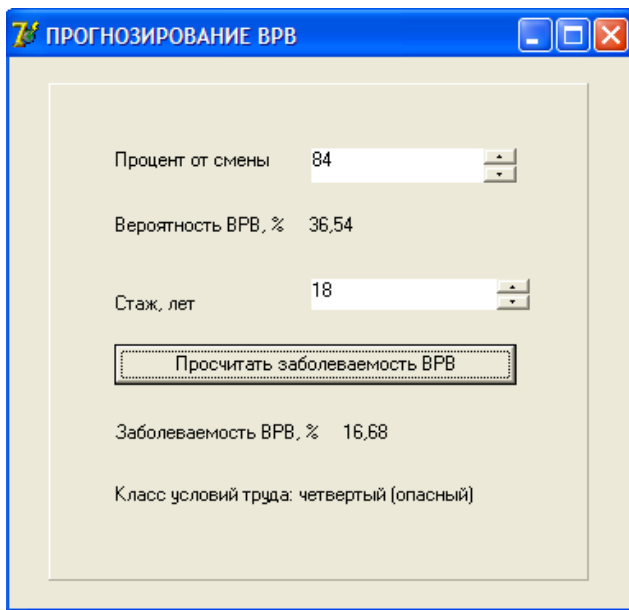


Рис. 36. Интерфейс программы расчета вероятности возникновения ВРВ нижних конечностей в зависимости от времени пребывания конкретного работника в ортостатическом положении (% от смены) и стажа работы

Расчетная зависимость для определения интегрального допустимого стажа работы при работе в условиях многофакторной производственной среды – $T_{ИТС}$ имеет вид:

$$T_{ИТС} = T_{min} - \ln(40/T_1) - \ln(40/T_2) - \ln(40/T_i), \quad (22)$$

где 40 – допустимый стаж работы в годах в случае отсутствия превышения гигиенических нормативов (ПДК, ПДУ) факторами производственной среды; T_1-T_i – допустимый стаж работы в условиях действия конкретного вредного фактора имеющего превышение ПДК и ПДУ.

Применительно к нашему случаю имеем следующее решение для определения $T_{ИТС}$ кузнеца.

$$T_{ИТС} = 10 - \ln(40/16) - \ln(40/20) - \ln(40/40) - \ln(40/31) - \ln(40/15) = 10 - 0,916 - 0,693 - 0 - 0,255 - 0,98 = 7,15 \text{ года.}$$

Таким образом, при сочетанном действии нескольких факторов, минимальный допустимый стаж работы, рассчитанный из условий воздействия самого интенсивного из них – шума, необходимо уменьшить на 2,85 года, это является обязательным условием минимизации риска повреждения здоровья кузнеца. Для оперативного расчета интегрального значения трудового стажа, разработана специальная компьютерная программа, интерфейс которой представлен на рис. 37.

Для макетного образца персонифицированных электронных карт профессионального здоровья был выбран карт-ридер *ACR30S-CFL*. Это устройство имеет широкий ассортимент поддерживаемых пластиковых карт и простой *RS232(COM-порт)* интерфейс. Карт-ридер использовался совместно с пластиковой картой на основе чипа *SLE4428*. Для реализации поставленной задачи была предложена структура взаимодействия комплекса, как показана на рис. 38.

Определение интегрального стажа

Определение интегрального стажа работы при комплексном воздействии вредных факторов производственной среды и трудового процесса

Допустимый стаж при воздействии: (годы)

микроклимата	16
шума	10
вибрации	20
АПДФ	40
химических факторов	31
тяжести труда	15

Интегральный стаж работы (годы)

Вычислить

Рис. 37. Интерфейс программы расчет интегрального стажа работы при комплексном воздействии вредных производственных факторов

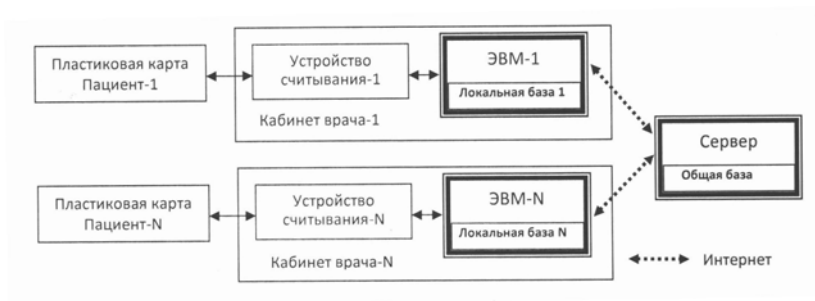


Рис. 38. Структура взаимодействия комплекса

При проведении ПМО врач заносит информацию на пластиковую карту, которая одновременно дублируется в Интернет сервер. В случае утери карты, выдается её дубликат исходя из той информации, которая имеется на сервере. Каждое медицинское учреждение обменивается информацией с сервером. В случаях прерывания связи обновленная информация хранится в локальной базе медицинского учреждения и синхронизируется с Интернет сервером при подключении к Интернету.

Для реализации данного комплекса была составлена программа на языке *Delphi*. Персонафицированная пластиковая карта профессионального здоровья несет в себе следующие данные:

В верхнюю часть рабочего окна программы вводятся личные данные пациента. В нижних вкладках программы содержится таблица, которая отражает как выявленные отклонения в состоянии здоровья по результатам предыдущих ПМО, так и все прочие случаи обращения в органы здравоохранения по поводу *заболеваний с временной утратой трудоспособности* или иных клинических проявлений (рис. 39).

Наименование:
Синдром вегетососудистой дистонии
Сердечнососудистая патология, в том числе ИЦД
Болезни верхних дыхательных путей
Болезни органов пищеварения, в т.ч. ДЖВП
Болезни кожи
Все прочие болезни
ЗВУГ
Биологический возраст
Спонтанные аборты
Нарушение менструационных циклов
Травмы

Рис. 39. Интерфейс программы идентификации человека и данных о комплексных показателях здоровья по результатам предыдущих ПМО

Осуществлена идентификация вредных факторов производственной среды, присутствующих на рабочем месте и установление направленности их действия на отдельные органы и системы организма. Во время проведения ПМО, на основании данных карты аттестации рабочего места, выбирались вредные факторы, которые воздействуют на обследуемого пациента-работника. В базе данных программы содержатся сведения о направленности действия того или иного вредного фактора, что в совокупности с оценкой величин накопленных доз вредного воздействия, служит основанием для проведения углубленного обследования у врача соответствующей специальности, который и заносит, полученные медико-биологические данные в определенное окно программы комплексных показателей здоровья (рис. 41). Все вредные факторы, с которыми работник контактировал в различные периоды своего трудового стажа, сохраняются в базе данных его персональной карты здоровья, с указанием количественных характеристик накопленных доз (рис. 40).

Накопленные дозы вредного воздействия и выработанный ресурс трудового стажа, как по каждому вредному фактору отдельно, так и при их сочетанном действии отражены на рис. 37.

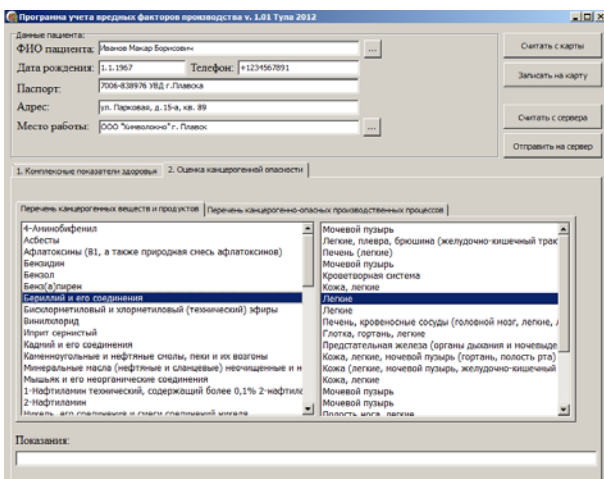


Рис. 40. Интерфейс программы идентификации вредных производственных факторов, присутствующих на рабочем месте с определением направленности их действия на отдельные органы и системы организма

Хранение сведений о случаях контакта работника с канцерогенными факторами в период трудовой деятельности осуществлялось на основе электронных карт профессионального здоровья. При этом учитывался не только непосредственный контакт работника с канцерогенными веществами (в том числе кратковременный или эпизодический), но и даже, косвенное присутствие его в канцерогенно опасных производствах. При этом, в зависимости от природы канцерогена, определялся наиболее вероятный очаг поражения в организме (рис. 41). Необходимость разработки такой компьютерной программы обусловлена тем, что онкологические заболевания, в силу своей специфики, могут проявляться через отдаленный период времени после непосредственного момента вредного воздействия. Предлагаемая программа исключает такую возможность, что в свою очередь повышает вероятность более раннего срока диагностирования онкозаболевания, а следовательно создаются предпосылки для его успешного последующего лечения.

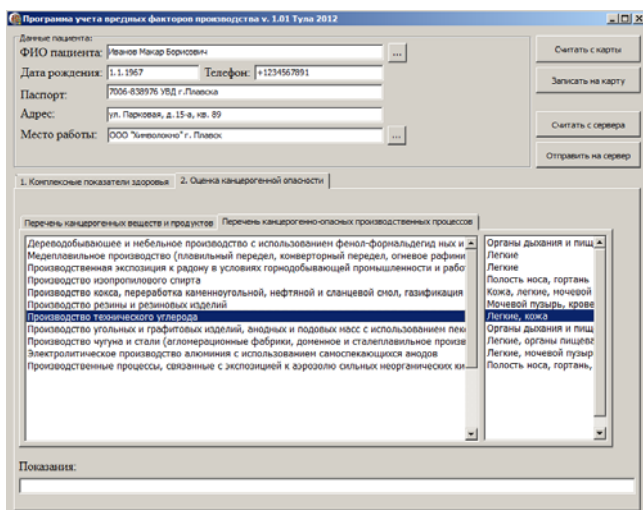


Рис. 41. Интерфейс программы хранения сведений обо всех случаях контакта работника с канцерогенными факторами в период трудовой деятельности

Для работы с пластиковыми картами врачу-оператору не требуются специальные знания «продвинутого пользователя» ПК, т.к. алгоритм выполнения всех операций практически ничем не отличается от работы с банковскими картами при проведении коммунальных платежей, а все необходимое оборудование свободно размещается на рабочем столе.

5. Экзогенный стресс, связанный с воздействием техногенных факторов у работающих

Проанализированы и обобщены данные отечественных и зарубежных литературных источников, свидетельствующие о необходимости разработки методов аппаратной диагностики и патогенетического лечения стресса, который развивается стадийно, где первая стадия – стресс – вызывает перегрузку всех биологических систем организма, а вторая стадия – дистресс – приводит к накопительному физиологическому износу тех же биологических систем и появлению психосоматических расстройств, а также к ухудшению ФСО. При этом сила и продолжительность воздействия стрессора, при которой организм переходит от стресса к дистрессу, индивидуальна, что обусловлено стрессоустойчивостью, то есть способностью индивидуума противостоять воздействию эндогенных и экзогенных стрессоров без развития функциональных и органических изменений в организме. Были изучены современные разнообразные методы диагностики *профессионального стресса* (ПС) и доказано, что наиболее объективным методом диагностики является аппаратное обследование с помощью *аппаратно-программного комплекса* (АПК) «СИМОНА» (Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03787 от 22 августа 2018 г.), позволяющего одновременно оценивать состояние *вегетативной нервной системы* (ВНС) и ССС. Описанные и уточненные патогенез стресса и аутомеханизм стрессоустойчивости легли в основу разработки новой технологии лечения ПС, которая заключается в применении ТЭС совместно с *транскеребральным электрофорезом* (ТЦЭ) *серотонина адипината* (СА). Лечебный противострессовый эффект данной технологии реализуется путем восстановления защитных механизмов и адекватного кровообращения головного мозга и, как следствие, происходит устранение стресс-ассоциированной локальной тканевой гипоксии головного мозга [269,299,305].

На первом этапе исследования с помощью АПК «СИМОНА» было проведено аппаратное обследование 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» им. А.Н. Ганичева», подверженных различным видам стресса, а также 472 спортсмена разных видов спорта и квалификации и 1019 стационарных и амбулаторных больных. Анализ этих данных позволил разработать *индекс стрессоустойчивости* (ИСУ) и способ диагностики стрессоустойчивости, примененные в качестве инструмента для постановки диагноза по домену МКФ *d2408* «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная».

Кроме аппаратного обследования было проведено 3 метода – Шкала психологического стресса *PSM-25*, Опросник САН, Гиссенский опросник психосоматических жалоб (ГО) и клиническое обследование, включающее осмотр терапевтом и расчет индекса массы тела.

На третьем этапе исследования обследуемые были разделены по величине ИСУ на три группы: пациенты, имеющие стресс ($n=64$), пациенты, имеющие дистресс ($n=64$), и пациенты группы контроля ($n=32$). На этом этапе по критериям исключения из исследования исключено 25. Таким образом, из 185 перешли на четвертый этап – 160. На четвертом этапе исследования у 160 человек было проведено *повторно* аппаратное обследование с помощью АПК «СИМОНА», и сравнительный статистический анализ пролеченных после двухнедельного лечения, а в группе контроля обследовались через две недели после выхода из отпуска на работу.

Для оценки влияния напряженности воздействия факторов производственной среды на функциональные показатели проведено сравнение показателей в группе контроля, полученных на втором этапе исследования (после отпуска) и на четвертом этапе исследования (через две недели после выхода из отпуска на работу) (табл. 17). Из полученных данных следует, что все исследуемые показатели пациентов в группе контроля после отпуска находились в диапазоне нормы. Однако у мужчин, в отличие от женщин, при одинаковом *индексе симпатической активности* (ИСА) отмечался повышенный *интегральный баланс* (ИБ), характеризующий активность ССС. Мужчины при выходе на работу не испытывали стресс, но повышенная активность ССС позволила им лучше адаптироваться к стрессорам, о чем свиде-

тельствовала более высокая стрессоустойчивость (ИСУ). Состояние адаптации ССС к стрессу характеризовалось повышением объема циркулирующей крови (ВОЛ), сократимости миокарда (ИНО), снижением сосудистого сопротивления (ПИПСС), увеличением перфузионного кровотока (СИ) и, как следствие, повышением *индекса доставки кислорода (DO₂I)*. Более высокий *кардиальный резерв (КР)* позволил мужчинам, в отличие от женщин, обеспечивать адаптацию организма на более высоком уровне. Стессоустойчивость оказалась выше у мужчин, чем у женщин. Данные *анкетного психологического тестирования (АПТ)* показали, что у женщин более высокий уровень стресса (*PSM-25*) и больше психосоматических жалоб (ГО) по сравнению с мужчинами. Отсутствие ухудшения показателей АПТ у мужчин через две недели работы позволяют сделать вывод, что ухудшение самочувствия появляется позже, чем ухудшение показателей аппаратной диагностики. Реакции ССС и ВНС на кратковременный стрессор у мужчин и у женщин оказались одинаковыми.

Через две недели после выхода из отпуска на работу у 31,25% наблюдалось ухудшение стрессоустойчивости по уточненной МКФ, из них у 25,0% – d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) 0–4%», а у 6,25% – код МКФ d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) 5 – 24%».

Проведен сравнительный статистический анализ показателей пациентов группы стресса и группы контроля (табл. 18), который показал, что при стрессе у женщин, как и у мужчин, определялась гипергемодинамия, однако у женщин был отмечен больший прирост СИ, чем у мужчин. В ответ на стрессор у мужчин и у женщин наблюдалось увеличение сократимости миокарда, повышение объема циркулирующей крови, снижение сосудистого сопротивления, и, как следствие, увеличение доставки кислорода, которая, в свою очередь, обеспечивает высокий уровень метаболизма при стрессе. АПТ показало, что у мужчин, как и у женщин, сохранилось нормальное самочувствие, отсутствовали психосоматические жалобы и был низкий уровень стресса. У женщин, в отличие от мужчин, наблюдался более низкий уровень ФСО и стресса. Стессоустойчивость снизилась как у мужчин, так и у женщин, но сохранилась в диапазоне нормальных значений.

Таблица 17

Показатели аппаратного обследования и анкетного психологического тестирования в группе контроля после отпуска и через две недели после выхода на работу, $Me (Q1, Q3)$

Показатели	Группа контроля					
	Мужчины			Женщины		
	После от-пуска	Через две Недели	p	После отпуска	Через две недели	p
ВОЛ, %	12(5; 18)	18(15; 21)	<0,05	5(-3;13)*	10(6;15)	<0,05
ФВ, %	61(56; 63)	61(57; 64)	>0,05	60(56;64)*	61(58;63)	>0,05
ИНО, %	4(-2; 10)	7(3; 12)	<0,05	1(-4; 8)*	6(3; 10)	<0,05
δКДИ, %	12(10; 15)	15(10; 20)	<0,05	12(10; 15)*	15(12; 18)	<0,05
δПИПСС, %	-15(-13;-17)	-18(-14;-22)	<0,05	-5(-13;-17)*	-15(-11;-20)**	<0,05
δУИРЛЖ, %	17(10;24)	20(17;23)	<0,05	9(2;18)*	18(14;22)	<0,05
δDO ₂ I, %	3(-2; 8)	8(4; 12)	<0,05	9(4; 14)*	14(9; 18)**	<0,05
δСИ, %	3(-2; 7)	9(5; 14)	<0,05	-1(-6; 7)*	12(5; 19)**	<0,05
δУИ, %	10(4; 22)	18(10; 26)	<0,05	4(0; 8)*	10(2; 18)**	<0,05
ЧСС, 1/мин	63(58; 66)	68(62; 72)	<0,05	68(64; 72)*	71(66; 74)	<0,05
АДср, мм рт.ст.	87(81; 95)	90(78; 98)	>0,05	84(75; 93)*	85(78; 93)	>0,05
САД, мм рт.ст.	118(107; 130)	120(105; 132)	>0,05	114(102; 128)*	116(106; 129)**	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	73(68; 78)	75(62; 82)	>0,05	69(62; 76)*	70(65; 75)**	>0,05
ИБ, %	80(45; 135)	122(98; 144)	<0,05	83(68; 98)*	98(88; 12)**	<0,05
КР, у. е.	5,7 (5,50;5,98)	5,68(5,48; 5,91)	>0,05	5,40(5,25; 5,52)*	5,38(5,20; 5,53)**	>0,05
АР, у. е.	625(565; 682)	644(609; 694)	<0,05	561(530; 592)*	593(553; 623)**	<0,05
ИСА, %	51(45; 55)	57(50; 63)	<0,05	51(44; 57)	56(50;62)	<0,05
ИНБ, у. е.	60(49; 65)	82(79; 95)	<0,05	61(53; 67)	88(82;97)	<0,05
ИСУ, у. е.	10,9(10,5; 11,2)	10,3(9,5; 11,4)	<0,05	10,4(10,1; 10,8)	10,1(9,7; 11,2)	<0,05
САН, балл	5,4(4,8; 6,0)	5,3(4,6; 5,8)	>0,05	5,2(4,7; 5,7)*	5,1(4,6; 5,5)	>0,05
ГО, балл	2,1(0,5; 3,8)	2,0(0,6; 3,7)	>0,05	3,0(1,0; 4,1)*	3,1(1,2; 4,2)	>0,05
PSM-25, балл	36,0(32,4; 42,2)	36,4(32,3; 42,0)	>0,05	40,2(34,6; 46,5)*	51,2(44,4; 58,6)	<0,05

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами и женщинами после отпуска, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами и женщинами через две недели работы, определенная методом Манна-Уитни; @ – p -критерий Вилкоксона достоверность различий показателей после отпуска и через две недели работы.

Показатели аппаратного обследования и анкетного психологического тестирования в группе стресса и в группе контроля, Me (Q₁, Q₃)

Показатели	Группа стресса		Группа контроля	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ВОЛ, %	13(5; 18)	20(15; 24)**	12(5; 18)	5(-3; 13)*
ФВ, %	61(58; 63)	61(58; 64)	61(56; 63)	60(56; 64)
ИНО, %	21(15; 25)	25(18; 28)**	4(-2; 10)*	1(-4; 8)*
δКДИ, %	24(18; 27)	25(16; 29)	12(10; 15)*	2(10; 15)*
δПИПСС, %	-18(-23; -10)	-19(-25; -12)	-15(-13; -17)*	-5(-13; -17)*
δУИРЛЖ, %	33(23; 40)	36(22; 44)	17(10; 24)*	9(2; 18)*
δДО ₂ I, %	22(16; 26)	36(25; 44)**	3(-2; 8)*	9(4; 14)*
δСИ, %	23(16; 28)	38(22; 48)**	3(-2; 7)*	-1(-6; 7)*
δУИ, %	31(22; 44)	28(18; 40)	10(4; 22)*	4(0; 8)*
ЧСС, 1/мин	66(60; 72)	74(69; 82)**	63(58; 66)	68(64; 72)*
АДер, мм рт.ст.	93(82; 102)	88(76; 94)	87(81; 95)	84(75; 93)
САД, мм рт.ст.	122(115; 135)	118(100; 129)	118(107; 130)	114(102; 128)
ДАД, мм рт.ст.	78(65; 82)	71(64; 76)	73(68; 78)	69(62; 76)
ИБ, %	204(155; 236)	226(145; 256)**	80(25; 135)*	83(68; 112)*
КР, у. е.	5,49(5,0; 5,84)	4,62(4,31; 4,94)	5,75(5,50; 5,98)*	5,40(5,25; 5,52)*
АР, у. е.	661(583; 711)	588(497; 609)**	625(565; 682)*	573(535; 632)*
ИСА, %	80(75; 85)	82(74; 87)	51(45; 55)*	51(44; 57)*
ИНБ, у. е.	183(152; 210)	168(136; 206)**	60(49; 65)*	61(53; 67)*
ИСУ, у. е.	8,8(8,1; 9,5)	8,9(8,1; 9,7)	10,7(10,2; 12,2)*	10,4(10,1; 11,7)*
САН, балл	5,2(4,8; 5,6)	4,8(4,6; 5,1)	6,2(5,8; 6,6)	5,6(5,0; 6,2)
ГО, балл	4,1(2,8; 5,2)	6,0(4,2; 8,2)	2,1(0,5; 3,8)	3,0(1,0; 4,1)
PSM-25, балл	50,4(40,6; 58,3)	64,8(54,5; 74,4)	36(32,4; 42,2)*	40(34,6; 46,5)*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами групп стресса и контроля и женщинами групп стресса и контроля, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий в группе стресса между мужчинами и женщинами, определенная методом Манна-Уитни.

Проведен сравнительный статистический анализ показателей пациентов группы дистресса и группы стресса (табл. 19), который показал, что переход от стресса к дистрессу проявляется повышением активности симпатической нервной системы (СНС) и ухудшением активности ССС. Ухудшение активности ССС при дистрессе проявлялось переходом гипергемодинамии, наблюдаемой при стрессе, к нормогемодинамии, особенностью которой является то, что в пределах нормы была снижена сократимость миокарда, было повышено сосудистое сопротивление и артериальное давление (АД).

Таблица 19

Показатели аппаратного обследования и анкетного психологического тестирования в группе дистресса и в группе стресса, Me (Q1, Q3)

Показатели	Группа дистресса		Группа стресса	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ВОЛ, %	4(-5; 10)	4(-3; 10)	13(5; 18)*	20(15; 24)*
ФВ, %	54(51; 56)	54(52; 56)	61(58; 63)*	61(58; 64)*
ИНО, %	0(-6; 8)	1(-6; 8)	21(15; 25)*	25(18; 28)*
δКДИ, %	2(-4; 10)	-1(-6; 12)	24(18; 27)*	25(16; 29)*
δПИПСС, %	-8(-15; -4)	-12(-17; -9)**	-18(-23; -10)*	-19(-25; -12)*
δУИРЛЖ, %	-7(-14; 5)	0(-10; 8)**	33(23; 40)*	36(22; 44)*
δDO ₂ I, %	-6(-14; 4)	4(-6; 12)**	22(16; 26)*	36(25; 44)*
δСИ, %	-3(-10; 8)	7(2; 12)**	23(16; 28)*	38(22; 48)*
δУИ, %	1(-12; 10)	0(-8; 6)	31(22; 44)*	28(18; 40)*
ЧСС, 1/мин	68(62; 72)	79(75; 84)**	66(60; 72)	74(69; 82)*
АДср, мм рт.ст.	98(90; 105)	94(85; 100)**	93(82; 102)*	88(76; 94)*
САД, мм рт.ст.	130(122; 142)	128(118; 138)	122(115; 135)*	118(100; 129)*
ДАД, мм рт.ст.	81(75; 86)	76(69; 81)**	78(65; 82)*	71(64; 76)*
ИБ, %	-16(-88; 52)	2(-64; 59)**	204(155; 236)*	226(145; 256)*
КР, у. е.	4,79(4,52; 5,12)	4,37(4,12; 4,62)**	5,49(5,0; 5,84)*	4,62(4,31; 4,94)*
АР, у. е.	473(408; 536)	438(381; 489)**	661(583; 711)*	588(497; 609)*
ИСА, %	88(79; 96)	90 (83; 97)	80(75; 85)*	82(74; 87)*
ИНБ, у. е.	211(173; 249)	204(162; 254)**	183(152; 210)*	168(136; 206)*
ИСУ, у. е.	6,8(5,9; 7,8)	6,8(5,9; 7,6)	8,8(8,1; 9,5)*	8,9(8,1; 9,7)*
САН, балл	3,8(3,2; 4,4)	3,0(2,6; 3,4)**	5,2(4,8; 5,6)*	4,8(4,6; 5,1)*
ГО, балл	12,6(14,2; 18,3)	21,2(18,1; 24,4)**	4,1(2,8; 5,2)*	6,0(4,2; 8,2)*
PSM-25, балл	90,4(70,6; 110,0)	95,5(74,2; 115,8)**	50,4(40,6; 58,3)*	64,8(54,5; 74,4)*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами группы стресса и группы дистресса и женщинами группы стресса и группы дистресса, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий в группе дистресса между мужчинами и женщинами, определенная методом Манна-Уитни.

То есть при дистрессе наблюдалась неадекватная компенсаторная реакция ССС в ответ на стрессор, так как уровень доставки кислорода, хоть и находился в диапазоне нормы, но его «нормальное» значение не соответствовало высоким потребностям организма в энергии при воздействии стрессора. Именно поэтому, помимо низкого уровня показателей ФСО, увеличилось количество психосоматических жалоб, повысился уровень стресса и ухудшилось самочувствие. То есть организм находился в состоянии поддержания всех функций в изменившихся ус-

ловиях среды (энантиостаз) и испытывал аллостатическую нагрузку. «Расплата» за это состояние – снижение стрессоустойчивости. Снижение ФСО обусловлено истощением резервов организма на фоне длительного пребывания ССС в состоянии повышенной активности. При переходе от стресса к дистрессу, как у мужчин, так и у женщин, наблюдались одинаковые тенденции в изменении показателей гемодинамики и СНС. Обнаружилась особенность гемодинамики при дистрессе у женщин, характеризующаяся нормогемодинамией с более высокими показателями ЧСС, сосудистого сопротивления, перфузионного кровотока и доставки кислорода при более низкой активности СНС. У женщин ФСО было хуже, чем у мужчин, поэтому они имели более высокий уровень стресса, большее количество психосоматических жалоб и ухудшение самочувствия.

Лечение дистресса с помощью ТЭС у мужчин привело к улучшению стрессоустойчивости по уточненной МКФ:

- доля мужчин, имеющих код *d2408.3* «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50–95%», уменьшилась с 31,25% до 18,75%, то есть снизилась на 40%;

- доля мужчин, имеющих код *d2408.2* «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25–49%», уменьшилась с 68,75% до 50%, то есть снизилась на 27,3%;

- у 31,25% мужчин с кодами *d2408.2* и *d2408.3*, состояние улучшилось до кода *d2408.1* «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5–24%»;

- ни у одного из пролеченных мужчин состояние ни улучшилось до кода *d2408.0* «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0–4%», то есть стресс не был купирован.

Таким образом, собственные исследования и анализ известных данных о патогенезе стресса позволили разработать новую технологию аппаратной диагностики и способ патогенетического лечения стресса. В исследовании доказаны, во-первых, целесообразность и объективность диагностики и контроля лечения стресса с помощью нового физиологического показателя ИСУ, получаемого при обследовании пациента на АПК «СИМОНА» и, во-вторых, эффективность патогенетического способа его лечения с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА.

Показатели аппаратного обследования и анкетного психологического тестирования до и после лечения в группе дистресса, Me (Q1,Q3)

Показатели	Подгруппа В				Подгруппа Г			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС +ТЦЭ СА	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА
ВОЛ, %	4(-5;10)	6(0;12)	4(-3;10)	6(2;11)	4(-5;10)	8(-1;10)	4(-3;10)	10(4;14)**@
ФВ, %	54(51;56)	58 (54;62)@	54(52;56)	59(54;61)@	54(51;56)	60(56;62)*@	54(52;56)	62 (58;64)**@
ИНО, %	0(-6;8)	2(-2;6)	1(-6;8)	5(-2;12)@	0(-6;8)	10(6;14)@	1(-6;8)	12 (8;16)**@
БКДИ, %	2(-4;10)	6(-0;12)@	-1(-6;12)	4(-2; 10)@	2(-4;10)	14(10;16)**@	-1(-6;12)	12 (6; 20)**@
бПИПСС, %	-8(-15;-4)	-10 (-12;-8)	-12 (-17;-9)	-15 (-18;-12)@	-8(-15;-4)	-14(-18;-10)**@	-11(-16;-8)	-15 (-19;-11)@
бУИРЛЖ, %	-7(-14;5)	0(4;5)@	0(-10; 8)	6(-0;12)@	-7(-14;5)	12(6;19)@	0(-10;8)	18 (11; 22)**@
бДО ₂ l, %	-6(-14;4)	2(-2;5)@	4(-6; 12)	8(-2; 18)@	-6(-14;4)	14(6;22)@	4(-5;11)	18 (10; 23)**@
бСИ, %	-3(-10;8)	5(-2;12)@	7(2; 12)	12(6; 14)@	-3(-10;8)	12(2; 22)*@	7(2;12)	16 (9; 20)**@
бУИ, %	1(-12;10)	6(-0;12)@	0(-8;6)	6(-0; 12)@	1(-12;10)	14(5; 24)*@	0(-8;6)	19 (12;26)**@
ЧСС, 1/мин	68(62;72)	66(62;70)	79(75;84)	75(69; 79)@	68(61;71)	64(60;70)@	79(75;84)	68 (62;73)**@
АДср, мм рт. ст.	97(90;105)	98 (90;105)	94(85;100)	83 (76; 100)@	98(90;105)*	85(81;90)@	94(85;100)	84(80;90)@
САД, мм рт. ст.	131 (122; 142)	129 (120;136)	128 (118;138)	122 (115;129)@	130(122;142)*	124(120;130)@	128(118; 138)	122 (118;129)@
ДАД, мм рт. ст.	82(75;86)	66 (62;86)@	76(69;81)	70(65;75)@	81(75; 86)	66(62;70)@	76(69;81)	66 (62; 70)**@
ИБ, %	-16(-88;52)	36 (-68;82)@	2 (-64;59)	15(-34;59)@	-16(-88;52)	78(40;124)@	2(-64;59)	130 (64;196)**@
КР, у.е.	4,8(4,5;5,1)	5,0 (4,7;5,3)@	4,4 (4,1;4,6)	4,6(4,3;4,7)@	4,8(4,5;5,1)	5,2(4,8;5,4)@	4,4(4,1;4,6)	4,9(4,7; 5,1)**@
АР, у.е.	473 (408; 536)	521 (440;570)@	521 (381;489)	463 (419;501)@	473(408;536)	569(506;618)**@	438(381;489)	575 (513;634)**@
ИСА, %	88 (79;96)	82 (77;89)@	90(83;97)	82 (78;86)@	88(79;96)	76(68;84)@	90(83;97)	76 (65;84)**@
ИНБ, у.е.	211 (173; 249)	185 (163;209)@	204 (162;254)	156 (134;178)@	211(173;249)	124(86;162)@	204(162;254)	115 (78;152)**@
ИСУ, у.е.	6,8 (5,9;7,8)	7,4 (6,3;8,2)@	6,8 (5,9;7,6)	7,3 (6,7;7,9)@	6,8(5,9;7,8)	8,2(7,4;9,2)**@	6,8(5,9;7,6)	8,6 (7,5;10)**@
САН, балл	3,8 (3,2;4,4)	4,2 (3,8;4,8)@	3,0 (2,6;3,4)	4,3 (3,6;4,8)@	3,8(3,2;4,4)	4,8(4,2;5,4)@	3,0(2,6;3,4)	5,0 (4,6;5,4)@
ГО, балл	12,6 (14,2; 18,3)	10,2 (8,2;12,4)@	21,2 (18,2;24,4)	8,2 (4,0;12,2)@	12,6 (14,2;18,3)	12,6 (6,6(3,6;10,4)@	21,2(18,2;24,4)	5,0 (2,2;8,4)**@
PSM-25, балл	90(70;110)	70 (55;85)@	95(74;115)	75(54;95)@	90(70;110)	50(32;68)@	95(74;115)	45 (24;65)**@

*Примечание к таблице 5: *p<0,05 – достоверность различий между мужчинами ПГ В и мужчинами ПГ Г после лечения, определенная методом Манна-Уитни; **p<0,05 – достоверность различий между женщинами ПГ А и женщинами ПГ Б после лечения, определенная методом Манна-Уитни; @ – p-критерий Вилкоксона достоверность различий между показателем до и после лечения.*

ГЛАВА II ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕФРО-, КАРДИО- И КОАГУЛОПАТИЙ, ВЫЗВАННЫХ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

1. Экспериментальный анализ применения ацизола для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов

Антропогенное влияние на окружающую среду, приводящее к накоплению в ней тяжелых металлов, среди прочего обусловлено добычей и переработкой руды, выбросами предприятий цветной металлургии и автотранспортом, что приводит к неизбежному поступлению соединений цветных металлов в почву, водные источники, растительные и животные организмы. Так, например, только в условиях сильного загрязнения свинцом (свыше 10 ПДК) в России проживает более 256 тысяч человек [261].

При этом большая часть цветных тяжелых металлов, попадающих в организм человека с водой и пищей, являются высокотоксичными, нарушающими обменные процессы и функции организма. Поступающие в организм металлы, всасываясь в кровь, неизбежно должны менять функции сердечно-сосудистой системы и почек, а также за счет конкурентных взаимоотношений с кальцием депонируются в костной ткани.

Отрицательное влияние этих веществ зависит от дозы, попадающих в организм соединений, но даже низкие их концентрации способны накапливаться в тканях организма, вызывая неблагоприятные последствия. Поскольку накопление тяжелых металлов в окружающей среде, особенно вокруг предприятий цветной металлургии, происходило на протяжении десятилетий, постольку предупреждать их отрицательное воздействие на здоровье человека путем ограничения содержания металлов во внешней среде достаточно сложно. В этой связи необходимым является изучение возможности профилактики путем подавления ключевых звеньев вызываемых металлами сдвигов функционального состояния систем организма [27].

Такой подход может использоваться и для патогенетической терапии. Известно, что большинство тяжелых металлов обладают мощной окислительно-восстановительной активностью, тем самым способствуют активному образованию гидроксильных радикалов, супероксид радикалов и перекиси водорода [354]. Изучение, исходя из этого, путей подавления процессов перекисного окисления липидов, активирования системы антиоксидантной защиты является актуальным и перспективным.

Разработку принципов и средств профилактики эффектов поступающих в организм металлов целесообразно проводить в экспериментальных условиях, где можно дозировать соединения металлов, менять пути их поступления в организм, создавать модели токсического поражения органов.

В настоящей работе приводятся не все полученные результаты исследований тяжелых металлов. Нами излагаются выборочные материалы исследований, характеризующие особенности действия антиоксидантов при интоксикации лишь некоторыми тяжелыми металлами, иллюстрирующие общие закономерности. Таким образом, ниже представлены результаты исследований, выполненных на 855 крысах линии Вистар массой 200–350 гр. Опытные животные в период исследований содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Эксперименты осуществляли в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-ой статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). По истечении срока эксперимента эвтаназию животных осуществляли с помощью зоветилового и тиопенталового наркоза.

В Иркутском институте химии СО РАН в конце 90-х годов 20 века в результате многолетних экспериментальных исследований в области направленного синтеза биологически активных соединений выявлена высокая фармакологическая активность металлокомплексов солей цинка с 1-винилимидазолом, на основе которого создан лекарственный препарат *Ацизол*. *Ацизол* – (бис(1-винилимидазол-*N*) цинка диацетат) является самым эф-

фективным, не имеющим аналогов в мире, противогипоксическим средством и рекомендован к применению в практической медицине как антидот против острых отравлений смертельными дозами окиси углерода [69,231,385].

В результате экспериментальных исследований было установлено, что изолированное введение животным ацизола приводило к снижению показателей перекисного окисления липидов и усилению антиокислительной активности, что подтверждает наличие у ацизола выраженного антиоксидантного действия [18].

1.1. Эффекты ацизола при свинцовой нефропатии

Исследования эффектов ацизола при действии на организм высоких дозировок свинца легли в основу кандидатской диссертации А.К. Митцьева [197].

Опыты проведены на крысах линии Вистар. Свинцовую нефропатию вызывали с помощью раствора ацетата свинца, который в дозе 40 мг/кг (в расчете на металл) вводили парентерально экспериментальным животным каждый день в течение 16 дней и интрагастрально ежедневно на протяжении 16 дней. Раствор *ацизола* в дозе 30 мг/кг вводили парентерально экспериментальным животным ежедневно в течение 16 дней и интрагастрально каждый день на протяжении 16 дней.

Для изучения функции почек в условиях спонтанного диуреза животные помещались в обменные клетки, где в течение 6 часов у них собиралась моча. В моче исследовали концентрацию натрия, калия, кальция, креатинина, общего белка, мочевины, а также осмотическую концентрацию.

По истечении времени эксперимента животные забивались под тиопенталовым наркозом для исследования плазмы и тканей. Для гистологических исследований образцы ткани почки фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего подвергали заливке в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 7-8 микрон. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Изучение срезов проводилось в проходящем свете при помощи микроскопа «Микмед-1» под увеличением 80×200×400. В плазме крови определялась концентрация креатинина, натрия, калия, общего кальция, осмотическая концентрация.

Содержание натрия и калия в биологических жидкостях определяли методом пламенной фотометрии с помощью пламенного анализатора жидкостей ПАЖ-1. Концентрацию общего кальция в моче и плазме крови определяли спектрофотометрически (СФ-26) с помощью набора «Кальций-Арсенazo-Агат» ООО «Агат-Мед» (г. Москва, Россия) и по методу *Radin* и *Gramza*. Содержание креатинина в моче и плазме крови определяли спектрофотометрически (СФ-26) с помощью набора «Креатинин» «Агат-Мед» (г. Москва, Россия). Для определения осмотической концентрации мочи и плазмы крови использовали метод криоскопии. Измерения выполняли на миллиосмометре «OSMOMAT-2». Концентрацию общего белка в моче определяли методом Лоури спектрофотометрически. Содержание мочевины определялось также спектрофотометрически в моче с помощью набора «Мочевина-Агат» «Агат-Мед» (г. Москва, Россия).

Исследуемые показатели водо- и электролитовыделительной функции почек оценивали по общепринятым формулам [203]. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации воды по клиренсу эндогенного креатинина, величину канальцевой реабсорбции воды, фильтрационный заряд и относительную канальцевую реабсорбцию катионов и осмотически активных веществ.

Результаты всех серий опытов обработаны методом вариационного анализа с применением критерия «*t*» Стьюдента с использованием программы *Prizma 4.0*.

1.1.1. Влияние подкожного введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролито-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза

Непосредственно перед изучением профилактического влияния ацизола в условиях хронической свинцовой интоксикации нами были проведены контрольные исследования с изолированным подкожным введением ацизола в дозе 30 мг/кг в одной группе животных.

Подкожное введение ацизола в дозе 30 мг/кг в условиях 6-часового спонтанного диуреза приводило к снижению скорости клубочковой фильтрации относительно фоновых значений ($p < 0,001$), тогда как диурез и канальцевая реабсорбция воды

достоверно не отличались от значений интактного контроля (рис. 42).

Изучение электролитовыделительной функции почек крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне изолированного подкожного введения *ацизола* в дозе 30 мг/кг выявило снижение экскреции натрия ($p < 0,001$), вследствие снижения фильтрационного заряда катиона ($p < 0,001$) относительно показателей интактного контроля. Канальцевая реабсорбция катиона при этом достоверно не отличалась от фоновых значений (рис. 43). Фильтрационный заряд калия при подкожном введении *ацизола* в дозе 40 мг/кг был ниже показателей интактного контроля ($p < 0,001$), следствием чего явилось снижение экскреции катиона. Однако экскреция калия в группе животных с изолированным подкожным введением *ацизола* достоверно не отличалась от показателей интактного контроля. Почечная обработка кальция в условиях спонтанного диуреза на фоне изолированного подкожного введения *ацизола* в дозе 30 мг/кг характеризовалась снижением канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$) и одновременным снижением фильтрационного заряда кальция ($p < 0,001$), что в совокупности способствовало недостоверному увеличению экскреции катиона относительно показателей интактной группы животных.

Экскреция белка и мочевины у животных с изолированным подкожным введением *ацизола* в дозе 30 мг/кг достоверно не отличалась от фоновых значений (рис. 44 и 45). Осмолярность мочи у животных с изолированным подкожным введением *ацизола* была выше показателей интактного контроля ($p < 0,01$) (рис. 46).

Электролитный состав плазмы крови при подкожном введении *ацизола* в дозе 30 мг/кг характеризовался снижением концентрации калия ($p < 0,001$) и повышением концентрации натрия ($p < 0,001$) относительно значений интактного контроля. Концентрация кальция в плазме крови при подкожном введении *ацизола* в дозе 30 мг/кг достоверно не отличалась от показателей интактных животных.

1.1.2. Влияние подкожного введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролитно-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза при внутрижелудочном введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

У экспериментальных животных с подкожным ведением ацизола в дозе 30 мг/кг на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$), определялось увеличение объёма спонтанного диуреза ($p < 0,001$) относительно интактной группы животных, что было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$). Но всё же объём диуреза у животных с профилактическим введением ацизола на фоне интрагастрального введения ацетата свинца был меньше, чем у животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,05$), что было обусловлено восстановлением уровня канальцевой реабсорбции воды, несмотря на одновременное повышение скорости клубочковой фильтрации (рис. 42).

Ионовыделительная функция почек экспериментальных животных, подкожно получавших ацизол на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца, характеризовалась увеличением экскреции натрия в условиях спонтанного диуреза относительно показателей интактного контроля ($p < 0,001$), что было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$), несмотря на снижение фильтрационного заряда натрия ($p < 0,001$) относительно фоновых значений. Однако уровень экскреции натрия у животных с подкожным введением ацизола на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца был ниже показателей группы животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,02$), что было связано с приростом канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$).

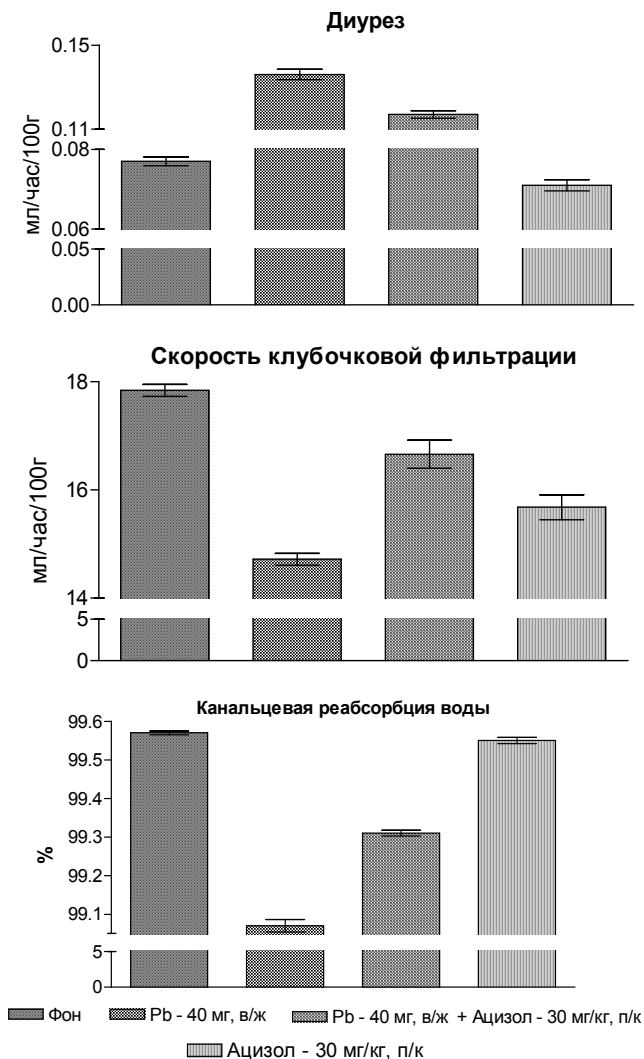


Рис. 42. Влияние подкожного (п/к) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на основные процессы мочеобразования у крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне внутрижелудочного (в/ж) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг.

Одновременно с этим подкожное введение *ацизола* на фоне хронической свинцовой интоксикации способствовало повышению фильтрационного заряда натрия относительно показателей группы животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,001$) (рис. 43).

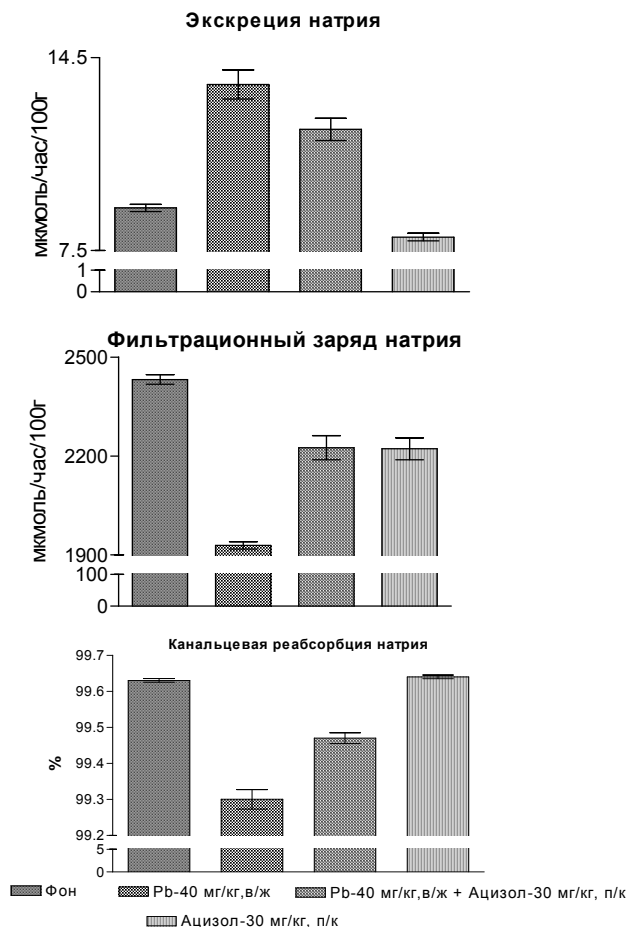


Рис. 43. Влияние подкожного (п/к) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на обработку натрия у крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне внутрижелудочного (в/ж) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

Почечная обработка калия характеризовалась повышением экскреции катиона у животных с подкожным введением ацизола на фоне интрагастрального введения ацетата свинца, относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$), вследствие повышения фильтрационного заряда катиона. В результате сравнения полученных данных было выявлено, что экскреция калия в группе животных, подкожно получавших ацизол на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца, была ниже показателей экспериментальных животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,01$). Уровень экскреции кальция в условиях подкожного введения ацизола на фоне интрагастрального введения ацетата свинца был выше фоновых значений ($p < 0,02$), вследствие снижения канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,01$). Фильтрационный заряд при этом достоверно не отличался от показателей интактной группы животных. Однако экскреция кальция в группе животных с подкожным введением ацизола на фоне интрагастрального введения ацетата свинца была ниже значений экспериментальных животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,02$), что было обусловлено приростом канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$).

Экскреция белка у животных с подкожным введением *ацизола* на фоне интрагастрального введения ацетата свинца была выше показателей интактной группы животных ($p < 0,001$). Однако степень протеинурии у животных с подкожным введением *ацизола* на фоне интрагастрального введения ацетата свинца была в 2 раза ниже, чем у животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,05$) (рис. 44).

Экскреция мочевины в условиях спонтанного диуреза у экспериментальных животных с подкожным введением *ацизола* на фоне интрагастрального введения ацетата свинца была выше значений интактной группы животных ($p < 0,001$) (рис. 45). В результате сравнения полученных данных было выявлено, что уровень экскреции мочевины в группе животных с подкожным введением ацизола на фоне интрагастрального введения ацетата свинца был ниже, значений экспериментальных животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,001$) (рис. 45).



Рис. 44. Влияние подкожного (п/к) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на экскрецию белка в условиях спонтанного диуреза на фоне внутрижелудочного (в/ж) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

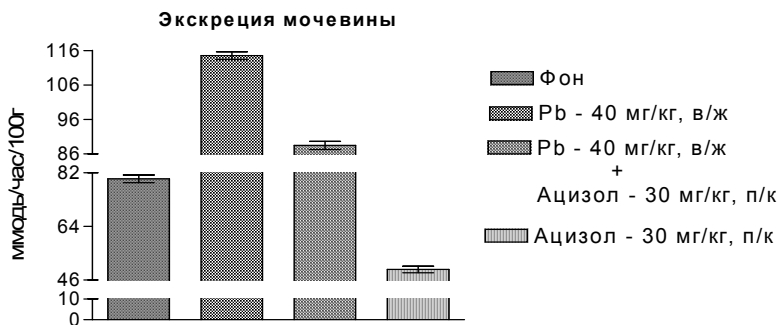


Рис. 45. Влияние подкожного (п/к) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на экскрецию мочевины в условиях спонтанного диуреза на фоне внутрижелудочного (в/ж) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

Осмолярность мочи на фоне подкожного введения *ацизола* в условиях интрагастрального введения ацетата свинца была ниже показателей интактной группы животных ($p < 0,001$) (рис. 46). Однако осмолярность мочи в группе животных с подкожным введением *ацизола* в условиях интрагастрального введения ацетата свинца была выше полученных значений в группе животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,001$) (рис. 46).



Рис. 46. Влияние подкожного (п/к) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на осмолярность мочи в условиях спонтанного диуреза на фоне внутрижелудочного (в/ж) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

Концентрация электролитов плазмы крови при подкожном введении *ацизола* в условиях интрагастрального введения ацетата свинца изменялась, что характеризовалось снижением концентрации натрия в плазме крови относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$). Но всё же концентрация натрия была выше показателей животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,01$). Концентрация кальция в плазме крови у животных с подкожным введением *ацизола* на фоне интрагастрального введения ацетата свинца была выше интактных значений и показателей группы животных с изолированным интрагастральным введением ацетата свинца ($p < 0,001$).

В группе животных с подкожным введением *ацизола* на фоне интрагастрального введения ацетат свинца происходило повышение концентрации калия в плазме крови относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$). Однако уровень калия в плазме крови у животных с подкожным введением *ацизола* на фоне интрагастрального введения ацетата свинца был ниже значений животных изолированно, внутрижелудочно получавших ацетат свинца ($p < 0,001$).

1.1.3. Влияние интрагастрального введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролитно-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза

Непосредственно перед изучением профилактического влияния *ацизола* в условиях хронической свинцовой интоксикации были проведены контрольные исследования с изолированным внутрижелудочным введением *ацизола* в дозе 30 мг/кг в одной группе животных.

Изучение водовыделительной функции почек в условиях 6-часового спонтанного диуреза на фоне внутрижелудочного введения *ацизола* в дозе 30 мг/кг выявило увеличение объема спонтанного диуреза относительно интактных значений ($p < 0,01$), вследствие снижения канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$), тогда как скорость клубочковой фильтрации достоверно не отличалась от значений интактного контроля (рис. 47).

Почечная обработка натрия, калия и кальция на фоне изолированного внутрижелудочного введения *ацизола* в дозе 30 мг/кг, достоверно не изменялась относительно интактного контроля в условиях спонтанного диуреза (рис. 48, 49, 50).

Экскреция белка и мочевины у животных с изолированным интрагастральным введением *ацизола* в дозе 30 мг/кг достоверно не отличалась от фоновых значений (рис. 44, 45, 51).

Внутрижелудочное введение *ацизола* в дозе 30 мг/кг достоверно не изменяло осмолярность мочи у экспериментальных животных относительно интактного контроля (рис. 51).

Интрагастральное введение экспериментальным животным *ацизола* в дозе 30 мг/кг способствовало снижению концентрации кальция ($p < 0,02$) и калия ($p < 0,01$) в плазме крови относительно фоновых значений, тогда как концентрация натрия в плазме крови не отличалась от показателей интактного контроля.

1.1.4. Влияние интрагастрального введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролито-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза при подкожном введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

Водовыделительная функция почек экспериментальных животных, интрагастрально получавших ацизол в дозе 30 мг/кг на фоне подкожного введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг, характеризовалась увеличением объёма спонтанного диуреза относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$). Полиурия была обусловлена снижением канальцевой реабсорбции воды относительно фоновых значений ($p < 0,001$). Скорость клубочковой фильтрации была ниже показателей интактной группы животных ($p < 0,001$). Однако при сравнении полученных данных было выявлено, что объём диуреза у животных с интрагастральным введением ацизола в дозе 30 мг/кг на фоне подкожного введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг был значительно меньше, чем у животных, изолированно получавших ацетат свинца в дозе 40 мг/кг ($p < 0,001$) (рис. 47).

При изучении электролитовыделительной функции почек животных с внутрижелудочным введением ацизола на фоне подкожного введения ацетата свинца было выявлено повышение уровня экскреции натрия относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$), что было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$), несмотря на снижение фильтрационного заряда натрия относительно фоновых значений ($p < 0,001$). Но всё же экскреция натрия была ниже, чем у животных с изолированным, подкожным введением ацетата свинца, вследствие повышения канальцевой реабсорбции натрия ($p < 0,001$) (рис. 48).

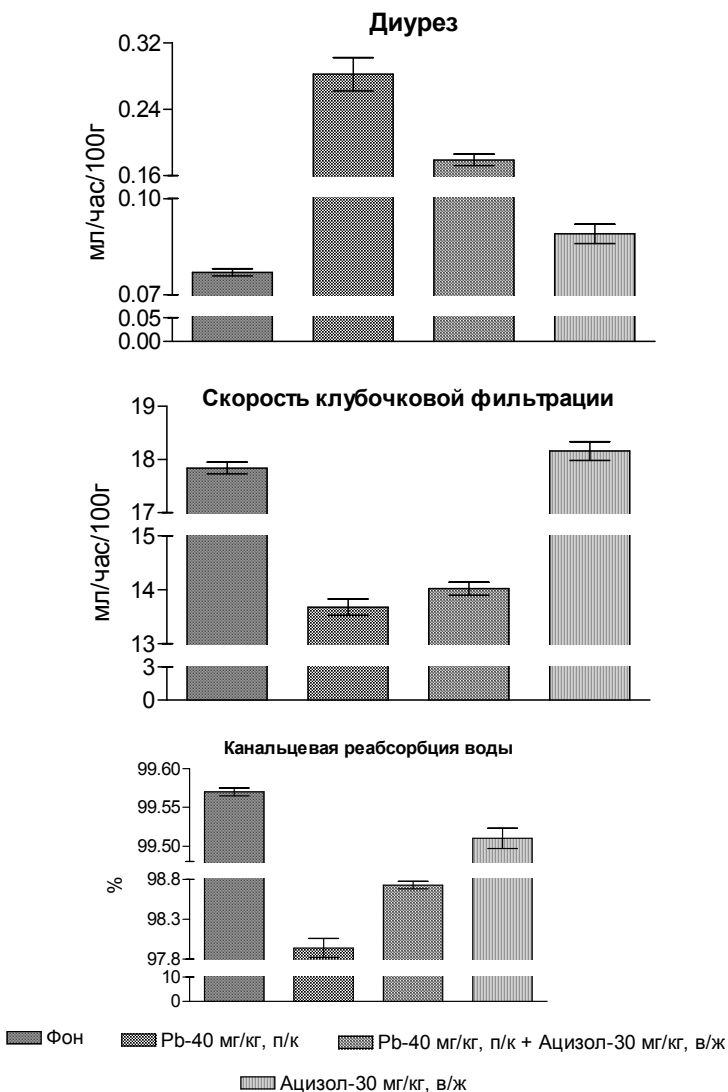


Рис. 47. Влияние внутрижелудочного (в/ж) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на основные процессы мочеобразования у крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне подкожного (п/к) введения ацетата свинца (40 мг/кг)

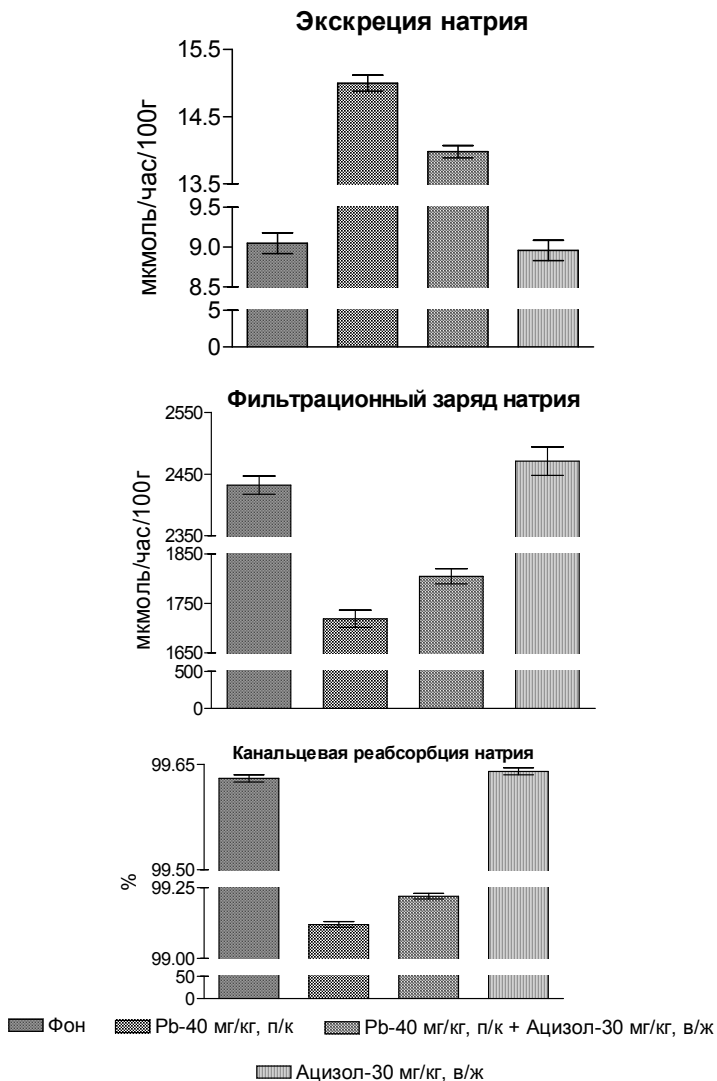


Рис. 48. Влияние внутрижелудочного (в/ж) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на обработку натрия у крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

Увеличение фильтрационного заряда калия в группе животных с интрагастральным введением ацизола на фоне подкожного введения ацетата свинца способствовало увеличению уровня экскреции катиона относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$) (рис. 49). Однако экскреция калия в группе животных с интрагастральным введением ацизола на фоне подкожного введения ацетата свинца была ниже значений группы животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца ($p < 0,001$), вследствие снижения фильтрационного заряда катиона ($p < 0,001$) (рис. 49).

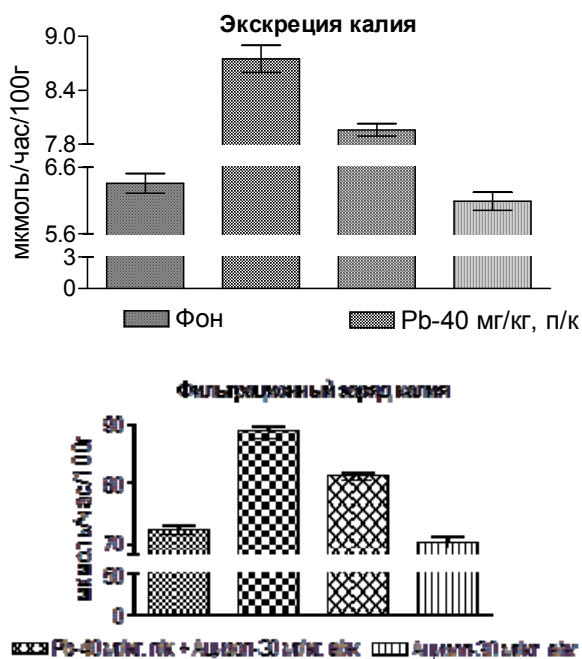


Рис. 49. Влияние внутрижелудочного (в/ж) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на почечную обработку калия у крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

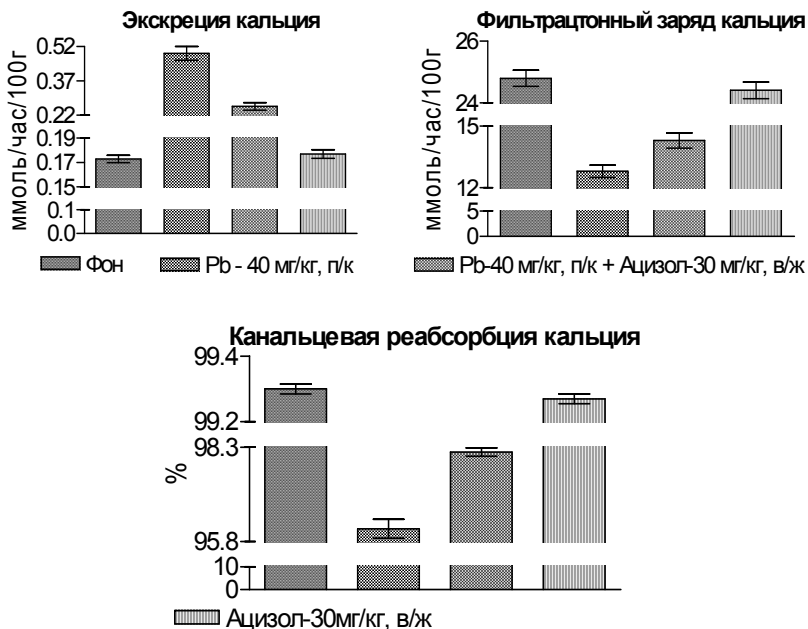


Рис. 50. Влияние внутрижелудочного (в/ж) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на почечную обработку кальция у крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

Уровень экскреции кальция повышался относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$), вследствие угнетения канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$), одновременно с этим происходило снижение фильтрационного заряда кальция ($p < 0,001$) (рис. 50). Уровень экскреции кальция в группе животных с внутрижелудочным введением ацизола на фоне подкожного введения ацетата свинца был ниже полученных значений в группе животных с изолированным, подкожным введением ацетата свинца ($p < 0,001$), вследствие прироста канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$) (рис. 50).

Выявлялось повышение экскреции белка с мочой в группе животных интрагастрально получавших ацизол на фоне подкожного введения ацетата свинца, относительно значений интактной группы животных ($p < 0,001$). Но степень протеинурии была ниже, чем у животных с изолированным подкожным введением ацетата свинца ($p < 0,001$) (рис. 51). Экскреция мочевины у экспериментальных животных интрагастрально получавших ацизол на фоне подкожного введения ацетата свинца в условиях спонтанного диуреза была выше значений интактной группы животных ($p < 0,001$). При сравнении полученных результатов было выявлено, что экскреция мочевины в группе животных с интрагастральным введением ацизола на фоне подкожного введения ацетата свинца – была ниже значений группы животных с изолированным подкожным введением ацетата свинца (рис. 51).

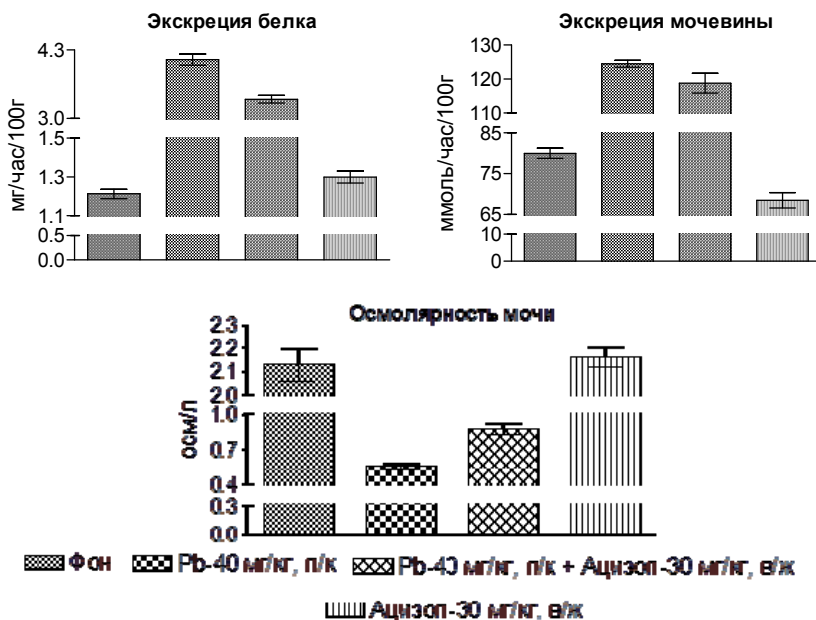


Рис. 51. Влияние внутрижелудочного (в/ж) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на экскрецию белка, мочевины и осмолярность мочи у крыс в условиях спонтанного диуреза на фоне подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

Концентрация натрия и кальция в плазме крови животных, интрагастрально получавших ацизол на фоне подкожного введения ацетат свинца, была ниже показателей интактной группы животных ($p < 0,001$), но всё же оставалась выше относительно данных животных, изолированно получавших ацетата свинца ($p < 0,01$). Содержание калия в плазме крови в группе животных с интрагастральным введением *ацизола* на фоне подкожного введения ацетата свинца – была выше значений интактной группы животных, при этом оставаясь ниже полученных значений в группе животных изолированно, подкожно получавших ацетат свинца ($p < 0,001$).

1.2. Гемодинамические эффекты ацизола при свинцовой интоксикации

Являясь естественной средой транспорта всех веществ в организме, сердечно-сосудистая система одной из первых подвергается токсическому влиянию свинца и его соединений, проникших в кровяное русло [166,413].

Особенностью токсического действия свинца является его способность приводить к развитию существенных патоморфологических изменений в системе кровообращения. Наличие у свинца выраженного цитотоксического действия вызывает развитие метаболического «внутриклеточного хаоса» со специфическими морфофункциональными изменениями различных слоёв сосудистой стенки. Способствуя повышению концентрации внутриклеточного кальция, свинец приводит к повышению тонуса гладких мышц сосудов [30]. Свинец может оказывать своё токсическое влияние на эндотелий сосудов различными способами. Приводя к изменению процессов внутрисосудистого свёртывания, свинец вызывает нарушение целостности эндотелия, обладая цитостатическим эффектом способствует нарушению процессов регенерации эндотелиальных клеток, повреждённых различными экзо- и эндогенными факторами. Кроме того, свинец воздействует на вазоактивную функцию сосудов, приводя к их спазму [418].

Токсически влияя на эндотелий сосудов, свинец приводит к нарушению синтеза оксида азота и росту образования *ангиотензина-2* [412]. Вероятным механизмом торможения образования оксида азота при свинцовой интоксикации является чрезмерное образование и накопление в сосудистой стенке *глутатиона*. Кроме того, свинец приводит к снижению уровня *эндотелина-1* в плазме крови, вероятно вследствие уменьшения концентрации цинка в плазме крови [421].

Повреждение эндотелия стенки сосудов при хроническом поступлении свинца в организм носит системный характер и является основным патоморфологическим звеном в развитии многочисленных нозологических форм и синдромов. Токсическое действие свинца на организм приводит к развитию сердечно-сосудистой патологии и является одним из предрасполагающих факторов формирования нейроциркуляторной дистонии, миокардиодистрофии, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [61,273].

Свинец вызывает снижение содержания *SH*-групп и гликогена, ингибирует активность окислительно-восстановительных ферментов в миокарде, способствуя развитию гипоксии и нарушению проницаемости сосудов [176].

В результате кардиотоксического действия свинца происходит активация процессов перекисного окисления липидов, фосфолипаз, липаз, что в свою очередь усугубляет энергетический дефицит миокарда. На фоне длительного контакта со свинцом происходит нарушение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, внутрисердечной и периферической гемодинамики [50].

Эксперименты по изучению гемодинамических эффектов свинца осуществлялось нами на наркотизированных крысах линии Вистар. Инвазивным способом производилось измерение артериального давления в правой бедренной артерии электроманометром ДДА и ЧСС. Показания регистрировались с помощью хирургического монитора *MX-04* и распечатывались на принтере *Epson LX-1050+*. Среднее артериальное давление (АДср) определялось по формуле: $АДср = ДД + 1/3 ПД$, где ДД – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление. При измерении минутного объема крови через левую общую сонную

артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризируемую правую яремную вену. Кривые термодилуции регистрировались на самописце ЭПП-5. По специальным формулам [28] проводился расчет *сердечного индекса (СИ)*, *ударного индекса (УИ)* и *удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС)*.

Непосредственно перед экспериментальным применением *ацизола* в качестве профилактического средства при свинцовой интоксикации, мы провели контрольные исследования с изолированным подкожным введением *ацизола* в дозировке 30 мг/кг в одной группе животных. В группе животных подкожно получавших *ацизол*, уровень АДср достоверно не отличался от значений интактной группы животных. УПСС и ЧСС в группе животных, подкожно получавших *ацизол*, также не отличались от показателей интактной группы животных.

Подкожное введение *ацизола* экспериментальным животным не приводило к достоверным изменениям как *ударного индекса (УИ)*, так и *сердечного индекса (СИ)* относительно значений интактной группы животных. Системная гемодинамика в условиях подкожного введения *ацизола* была эукинетического типа (рис. 52).

В группе животных подкожно получавших *ацизол* в условиях хронической свинцовой интоксикации, АДср снижалось и не отличалось от значений интактной группы животных, несмотря на более высокий уровень УПСС ($p \leq 0,05$). СИ и УИ, также, как и ЧСС, достоверно не отличались от показателей интактной группы животных. Однако следует отметить, что в группе животных, профилактически получавших *ацизол* в условиях интрагастрального введения ацетата свинца уровень АДср ($p \leq 0,001$) был значительно ниже полученных значений в группе животных, изолированно получавших ацетат свинца (рис. 52).

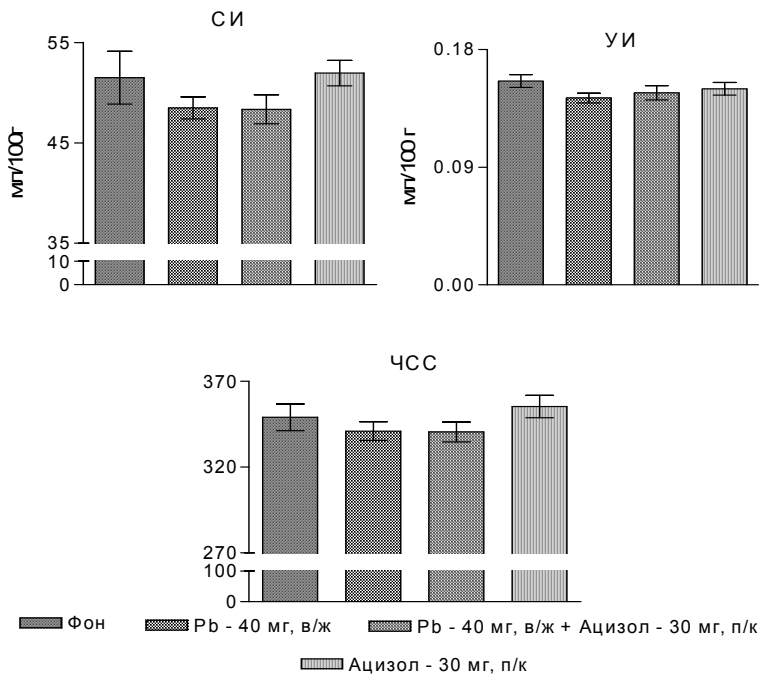


Рис. 52. Влияние подкожного (п/к) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на показатели системной гемодинамики у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

В группе животных, получавших изолированное внутрижелудочное введение ацизола, уровень АДср ($p \leq 0,01$) был выше значений интактной группы животных. УПСС, СИ, УИ и ЧСС в группе животных внутрижелудочно получавших ацизол – достоверно не отличались от показателей интактной группы животных (рис. 53).

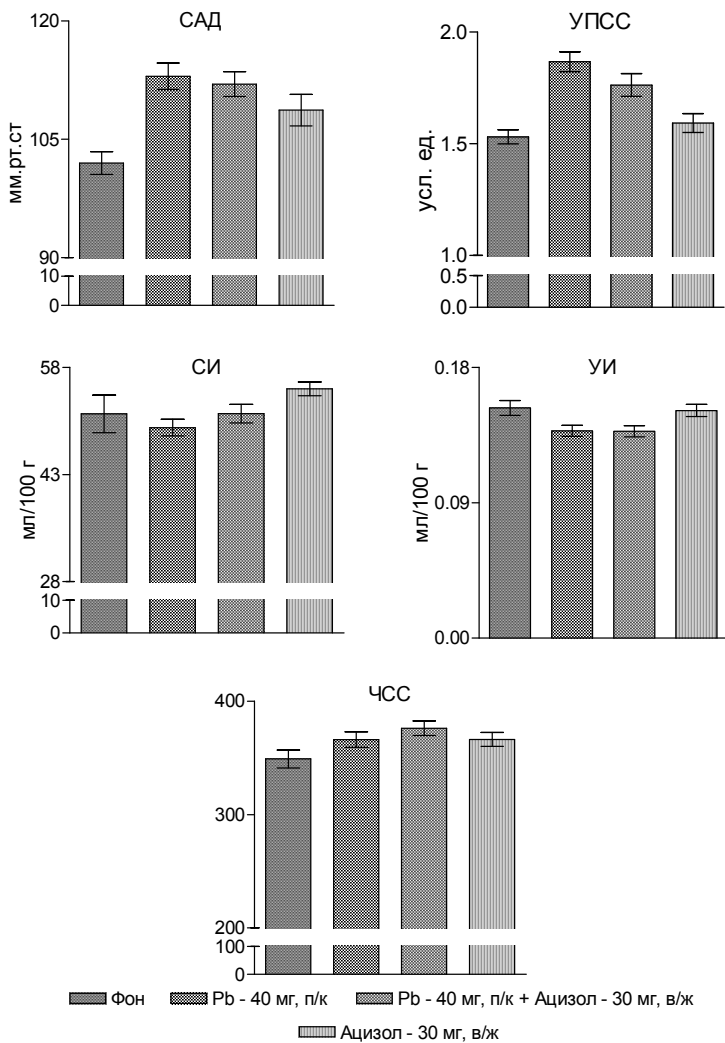


Рис. 53. Влияние внутрижелудочного (в/ж) введения ацизола в дозе 30 мг/кг на показатели системной гемодинамики у крыс на фоне подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг

В группе животных, подкожно получавших *ацизол* в условиях хронической свинцовой интоксикации, АДср ($p \leq 0,001$) было выше значений интактной группы животных, что было обусловлено повышением уровня УПСС ($p \leq 0,001$). Отмечалось снижение *сердечного индекса*, что было обусловлено уменьшением *ударного индекса* ($p \leq 0,01$).

ЧСС достоверно не отличалась от фоновых значений. Необходимо отметить, что в группе животных, профилактически получавших *ацизол* в условиях подкожного введения ацетата свинца – уровень АДср достоверно не отличался от полученных значений в группе животных, получавших изолированное подкожное введение ацетата свинца (рис. 53).

1.3. Влияние ацизола на функциональное состояние процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты клеток у крыс на фоне внутрижелудочного и подкожного введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

С целью изучения процесса *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) концентрации *малонового диальдегида* (МДА) в эритроцитах животных определяли спектрофотометрически (СФ-26) по взаимодействию МДА с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли спектрофотометрически активность *супероксиддисмутазы* (СОД) в эритроцитах по методу аутоокисления адреналина. Активность каталазы в плазме крови определяли спектрофотометрически по методу Королюка М. А. и соавт. [166].

Проведённые экспериментальные исследования, направленные на определение состояния системы свободнорадикального окисления у животных, получавших внутрижелудочное введение ацетата свинца выявили увеличение концентрации в эритроцитах МДА ($p \leq 0,001$) относительно значений интактной группы животных, что свидетельствует об активации процессов липопероксидации в условиях внутрижелудочного введения ацетата свинца. Определение активности СОД в эритроцитах у животных внутрижелудочно получавших ацетат свинца не выявило достоверных отличий относительно интактных значений.

Одновременно с этим происходило снижение активности *каталазы* ($p \leq 0,001$) в плазме крови у животных, внутрижелудочно получавших ацетат свинца, относительно показателей интактной группы животных (рис. 54).

Подкожное введение ацетата свинца экспериментальным животным способствовало увеличению концентрации в эритроцитах МДА относительно фоновых значений ($p \leq 0,001$) и показателей группы животных, получавших изолированное внутрижелудочное введение ацетата свинца ($p \leq 0,01$). Степень активности СОД в эритроцитах у животных, получавших изолированное подкожное введение ацетата свинца, достоверно не отличалась относительно значений интактной группы животных. Подкожное введение ацетата свинца экспериментальным животным являлось причиной снижения степени активности *каталазы* в плазме крови относительно фоновых значений ($p \leq 0,001$) и показателей группы животных, получавших изолированное внутрижелудочное введение ацетата свинца (рис. 54).

Таким образом, исходя из вышеизложенного, следует, что поступление свинца в организм приводит к активации процессов липопероксидации и снижению активности *каталазы* в плазме крови, тогда как степень активности СОД в эритроцитах экспериментальных животных достоверно не отличается от фоновых показателей. Данные изменения определялись как в опытах с внутрижелудочным, так и при подкожном введении ацетата свинца, однако, при парентеральном введении ксенобиотика изменения функционального состояния процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты клеток имели более выраженный характер.

Непосредственно перед экспериментальным изучением способности *ацизола* в условиях внутрижелудочного введения ацетата свинца профилактически влиять на изменения функционального состояния процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты клеток у крыс, нами были проведены контрольные исследования с изолированным подкожным введением *ацизола* в дозировке 30 мг/кг в одной группе животных.

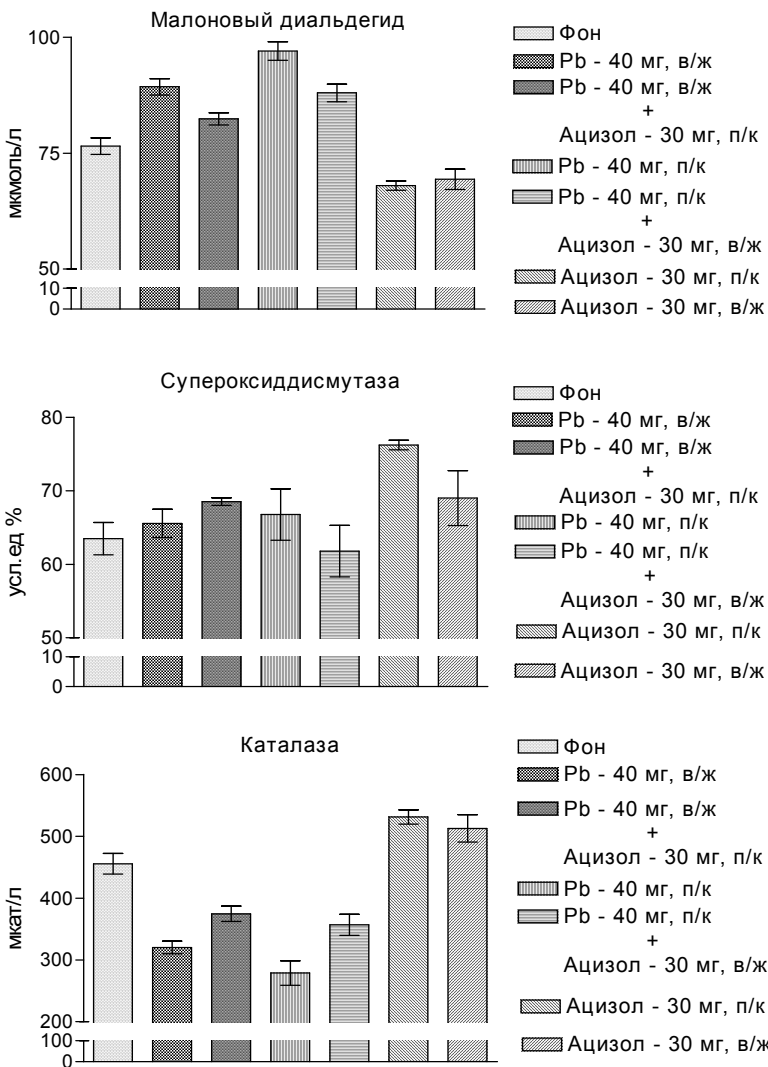


Рис. 54. Активность СОД, каталазы и концентрация МДА у экспериментальных животных на фоне хронической интоксикации ацетатом свинца в условиях профилактического ведения ацизола

Исследование ферментативной системы антиокислительной защиты организма у животных получавших изолированное подкожное введение ацизола, выявило увеличение активности как *каталазы* ($p \leq 0,001$) в плазме крови, так и СОД ($p \leq 0,001$) в эритроцитах, относительно значений интактной группы животных. Функциональное состояние процессов ПОЛ в условиях подкожного введения *ацизола* характеризовалось снижением концентрации МДА ($p \leq 0,001$) в эритроцитах относительно показателей интактной группы животных (рис. 54).

При изучении активности системы свободнорадикального окисления у экспериментальных животных подкожно получавших *ацизол* на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца установлено увеличение концентрации МДА в эритроцитах ($p \leq 0,01$), относительно значений интактной группы животных, однако концентрация МДА в эритроцитах у крыс профилактически получавших *ацизол* на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца была ниже показателей животных, получавших изолированное внутрижелудочное введение ацетата свинца ($p \leq 0,01$). Функциональное состояние ферментативной системы антиокислительной защиты организма у животных, профилактически получавших *ацизол* на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца, характеризовалась снижением активности *каталазы* в плазме крови относительно фоновых значений ($p \leq 0,001$), однако активность *каталазы* у них была выше ($p \leq 0,01$) показателей животных, получавших изолированное внутрижелудочное введение ацетата свинца. Одновременно с этим отмечалось повышение активности СОД ($p \leq 0,05$) относительно фоновых значений (рис. 54).

Таким образом, профилактическое применение *ацизола* является эффективным способом коррекции токсического действия свинца при хроническом отравлении, что достоверно подтверждается способностью *ацизола* уменьшать активность процессов ПОЛ, при повышении активности ферментов антиокислительной защиты организма

Перед экспериментальным применением *ацизола* в условиях подкожного введения ацетата свинца для профилактики изменений функционального состояния процессов ПОЛ и антиокислительной защиты клеток, мы провели у крыс контрольные

исследования с изолированным внутрижелудочным введением ацизола в дозировке 30 мг/кг в одной группе животных.

Внутрижелудочное введение *ацизола* способствовало снижению концентрации МДА ($p \leq 0,05$) в эритроцитах у экспериментальных животных, относительно фоновых значений, что следует рассматривать как результат уменьшения активности системы свободнорадикального окисления. Одновременно с этим проводимое определение ферментов антиоксидантной системы позволило выявить повышение активности *каталазы* ($p \leq 0,05$) в плазме крови относительно показателей интактной группы животных. Непосредственно с этим активность СОД в эритроцитах животных, внутрижелудочно получавших *ацизол*, достоверно не отличалась от фоновых значений (рис. 54).

Таким образом, анализ проведённых экспериментальных исследований с изолированным внутрижелудочным и подкожным введением ацизола, подтвердил наличие у ацизола выраженного антиоксидантного действия, причём при парентеральном введении ацизола его антиоксидантные эффекты имели более выраженный характер.

Экспериментальное определение активности ферментов антиоксидантной защиты у животных, внутрижелудочно получавших ацизол на фоне подкожного введения ацетата свинца, выявило снижение активности *каталазы* ($p \leq 0,001$) в плазме крови при одновременном повышении концентрации МДА ($p \leq 0,001$) относительно фоновых значений. Активность СОД в эритроцитах достоверно не отличалась от интактных значений. Однако следует подчеркнуть, что активность *каталазы* ($p \leq 0,01$) в группе животных, профилактически получавших ацизол была выше, чем у животных получавших изолированное введение ацетата свинца (рис. 54).

1.4. Нефропротекторные эффекты ацизола на фоне токсического действия сульфата кадмия

Одним из наиболее известных и опасных тяжелых металлов является кадмий. Превышение содержания этого металла в организме приводит к поражению различных систем и органов, в частности почек и печени [149,402], дыхательных путей, системы кроветворения [427].

Поскольку кадмий накапливается в организме и повреждает почечную ткань, следовательно, он активно воздействует на электролитный обмен, в частности, как было показано в нашей лаборатории, на обмен кальция, приводя к повышенному выведению его из организма [306].

Исследования выполнены нами [162] на 60 крысах-самцах линии Вистар массой 200-300 г, разделенных на три группы: №1 – интактные крысы, №2 – крысы с введением кадмия (*Cd*), №3 – опытные крысы с введением *ацизола* (*Cd+Ac*). Животным двух групп вводили подкожно раствор сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг (в пересчете на металл) каждый день в течение двух месяцев. Животным опытной группы одновременно с кадмием вводили раствор ацизола через зонд в желудок ежедневно в дозе 30 мг/кг, также в течение двух месяцев.

Через 1 месяц и через 2 месяца эксперимента исследовали у опытных и интактных животных показатели выделительной функции почек при спонтанном шестичасовом диурезе. Для сбора мочи животные помещались в обменные клетки на 6 часов. После этого в условиях спонтанного диуреза определялись объём диуреза, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, канальцевая реабсорбция воды. Концентрацию белка (по методу Лоури), креатинина (по методу С.И. Рябова и др., 1979) в биологических жидкостях (моче и плазме крови) определяли с помощью спектрофотометра *Apel PD-303* (Япония), концентрацию натрия – методом пламенной фотометрии (ФПА-2, Россия).

В конце эксперимента животные забивались с использованием тиопенталового наркоза и в гомогенатах тканей почек послойно определяли концентрацию натрия и мочевины, а также активность Na^{+}/K^{+} -АТФазы по методу *Scow J.C.* (1957).

Статистическая обработка результатов исследования, учитывая нормальное распределение рядов сравнения, проводилась с применением критерия «*t*» Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prizm 6.1*. Об отсутствии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (*p*) меньшем 0,05.

Установлено, что подкожное введение сульфата кадмия через один месяц интоксикации (рис. 55) приводит к достоверному увеличению, относительно интактных животных, спонтанного

шестичасового диуреза ($p \leq 0,001$) за счет существенного снижения канальцевой реабсорбции ($p \leq 0,001$). Через два месяца эксперимента, при мало меняющейся клубочковой фильтрации ($p \leq 0,1$), диурез увеличивался ($p \leq 0,001$) еще в большей степени за счет прогрессивного снижения канальцевой реабсорбции ($p \leq 0,001$).

В группе животных с одновременным введением *ацизола* (рис. 55), также отмечается увеличение спонтанного диуреза ($p \leq 0,001$) уже через один месяц, что, однако, обусловлено значительным увеличением клубочковой фильтрации ($p \leq 0,01$) и меньшей степенью снижения канальцевой реабсорбции ($p \leq 0,01$; достоверное отличие от контроля (*Cd*) – $p \leq 0,001$). В конце второго месяца эксперимента увеличение спонтанного диуреза, и снижение канальцевой реабсорбции стали более выраженными ($p \leq 0,001$), повышение клубочковой фильтрации стало носить менее выраженный характер ($p \leq 0,05$).

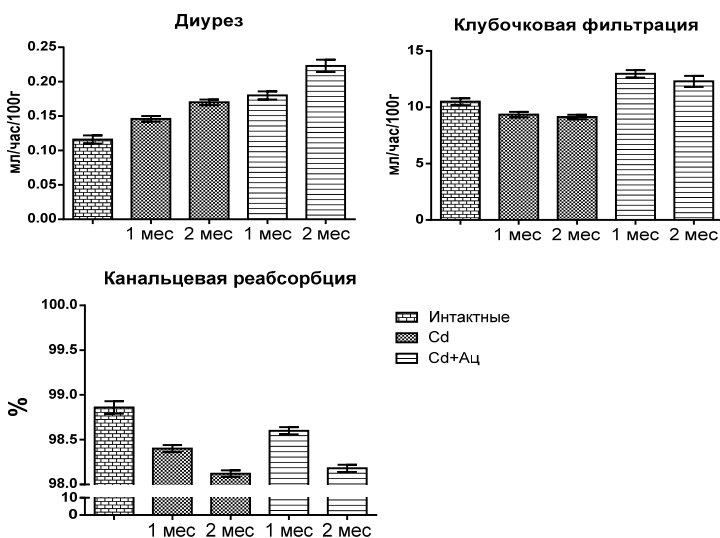


Рис. 55. Влияние ацизола на показатели водовыделительной функции почек при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг

Уровень экскреции натрия достоверно увеличился (рис. 56) при изолированном введении соли кадмия только в конце второго месяца эксперимента ($p \leq 0,001$), что было обусловлено снижением его канальцевой реабсорбции ($p \leq 0,001$), несмотря на достоверное снижение фильтрационного заряда катиона ($p \leq 0,05$).

У животных с профилактическим введением *ацизола* (рис. 56) через один месяц эксперимента было отмечено увеличение экскреции натрия с мочой ($p \leq 0,01$), за счет увеличения фильтрационного заряда ($p \leq 0,01$), без снижения показателя относительной канальцевой реабсорбции, что отличало эти изменения от таковых в группе с введением только кадмия. Через два месяца сочетанного введения соли кадмия и *ацизола* увеличение экскреции натрия относительно фона ($p \leq 0,001$) было вызвано, как увеличением фильтрационного заряда этих ионов ($p \leq 0,05$), так и снижением канальцевой реабсорбции ($p \leq 0,05$). Однако снижение уровня канальцевой реабсорбции ионов относительно фона носит менее выраженный характер, чем в группе с изолированным введением сульфата кадмия ($p \leq 0,05$).

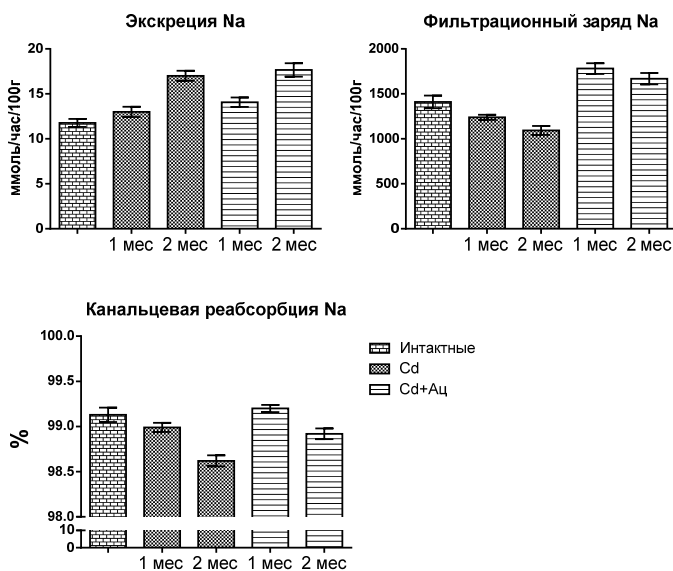


Рис. 56. Влияние ацизола на почечную обработку натрия при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг

С целью изучения механизма нарушения водо-электролитовыделительной функции почек определяли концентрацию натрия и мочевины в гомогенатах почечной ткани, послойно. Как представлено в табл. 21, у животных с введением сульфата кадмия концентрация натрия во всех слоях почек была достоверно ниже таковой относительно интактных (кора: $p \leq 0,02$; медулла и сосочек: $p \leq 0,001$). Такое же достоверное снижение концентрации мочевины (табл. 22) отмечается в медулярном и папиллярном слоях почек (медулла и сосочек: $p \leq 0,001$) у животных с изолированным введением кадмия.

Таблица 21

Влияние ацизола на концентрацию натрия (ммоль/кг сухого веса) в слоях ткани почек при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг ($M \pm m$)

Слой ткани почек	Стат. п-ли	Группы животных		
		Интактные	<i>Cd</i>	<i>Cd</i> +Ац
Кора	$M \pm m$	25,12±0,16	21,88±0,24 ↓	23,2±0,29 ↓
Медулла	$M \pm m$	40,23±0,70	31,5±0,54 ↓	35,53±0,33 ↓Δ
Папилла	$M \pm m$	94,45±0,60	81,11±0,92 ↓	87,6±0,55 ↓Δ

Примечание: ↓ – достоверное отличие от фона; Δ – достоверное отличие от контроля

Таблица 22

Влияние ацизола на концентрацию мочевины (ммоль/кг влажного веса) в слоях ткани почек при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг ($M \pm m$)

Слой ткани почек	Стат. п-ли	Группы животных		
		Интактные	<i>Cd</i>	<i>Cd</i> +Ац
Кора	$M \pm m$	19,1±0,22	18,3±0,21	18,7±0,35
Медулла	$M \pm m$	53,6±0,84	46,5±0,67 ↓	48,6±0,75 ↓Δ
Папилла	$M \pm m$	159,4±1,14	138,1±1,50 ↓	143,2±0,95 ↓Δ

Примечание: ↓ – достоверное отличие от фона; Δ – достоверное отличие от контроля

У группы животных с сочетанным введением *ацизола* и тяжелого металла концентрация, как натрия, так и мочевины (табл. 21, 22) в слоях почек также достоверно была ниже значений интактных животных, однако концентрации их в мозговом и сосочковом слоях были достоверно выше таковых у контрольных животных (медулла и сосочек: $p \leq 0,001$).

Изменения водо-электролитовыделительной функции почек имеют выраженные корреляционные связи с содержанием осмотически активных веществ в слоях ткани почек, по оси сравнения: интактные – контроль (*Cd*) – опыт (*Cd*+Ац). К примеру, снижение канальцевой реабсорбции воды у животных групп сравнения имеет положительную корреляционную связь со снижением концентрации, как натрия в корковом ($r=0,94$), мозговом ($r=0,92$) и сосочковом ($r=0,91$) слоях, так и мочевины (корковом – $r=0,9$; мозговом – $r=0,97$; сосочковом – $r=0,98$). Таким образом, можно полагать, что увеличение объема диуреза есть результат снижения канальцевой реабсорбции воды из-за уменьшения эффективности вазопрессина при снижении осмотического градиента слоев почек.

Отмеченные изменения функционального состояния почек и изменения осмотического концентрирования ткани почек не раскрывают в полной мере механизмов, приводящих к вышеописанным проявлениям. Учитывая тропность многих тяжелых металлов, в частности кадмия, к нарушению дыхательных систем клеток и, следовательно, энергообразования, а также возможность прямого токсического воздействия кадмия на многие ферментные системы, нами была исследована активность фермента Na^+/K^+ -АТФазы в слоях ткани почек. Активность Na^+/K^+ -АТФазы у животных с хронической кадмиевой интоксикацией была снижена относительно таковой у интактных животных: в корковом слое на 11,5% относительно интактных (с $2,6 \pm 0,11$ до $2,3 \pm 0,15$ мкмоль Рн/мг белка/час, $p \leq 0,05$); в мозговом слое на 27,4% (с $7,18 \pm 0,28$ до $5,21 \pm 0,33$ мкмоль Рн/мг белка/час, $p \leq 0,001$).

На фоне профилактического введения *ацизола* уменьшение активности фермента было не столь выраженным. Так уменьшение активности Na^+/K^+ -АТФазы в корковом слое произошло на 7,7% относительно интактных (с $2,6 \pm 0,11$ до $2,4 \pm 0,08$ мкмоль

Рн/мг белка/час, $p \leq 0,1$), что на 4,1% меньше, чем у контрольных животных, а в медуллярном – на 11,6% (с $7,18 \pm 0,28$ до $6,35 \pm 0,28$ мкмоль Рн/мг белка/час, $p \leq 0,01$), что также отражает меньшую степень угнетения активности фермента на 17.9% относительно контроля с изолированным введением сульфата кадмия. Изменение активности Na^+/K^+ -АТФазы в слоях ткани почек у животных групп сравнения коррелирует с приведенными выше соответствующими значениями концентрации натрия, как в корковом, так и мозговом веществе почек ($r=0,99$).

Повреждающее действие тяжелого металла подтверждается увеличением концентрации белка в моче (рис. 57) уже через 1 месяц изолированного введения соли кадмия ($p \leq 0,001$), а через два месяца почти в пять раз ($p \leq 0,001$). В группе с сочетанным введением соли кадмия и *ацизола*, достоверное увеличение концентрации белка в моче отмечалось только через два месяца эксперимента, выраженность чего была в значительно меньшей степени ($p \leq 0,01$), чем в контрольной группе.

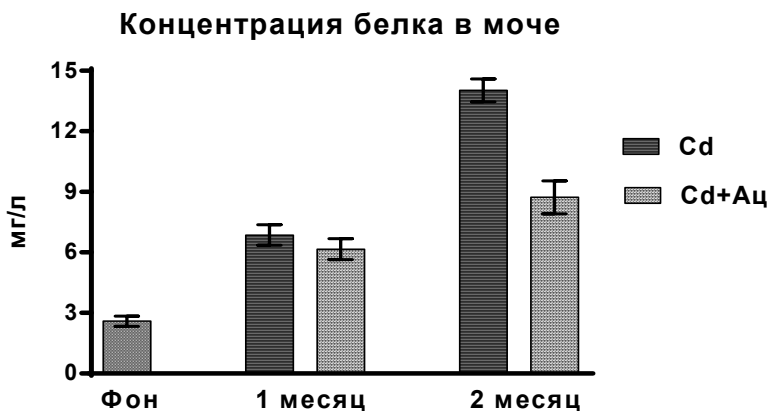


Рис. 57. Влияние ацизола на концентрацию белка в моче при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг

Отмеченные, под влиянием сульфата кадмия, изменения водо-электролитно-выделительной функции почек, проявившиеся в увеличении диуреза и экскреции натрия вследствие снижения канальцевой реабсорбции, как воды, так и катиона натрия – могут быть обусловлены рядом факторов. К одному из возможных механизмов, приводящих к нарушению процесса реабсорбции в нефронах, можно отнести прямое избирательное действие кадмия на эпителий проксимальных отделов канальцев. Снижение содержания натрия и мочевины в слоях ткани почек, приводящее к падению осмотического градиента, наличие выраженных корреляционных связей между функциональными показателями деятельности почки и концентрацией осмотически активных молекул в слоях ткани почек, позволяет считать сниженной эффективность вазопрессинового механизма концентрирования мочи в связи с токсическим действием кадмия.

Применение *ацизола* существенно уменьшает выраженность протеинурии при действии кадмия. Выявленные нами функциональные изменения в деятельности почек находят своё отражение в картине гистологических исследований ткани почек. Так введение животным соли кадмия в дозе 0,1 мг/кг в течение 2 месяцев привело к значительным изменениям (рис. 58), представленным проявлениями дистрофии, некроза, дисциркуляторных процессов и воспалительной реакции. Превалируют патогистологические признаки повреждения канальцев.

Структурные отличия между группами с изолированным введением соли кадмия и сочетанным введением сульфата кадмия и *ацизола* заключаются в уменьшении степени выраженности проявлений всех вышеуказанных патологических процессов (рис. 59). Количество нефроцитов с признаками кариолизиса по сравнению с группой с изолированным введением соли кадмия – небольшое. Количество гиалинизированных клубочков, а также клубочков с выраженной гидропической дистрофией эндотелиоцитов крайне незначительно. Также уменьшено количество клеток эпителия канальцев, в которых гидропическая дистрофия достигает перехода в тотальный колликвационный некроз. Количество канальцев с сохраненным просветом также значительно больше, чем в группе с изолированным введением сульфата кадмия.

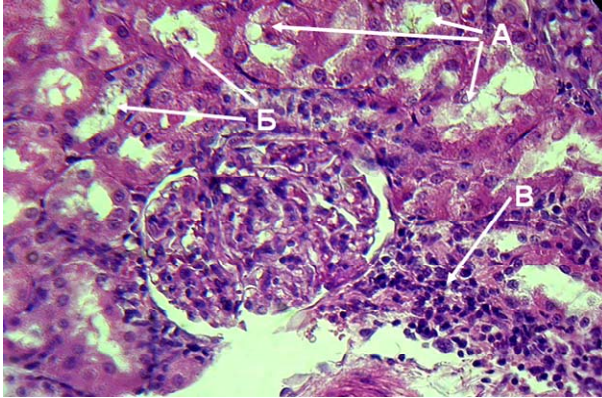


Рис. 58. Кадмиевая нефропатия при подкожном введении соли кадмия в дозе 0,1 мг/кг (x400). Вакуолизация цитоплазмы эпителия канальцев и эндотелия капилляров, с тотальным колликвационным некрозом клеток (А); вакуолизованный просвет канальцев (Б); периваскулярные инфильтраты (В)

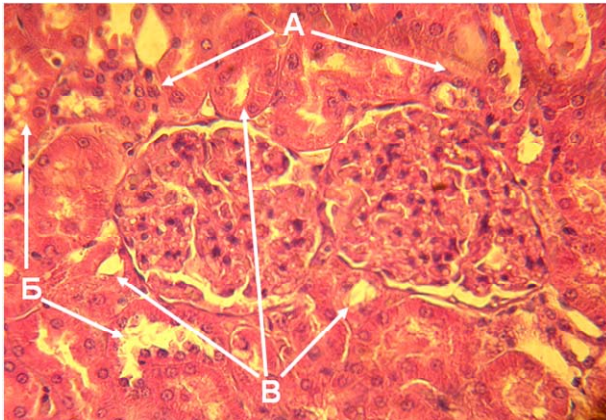


Рис. 59. Профилактическое влияние интрагастрального введения ацизола на кадмиевую нефропатию при подкожном введении соли кадмия в дозе 0,1 мг/кг (x400). Уменьшение признаков кариолиза по сравнению с группой с изолированным введением соли кадмия (А); уменьшено количество клеток с тотальным колликвационным некрозом (Б); большее количество канальцев с сохраненным просветом (В)

Протективное действие *ацизола* нашло свое отражение в гистологической картине ткани почек, где на фоне введения препарата отмечено снижение выраженности дистрофического и некробиотического действия кадмия, что видимо и уменьшает недостаточность канальцевой реабсорбции белка.

Таким образом, применение *ацизола*, обладающего антиоксидантным и антигипоксическими свойствами, снижает выраженность структурно-функциональных изменений канальцевого аппарата почек при кадмиевой нефропатии.

1.5. Применение ацизола для экспериментальной терапии ртутной нефропатии

Ртуть относится к чрезвычайно токсичным веществам I класса опасности. При поступлении в организм в повышенных концентрациях ртуть обладает способностью накапливаться во внутренних органах: почках, сердце, мозге. Даже кратковременный контакт с этим опасным металлом приводит к серьезным проблемам со здоровьем. У человека может пропасть аппетит, начаться бессонница, насморк, диарея, слезотечение, раздражения кожи, в ряде случаев возникают провалы памяти и мускульный тремор. В случае, если человек долгое время контактировал с ртутью, это может привести к более серьезным проблемам: резкой потере веса, повреждениям головного мозга, почек, легких, иммунной системы и т. п. [51, 190].

Несмотря на показанную тесную связь метаболизма кальция с токсическими эффектами ртути [398] остаётся ряд вопросов влияния соединений ртути на изменение фракций кальция в крови.

Работа проведена на 40 крысах-самцах линии Вистар, массой 200-300 грамм, разделенных на 4 группы: 1-я группа – интактные животные (10 крыс); 2-я группа – контрольные животные с внутрижелудочным введением *ацизола* в дозировке 30 мг/кг массы тела в течение 30 дней (10 крыс); 3-я группа – контрольные животные с подкожным введением раствора хлорида ртути (*Hg*, 20 крыс) в дозировке 0,1 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 2-х месяцев ежедневно 1 раз в сутки; 4-я группа – опытные животные: часть крыс 3-й группы, которым через 1 месяц введения хлорида ртути в дозировке 0,1 мг/кг (в пересчёте на металл) начинали вводить *ацизол* через зонд в желудок в дозе 30 мг/кг в течение после-

дующих 30 дней в сочетании с продолжающимся введением хлорида ртути ($Hg+Az$, 10 крыс из 20 – 3-й группы).

Для сбора мочи животные помещались в обменные клетки на 6 часов. После этого в условиях спонтанного диуреза определялись: объём диуреза, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, канальцевая реабсорбция воды и определяли концентрацию кальция в моче. По завершению сроков животные выводились из эксперимента под тиопенталовым наркозом, производился забор крови с целью определения концентрации общего ($Ca_{\text{Общ}}$), ионизированного кальция в цельной крови ($Ca^{2+}_{\text{Кровь}}$) и в плазме крови ($Ca^{2+}_{\text{Плазма}}$) и рассчитывали концентрацию белок связанного катиона ($Ca/_{\text{Белок}}$).

Концентрацию белка (по методу Лоури), креатинина и общего кальция в биологических жидкостях (моче и плазме крови) определяли с помощью спектрофотометра (*Apel PD-303*), концентрацию ионизированного кальция в плазме и цельной крови определяли на анализаторе электролитов АЭК-01.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ *GraphPad Prism 6.01* и *Microsoft Excel*. При обработке результатов проверяли группы на нормальность распределения исследуемого признака. Исследуемые признаки не подчинялись нормальному распределению, поэтому для дальнейшего расчета использовали непараметрические критерии. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, используемого для двух независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Введение *аццола* через зонд в желудок в течение одного месяца не привело к достоверному изменению ни одного исследуемого показателя, в связи с чем, в дальнейшем, данные опытной группы животных сравнивали с таковыми у интактных животных.

Подкожное введение хлорида ртути в течение одного месяца привело к достоверному увеличению шестичасового диуреза (рис. 60) на 56% относительно интактных животных, что было обусловлено значительным снижением канальцевой реабсорбции, несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации. Нарушения в канальцевом аппарате нефронов подтверждаются проявлением значительной протеинурии в те же сроки исследования.

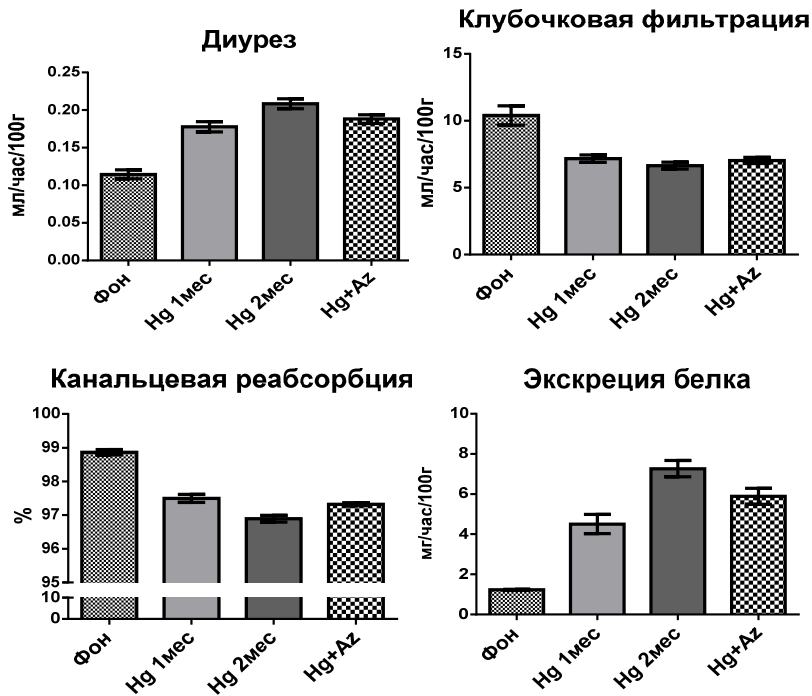


Рис. 60. Терапевтические эффекты ацизола на водовыделительную функцию почек и проявление протеинурии при ртутной интоксикации

Через два месяца изолированного введения хлорида ртути диурез увеличился на 83% относительно интактных животных, к чему привело еще большее снижение канальцевой реабсорбции воды, что характерно для интоксикации соединениями ртути.

У животных с терапевтическим введением *ацизола* после одного месяца ртутной интоксикации, относительно контроля с двухмесячным изолированным введением соли ртути, в конце сроков эксперимента, отмечено повышение диуреза на 65% от фоновых значений, что на 8% меньше контроля с ртутью. Это также было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции, которая была изменена в достоверно меньшей степени, чем у

контроля с двухмесячным введением хлорида ртути. Однако, скорость клубочковой фильтрации у группы животных с терапевтическим применением ацизола достоверно не отличалась от таковой у контрольных с введением хлорида ртути и, соответственно, была также понижена на время завершения сроков эксперимента.

Через один месяц изолированного введения хлорида ртути экскреция белка с мочой увеличилась относительно фоновых значений более чем в три раза и в еще большей степени через два месяца. Введение *ацизола* на фоне второго месяца введения ртути достоверно уменьшило, относительно контроля, выраженность протеинурии.

Влияние тридцатидневного введения хлорида ртути на почечную обработку кальция проявилось в увеличении экскреции катиона с мочой относительно интактных животных на 126% (рис. 61), что соответствует значительному снижению его канальцевой реабсорбции при снижении фильтрационного заряда катиона на 27%. Через два месяца направленность изменений сохранилась и экскреция кальция, вследствие снижения его канальцевой реабсорбции, увеличилась до 157%. При этом в те же сроки у животных с применением *ацизола* те же изменения носили менее выраженный характер. Так экскреция кальция увеличилась на 132%, что меньше, чем у контрольных крыс на 25%.

Исследование соотношений содержания кальция в крови (рис. 62) в соответствии с различными его фракциями позволило определить следующие средние значения (M): концентрация общего кальция у интактных животных – $2,118 \pm 0,036$ ммоль/л; ионизированного кальция в цельной крови – $1,071 \pm 0,024$ ммоль/л; ионизированного кальция в плазме крови $0,812 \pm 0,011$ ммоль/л; соответственно, связанного с белками плазмы – $1,306 \pm 0,02$ ммоль/л. У животных с введением хлорида ртути через один месяц показатели гомеостазиса кальция изменились в сторону повышения концентрации общего кальция крови на 6,9% кальция ($M \pm m = 2,266 \pm 0,018$ ммоль/л), из которых на долю ионизированной фракции в цельной крови приходилось – $1,038 \pm 0,032$ ммоль/л, в плазме – $1,095 \pm 0,033$ ммоль/л (на 35% больше фона); связанного с белками плазмы катиона – $1,172 \pm 0,031$ ммоль/л (на 10% меньше). Таким образом, можно отметить, что увеличение концентрации общего кальция у жи-

вотных, подвергшихся ртутной интоксикации, относительно интактных животных ($p < 0.0001$) произошло за счет свободного, ионизированного кальция плазмы крови ($p < 0.0001$) при снижении уровня белок связанного кальция ($p < 0.04$).

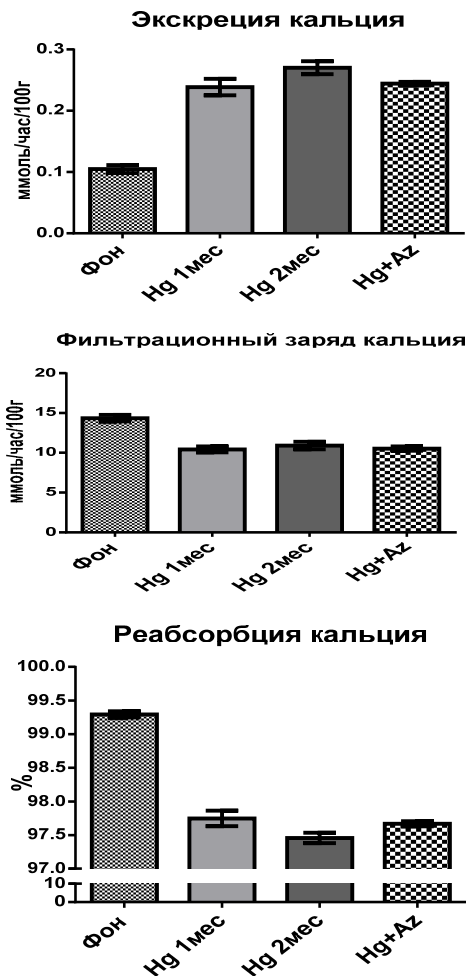


Рис. 61. Почечная обработка кальция в условиях ртутной интоксикации и терапевтического применения ацизола



Рис. 62. Изменение концентрации различных фракций кальция крови на фоне введения хлорида ртути и терапевтического применения ацизола

Через два месяца у животных с изолированным введением хлорида ртути было отмечено нарастание концентрации общего кальция плазмы крови до $2,478 \pm 0,03$ (на 16,9%), относительно интактных ($p < 0.0001$), также за счет фракции ионизированного кальция ($p < 0.0001$), степень прироста которого составила 59% ($1,294 \pm 0,014$). При этом прогрессивного снижения связанного с белком кальция не произошло, его уровень составил $1,187 \pm 0,007$ (на 9% ниже, чем у интактных).

Терапевтическое применение *ацизола* проявилось в уменьшении прогрессии сдвигов в кальциевом гомеостазисе. Так увеличение общего кальция в плазме крови было на 8,5% ($2,297 \pm 0,021$), в отличие от животных с продолжающимся изолированным введением хлорида ртути (на 16,9%). Также в измененном уровне ионизированного кальция плазмы крови не отмечалось прогрессии к концу эксперимента по сравнению с 3-й группой животных (достоверное отличие от контрольной группы №3 к концу эксперимента – $p < 0.01$) и оставалось на уровне 33 % повышения ($1,084 \pm 0,011$), относительно интактных. Уровень белок связанного кальция был снижен, как и во всех контрольных группах, на 7,7% ($1,208 \pm 0,006$), без достоверных различий показателя во всех группах животных.

Снижение концентрации общего белка плазмы крови (рис. 63) на 6% относительно значения интактных животных – соответствует его потерям с мочой у животных с ртутной интоксикацией во все сроки (корр.= -1). Это имеет прямую корреляцию со снижением фракции кальция крови, связанного с белком (коэффициент корреляции = 1,0) у животных с ртутной интоксикацией в течение одного месяца. Через два месяца, несмотря на прогрессирующее снижение общего белка крови на 15%, соответствующего снижения белок связанной фракции кальция не происходит.



Рис. 63. Изменение концентрации общего белка плазмы крови на фоне введения хлорида ртути и терапии ацизолом.

У животных с терапевтическим применением *ацизола* в конце эксперимента уровень общего белка также был понижен на 10% относительно интактных ($p < 0.0001$), однако отличался меньшей выраженностью сравнительно с группой животных с изолированным введением хлорида ртути ($p < 0.01$).

Таким образом, можно полагать, что, вызванная ртутной интоксикацией, гиперкальциемия формируется в первую очередь за счет свободной, ионизированной фракции кальция, что может быть обусловлено, как нарушением трансмембранных механизмов его переноса, так и прямым действием ртути на костную ткань с последующим вымыванием катиона в кровь, уточнение чего требует дополнительных исследований. Сниже-

ние концентрации белок-связанного кальция в крови у всех экспериментальных животных связано с потерями этой фракции с мочой, о чём говорит высокая обратная корреляция этого показателя с повышением экскреции кальция (-0,68125), как и с уровнем протеинурии (-0,44067), а также прямая корреляция со снижением общего белка плазмы крови (0,310327).

Принимая во внимание, что в состав *ацизола* входит цинк, с чем многие связывают его антиоксидантную активность, было логично исследовать влияние цинка на токсические эффекты тяжелых металлов.

2. Экспериментальный анализ профилактического действия цинка на эффекты тяжелых металлов

2.1. Влияние сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг на показатели системной гемодинамики

С целью изучения возможного профилактического действия хлорида цинка на гемодинамические проявления токсического действия хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг крысам линии Вистар (40 особей) на протяжении 30 дней вводили вместе с кобальтом хлорид цинка в дозе 1 мг/кг. Изучали параметры системной гемодинамики (среднее артериальное давление – АДср, сердечный и ударный индексы – СИ и УИ, частоту сердечных сокращений – ЧСС и удельное периферическое сосудистое сопротивление – УПСС), а также показатели перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида – МДА и *гидроперекисей* – ГП) и активность ферментов антиокислительной защиты – *каталазы* и СОД. Поскольку ранее было показано, что гиперкальциемия ослабляет токсические эффекты кобальта [211], в одной группе крыс изучали влияние цинка вместе с гиперкальциемией, вызываемой введением витамина *D*₃.

Определение основных параметров системной гемодинамики позволило установить, что изолированное пероральное введение хлорида кобальта способствует повышению АДср, что было обусловлено нарастанием УПСС по сравнению с кон-

трольной группой животных (рис. 64). Под влиянием хлорида кобальта было отмечено изменение параметров, характеризующих насосную деятельность сердца – снижался сердечный индекс в результате уменьшения ударного индекса по сравнению с группой контроля. При этом имело место повышение ЧСС.

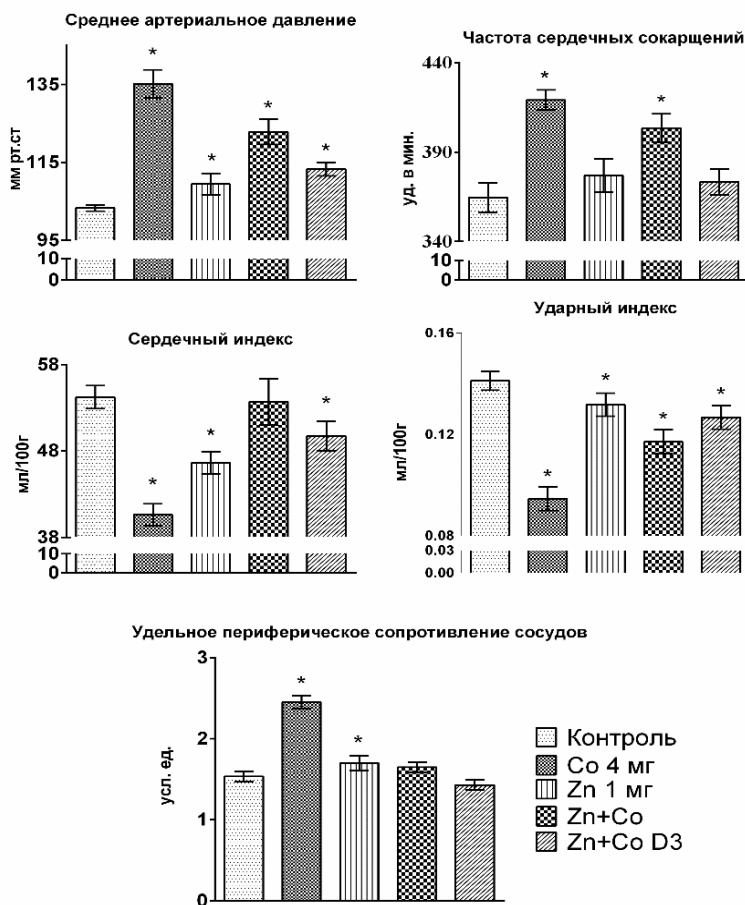


Рис. 64. Показатели системной гемодинамики при изолированном и сочетанном введении хлорида цинка (мг/кг) и кобальта (4 мг/кг) на фоне изменённого кальциевого гомеостаза

Изучение параметров в группе животных, где перорально изолированно вводили хлорид цинка в дозе 1 мг/кг, – статистически значимых результатов при сравнении с группой контроля не наблюдалось, имело место лишь незначительное снижение сердечного индекса.

При анализе результатов исследования в группе, где сочетали введение хлорида кобальта и хлорида цинка наблюдалось достоверно меньшее повышение АД_{ср}, по сравнению с группой, где кобальт вводился изолированно. При этом было замечено отсутствие снижения СИ и существенно более слабое ударного индекса. Аналогичные, но отчётливо более слабые изменения параметров наблюдались в группе, где сочетали введение металлов на фоне гиперкальциемии, вызванной интрагастральным введением витамина D₃ (препарат Аквадетрим в дозировке 3000 МЕ (0,2 мл) /100 г массы животного).

2.2. Исследование перекисного окисления липидов на фоне интрагастрального сочетанного и изолированного введения кобальта 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг

Известно, что цинк обладает антиоксидантными свойствами [395]. Антиоксидантное влияние цинка обусловлено, главным образом, способностью индуцировать стрессовую реакцию с точки зрения 1) стимуляции *MTF-1*-зависимой транскрипции и 2) активации чувствительных к стрессу сигнальных каскадов *MAPK* и *PI3K/Akt*. Кроме того, антиоксидантное действие цинка связывают со стабилизацией белковых тиолов (ферменты, «цинковые пальцы», металлотионеины) [392]. К потенциальному механизму антиоксидантного действия цинка можно отнести антагонизм окислительно-восстановительных переходных металлов, таких как железо или медь, и предотвращение окисления сульфгидрильных групп в белках. Тиольные группы стабилизируются цинком, что и защищает фермент или другой протеин от инактивации, вызванной оксидативным стрессом. Действие цинка, как антиоксиданта, в случае металлотионеинов, заключается в регуляции их метаболизма. В свою очередь, дефицит цинка приводит к снижению защиты сульфгидрильных групп и увеличению продукции активных форм кислорода.

В наших экспериментах в условиях изолированного введения хлорида кобальта увеличение свободнорадикального окисления статистически подтверждалось увеличением содержания МДА в эритроцитах и роста уровня ГП в плазме, по сравнению со всеми экспериментальными группами (рис. 65). При выраженном окислительном стрессе наблюдалось повышение активности ферментов *каталазы* и СОД в эритроцитах, что можно расценить как ответную защитную реакцию организма, вследствие развившегося оксидативного стресса на фоне интрагастрального введения больших доз кобальта. При изолированном введении цинка практически не наблюдалось достоверных изменений уровня свободно радикального окисления, однако, имело место существенное повышение активности каталазы.

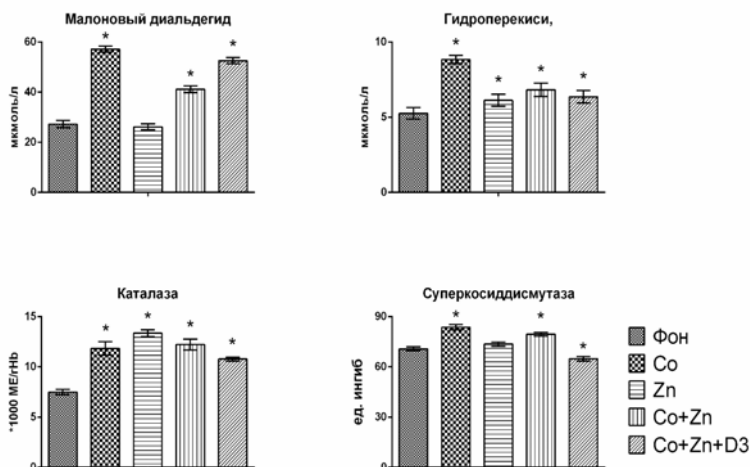


Рис. 65. Изменения перекисного окисления липидов при сочетанном и изолированном введении кобальта 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг

При сочетанном введении хлорида кобальта и цинка отмечается снижение содержания продуктов пероксидации липидов относительно изолированного введения кобальта, при этом уровень активности ферментов антиоксидантной защиты был так

же повышен. Можно предположить, что введение малых не токсических доз цинка усиливает антиоксидантную защиту, вследствие чего процессы ПОЛ ослабляются.

Изучение концентрации продуктов липопероксидации в группе с сочетанным введением кобальта, цинка и витамина D_3 показало, что уровень МДА достоверно снижался по сравнению с изолированным введением кобальта, но показатели были выше, чем у контрольной группы и у групп с сочетанным введением цинка и кобальта и изолированным введением цинка. Активность *каталазы* в группе с сочетанным введением металлов и витамина D_3 была выше контрольных значений, но ниже относительно других экспериментальных групп. Активность другого фермента антиоксидантной системы – СОД – была ниже значений контрольной группы.

Таким образом, экспериментальное введение малых доз цинка смягчает действие хлорида кобальта на показатели ПОЛ при его внутрижелудочном поступлении в организм. Введение малых доз цинка как изолированно, так и в сочетании с кобальтом способствует активации ферментов антиоксидантной защиты.

Как было показано в 1-й главе, существует определенная корреляционная связь между нарушениями системной гемодинамики и активацией перекисного окисления липидов при действии тяжелых металлов и применении антиоксидантов.

Протекторное действие малой дозировки (1 мг/кг) хлорида цинка было также показано в наших исследованиях при интоксикации кадмием, свинцом, никелем и молибденом [29,363,364].

3. Экспериментальный анализ применения мелатонина для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов

Антиоксидантное свойство *мелатонина* обусловлено его способностью активно участвовать в метаболизме свободных радикалов, подавлять реакции липидной пероксидации и защищать клеточные мембраны от деструктивного действия продуктов перекисного окисления липидов [21].

Проведённые экспериментальные исследования выявили наличие у *мелатонина* выраженного антиоксидантного действия, что характеризовалось достоверным снижением уровня МДА и повышением активности СОД в эритроцитах людей [163].

В качестве антиоксиданта *мелатонин* действует повсеместно, проникая через все биологические барьеры. *Мелатонин* присутствует во всех клеточных структурах, что свидетельствует об универсальности его антиоксидантного действия. В экспериментальных исследованиях было установлено, что *мелатонин* обладает значительно более выраженной антиоксидантной активностью, в плане прерывания процессов ПОЛ и инактивации свободных радикалов, чем другие известные антиоксиданты [180].

Являясь гормоном диффузной нейроэндокринной системы, *мелатонин* обладает способностью дистантного действия, вследствие широко распространённой системы мембранных мелатониновых рецепторов, располагающихся в нейросекреторных клетках различных ядер гипоталамуса, в нейронах преоптической зоны, лимбической системы, таламуса, в клетках почек, миокарда и кровеносных сосудов.

Предметом внимания многочисленных исследований в последние годы стало изучение возможных антиоксидантных свойств *мелатонина* в условиях хронического воздействия солей тяжелых металлов на организм. В ряде работ была экспериментально доказана протекторная роль *мелатонина* в условиях хронической свинцовой интоксикации. Его профилактическое применение нивелировало изменения показателей кроветворной системы, нормализовало биохимические показатели крови, снижало активность процессов ПОЛ. Доказана кардиопротекторная роль *мелатонина* в условиях хронической сулемовой интоксикации, обеспечивающая значительное снижение смертности от ишемической болезни сердца у шахтеров, находившихся в длительном контакте с ртутью [367,383,387,393].

В экспериментальной работе *Kara H.* (2007) выявлен защитный эффект *мелатонина* против индуцированного кадмием окислительного повреждения тканей крыс.

Следует отметить, что приводимые ниже результаты профилактического действия мелатонина при интоксикациях, вызванных тяжелыми металлами, были представлены в докторской диссертации А.К. Митциева [198].

3.1. Профилактика мелатонином экспериментальной нефропатии, вызванной у крыс тяжелыми металлами

Методики исследования, применявшиеся для изучения основных процессов мочеобразования и почечной обработки электролитов, были описаны в первой главе. Перед началом экспериментального изучения профилактической эффективности *мелатонина* в условиях длительной кадмиевой интоксикации, нами была проведена серия контрольных исследований с ежедневным внутрижелудочным введением только *мелатонина* в течение 30 дней в дозе 10 мг/кг.

Было установлено, что внутрижелудочное введение *мелатонина* в дозе 10 мг/кг приводило к изменению интенсивности основных процессов мочеобразования у экспериментальных животных. Происходящее увеличение объема спонтанного диуреза ($p < 0,001$) при его внутрижелудочном введении, было обусловлено повышением интенсивности скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$), тогда как процесс канальцевой реабсорбции воды не имел достоверных отличий относительно интактного контроля.

Интрагастральное введение *мелатонина* не приводило к изменению процессов почечного транспорта основных катионов плазмы крови, отмечалось лишь небольшое увеличение фильтрационных зарядов натрия, кальция и калия, которые в свою очередь не имели достоверных отличий от контрольных значений (рис. 66).

Степень экскреции белка с мочой при внутрижелудочном введении животным *мелатонина* не имела достоверно значимых отличий от показателей интактного контроля (рис. 70).

Несмотря на увеличение объема спонтанного диуреза в условиях внутрижелудочного введения *мелатонина*, почки экспериментальных животных в полной мере выполняли свою концентрирующую функцию, что подтверждалось отсутствием достоверно значимых изменений в осмолярности мочи, относительно контроля (рис. 70).

Внутрижелудочное введение *мелатонина* оказывало незначительное влияние на электролитный баланс плазмы крови, причем это влияние было ограничено лишь небольшим снижением концентрации натрия ($p \leq 0,05$), тогда как содержание калия и кальция не имело достоверных отличий от показателей контрольной группы животных.

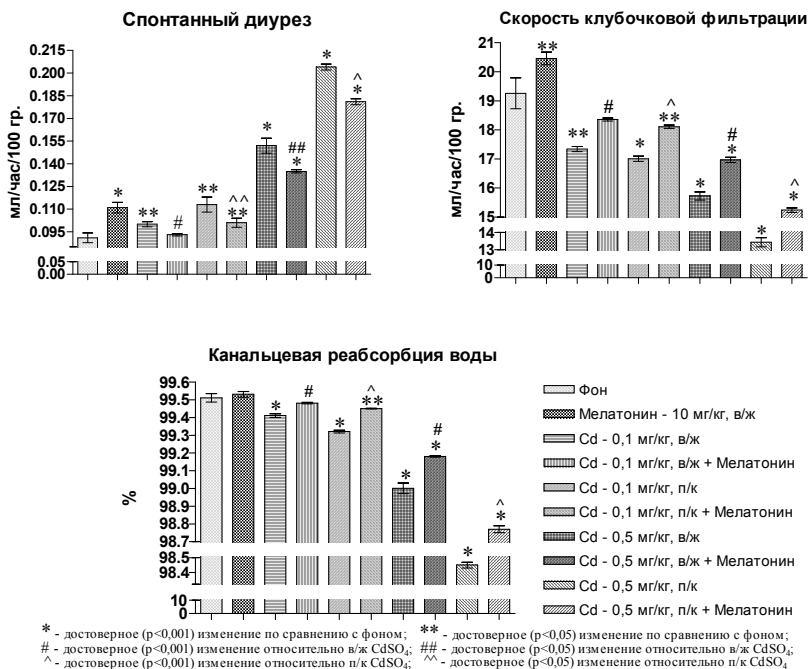


Рис. 66. Влияние интрагастрального введения мелатонина на основные процессы мочеобразования в условиях 6-ти часового спонтанного диуреза у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозировке 0,1 и 0,5 мг/кг.

3.1.1. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина на водо-электролитовыделительную функцию почек у крыс при интрагастральном и подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг

Ежедневное применение *мелатонина* в качестве профилактического средства в течение всего 30-ти дневного срока внутрижелудочного или подкожного введения сульфата кадмия снижало выраженность токсического влияния ксенобиотика на основные процессы мочеобразования, что сразу после окончания затравки проявлялось в виде уменьшения объема спонтанного диуреза, вследствие восстановления процессов канальцевой реабсорбции воды, относительно значений групп животных, получавших только интрагастральное и парентеральное введение металла. Стоит отметить, что профилактическая активность *мелатонина* в условиях внутрижелудочного введения сульфата кадмия была настолько эффективна, что полностью нивелировала нарушения основных процессов мочеобразования (рис. 66).

Применение *мелатонина* в условиях внутрижелудочного и подкожного введения соли кадмия способствовало снижению экскреции натрия с мочой ($p \leq 0,001$), что было связано с некоторым восстановлением канальцевой реабсорбции иона ($p \leq 0,001$), относительно значений групп животных, получавших изолированное введение ксенобиотика (рис. 67).

Процессы транспорта калия в почках в условиях профилактического применения мелатонина на фоне внутрижелудочного введения сульфата кадмия характеризовались увеличением экскреции катиона, ввиду повышения его фильтрационного заряда и были достоверно значимы по сравнению с фоном, но не отличались от данных группы животных с изолированным внутрижелудочным введением ксенобиотика. Применение *мелатонина* в условиях подкожного введения ксенобиотика способствовало отсутствию достоверных изменений уровня экскреции калия и его фильтрационного заряда, как по сравнению с фоном, так и относительно показателей группы животных, получавших только подкожное введение соли кадмия (рис. 68)

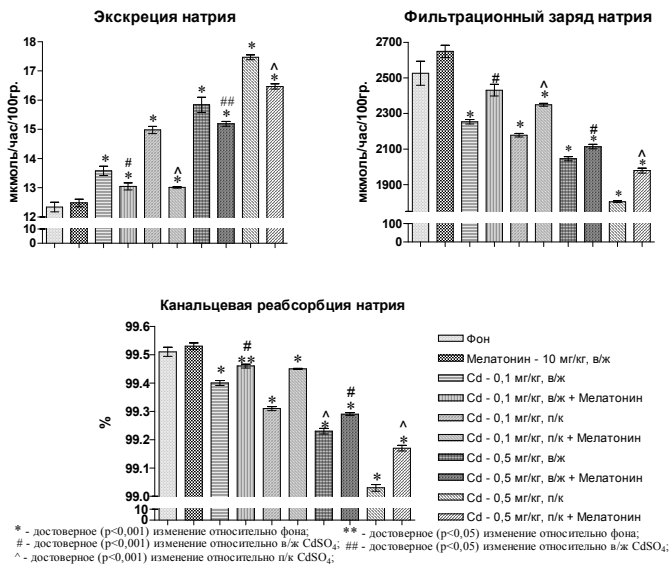


Рис. 67. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на трансмембранный транспорт натрия в почках в условиях 6-ти часового спонтанного диуреза у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг

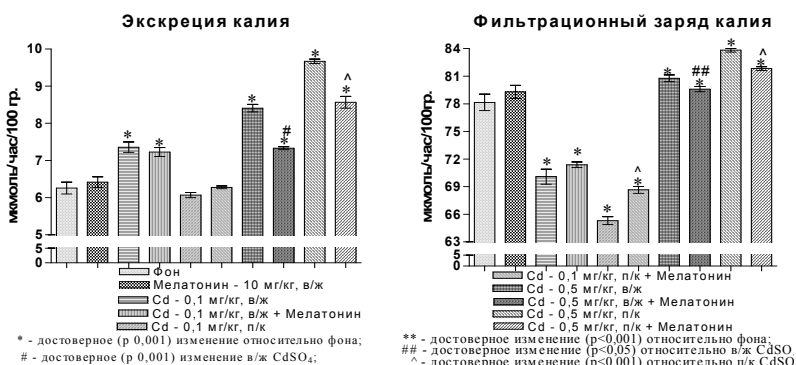


Рис. 68. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на трансмембранный транспорт калия в почках в условиях 6-ти часового спонтанного диуреза у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг

Экскреция кальция в условиях профилактического применения мелатонина на фоне внутрижелудочного и подкожного введения кадмия превышала фоновые значения на 7% и 9% соответственно, однако была ниже значений групп животных, получавших только лишь подкожное и внутрижелудочное введение ксенобиотика на 16% и 19% соответственно, что было связано с наличием менее выраженных изменений показателей канальцевой реабсорбции катиона и сочеталось с повышением уровня фильтрационного заряда кальция (рис. 69).

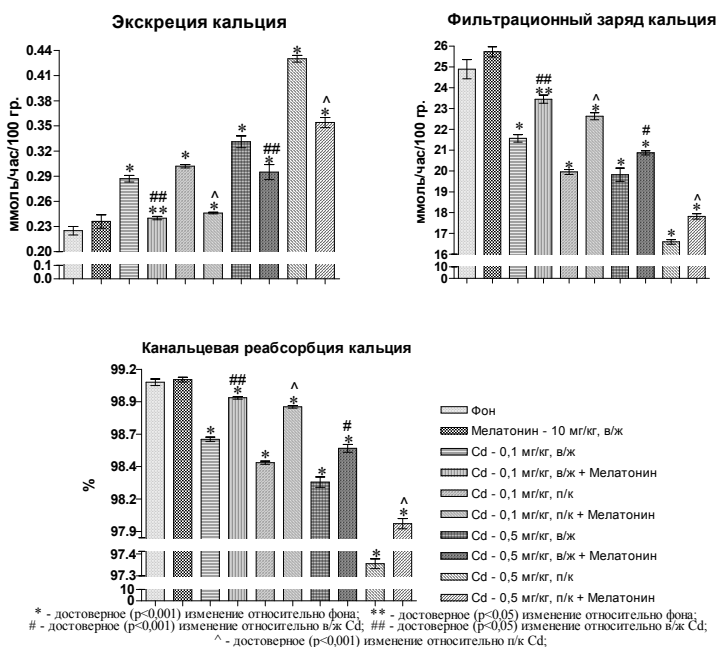


Рис. 69. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на трансмембранный транспорт кальция в почках в условиях 6-ти часового спонтанного диуреза у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг

Протеинурия в условиях применения *мелатонина* на фоне длительной кадмиевой интоксикации, была достоверно выше фоновых значений, как при внутрижелудочном ($p \leq 0,001$), так и при подкожном введении ксенобиотика ($p \leq 0,001$) (рис. 70), однако профилактическая эффективность *мелатонина* была довольно высока в условиях длительного отравления кадмием, что подтверждалось снижением экскреции белка с мочой на 29% и 35%, относительно изолированного внутрижелудочного и подкожного введения ксенобиотика соответственно ($p \leq 0,001$) (рис. 70).

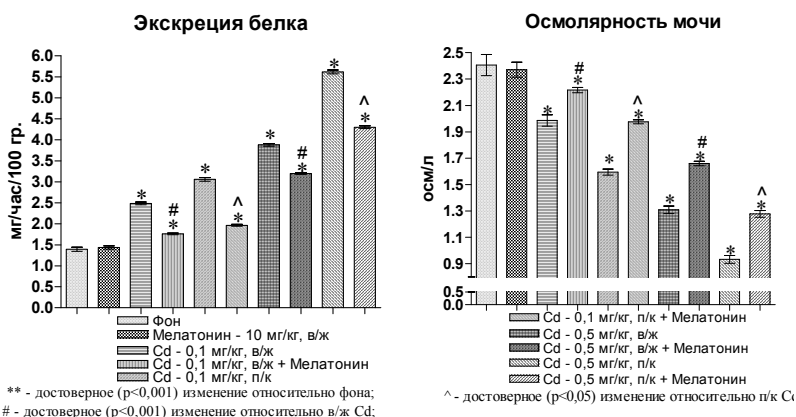


Рис. 70. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на экскрецию белка и осмолярность мочи в условиях 6-ти часового спонтанного диуреза у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг

Осмолярность мочи в условиях применения мелатонина на фоне, как внутрижелудочного ($p \leq 0,001$), так и подкожного ($p \leq 0,001$) поступления кадмия в организм, была достоверно выше значений опытных групп с изолированным введением кадмия, но была ниже фоновых показателей ($p \leq 0,001$) (рис. 70).

Мелатонин в условиях внутрижелудочного и подкожного введения кадмия способствовал достоверно значимому повышению концентраций кальция и натрия в плазме крови, относительно значений группы животных, изолированно получавших сульфат кадмия, тогда как содержание калия в плазме крови не имело достоверных отличий. Следует отметить, что профилактическая активность *мелатонина* была более выраженной при внутрижелудочном введении кадмия.

3.1.2. Влияние внутрижелудочного профилактического введения мелатонина на водо-электролито-выделительную функцию почек в условиях 6-ти часового диуреза у крыс при интрагастральном и подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг

Проведенные исследования показали, что объем диуреза в группах животных внутрижелудочно получавших *мелатонин* на фоне 30-ти дневного введения сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг был достоверно выше фоновых значений, что явилось следствием снижения процессов канальцевой реабсорбции воды (рис. 66). Выраженные детоксикационные свойства *мелатонина* способствовали достоверному снижению объема спонтанного диуреза у животных с кадмиевой интоксикацией, относительно значений групп животных изолированно получавших подкожное и внутрижелудочное введение сульфата кадмия, на 12% и 11%, соответственно (рис. 66).

Применение *мелатонина* в качестве профилактического средства в условиях внутрижелудочного и подкожного введения сульфата кадмия, в обеих группах способствовало снижению уровня экскреции натрия с мочой, относительно значений групп животных, получавших только сульфат кадмия, что объяснялось достоверно значимым восстановлением канальцевой реабсорбции катиона. Наряду с описанными изменениями в группах животных, профилактически получавших *мелатонин*, отмечалось восстановление уровня фильтрационного заряда натрия, по сравнению с полученными данными при изолированном внутрижелудочном и подкожном введении сульфата кадмия, на 3% и 10% соответственно (рис. 67).

Применение *мелатонина* способствовало снижению фильтрационного заряда калия в группах животных, внутрижелудочно и подкожно получавших сульфат кадмия, что явилось основополагающим фактором, приводящим к уменьшению уровня экскреции данного катиона с мочой, относительно значений групп животных изолировано получавших подкожное и внутрижелудочное введение сульфата кадмия (рис. 68).

Величина экскреции кальция с мочой в группах животных, получавших *мелатонин* на фоне внутрижелудочного и подкожного введения сульфата кадмия, была выше значений интактного контроля, что было связано с наличием изменений в канальцевой реабсорбции иона, несмотря на одновременно происходящее снижение фильтрационного заряда (рис. 74). Однако при сравнении полученных результатов с данными экспериментальных животных, получавших только внутрижелудочно и подкожно сульфат кадмия, было установлено, что применение мелатонина в условиях длительной кадмиевой интоксикации способствует достоверному снижению уровня экскреции кальция с мочой на 11% и 18% соответственно, что является следствием уменьшения выраженности нарушений основных процессов почечной обработки катиона (рис. 69).

Одним из наиболее выраженных профилактических эффектов *мелатонина* в условиях длительной кадмиевой интоксикации явилось влияние препарата на степень экскреции белка с мочой. Так по сравнению с результатами изолированного внутрижелудочного введения кадмия выраженность протеинурии в группе животных, получавших *мелатонин*, снижалась на 18%, а по сравнению с данными у животных, получавших подкожное введение ксенобиотика, концентрация белка в моче вовсе снижалась на 23% в условиях профилактического введения *мелатонина* (рис. 70).

Профилактика *мелатонином* нефротоксического влияния кадмия в условиях длительного отравления наглядно подтверждалась посредством значительного уменьшения выраженности изменений в процессах осмотического концентрирования мочи. Так, применение мелатонина в условиях внутрижелудочного введения кадмия приводило к повышению уровня осмолярности мочи на 27% в сравнении с данными у животных, получавших изолированное введение кадмия. Однако наибольшая эффективность *мелатонина* отмечалась при подкожном введении ксено-

биотика, что объяснялось увеличением осмотического давления мочи на 37%, относительно значений группы животных, изолированно получавших подкожное введение токсиканта (рис. 70).

Профилактическое применение *мелатонина* в условиях длительного отравления сульфатом кадмия способствовало нормализации концентраций основных катионов (*Na*, *Ca*, *K*) в плазме крови, по сравнению с данными животных получавших только кадмий. Повышение концентрации натрия и кальция в плазме крови в условиях профилактического применения *мелатонина*, явилось следствием снижения экскреции с мочой данных ионов, по сравнению с показателями групп животных изолированно получавших сульфат кадмия. По всей видимости, снижение выраженности процессов разрушения эритроцитов являлось основной этиологической причиной уменьшения концентрации калия в плазме крови экспериментальных животных внутрижелудочно получавших *мелатонин* в условиях длительного отравления сульфатом кадмия, относительно значений животных, получавших подкожное и внутрижелудочное введение кадмия.

Таким образом, мы показали, что внутрижелудочное введение *мелатонина* интактным животным в дозе 10 мг/кг приводит к повышению уровня скорости клубочковой фильтрации, что обеспечивает некоторое повышение объема спонтанного 6-ти часового диуреза, в то время как процессы канальцевой реабсорбции воды остаются неизменными по сравнению с фоном. Экскреция электролитов, белка и осмолярность мочи при внутрижелудочном введении мелатонина не имеет достоверно значимых отличий от показателей интактного контроля. Применение *мелатонина* в условиях длительной кадмиевой интоксикации оказывает выраженное профилактическое влияние на основные процессы мочеобразования, приводит к уменьшению объема спонтанного диуреза, за счет повышения уровня канальцевой реабсорбции воды. Влияние *мелатонина* на ионовыведительную функцию почек характеризуется повышением процессов канальцевой реабсорбции катионов, что является основным фактором, снижения экскреции натрия и кальция с мочой, относительно значений групп животных с изолированным введением сульфата кадмия. Изменяя фильтрационный заряд калия, мелатонин в условиях длительного отравления кадмием способствует снижению экскреции данного иона с мочой. Введение *мела-*

тонина на фоне длительного отравления кадмием способствует снижению уровня протеинурии и повышает осмотическое давление мочи, по сравнению с данными групп животных, получавших только сульфат кадмия.

Аналогичные по направленности эффекты мелатонина были получены в диссертационном исследовании А.К. Митциева и при экспериментальной интоксикации ртутью и кобальтом в разных дозировках. Были изучены эффекты *мелатонина* при свинцовой интоксикации.

3.1.3. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на водо-электролитовыделительную функцию почек в условиях 6-ти часового диуреза у крыс при энтеральном и парентеральном введении свинца в дозе 40 мг/кг

Результаты проведенных нами исследований позволили установить, что профилактическое применение *мелатонина* в условиях внутрижелудочного введения ацетата свинца явилось причиной отсутствия достоверных изменений в объеме спонтанного диуреза по сравнению с показателями интактного контроля. При этом, *мелатонин* способствовал повышению интенсивности процессов канальцевой реабсорбции ($p \leq 0,001$), что привело к снижению 6-ти часового диуреза ($p \leq 0,05$), относительно значений групп животных, получавших только внутрижелудочное введение ацетата свинца (рис. 71). При парентеральном введении свинца, *мелатонин* также установил выраженный профилактический эффект, что подтверждалось достоверным снижением уровня спонтанного диуреза на 20%, относительно показателей группы животных, получавших только парентеральное введение ксенобиотика. Это явление было обусловлено ростом канальцевой реабсорбции ($p \leq 0,001$), сочетавшейся с повышением скорости клубочковой фильтрации ($p \leq 0,05$), по сравнению с данными группы животных, изолировано получавших подкожное введение ацетата свинца (рис. 71).

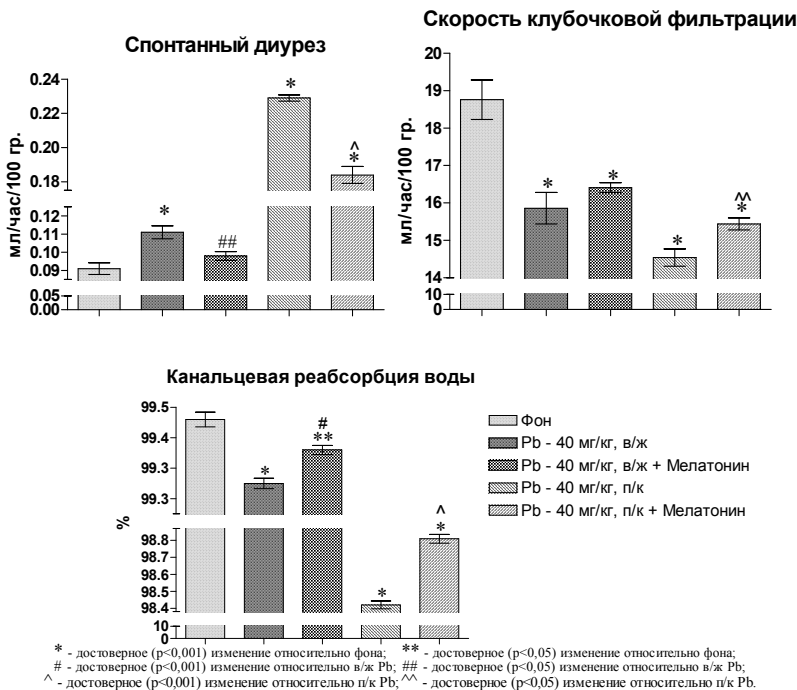


Рис. 71. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на основные процессы мочеобразования в условиях 6-ти часового спонтанного диуреза у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения свинца в дозе 40 мг/кг

В группах животных с внутрижелудочным введением мелатонина в условиях длительной свинцовой интоксикации, экскреция натрия была выше фоновых значений (рис. 72). Однако профилактическая эффективность мелатонина подтверждалась при сравнении показателей данных групп со значениями групп животных, получавших только ацетат свинца. Рост канальцевой реабсорбции натрия в группах животных с профилактическим применением мелатонина приводил к достоверному снижению его экскреции с мочой на 11% при внутрижелудочном и на 13% при подкожном введении ксенобиотика, по сравнению с данными групп животных изолированно получавших ацетат свинца (рис. 72).

Повышение концентрации натрия в плазме крови наряду с увеличением процессов клубочковой фильтрации, приводило к повышению фильтрационного заряда катиона в условиях профилактического применения *мелатонина* в обеих группах, относительно значений животных, получавших только ацетат свинца (рис. 72).

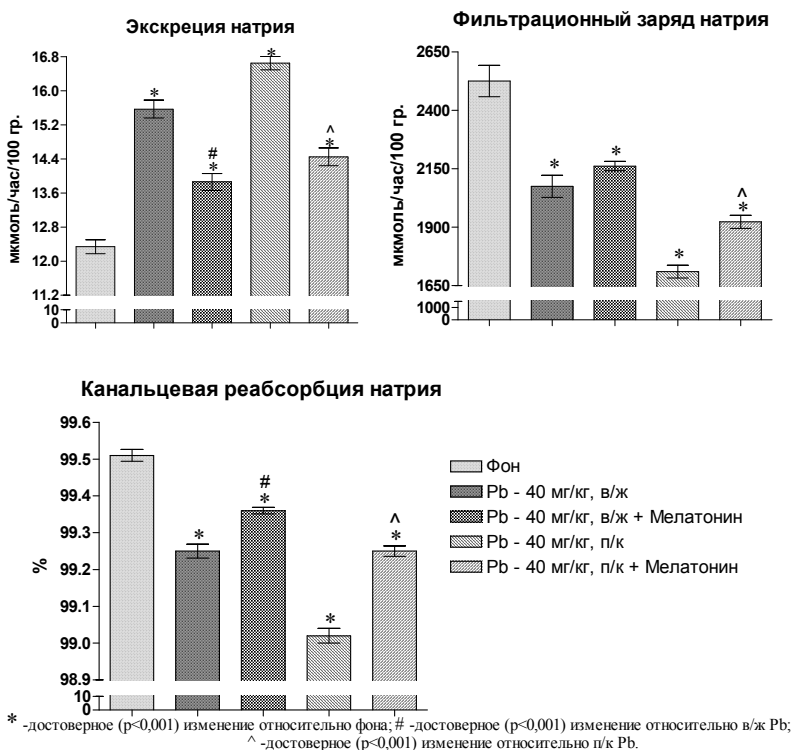


Рис. 72. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на процессы трансмембранного транспорта натрия в почках на фоне подкожного (п/к) и внутривентрикулярного (в/ж) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг у крыс в условиях спонтанного диуреза

В условиях длительной свинцовой интоксикации, *мелатонин* способствовал снижению концентрации калия в плазме крови групп животных с внутрижелудочным ($p \leq 0,001$) и подкожным введением свинца, что, несмотря на рост гломерулярной ультрафильтрации, способствовало снижению фильтрационного заряда калия, относительно значений животных получавших только свинец (рис. 73). Наличие описанных изменений обеспечивало снижение экскреции калия с мочой в условиях профилактического применения мелатонина на фоне внутрижелудочного ($p \leq 0,001$) и подкожного ($p \leq 0,05$) введения свинца, в сравнении с показателями групп животных получавших изолированное введение ацетата свинца (рис. 73).

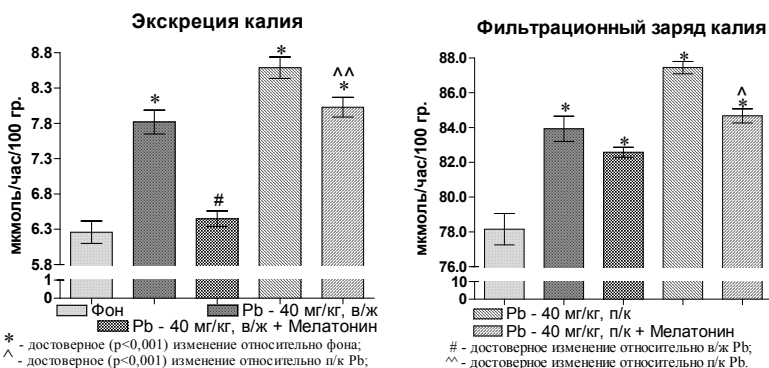


Рис. 73. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на процессы трансмембранного транспорта калия в почках на фоне подкожного (п/к) и внутрижелудочного (в/ж) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг у крыс в условиях спонтанного диуреза

Экскреция кальция в группах животных, профилактически получавших *мелатонин* на фоне внутрижелудочного и подкожного введения свинца, была соответственно на 9% и на 22% ниже значений крыс с изолированным интрагастральным и парентеральным введением ксенобиотика, что явилось следствием увеличения канальцевой реабсорбции катиона (рис. 74).

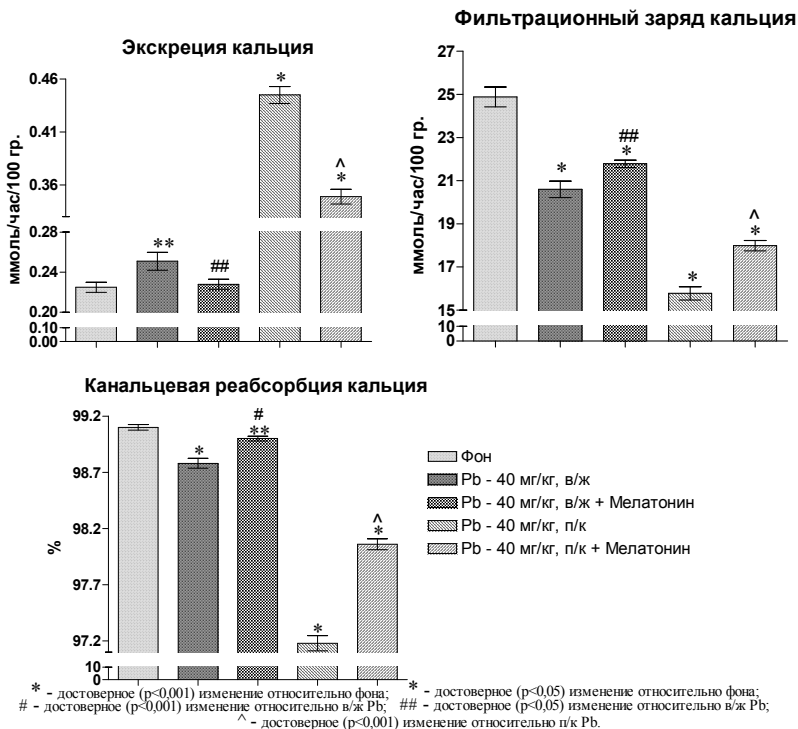


Рис. 74. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на процессы трансмембранного транспорта кальция в почках на фоне интрагастрального (в/ж) и парентерального (п/к) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг у крыс в условиях спонтанного диуреза

Наряду с этим явлением, *мелатонин* способствовал росту фильтрационного заряда кальция на 6% при внутрижелудочном и на 14% при подкожном введении свинца, по сравнению с показателями животных, изолировано получавших ксенобиотик (рис. 74). *Мелатонин*, приводя к увеличению канальцевой реабсорбции кальция, в условиях длительной свинцовой интоксикации, способствовал повышению концентрации данного иона в плазме крови, относительно значений групп, животных, получавших только свинец.

Осмотическое давление мочи в группах животных, получавших *мелатонин* на фоне энтерального и подкожного введения свинца, было достоверно ниже фоновых значений (рис. 37). Однако стоит отметить, что по сравнению с показателями групп животных, получавших только ацетат свинца, *мелатонин* способствовал росту осмолярности мочи на 24% при внутрижелудочном и на 47% при подкожном введении свинца (рис. 75). В условиях внутрижелудочного введения ацетата свинца *мелатонин* обеспечивал достоверное значимое снижение протеинурии на 24%, относительно значений животных получавших только интрагастральное введение ксенобиотика. Профилактическая эффективность *мелатонина* при внутрижелудочном введении свинца позволяла снизить уровень экскреции белка с мочой на 12%, относительно показателей животных изолированно получавших свинец (рис. 75).

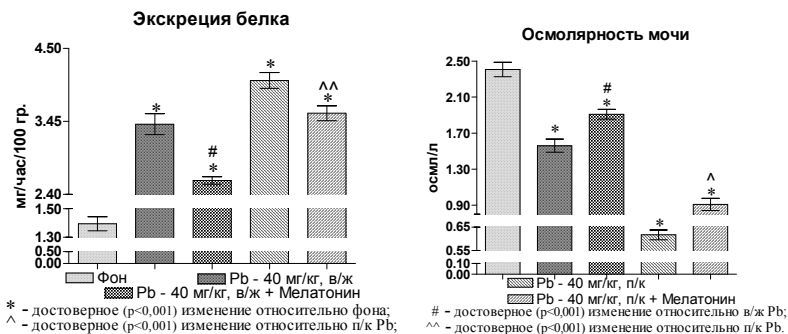


Рис. 75. Влияние интрагастрального введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на экскрецию белка и осмолярность мочи в условиях 6-ти часового спонтанного диуреза у крыс на фоне внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения свинца в дозе 40 мг/кг

3.1.4. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на водовыделительную функцию и чувствительность к вазопрессину почек крыс в условиях водной нагрузки при интрагастральном введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

Результаты исследований мочеобразовательной функции почек в условиях водной нагрузки на фоне интрагастрального введения ацетата свинца позволили установить наличие повышения объема диуреза ($p \leq 0,001$) за первый час эксперимента, относительно значений интактного контроля. Основным фактором, приведшим к увеличению диуреза, явилось снижение уровня канальцевой реабсорбции воды ($p \leq 0,001$), несмотря на одновременно происходящее падение скорости клубочковой фильтрации (рис. 76). На 2-м часу водного диуреза выделенный объем мочи у экспериментальных животных, получавших свинец, был ниже ($p \leq 0,001$) фоновых значений, что объяснялось наличием превалирования изменений в скорости клубочковой фильтрации над процессами канальцевой реабсорбции воды (рис. 76). На 3-м часу эксперимента объем диуреза у животных, внутрижелудочно получавших ацетат свинца, превышал ($p \leq 0,001$) фоновые значения, несмотря на снижение клубочковой фильтрации ($p \leq 0,001$). Причиной увеличенного диуреза явилось уменьшение канальцевой реабсорбции воды ($p \leq 0,001$), по сравнению с показателями интактного контроля (рис. 76). Стоит указать, что суммарный трехчасовой диурез, а также процент выведения водной нагрузки у животных, внутрижелудочно получавших ацетат свинца, превышал значения интактного контроля, что было связано с увеличением диуреза на 1-ом и 3-ем часах исследования (рис. 62).

На фоне хронической свинцовой интоксикации, в целях изучения чувствительности канальцевого аппарата почек к вазопрессину интрагастрально вводили десмопрессин в дозе 0,15 мг/100гр., в условиях искусственной гипергидратации (крысам внутрижелудочно вводили 5% водную нагрузку), после чего животных на 3 часа помещали в обменные клетки, где через каждый час собиралась моча. В моче определяли концентрацию креатинина.

Введение десмопрессина у большей части (83%) интактных крыс блокировало образование мочи за первый час, а у остальной части снизило объем водного диуреза за первый час практи-

чески в 3 раза, что было обусловлено повышением уровня канальцевой реабсорбции воды. Введение десмопрессина экспериментальным животным для определения чувствительности канальцевого аппарата почек к вазопрессину в условиях 5% водной нагрузки на фоне энтерального введения ацетата свинца позволило установить отсутствие достоверных изменений в объеме мочи по сравнению с пробами без десмопрессина (рис. 76).

Исследование функционального состояния почек в условиях водной нагрузки, в группе животных профилактически получавших мелатонин на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца позволило установить повышение ($p \leq 0,001$) объема диуреза на 1-ом часе эксперимента, вследствие снижения канальцевой реабсорбции воды ($p \leq 0,001$), относительно значений интактного контроля. Однако следует указать, что объем диуреза в условиях профилактического применения мелатонина, был ниже ($p \leq 0,001$) значений группы животных получавших только ацетат свинца, что было связано с наличием менее выраженной реакции снижения ($p \leq 0,001$) канальцевой реабсорбции воды (рис. 76). Объем диуреза в группе животных с профилактическим применением мелатонина на 2-ом часе после водного диуреза был ниже показателей, как в интактной группе ($p \leq 0,001$), так и в группе животных, получавших только свинец ($p \leq 0,05$), что было связано с повышением канальцевой реабсорбции воды (рис. 76). Третий час эксперимента характеризовался повышением объема диуреза относительно фоновых значений и показателей крыс с изолированным введением ацетата свинца, вследствие снижения канальцевой реабсорбции. Объем суммарного трехчасового диуреза и процент выведения водной нагрузки в условиях профилактического введения мелатонина на фоне длительной свинцовой интоксикации не имел достоверных отличий относительно интактных показателей и был ниже значений крыс, получавших только внутрижелудочное введение свинца (рис. 76). Введение десмопрессина блокировало образование мочи за первый час у 40% экспериментальных животных, профилактически получавших мелатонин на фоне свинцовой интоксикации, а у остальных снижало объем диуреза практически в 2 раза относительно проб без десмопрессина, что являлось следствием повышения уровня канальцевой реабсорбции (рис. 76).

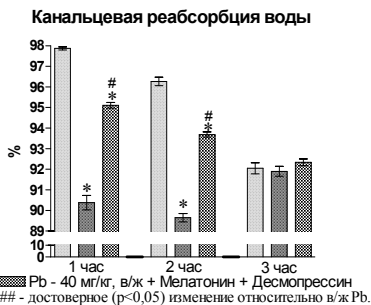
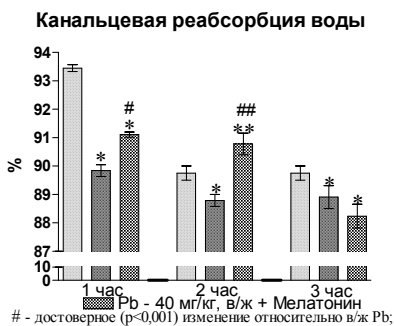
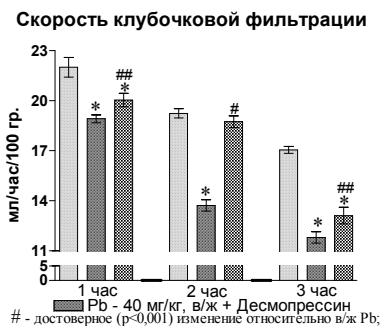
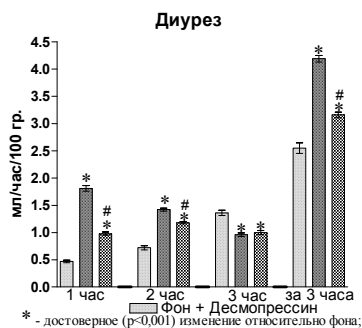
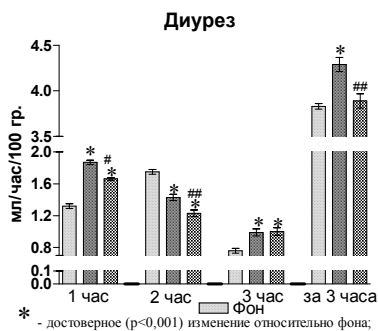


Рис. 76. Влияние мелатонина в условиях водной нагрузки при внутрижелудочном (в/ж) введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг на фоне введения десмопрессина

В условиях водной нагрузки в группе животных, внутрижелудочно получавших ацетат свинца, происходит достоверно значимое повышение объема суммарного трехчасового диуреза, относительно фоновых животных, что связано с увеличением объема диуреза на 1 часе эксперимента. Данные изменения свидетельствуют о более выраженном снижении способности почек экспериментальных животных к концентрированию мочи. Мелатонин в условиях 5% водной нагрузки на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца, способствует уменьшению объема суммарного трехчасового диуреза, по сравнению с группой животных, получавших только свинец, что связано с наличием менее выраженных изменений канальцевой реабсорбции воды. Следовательно, мелатонин в условиях длительной свинцовой интоксикации предупреждает изменения концентрационной способности почечной ткани. Введение десмопрессина в условиях водной нагрузки группе животных, внутрижелудочно получавших ацетат свинца, не приводило к достоверно значимому снижению объема суммарного диуреза, что свидетельствует о снижении чувствительности канальцевого аппарата почек к синтетическому аналогу вазопрессина в условиях длительной свинцовой интоксикации. Достоверно значимое снижение уровня водного диуреза в группе животных, профилактически получавших мелатонин на фоне внутрижелудочного введения ацетата свинца, в сравнении с пробами без десмопрессина, свидетельствует о восстановлении чувствительности эпителия канальцев к вазопрессину, под влиянием мелатонина.

3.1.5. Влияние мелатонина на электролитно-водо-выделительную функцию почек при экспериментальной молибденовой нефропатии

Молибден является важным микроэлементом, необходимым для нормального осуществления процессов жизнедеятельности. Он играет важную роль в тканевом дыхании, является составной частью ферментов – альдегидоксидазы, ксантинооксидазы и сульфита оксидазы, отвечающих за процессы метаболизма ДНК и РНК, влияет на синтез белка, углеводный обмен, вегетативную нервную систему, эндокринную функцию и другие

процессы [3]. Вместе с тем, длительное поступление молибдена в организм в результате антропогенного загрязнения окружающей среды, может приводить к избыточному накоплению тяжелого металла в органах и тканях человека и полиорганным структурно-функциональным нарушениям [240,406]. При этом, высокой токсической нагрузке подвергаются почки, поскольку являются основной системой выведения ксенобиотиков из организма [28,30]. Показано, что молибденовая интоксикация сопровождается активацией перекисного окисления липидов, формированием окислительного стресса и повреждением мембранных структур [30].

Исследования нашей лаборатории проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г: 1-я группа (10 крыс) – интактные животные; 2-я группа (10 крыс) – животные с внутрижелудочным введением мелатонина в дозе 5 мг/кг в течение двух месяцев; 3-я группа (10 крыс) – животные с внутрижелудочным введением раствора парамолибдата аммония в дозе 50 мг/кг каждый день в течение двух месяцев. 4-я группа (10 крыс) – животные с хронической молибденовой интоксикацией в сочетании с внутрижелудочным введением мелатонина в течение двух месяцев.

Для изучения состояния мочеобразовательной функции почек измеряли объем 6-часового спонтанного диуреза, определяли концентрацию креатинина и общего белка в моче и плазме крови на спектрофотометре «*SOLAR 300*» с помощью наборов «Агат-Мед» (Москва, Россия). Осмолярность мочи и плазмы крови определяли методом криоскопии на миллиосмометре «*OSMOMAT-2*». Экстракция натрия из тканей почки производилась 0,75 Н азотной кислотой. Концентрацию натрия определяли с помощью пламенного автоматического фотометра «ФПА-2». Содержание мочевины в слоях тканей почки определялось методом С.Г. Гасанова (1962) в нашей модификации (рацпредложение № 241, от 20.12.2006 г.; рацпредложение № 242, от 20.12.2006 г.). По клиренсу эндогенного креатинина определяли скорость клубочковой фильтрации. Рассчитывали осмотическое очищение плазмы (*Cosm*), транспорт осмотически свободной воды (T^{cH_2O}) и экскретируемую фракцию осмотически активных веществ (*Efosm*) для количественной оценки осморегулирующей функции почек.

Определяли: гидроперекиси (диеновые конъюгаты и диеновые кетоны) в плазме крови, содержание МДА в эритроцитах, активность СОД и активность *каталазы* в эритроцитах («Solar-300», Беларусь). Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft) и Microsoft Excel 2016. Данные представлены в виде медианы (*Me*) и [25÷75] процентиля выборки. Оценку статистической значимости различий в группах животных проводили с использованием непараметрического *U*-критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической зависимости рядов наблюдений использовали коэффициент ранговой корреляции (r_s) Спирмена. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

При внутрижелудочном введении молибдата аммония экспериментальным животным выявлялось увеличение объема 6-часового спонтанного диуреза (*V*), связанное со снижением относительной канальцевой реабсорбции воды (RH_2O) (табл. 23). Уровень диуреза был выше вследствие значительного падения канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$), несмотря на уменьшение скорости клубочковой фильтрации (*F*) ($p < 0,001$). Молибденовая интоксикация вызывала протеинурию и гипопроотеинемию.

На фоне роста диуреза происходило увеличение экскретируемой фракции (*Ef_{osm}*, %) осмотически активных веществ. Вследствие одновременного уменьшения фильтрационной загрузки нефронов осмотическое очищение (*C_{osm}*) плазмы и экскреция осмотически активных веществ достоверно не менялись. Увеличение диуреза и уменьшение осмолярности мочи происходило вследствие падения канальцевого транспорта ($T^C H_2O$) осмотически свободной воды ($p < 0,001$). Анализ механизмов установленных нарушений выявил отрицательную корреляционную связь между ростом диуреза и уменьшением $T^C H_2O$ в канальцах ($r_s = 0,67$).

Для исследования механизмов снижения канальцевой реабсорбции воды у крыс при хронической интоксикации мы проводили изучение мочевино-натриевого профиля слоев тканей почки (табл. 24). У опытных животных с внутрижелудочным введением соли молибдена в условиях спонтанного диуреза градиент концентрации натрия и мочевины в слоях ткани почки от коры к папилле уменьшался относительно показателей контроля. Следовательно, снижение концентрирующего транспорта осмотически свободной воды и диуретический эффект молибда-

та аммония может быть связан с уменьшением величины кортико-папиллярного осмотического градиента у животных при молибденовой интоксикации.

Результаты проведенных экспериментов демонстрируют увеличение активности процессов ПОЛ и угнетение антиоксидантного ферментного звена с развитием оксидативного стресса (табл. 25). Выявлялось увеличение концентрации МДА ($p<0,001$), увеличение уровня гидроперекисей в плазме крови ($p<0,001$ и $p<0,001$) и снижение активности СОД ($p<0,01$) и каталазы ($p<0,001$).

Таблица 23

Влияние мелатонина на на основные процессы мочеобразования и экскрецию белка с мочой у крыс при хронической молибденовой интоксикации

Условия опыта	Группы животных		
	контроль	молибден	молибден и мелатонин
Диурез, V , (мл/ч/100г)	0.07 [0,067–0,056]	0.135*** [0,127–0,137]	0.123***/ $\Delta\Delta\Delta$ [0.114–0.127]
Клубочковая фильтрация воды, F (мл/ч/100 г)	20.6 [18.6–21.3]	14.35*** [13.36–14.5]	16.8***/ Δ [15.0–17.34]
Относительная канальцевая реабсорбция воды R_{H_2O} (%)	99.65 [99.61–99.69]	99.03*** [98.99–99.08]	99.26***/ $\Delta\Delta\Delta$ [99.18–99.3]
Осмолярность мочи, U_{osm} (мосм/мл)	1.594 [1.53–1.619]	0.796*** [0.739–0.842]	0.983***/ $\Delta\Delta$ [0.909–1.019]
Экскреция осмотически активных веществ $U_{osm} \times V$ (мосм/ч/100 г)	0.112 [0.102–0.123]	0.108 [0.102–0.111]	0.118 [0.106–0.122]
Осмотическое очищение C_{osm} (мл/ч/100г)	0.381 [0.337–0.406]	0.362 [0.336–0.369]	0.393 [0.354–0.413]
Экскретируемая фракция осмотически активных веществ E_{fosm} (%)	1.893 [1.636–2.153]	2.566*** [2.44–2.736]	2.259*/ Δ [2.138–2.461]
Транспорт осмотически свободной воды, $T^C_{H_2O}$ (мл/ч/100 г)	0.311 [0.27–0.331]	0.223*** [0.199–0.243]	0.277*/ $\Delta\Delta\Delta$ [0.239–0.289]
Протеинурия U_{osm} (мг/мл)	0.083 [0.078–0.097]	0.968*** [0.884–1.066]	0.756***/ $\Delta\Delta$ [0.659–0.848]
<i>Примечание:</i> */***/*** – $p<0,05/0,01/0,001$ – степень достоверности относительно интактного контроля, $\Delta/\Delta\Delta/\Delta\Delta\Delta$ – $p<0,05/0,01/0,001$ – относительно опыта с молибденом.			

Таблица 24

Влияние мелатонина на содержание мочевины и натрия в слоях ткани почки в условиях спонтанного диуреза у крыс при хронической молибденовой интоксикации

Условия опыта	Группы животных		
	<i>контроль</i>	<i>молибден</i>	<i>молибден и мелатонин</i>
Мочевина в слоях ткани почки (ммоль/100 г влажного веса)			
Кора	19,93 [18,56–20,6]	18,7 [17,61–19,28]	19,55 [18,49–20,17]
Медулла	57,82 [56,21–58,9]	48,45 [46,92–49,0]***	50,04 [48,49–51,20] ***/Δ
Папилла	167,4 [162,1–171,8]	134,0 [125,8–135,9] ***	145,7 [139,0–152,7] ***/ΔΔΔ
Натрий в слоях ткани почки (ммоль/кг сухой массы)			
Кора	24,2 [23,51–24,68]	23,21 [21,74–24,1]	24,5 [23,3–25,1]
Медулла	39,9 [39,2–41,9]	37,8 [36,9–39,9]	38,7 [37,5–39,9]
Папилла	98,33 [94,4–101,1]	83,02 [80,49–88,62] ***	91,06 [87,16–95,23] **/ΔΔ
<i>Примечание: */**/*** – p < 0,05/0,01/0,001 – степень достоверности относительно интактного контроля, Δ/ΔΔ/ΔΔΔ – p < 0,05/0,01/0,001 – относительно опыта с молибденом.</i>			

Таблица 25

Влияние мелатонина на показатели ПОЛ крыс при хронической молибденовой интоксикации

Условия опыта	Группы животных		
	<i>контроль</i>	<i>молибден</i>	<i>молибден и мелатонин</i>
МДА (мкмоль/л)	29,89 [27,79–30,92]	39,45*** [37,28–41,88]	32,82**/ΔΔΔ [30,95–35,55]
Содержание гидроперекисей (233нм)	0,062 [0,058–0,070]	0,085*** [0,079–0,093]	0,073*/ΔΔ [0,067–0,078]
Содержание гидроперекисей (278нм)	0,0459 [0,040–0,048]	0,021*** [0,016–0,026]	0,031**/ΔΔ [0,025–0,037]
Активность СОД (ед. ингибир.,%)	70,3 [64,27–73,36]	57,11** [49,8–61,93]	63,06*/Δ [60,23–67,24]
Активность каталазы (*10-4МЕ/гHb)	7,63 [6,82–8,55]	5,53*** [4,28–6,04]	6,87*/Δ [5,85–7,2]
<i>Примечание: см. табл. 23.</i>			

Внутрижелудочное введение антиоксиданта *мелаксена* вызвало повышение уровня активности *каталазы* в эритроцитах ($p < 0,05$), уменьшение концентрации МДА ($p < 0,001$) и восстановление уровня гидроперекисей ($p < 0,01$ и $p < 0,01$) в плазме крови.

Данные опытов позволяют полагать, что в условиях хронической молибденовой интоксикации, профилактическое применение *мелатонина* способствует уменьшению выраженности проявлений нефропатии, оказывает благоприятное влияние на сохранность основных показателей функционального состояния и концентрирующей способности почек.

Профилактическое введение *мелатонина* препятствует снижению активности антиоксидантной системы, способствует утилизации продуктов перекисного окисления липидов и тем самым устраняет дисбаланс в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Аналогичные по направленности эффекты *мелатонина* были получены при изучении влияния никеля и хрома.

3.2. Влияние мелатонина на гемодинамические проявления интоксикации тяжелыми металлами

3.2.1. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг

Известно, что кадмий обладает выраженным кардио- и ангиотоксическим действием. Свои деструктивные влияния ксенобиотик реализует различными путями, однако все они направлены на повышение артериального давления и формирование структурных изменений в миокарде, и эндотелии сосудистого русла. Один из многочисленных механизмов вазоконстрикторного действия кадмия связан с его способностью, изменять активность кальциевых каналов, блокировать эффекты оксида азота и других сосудорасширяющих веществ [361]. Однако, есть данные о том, что первостепенной причиной системного сосудосуживающего действия поллютанта является повреждение эндотелиальных клеток продуктами перекисного окисления липидов, тогда как биодоступность оксида азота остается неизменной [358].

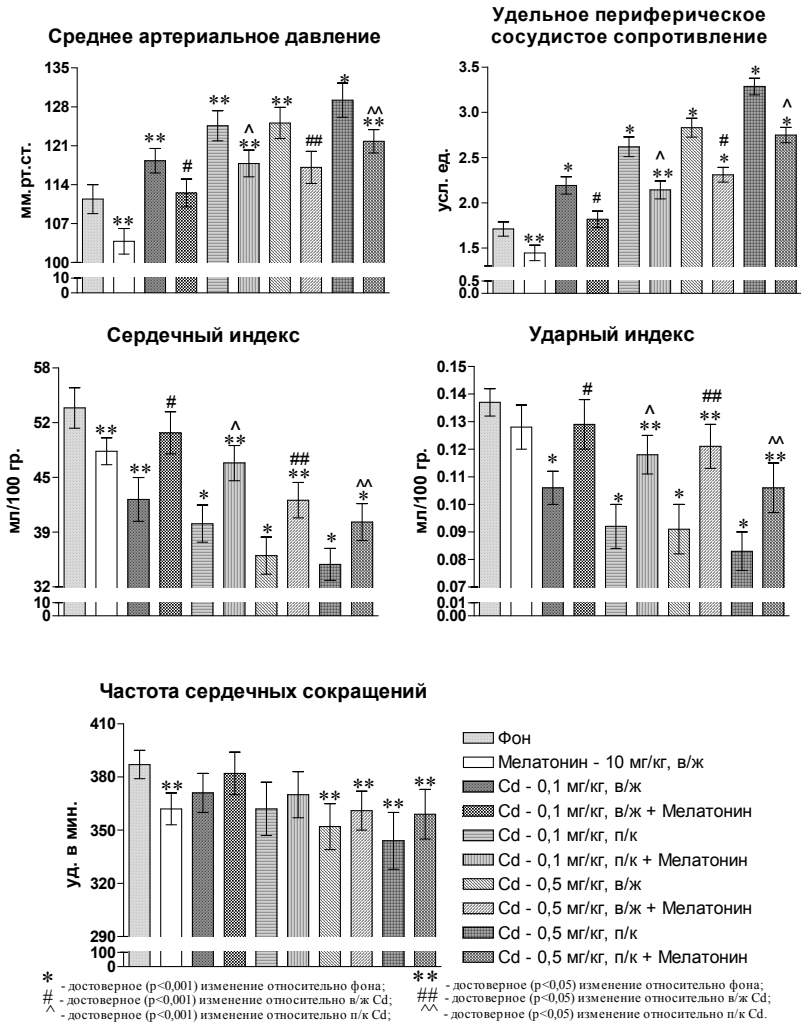


Рис. 77. Влияние мелатонина на показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг

В наших исследованиях изучение системной гемодинамики при действии кадмия и профилактике его патогенных эффектов производилось по методикам, описанным в первой главе.

Перед непосредственным экспериментальным применением *мелатонина* для профилактики нарушений гемодинамических показателей в условиях длительной кадмиевой интоксикации нами были выполнены контрольные эксперименты с изолированным интрагастральным введением *мелатонина* крысам в дозе 10 мг/кг.

Интрагастральное введение *мелатонина* оказывало гипотензивный эффект, снижая ($p \leq 0,05$) уровень АДср, по сравнению с показателями интактной группы животных. Гипотензивное влияние *мелатонина* на системную гемодинамику реализовывалось посредством двух механизмов. Отрицательное хронотропное влияние *мелатонина* приводило к снижению ($p \leq 0,05$) ЧСС, что, совместно с уменьшением *ударного индекса*, явилось причиной снижения ($p \leq 0,001$) *сердечного индекса*, относительно значений у интактных животных (рис. 77). Снижение ($p \leq 0,001$) УПСС в условиях внутрижелудочного введения *мелатонина*, по сравнению с показателями интактного контроля, явилось вторым фактором, посредством которого реализовывалось гипотензивное действие (рис. 77).

3.2.1.1. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг.

Результаты проведенных экспериментов позволили установить, что *мелатонин* в условиях внутрижелудочного введения сульфата кадмия полностью нивелировал эффекты ксенобиотика на системную гемодинамику (рис. 77). Приводя к уменьшению ($p \leq 0,05$) УПСС, *мелатонин* способствовал снижению ($p \leq 0,05$) уровня АДср, в условиях внутрижелудочного введения кадмия, относительно значений животных, получавших только кадмий. Восстановление насосной функции сердца подтверждалось повышением ($p \leq 0,05$) *ударного индекса*, что, совместно с тенденцией к увеличению ЧСС, приводило к повышению ($p \leq 0,05$) *сердечного индекса*, по сравнению с показателями группы животных получавших изолированное интрагастральное введение кадмия (рис. 77).

Необходимо указать, что гемодинамические показатели в условиях действия *мелатонина* на фоне интрагастрального введения кадмия в дозе 0,1 мг/кг практически возвращались к уровню интактных значений.

При подкожном введении кадмия, *мелатонин* также оказывал выраженное профилактическое влияние, что подтверждалось снижением ($p \leq 0,05$) среднего артериального давления, вследствие уменьшения ($p \leq 0,05$) удельного периферического сосудистого сопротивления, по сравнению с показателями в группе животных, получавших только подкожное введение кадмия (рис. 77). Одновременно с этим отмечалось повышение ($p \leq 0,05$) сердечного индекса, вследствие увеличения ($p \leq 0,05$) ударного индекса, относительно значений животных с изолированным подкожным введением кадмия (рис. 77).

3.2.1.2. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг.

Мелатонин, посредством уменьшения УПСС на 18% при внутрижелудочном и на 16% при подкожном введении сульфата кадмия, приводил к уменьшению ($p \leq 0,05$) *среднего артериального давления* в обеих группах животных, по сравнению с показателями у крыс, получавших только внутрижелудочное и подкожное введение кадмия (рис. 77). Вызывая увеличение на 33% *ударного индекса*, *мелатонин* в условиях внутрижелудочного введения кадмия, суммируясь с тенденцией к повышению ЧСС, способствовал росту ($p \leq 0,05$) величины *сердечного индекса*, относительно данных с изолированным внутрижелудочным введением кадмия (рис. 77). При подкожном введении кадмия в условиях профилактического применения *мелатонина* отмечалось достоверное повышение СИ на 15%, по сравнению с изолированным подкожным введением кадмия, что явилось следствием увеличения ($p \leq 0,05$) *ударного индекса* (рис. 77).

Таким образом, мы установили, что токсическое действие кадмия, вне зависимости от дозы и способа поступления в организм экспериментальных животных, приводит к развитию стойкой артериальной гипертензии, патогенетическим фактором которой является значительный рост *удельного периферического сосудистого сопротивления*. Насосная функция сердца в усло-

виях длительной кадмиевой интоксикации претерпевает снижение *ударного индекса*, и как следствие – *сердечного индекса*. Сульфат кадмия в дозировке 0,5 мг/кг, как при внутрижелудочном, так и при подкожном введении оказывает отрицательное хронотропное влияние на миокард, вызывая снижение ЧСС. В условиях длительной кадмиевой интоксикации отмечается формирование гипокинетического типа кровообращения, который становится наиболее выраженным при подкожном введении ксенобиотика в дозе 0,5 мг/кг. Изолированное введение *мелатонина* оказывает гипотензивное влияние на сердечно-сосудистую систему, приводя к снижению АД_{ср}, что связано со снижением УПСС и одновременного снижения *сердечного индекса*. *Мелатонин* в условиях длительной кадмиевой интоксикации оказывает выраженное профилактическое влияние, способствуя снижению АД_{ср}, преимущественно за счет снижения УПСС. В условиях кадмиевой интоксикации *мелатонин* способствует восстановлению насосной функции сердца, что подтверждается достоверным ростом УИ и СИ. Наибольшую профилактическую эффективность *мелатонин* демонстрирует при внутрижелудочном введении кадмия в дозе 0,1 мг/кг, полностью нивелируя изменения показателей системной гемодинамики.

Аналогичные по направленности эффекты *мелатонина* были нами получены при ртутной и кобальтовой интоксикации.

3.2.2. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

Свинец является сильным кардиотоксическим и ангиотоксическим агентом. В основе гипертензивного действия свинца, лежит множество механизмов, основными из которых являются: прямое воздействие на возбудимость и сократимость сердечной мышцы; снижение образования оксида азота; повышенный тонус центров симпатической нервной системы; активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; усиление синтеза *эндотелина*; формирование атеросклеротических повреждений стенок сосудов. Важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии играет активация деятельности симпатической нервной

системы. В многочисленных экспериментальных исследованиях, было установлено, что свинец в условиях хронического отравления приводит к повышению концентрации в плазме крови норадреналина в сочетании со снижением плотности β_2 -адренорецепторов [17,359,422]. Оказывая прямое действие на эндотелий сосудистого русла, свинец стимулирует образование *эндотелина*, являющегося одним из самых мощных сосудосуживающих веществ. Установлено, что в условиях хронической свинцовой интоксикации происходит повышение активности *эндотелина* в сосудистом русле, обуславливающее рост артериального давления [399].

В работе *Simoës M. R.*, и соавт. (2011), было установлено, что хроническое воздействие свинца приводит к формированию стойкой артериальной гипертензии, основным патогенетическим фактором которой является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличение активности ангиотензин-превращающего фермента и повышение концентрации ангиотензина II в плазме крови [415].

В наших экспериментах *мелатонин* в условиях внутрижелудочного введения ацетата свинца посредством уменьшения ($p \leq 0,05$) УПСС, способствовал снижению ($p \leq 0,05$) АД_{сер}, относительно значений с изолированным введением свинца (рис. 78). Ослабляя токсические эффекты свинца в условиях его интрагастрального введения в организм экспериментальных животных, *мелатонин* нивелирует изменения насосной функции сердца, увеличивая *ударный* ($p \leq 0,05$) и *сердечный* ($p \leq 0,05$) *индексы*, по сравнению с показателями животных, получавших только свинец (рис. 78).

Восстанавливая уровень УИ ($p \leq 0,05$) на фоне отсутствия достоверных изменений в частоте сердечных сокращений, *мелатонин* в условиях подкожного введения ацетата свинца приводит к увеличению ($p \leq 0,05$) СИ, относительно показателей животных, получавших только парентеральное введение свинца, что свидетельствует о профилактике нарушений насосной функции сердца (рис. 78). Помимо данного эффекта, *мелатонин* при подкожном введении свинца, оказывает гипотензивный эффект на системную гемодинамику ($p \leq 0,05$) за счет уменьшения ($p \leq 0,05$) *удельного периферического сосудистого сопротивления*, относительно значений в группе только с подкожным введением свинца (рис. 78).

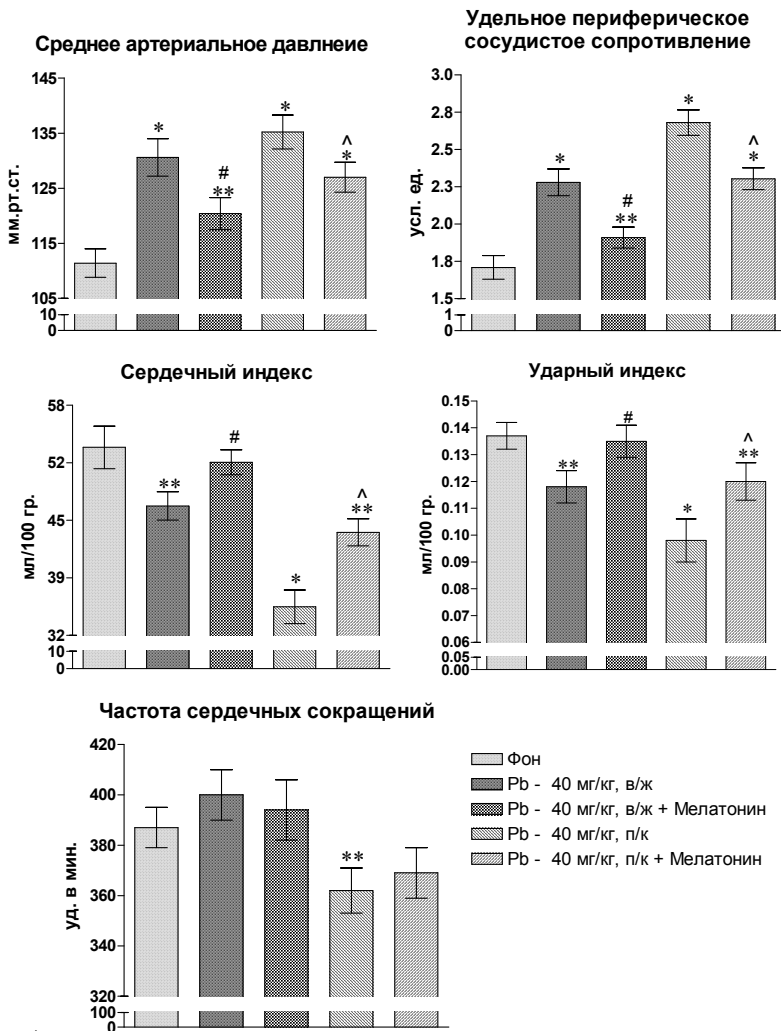


Рис. 78. Влияние мелатонина на показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

Таким образом, мы установили, что токсическое влияние свинца на показатели системной гемодинамики, как при внутрижелудочном, так и при подкожном его введении характеризуется повышением артериального давления. Формирование артериальной гипертензии в условиях свинцовой интоксикации происходит за счет увеличения УПСС. Обладая токсическим влиянием на миокард, свинец способствует снижению насосной функции сердца, что проявляется в уменьшении *ударного и сердечного индексов*.

Кроме того, при подкожном введении ацетат свинца оказывает влияние на автоматизм сердца, приводя к снижению *частоты сердечных сокращений*. Мелатонин в условиях длительной свинцовой интоксикации обеспечивает гипотензивный эффект, реализуемый посредством уменьшения УПСС. Ослабляя влияние на миокард, мелатонин приводит к значимому увеличению показателей насосной функции сердца.

Наибольшую профилактическую эффективность мелатонин демонстрирует в условиях внутрижелудочного введения ацетата свинца.

3.3. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы у крыс при интоксикации тяжелыми металлами

3.3.1. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг

Проведенный анализ данных, полученных в группе животных, профилактически получавших мелатонин, позволил установить наличие его выраженного антиоксидантного эффекта в условиях интрагастрального введения кадмия, что проявлялось снижением ($p \leq 0,05$) содержания МДА в эритроцитах и одновременным уменьшением ($p \leq 0,001$) уровня гидроперекисей в плазме крови животных, относительно значений в группе с изолированным внутрижелудочным введением сульфата кадмия (рис. 79). На фоне снижения выраженности оксидативного стресса,

активность *каталазы* в группе животных, профилактически получавших *мелатонин*, была ниже ($p \leq 0,001$) значений группы животных с изолированным интрагастральным введением кадмия и не имела достоверных отличий от показателей интактного контроля (рис. 79).

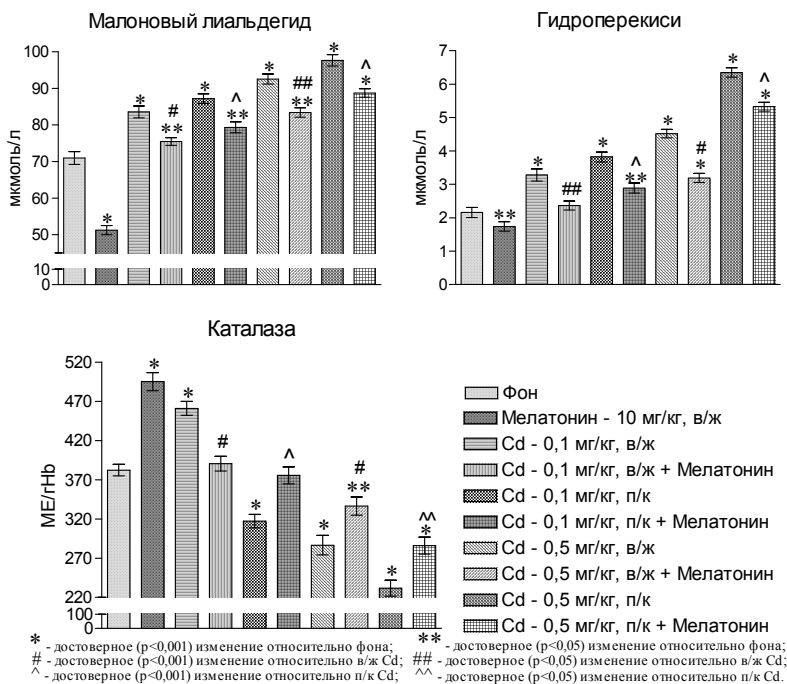


Рис. 79. Влияние мелатонина на содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность каталазы в крови у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг

Мелатонин, вследствие выраженных антиоксидантных свойств в условиях подкожного введения кадмия, способствовал снижению интенсивности процессов липопероксидации, что выражалось реакцией снижения ($p \leq 0,001$) содержания МДА в

эритроцитах и уменьшения ($p \leq 0,001$) уровня гидроперекисей в плазме крови крыс, относительно значений в группе с изолированным подкожным введением кадмия (рис. 79). В свою очередь рост ($p \leq 0,001$) активности *каталазы* в эритроцитах животных, получавших *мелатонин* на фоне парентерального введения кадмия, по сравнению с показателями группы животных, получавших только ксенобиотик, также способствовал снижению выраженности окислительного стресса (рис. 79).

3.3.2. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг

Являясь самым мощным естественным антиоксидантом, *мелатонин* способствовал снижению выраженности окислительного стресса и в условиях внутрижелудочного введения кадмия в дозе 0,5 мг/кг, о чем свидетельствовало уменьшение ($p \leq 0,001$) концентрации МДА в эритроцитах и уровня гидроперекисей ($p \leq 0,001$) в плазме крови крыс, по сравнению с показателями группы животных, получавших только кадмий (рис. 79). Активность *каталазы* у животных, получавших *мелатонин*, была ниже значений интактного контроля, при этом уровень активности антиоксидантного фермента превышал ($p \leq 0,05$) аналогичные значения животных с изолированным внутрижелудочным введением кадмия (рис. 79).

В условиях подкожного введения кадмия, *мелатонин* также способствовал снижению выраженности прооксидантных эффектов ксенобиотика, что подтверждалось снижением ($p \leq 0,001$) содержания МДА в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови крыс, по сравнению с показателями группы животных, получавших только кадмий (рис. 79). Помимо вышеописанного проявления антиоксидантного свойства, *мелатонин* способствовал повышению ($p \leq 0,05$) активности *каталазы* в эритроцитах животных, подкожно получавших кадмий, относительно значений у животных с изолированным введением ксенобиотика.

3.3.3. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность системы антиоксидантной защиты у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

В группе животных, получавших мелатонин в качестве средства профилактики развития оксидативного стресса в условиях длительной интоксикации ацетатом свинца, показатели активности процессов липопероксидации были ниже значений группы животных, изолировано получавших ксенобиотик. Это подтверждалось реакцией снижения ($p \leq 0,001$) уровня МДА на 11% и концентрации ($p \leq 0,001$) гидроперекисей на 24% (рис. 80). Одним из механизмов появления равновесия между процессами перекисного окисления липидов и системой антиоксидантной защиты организма в условиях профилактического введения мелатонина явилась реакция увеличения ($p \leq 0,001$) активности каталазы в эритроцитах животных внутрижелудочно получавших ацетат свинца, относительно значений группы с изолированным интрагастральным введением ксенобиотика (рис. 80).

В условиях подкожного введения ацетата свинца мелатонин также ослаблял прооксидантные свойства ксенобиотика, что подтверждалось снижением ($p \leq 0,001$) концентрации МДА и уровня ($p \leq 0,001$) гидроперекисей в плазме крови, по сравнению с показателями животных с изолированным подкожным введением свинца (рис. 80). Помимо данного эффекта, мелатонин приводил к росту ферментативной активности каталазы в условиях свинцовой интоксикации, по сравнению с аналогичными значениями группы животных, получавших только свинец (рис. 80).

Таким образом, было установлено, что свинец в условиях длительного отравления приводит к активации процессов ПОЛ, что характеризуется ростом концентрации МДА и уровня гидроперекисей в крови экспериментальных животных. Увеличение активности каталазы в условиях свинцовой интоксикации является ответной реакцией антиоксидантной системы на формирующийся окислительный стресс. Механизм антиоксидантного действия мелатонина в условиях длительной свинцовой интоксикации заключается в развитии одновременной реакции роста активности каталазы в сочетании со снижением интенсивности процессов образования продуктов ПОЛ.

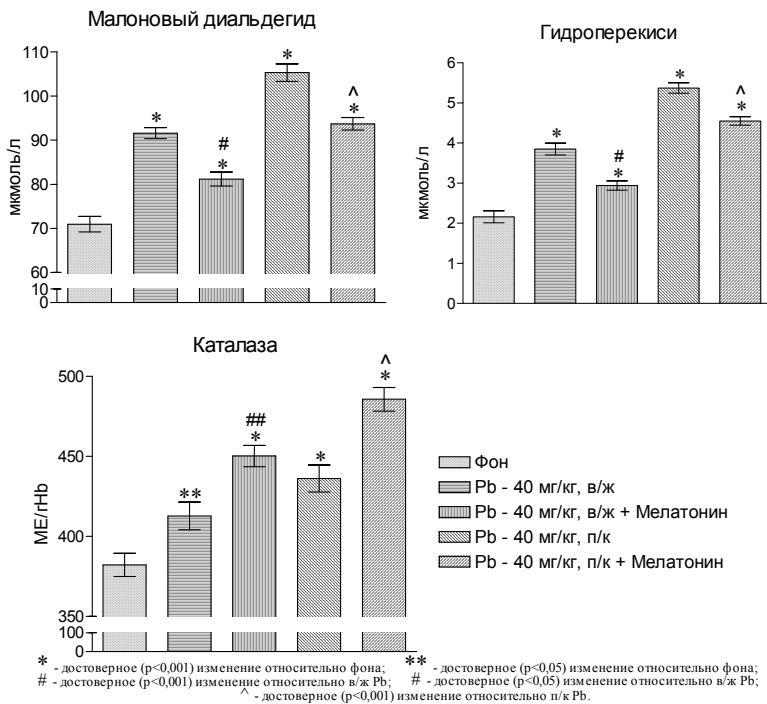


Рис. 80. Влияние мелатонина на содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность каталазы в крови у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг

3.4. Влияние мелатонина на вызванные тяжелыми металлами нарушения системы гемостаза

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют считать, что при любых патологических процессах в организме одной из первых реагирует функциональная система свертывания крови, меняя параметры своего функционирования [384].

Изменения системы гемостаза сопровождают патологию сердечно-сосудистой системы, гипертоническую болезнь, нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет, патологию печени и почек [200].

Известна корреляция изменения гематологических показателей и стажа работы у работников тяжелой промышленности [3].

К числу важнейших функциональных свойств *мелатонина*, следует отнести его влияние на систему крови, в частности тромбоцитарный гемостаз. На поверхности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов животных и человека выявлена высокая плотность мест специфического связывания *мелатонина*. Тромбоциты являются важным средством транспорта *мелатонина* в крови, обеспечивающим его доставку к тканям. Кроме того, тромбоциты служат одним из важнейших источников образования экстрапинеального *мелатонина*. В них установлен весь набор ферментов, необходимых для его синтеза (в том числе *N*-ацетилтрансфераза и гидрокси-индол-*O*-метилтрансфераза), и высокое содержание *серотонина*.

Как указывалось выше, тяжелые металлы обладают выраженной способностью активировать ПОЛ, а *мелатонин* является естественным антиоксидантом, что диктует необходимость изучения его эффектов на гемостазиологические эффекты интоксикации тяжелыми металлами.

3.4.1. Влияние мелатонина на проявления токсической никелевой коагулопатии у экспериментальных животных

Опыты проводились на крысах самцах линии Вистар весом 200–300 гр. Модель токсической коагулопатии воспроизводили путем введения животным раствора хлорида никеля в дозе 5 мг/кг массы тела через атравматичный зонд в желудок, каждый день в течение двух недель (20 особей), одного месяца (20 особей) и двух месяцев (20 особей). С первого дня введения хлорида никеля, половине крыс из каждой группы вводился препарат мелатонина мелаксен в дозе 5 мг/кг каждый день через зонд в желудок. Контролем служили крысы, содержащиеся в стандартных условиях вивария: контроль №1 – интактные животные с внутрижелудочным введением соответствующего количества питьевой воды (10 особей) и контроль №2 – крысы с изолиро-

ванным интрагастральным введением раствора мелаксена в течение двух месяцев (10 особей).

По окончании срока экспериментов у животных исследовали показатели функционального состояния системы гемостаза и ПОЛ. Материалом для исследования являлась цельная кровь, а также плазма крови, богатая и бедная тромбоцитами. Стабилизацию и получение образцов плазмы крови осуществляли с учетом международных стандартов по клинической лабораторной диагностике для исследований в области гемостаза [200,221].

Для оценки состояния свертывающей системы крови определяли агрегационную активность тромбоцитов турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали *аденозиндифосфат* (АДФ) в конечной концентрации 10,0 мкг/мл. Определяли содержание фибриногена по методу Клаусса; *активированное частичное тромбопластиновое время* (АЧТВ); *протромбиновое время* (ПВ); *леботоксовое время*; *тромбиновое время* (ТВ); активность антитромбина III (АТ III); *время спонтанного эуглобулинового лизиса*; концентрацию *растворимых фибрин-мономерных комплексов* (РФМК) определяли количественным вариантом фенантролинового теста. Исследования проводились по стандартным методикам с применением диагностических наборов фирмы «Технология стандарт» и «Ренам» (Россия). Тесты выполнялись на спектрофотометре «Solar-300», турбидиметрическом коагулометре «CGL-2110» Solar (Беларусь). Уровень D-димеров определяли набором реактивов «INNOVANCE D-dimer», (Siemens) на автоматическом коагулометре *Sysmex 1500*. Для оценки интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантного потенциала определяли: содержание МДА в эритроцитах, ГП (диеновые конъюгаты и диеновые кетоны) в плазме крови (с использованием феррицианида калия), активность СОД, активность каталазы в эритроцитах по методу *E. Beutler* (на спектрофотометре «Solar-300», Беларусь).

Анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ *Microsoft Excel* и *Statistica 10.0* (StatSoft, Inc.). Для количественной оценки данных рассчитывали описательные статистические показатели: *медиану* (*Me*) и [25÷75] процентиля выборки. Для оценки достоверности отличий вычисляли непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни. Для оценки стати-

стической зависимости двух рядов наблюдений использовали коэффициент ранговой корреляции (r_s) Спирмена. Различия считали достоверными при значениях $p < 0.05$.

Выше описано, что применение *мелатонина* в дозе 10 мг/кг эффективно профилактирует изменения функции почек и сердечно-сосудистой системы у крыс при хронической интоксикации солями тяжелых металлов. Однако по данным [15] введение *мелатонина* в дозе 10 мг/кг массы животного может оказывать влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, подавляя активность тромбоцитов. Вместе с тем показана корригирующая способность *мелатонина* в дозе 1 мг/кг: на фоне гипоагрегации, индуцируемой введением ацетилсалициловой кислоты (*per os* в дозе 20 мг/кг), уменьшался дезагрегационный эффект препарата. В условиях гиперагрегации, вызванной внутрибрюшинным введением 0,1мл 10% раствора кальция хлорида, напротив, снижалась агрегационная активность тромбоцитов. С целью профилактики никелевой коагулопатии мы использовали дозу *мелатонина* – 5 мг/кг при хронической интоксикации. Результаты исследования у контрольной группы крыс №2, получавших в течение двух месяцев изолированно мелатонин, свидетельствуют об отсутствии влияния препарата в дозе 5 мг/кг массы тела на свертывающую систему крови. Выявлялась незначительная тенденция к уменьшению количества тромбоцитов и степени их функциональной активности относительно интактного контроля (табл. 26).

Модель токсической коагулопатии воспроизводили путем ежедневного внутрижелудочного введения через атравматический зонд раствора хлорида никеля в дозе 5 мг/кг массы тела [45].

Исследования показали, что через две недели и один месяц введения, никель способствует развитию прокоагулянтных тенденций с параллельной активацией противосвертывающей системы и фибринолитического звена системы гемостаза (табл. 26). Выявлялось увеличение степени АДФ-агрегации тромбоцитов и тенденция к увеличению их количества. Концентрация фибриногена в плазме крови была выше контроля через две недели и один месяц. Регистрировалось укорочение АЧТВ и ПВ. Концентрация специфических молекулярных маркеров активации коагуляционного каскада – РФМК и D-димеров на начальных сроках (2 недели и 1 месяц) имела тенденцию к повышению.

Влияние мелатонина на показатели системы гемостаза у крыс при хронической интоксикации хлоридом никеля в дозе 5 мг/кг массы тела через 2 недели и 1 месяц

Параметры / группы животных	Контроль интактный	Контроль с мелатонином	2 нед $NiCl_2$	2 нед $NiCl_2$ и мелатонин	1 мес $NiCl_2$	1 мес $NiCl_2$ и мелатонин
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	566 [499÷575]	499 [468÷543]	627 [549÷664]	514 $\Delta\Delta\Delta$ [481÷522]	604 [539÷642]	577 [516÷585]
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	57 [47÷61]	61 [49÷63]	71*** [63÷75,6]	61 $\Delta\Delta$ [56÷64]	75*** [67÷85]	67*/ Δ [59÷74]
АЧТВ, сек	27,32 [27,03÷29,36]	29,4 [27,6÷30,2]	23,5*** [22,5÷25,4]	26,5*/ $\Delta\Delta$ [24÷27,2]	22,45*** [21,9÷24,5]	26,4**/ $\Delta\Delta\Delta$ [23,6÷26,7]
Протромбиновое время, сек	17,3 [15,4÷20]	20,6 [17÷20,8]	16,5 [14÷16,7]	17,6 $\Delta\Delta$ [17÷18,3]	14,3* [13,5÷16,7]	18,4 Δ [16,3÷19]
Тромбиновое время, сек	23,6 [22,6÷26,1]	22,8 [21,9÷25,0]	22,5 [21,3÷23,5]	23,3 [22,9÷26,0]	22,3 [21,9÷25,1]	23,6 [22,6÷26,1]
Фибриноген, г/л	2,05 [1,99÷2,96]	2,32 [2,09÷2,71]	4,81 *** [4,36÷5,4]	3,4***/ $\Delta\Delta\Delta$ [3,18÷3,88]	3,92 ** [2,78÷4,09]	2,37 Δ [2,3÷3,15]
Антитромбин (III), %	100,2 [95,3÷112]	104,6 [100,2÷126,1]	102,3 [100,4÷117,5]	107,6 [106,0÷115,4]	125,7 ** [109,1÷127,1]	108,4 [102,7÷121,5]
Спонтанный зуглобулиновый лизис, мин	536 [502÷592]	522 [453÷568]	454* [427÷498]	521 [454÷549]	292*** [260÷384]	436**/ Δ [367÷476]

Примечание: данные представлены в виде Me – медианы и [25÷75] процентиля выборки;
 p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей
 $*/ ** / *** / -p < 0,05 / 0,01 / 0,001$ – степень достоверности относительно интактного контроля №1
 $/ \Delta / \Delta\Delta / \Delta\Delta\Delta / -p < 0,05 / 0,01 / 0,001$ – относительно контроля №2 с мелатонином
 $/ \Delta / \Delta\Delta / \Delta\Delta\Delta / -p < 0,05 / 0,01 / 0,001$ – относительно опыта с $NiCl_2$ в соответствующие сроки.
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Вместе с тем увеличение коагуляционного потенциала сопровождалось повышением активности АТ-III и уменьшением времени спонтанного зуглобулинового лизиса, что может указывать на развитие компенсаторных реакций, направленных на ограничение роста коагуляционного сдвига (табл. 26).

Известно, что активация системы гемостаза является одним из универсальных механизмов реализации стресса в организме. Тромбин является физиологическим регулятором функциональной активности и жизнедеятельности клеток [200]. Вместе с тем описано наличие прокоагулянтной активности у соединений тяжелых металлов – изменение адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов, освобождение индукторов агрегации и

вторичная активация коагуляционного гемостаза при токсическом воздействии ртути, кадмия, свинца, кобальта, цинка, серебра и никеля [401].

На фоне профилактического введения *мелатонина* изменения показателей клеточного и плазменного гемостаза во все сроки исследования были менее выражены. Через две недели количество тромбоцитов имело тенденцию к снижению относительно интактного контроля, и было достоверно ниже, чем у крыс с введением только раствора хлорида никеля. АДФ-агрегация тромбоцитов увеличивалась относительно контроля в более поздние сроки – через 1 месяц, и была достоверно ниже, чем у крыс с изолированным введением никеля через две недели и один месяц. Введение *мелатонина* предупреждало рост уровня фибриногена в плазме крови. Профилактическое введение препарата на фоне хронической интоксикации способствовало восстановлению хронометрических показателей плазмы крови. В опытной группе крыс с введением *мелатонина* через две недели и один месяц АЧТВ укорачивалось относительно контроля, но было достоверно выше относительно группы животных с изолированным введением металла. Протромбиновое время от показателя группы контроля № 1 достоверно не отличалось, и было достоверно больше, чем в группе крыс, получавших только никель. Активность антитромбина в группе крыс при действии *мелатонина* и никеля не отличалась от значений как у крыс с введением только никеля, так и от контроля № 1. Активация фибринолитического звена происходила в более поздние сроки, и через месяц была ниже, чем у крыс с изолированной никелевой интоксикацией.

При более длительном воздействии металла (через 2 месяца) реакция системы гемостаза характеризовалась дисбалансом механизмов свертывания крови. Происходило подавление активности клеточного звена гемостаза.

Выявлялась тромбоцитопения (табл. 27). АДФ-агрегация достоверно снижалась относительно данных через 1 месяц интоксикации, приближаясь к уровню контроля. Уровень фибриногена так же значительно уменьшался относительно данных через две недели и один месяц, но относительно интактного контроля имела место лишь тенденция к снижению. Выявлялось изолированное удлинение протромбинового времени на фоне укорочения АЧТВ

и тромбинового времени. Дополнительные исследования лебетоксового времени через два месяца достоверного изменения этого показателя относительно контроля не выявили. Это может свидетельствовать о снижении активности VII фактора свертывающей системы. Показано, что снижение VII фактора считается начальным лабораторным признаком повреждения печени, нарушения ее синтетической функции [200,221]. Через два месяца так же регистрировалось истощение резервных возможностей противосвертывающего звена гемостаза и фибринолитической системы, о чем свидетельствует уменьшение активности АТIII и замедление времени спонтанного зуглобулинового лизиса. В эти сроки выявлялось достоверное увеличение ключевых маркеров тромбинемии – РФМК и D-димеров (табл. 27).

Таблица 27

Влияние мелатонина на показатели системы гемостаза у крыс при хронической интоксикации хлоридом никеля в дозе 5 мг/кг массы через 2 месяца

Параметры / группы животных	Контроль интактный	Контроль с мелатонином	2 мес NiCl ₂	2 мес NiCl ₂ и мелатонин
	№1	№2	№7	№8
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	566 [499÷575]	499 [468÷543]	298 *** [290÷351]	433 ***/000/ΔΔ [361÷440]
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	57 [47÷61]	61 [49÷63]	60 [51÷62]	60 [58÷66]
АЧТВ, сек	27,32 [27,03÷29,36]	29,4 [27,6÷30,2]	22,3*** [20,9÷25,6]	25,96 **/000/Δ [24,8÷27]
Протромбиновое время, сек	17,3 [15,4÷20]	20,6 [17÷20,8]	21,25 **/ΔΔ [19,4÷22,08]	17,7 Δ [16,3÷20,0]
Лебетоксовое время, сек	23,22 [20,47÷25,89]	25,15 [23,63÷26,75]	25,52 [21,4÷27,33]	25,28 [22,64÷27,45]
Тромбиновое время, сек	23,5 [22,5÷24,4]	23,6 [22,6÷26,1]	18,8*** [17,6÷20,3]	20,6*/0/ΔΔ [20,2÷23,3]
Фибриноген, г/л	2,05 [1,99÷2,96]	2,32 [2,09÷2,71]	1,94 [1,82÷2,35]	2,23 Δ [2,13÷2,95]
Антитромбин (III), %	100,2 [95,3÷112]	104,6 [100,2÷126,1]	79,6 *** [77,3÷91,2]	95,4 0/ΔΔ [92,9÷102,6]
Спонтанный зуглобулиновый лизис, мин	536 [502÷592]	522 [453÷568]	883*** [856÷1013]	702**/00/ ΔΔ [652÷801]
РФМК, мг/100мл	3,59 [2,65÷4,0]	4,05 [3,45÷4,5]	5,77*** [4,43÷6,17]	4,46 */Δ [3,71÷4,94]
D-димер, мг/л	0,70 [0,39÷1,91]	0,91 [0,34÷1,61]	4,1*** [3,05÷4,39]	2,11*/000/ ΔΔ [1,98÷3,37]
Примечание: см. табл. 26.				

Через два месяца профилактическое введение *мелатонина* способствовало уменьшению степени тромбоцитопении (табл. 22). Количество тромбоцитов было ниже относительно интактных животных, но больше, чем у группы крыс с введением только хлорида никеля. *Протромбиновое время* укорачивалось относительно группы с изолированным введением хлорида никеля, но относительно интактного контроля статистически значимых различий не было. Выявлялись достоверно менее выраженные изменения АЧТВ и ТВ. Введение *мелатонина* в условиях хронической интоксикации хлоридом никеля способствовало уменьшению выраженности изменений противосвертывающей и фибринолитической систем. Это выражалось в увеличении активности АТ(III) и укорочении времени спонтанного эуглобулинового лизиса по сравнению с группой №7 (табл. 27). Уменьшался уровень тромбинемии. Концентрация растворимых фибринмономерных комплексов и *D*-димеров была выше интактного контроля, но достоверно ниже, чем у опытных крыс с введением только $NiCl_2$.

Проведенные нами исследования показали, что формирование токсической коагулопатии при воздействии никеля сопровождается изменениями активности процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты. Внутрижелудочное введение хлорида никеля приводит у крыс к увеличению концентрации МДА, истощению уровня ГП в плазме крови и снижению активности *каталазы* (табл. 28).

Через две недели и один месяц экспериментов выявлялась связь МДА с изменением степени АДФ-агрегации тромбоцитов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена через две недели $r_s=0,67$, $p<0,05$; через месяц $r_s=0,91$; $p<0,001$) и уровня фибриногена в плазме крови (через две недели $r_s=0,76$, $p<0,02$; через месяц $r_s=0,88$, $p<0,01$). Найдена корреляция МДА с увеличением активности АТ III ($r_s=0,68$; $p<0,05$) и укорочением времени эуглобулинового лизиса ($r_s=-0,72$, $p<0,05$). Через два месяца выявлялись корреляционные связи между степенью активации МДА и концентрацией *D*-димеров в плазме крови ($r_s=0,65$; $p<0,05$). Снижение активности *каталазы* коррелировало со снижением активности АТ III ($r_s=0,71$; $p<0,05$), и удлинением времени спонтанного эуглобулинового лизиса ($r_s=0,59$; $p<0,05$).

Таблица 28

**Влияние мелатонина на показатели системы ПОЛ-АОЗ,
у крыс при хронической интоксикации хлоридом никеля в
дозе 5 мг/кг массы тела крыс по металлу**

Группы животных	МДА (мкмоль/л)	Содержание гидроперекисей (233 нм)	Содержание гидроперекисей (278нм)	Активность СОД (ед. ингибир.,%)	Активность каталазы (*10 ⁻⁴ ME/gHb)
Контроль интактный	28,14 [27,74÷29,89]	0,0613 [0,0496÷0,0768]	0,0348 [0,025÷0,039]	72,18 [63,98 ÷72,63]	6,72 [5,02÷7,23]
Контроль с мелатонином	29,8 [28,5÷31,09]	0,0719 [0,0639÷0,0857]	0,0393 [0,0297÷0,042]	69,28 [66,48 ÷76,32]	7,01 [5,49÷7,55]
2 нед NiCl ₂	34,85*** [32,43÷35,53]	0,066 [0,0389÷0,676]	0,0204* [0,0202÷0,0298]	69,09 [63,08÷69,65]	6,30 [4,70÷6,78]
2 нед NiCl ₂ и мелатонин	29,22 ΔΔ 28,68 ÷ 31,90	0,0611 [0,0576÷0,0726]	0,0349 Δ [0,0274÷0,0367]	68,03 [63,08 ÷72,45]	7,22 Δ [6,12÷7,66]
1 мес NiCl ₂	41,61*** [36,41÷42,04]	0,0688 [0,0454÷0,0726]	0,0203*** [0,0153÷0,0207]	61,71* [60,65÷69,45]	5,2 [4,45÷6,09]
1 мес NiCl ₂ и мелатонин	33,18**/∅/ΔΔ 31,97÷38,31	0,0655 [0,0486÷0,0672]	0,0285∅∅/ΔΔ [0,0216÷0,0295]	74,81 ΔΔ [69,78 ÷79,32]	5,72 [4,55÷6,14]
2 мес NiCl ₂	47,62*** [40,88÷48,02]	0,0229 *** [0,0198÷0,0304]	0,018 *** [0,0136÷0,0193]	57,88 *** [57,11÷65,13]	4,37** [4,0÷5,398]
2 мес NiCl ₂ и мелатонин	39,74***/∅∅∅/Δ [37,3÷45,44]	0,0418***/∅∅∅/Δ [0,0272÷0,0426]	0,0281∅/ΔΔΔ [0,0259÷0,0342]	64,55 Δ [61,34 ÷70,82]	5,63 Δ [4,64÷5,72]

Примечание: см. табл. 26.

Изменение активности ПОЛ в тромбоцитах усиливает их агрегацию и высвобождение факторов P3, P4 и P10. Вместе с тем, активация процессов свертывания крови, тромбинемия сопровождается повышением содержания продуктов ПОЛ в тех же объектах.

У крыс с сочетанным введением антиоксиданта *мелатонина* и хлорида никеля через две недели происходило восстановление уровня МДА в эритроцитах и содержания *гидроперекисей* в плазме крови. Через один месяц концентрация МДА возросла относительно интактного контроля, но была достоверно ниже, чем у опытных животных с введением хлорида никеля. Содержание ГП увеличивалось относительно контрольной группы с *мелатонином*, но менее выражено, чем у опытных животных в те же сроки. Активность СОД так же была ниже, чем у получавших только никель крыс. Через два месяца профилактическое применение *мелатонина* способствовало снижению концентрации МДА в эритроцитах и восстановлению уровня ГП в

плазме крови, с одновременным повышением уровня активности *каталазы* и СОД в эритроцитах.

Анализ полученных результатов показал, что положительная динамика гемостазиологических показателей коррелирует с уменьшением продуктов свободнорадикального окисления и восстановлением активности системы антиоксидантной защиты. Позитивные эффекты *мелатонина* через два месяца характеризовались восстановлением уровня МДА в эритроцитах параллельно с увеличением активности АТФ (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,61$; $p < 0,05$) и уменьшением времени спонтанного эуглобулинового фибринолиза ($r_s = 0,58$; $p < 0,05$). Положительная динамика уровня *каталазы* под влиянием *мелатонина* имела высокую степень обратной корреляционной связи с концентрацией D-димеров в плазме крови ($r_s = -0,71$; $p < 0,05$).

Полученные данные подтверждают сведения о выраженных антиоксидантных свойствах *мелатонина*, впервые демонстрируя их роль в механизмах профилактики токсической никелевой коагулопатии. Воздействие *мелатонина* на систему гемостаза при хронической интоксикации, по-видимому, является многокомпонентным, что соответствует многофакторному генезу гемостазиологических нарушений при воздействии никеля. Описанный нами модулирующий характер его действия на систему гемостаза служит весомым дополнением к полученным ранее фактам нефро-, гепато- и кардиопротекторного действия *мелатонина* при токсическом действии тяжелых металлов. Полученные данные позволяют считать гормон важным элементом антитоксической защиты организма, а применение его препарата при никелевой интоксикации патогенетически оправданным.

Таким образом, внутривенное введение *мелатонина* в дозе 5 мг/кг массы тела в течение двух месяцев у контрольной группы крыс не вызывает изменения показателей свертывающей системы крови. Выявляется незначительная тенденция к уменьшению количества тромбоцитов относительно интактного контроля, степень АДФ-агрегации достоверно не меняется. Профилактическое применение *мелатонина* уменьшает выраженность изменений показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, восстанавливает активность противосвертывающей и фибринолитической систем крови, способствуя исправлению гемостатического баланса. Профилактическое введение *мелатонина* препятствует снижению активности антиок-

сидантной системы, способствует утилизации продуктов ПОЛ и тем самым устраняет дисбаланс в системе ПОЛ и антиоксидантной защиты. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение *мелатонина* для разработки способов патогенетически обоснованной фармакологической коррекции нарушений гемостаза при воздействии на организм тяжелых металлов.

3.4.2. Влияние мелатонина на проявления токсической молибденовой коагулопатии у экспериментальных животных

Опыты проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г: 1-я группа (10 крыс) – интактные животные; 2-я группа (10 крыс) – животные с внутрижелудочным введением мелатонина в дозе 5 мг/кг в течение двух месяцев; 3-я группа (10 крыс) – животные с внутрижелудочным введением раствора парамолибдата аммония в дозе 50 мг/кг каждый день в течение двух месяцев [18]. 4-я группа (10 крыс) – животные с хронической молибденовой интоксикацией в сочетании с внутрижелудочным введением мелатонина в течение двух месяцев. Опытные животные в период исследований содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище.

С целью изучения состояния системы гемостаза определяли количество тромбоцитов и их агрегационную активность (индуктор АДФ – 10,0мкг/мл), АЧТВ, ПВ, ТВ, относительное *время полимеризации фибрин-мономеров* (ВПФМ), концентрацию фибриногена, активность антитромбина III, время спонтанного эуглобулинового лизиса. А также – концентрацию РФМК («Технология стандарт», Россия). Содержание D-димеров определяли на автоматическом анализаторе АС-4, с использованием диагностических наборов «*Helena*» (Великобритания). Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет программ «*STATISTICA 10.0*» (*StatSoft*) и *Microsoft Excel 2016*. Данные представлены в виде *медианы (Me)* и [25÷75] процентиля выборки. Оценку статистической значимости различий в группах животных проводили с использованием непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни. Для оценки статистической

зависимости рядов наблюдений использовали коэффициент ранговой корреляции (r_s) Спирмена. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Проведенные эксперименты показали, что длительное токсическое действие молибдена в течение двух месяцев вызывает нарушение механизмов свертывающей системы крови (табл. 29). Наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов и увеличение их агрегационной функции, концентрация фибриногена была выше контроля. Регистрировалось укорочение АЧТВ и удлинение ПВ, ТВ достоверно не менялось, но выявлялось укорочение более чувствительного маркера состояния конечного этапа гемокоагуляции (ВПФМ) времени полимеризации фибрин мономеров. Регистрировалось уменьшение активности АТ(III) и замедление времени спонтанного эуглобулинового лизиса. Выявлялся достоверный рост концентрации РФМК и D-димеров (табл. 29). Очевидно, что данные проведенных экспериментов демонстрируют развитие состояния тромботической готовности, определяемое, как лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию с возрастанием содержания в крови маркеров активации гемостаза, подавлением антикоагулянтной и фибринолитической активности. Это и ранее находили исследователи при токсическом воздействии никеля, кобальта, свинца и цинка [401].

Гиперкоагуляционный синдром характеризуется состоянием повышенной готовности циркулирующей крови к свертыванию. При этом не выявляется тромбообразования в сосудистом русле, но может наблюдаться ряд клинических признаков предтромботического состояния в виде повышения вязкости крови, замедления венозного кровотока, преходящих и начальных признаков органной дисфункции, о чем свидетельствует развитие дистрофических и некробиотических изменений в тканях печени, почек и сердца при токсическом воздействии молибдена [3,406].

Опыты показали, что профилактическое введение *мелатонина* на фоне молибденовой интоксикации способствует стабилизации гемостазиологической картины. Смещение гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции компенсировалось активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем. Можно полагать, что *мелатонин* способствовал уменьшению вероятности развития состояния тромботической готовно-

сти, о чем свидетельствовало уменьшение выраженности изменений РФМК и *D*-димеров (табл. 29). Степень АДФ-агрегации возрастала, количество тромбоцитов снижалось, но изменения были менее выражены. Содержание фибриногена статистически не отличалась от показателей у крыс с хронической интоксикацией, но и от показателей у интактных крыс достоверно не отличалось.

При сопоставлении полученных данных об изменении гемостаза с описанными выше изменениями ПОЛ у тех же крыс – при действии *мелатонина* выявлялась достоверная положительная корреляционная связь восстановления активности *каталазы* с повышением активности антитромбина III ($r_s=0,64$; $p<0,05$), а также высокая степень обратной корреляции со временем спонтанного эуглобулинового лизиса ($r_s=0,57$; $p<0,05$). Тесно положительно были ассоциированы изменения концентрации *D*-димеров и сдвиги МДА ($r_s=0,65$; $p<0,05$).

Таблица 29

Влияние мелатонина на показатели системы гемостаза у крыс при хронической молибденовой интоксикации

Условия опыта	Группы животных		
	контроль	молибден	молибден и мелатонин
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	534 [493–552]	409*** [381–449]	470*/ Δ [437–506]
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	58,3 [53,3–63,2]	70,9*** [66,7–77,7]	65,1*/ Δ [62,1–68,2]
АЧТВ, сек	26,8 [26,0–24,5]	22,7*** [22,1–24,1]	25,1*/ Δ [23,7–26,6]
Протромбиновое время, сек	17,8 [16,6–18,6]	20,56** [19,1–21,7]	15,8*/ $\Delta\Delta\Delta$ [14,5–17,2]
Антитромбин (III), %	100,7 [93,4–112,1]	65,2*** [59,3–76,5]	82,8***/ $\Delta\Delta$ [74,6–87,0]
Спонтанный эуглобулиновый лизис, мин	510 [465–559]	805*** [761–869]	421*/ $\Delta\Delta\Delta$ [337–456]
Фибриноген, г/л	2,02 [1,65–2,16]	2,69*** [2,51–2,9]	2,41 [1,95–2,62]
ВПФМ, отн.ед.	1,03 [0,92–1,13]	0,80*** [0,68–0,85]	0,87*/ Δ [0,81–0,97]
РФМК, мг/100мл	2,96 [2,53–3,45]	5,31*** [4,98–5,83]	4,63***/ Δ [4,2–5,45]
<i>D</i> -димер, мкг/л (DDU)	174 [119–255]	302*** [281–453]	250 Δ [123–311]
Примечание: */**/** – $p\leq 0,05/0,01/0,001$ – степень достоверности относительно интактного контроля, $\Delta/\Delta\Delta/\Delta\Delta\Delta$ – $p\leq 0,05/0,01/0,001$ – относительно опыта с молибденом.			

Таким образом, экспериментально установлено, что профилактическое применение *мелатонина* при молибденовой интоксикации уменьшает выраженность изменений показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, восстанавливает активность противосвёртывающей и фибринолитической систем крови и уровня тромбинемии, способствуя восстановлению гемостатического баланса.

4. Экспериментальный анализ применения витамина E для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов

4.1. Влияние витамина E на гемодинамические эффекты интрагастрального поступления хрома и перекисное окисление липидов

Хром широко применяется в производстве нержавеющей стали, промышленных пигментов, керамического сырья, резины, красок, изделий из кожи, объектов энергетики и металлических деталей [425].

Металл считается важным микроэлементом для млекопитающих, так как играет важную роль в поддержании правильного углеводного, липидного и белкового метаболизма через механизм, связанный с инсулином. Трехвалентный хром может усиливать действие инсулина, поглощение глюкозы клетками и внутриклеточный углеводный и липидный обмен [366].

Положительное действие хрома на метаболизм определяется его концентрацией в организме, чрезмерное его поступление вызывает общую интоксикацию, угрожающую здоровью человека. Эти токсические эффекты обусловлены быстрым проникновением хрома в клеточные мембраны и его последующим взаимодействием с белками и нуклеиновыми кислотами в клетках. Соединения хрома могут попадать в организм при вдыхании, контакте с кожей и перорально и, в основном, накапливаются в печени, почках, сердце, крови и эндокринных железах. Выявлено что хром, вызывает сердечную дисфункцию у лабораторных животных путем воздействия на определенные белки-регуляторы семейства *сестринов* (*Sesn2*) [426].

Известно, что токсическое действие хрома связано со стимуляцией свободнорадикальных процессов, а также образованием промежуточных продуктов при восстановлении шестивалентного хрома, которые обладают высокой реакционной способностью [420]. Эти реакционноспособные промежуточные соединения хрома способны генерировать *активные формы кислорода*, которые вызывают окисление макромолекул белков и липидов с повреждением органов и систем [429].

Исследования выполнены на 90 половозрелых крысах-самцах линии Вистар со средней массой 260г±20г. Эксперименты проводились в 9 опытных группах животных: 1-я группа – контрольная; 2-ая группа – животные с интрагастральным введением витамина *E* в дозе 200 мг/кг (суточная доза) (животные выведены из эксперимента через 30 дней); 3-я группа – животные с интрагастральным введением витамина *E* в дозе 200 мг/кг (животные выведены из эксперимента через 60 дней); 4-я группа – животные с изолированным внутрижелудочным (в/ж) введением бихромата калия в дозе 5 мг/кг (суточная доза), (животные выведены из эксперимента через 30 дней); 5-я группа – животные с изолированным внутрижелудочным (в/ж) введением бихромата калия в дозе 5 мг/кг (суточная доза), (животные выведены из эксперимента через 60 дней); 6-я группа – животные с комбинированным введением бихромата калия и витамина *E* (животные выведены из эксперимента через 30 дней); 7-я группа – животные с комбинированным введением бихромата калия и витамина *E* (животные выведены из эксперимента через 60 дней); 8-я группа – комбинированное введение бихромата калия и подсолнечного масла – контроль с растворителем витамина *E* (животные выведены из эксперимента через 30 дней); 9-я группа – комбинированное введение бихромата калия и подсолнечного масла – контроль с растворителем витамина *E* (животные выведены с эксперимента через 60 дней); В течении первого месяца (30 дней) курсовая доза вводимого бихромата калия на каждого животного составила 150 мг/кг. Через 60 дней – 300 мг/кг. Крысы находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище, поддерживался естественный световой режим. Исследование проводили в весенний период

года. Все исследования проводились под золотиловым наркозом (5 мг на 100г веса).

Витамин *E* и подсолнечное масло вводились ежедневно интрагастрального через атравматичный зонд в желудок в дозировке 200 мг/кг (0,2 мл)/100 г массы тела животного.

По истечении времени эксперимента (30 дней и 60 дней) определяли артериальное давление – прямым способом путём катетеризации бедренной артерии. Катетер заполнялся 10 % раствором гепарина и подключался к электроманометру «ДДА» монитора *МХ-04*. Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор *МТ-54М*. Физиологический раствор фиксируемой комнатной температуры объёмом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризованную правую яремную вену. Кривые термо-разведения регистрировались на самописце ЭПП-5. Рассчитывались АДср, СИ, УИ и УПСС. ЧСС определялась с помощью монитора *МХ-04*.

Для оценки процессов ПОЛ определяли концентрацию в крови ГП в плазме и МДА в эритроцитах по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой. Также было исследовано состояние *антиоксидантной системы* (АОС), для чего была определена активность *каталазы* и СОД в эритроцитах. Принцип метода основан на способности аутоокисления адреналина с ранее появляющимися продуктами свободно-радикального окисления.

Статистическая обработка результатов, учитывая количество выборок и нормальное распределение рядов сравнения, установленное с помощью критерия Шапиро-Уилка ($W_{\phi} > W_m$), проводилась с применением «*t*» критерия Стьюдента с использованием программы *STATISTICA 10*. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (*p*) меньшем 0,05.

Определение основных параметров системной гемодинамики позволило установить (табл. 30), что изолированное пероральное введение бихромата калия в течение 30 дней способствует повышению АДср, что было обусловлено нарастанием УПСС, по сравнению с контрольной группой животных. Под влиянием бихромата калия было отмечено изменение парамет-

ров, характеризующих насосную деятельность сердца – снижался *сердечный индекс* в результате уменьшения *ударного индекса* по сравнению с группой контроля. При этом имело место повышение ЧСС. Гемодинамические эффекты хрома были выражены сильнее при длительном введении в течение 60 дней, когда АДср возросло на 33% по сравнению с контролем.

Сочетанное введение витамина *E* и бихромата калия в течение 30 дней так же приводит к аналогичным изменениям параметров системной гемодинамики, что и изолированное введение металла, АДср было достоверно выше контрольного значения, однако витамин *E* при пероральном поступлении с металлом способствовал снижению давления на 4 процента.

При длительном, в течение 60 дней, сочетанном введении витамина *E* и бихромата калия, картина параметров системной гемодинамики менялась аналогичным образом, но степень восстановления была выше, чем при введении в течение 30 дней. Так же нужно сказать, что изолированное введение витамина *E* на протяжении 30 и 60 дней достоверно не изменяло параметры системной гемодинамики по сравнению с контролем.

Параметры системной гемодинамики при сочетанном интрагастральном введении бихромата калия и подсолнечного масла (табл. 30) менялись аналогично эффектам сочетанного введения металла и витамина *E*, но менее выраженно. Отмечалось достоверно значимое повышение АДср по сравнению с группой контроля. Приросту давления способствовало нарастание сосудистого сопротивления. Так же нужно отметить, что в этих группах прирост АДср как в первый месяц эксперимента, так и во второй месяц был ниже, чем при двухмесячном сочетанном введении витамина *E* и бихромата калия.

Изолированное введение металла в течение тридцати дней привело к усилению процессов ПОЛ, что сопровождалось стимуляцией активности *каталазы* и СОД (табл. 31). При длительном (2 месяца) изолированном введении бихромата калия отмечалось более выраженное повышение продуктов ПОЛ на фоне истощения АОС, что может быть связано с ингибирующим эффектом хрома на ферментные системы.

Таблица 30

Результаты исследования системной гемодинамики при введении бихромата калия (изолированно и сочетано) на фоне введения витамина E или подсолнечного масла

Условия опыта	Стат. показатель	АДср (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	$M \pm m$	104,2±3,7	383±9,8	53,73±1,91	0,147±0,005	1,53±0,136
Витамин E 1 месяц	$M \pm m$	102,9±1,8	386±6,28	56,83±0,92	0,137±0,002	1,74±0,053
	<i>p</i>	-	-	-	-	-
Витамин E 2 месяца	$M \pm m$	101±5,8	390±7,22	45,18±1,45	0,130±0,006	1,80±0,120
	<i>p</i>	-	-	*)**)	*	-
Бихромат калия 1 месяц	$M \pm m$	122,2±2,6	390±5	49,82±1,41	0,126±0,005	1,99±0,016
	<i>p</i>	*	-	*	*	*
Бихромат калия 2 месяца	$M \pm m$	139,±2.8	404±6.6	42.50±2.08	0.103±0.006	2.63±0.106
	<i>p</i>	*)###)	*)###)	*)###)	*)###)	*)###)
Бихромат калия 1 месяц + Витамин E	$M \pm m$	118,2±2,9	402±8,1	45,82±1,81	0,116±0,005	1,85±0,048
	<i>p</i>	*)**)	*)**)	*)**)###)	*)**))	*)**)###)
Бихромат калия 2 месяца + Витамин E	$M \pm m$	127,3±0,98	399,5±4.31	46,89±1,29	0,126±0,001	2,49±0,049
	<i>p</i>	*)#)!)!!)	*	*)!)	*)!)!!)	*)#)!!)
	<i>p</i>	!)^)^^^)	!)^)	#)!)^)	#)!)^)	#)!)^)
Бихромат калия 1 месяц + Подсолнечное масло	$M \pm m$	123.3±2.21	385.5±8.79	45,64±1,03	0,117±0,002	2,37±0,071
	<i>p</i>	*)^)^	^^)	*)###)	*)###)^^^)	*)###)!)^)^
Бихромат калия 2 месяца + Подсолнечное масло	$M \pm m$	125,3±0,68	406.5±4.25	45,66±1,26	0,125±0,006	2,70±0,046
	<i>p</i>	*)!)^)	!)\$)\$)	*)\$)	*)\$)	*)^)\$)\$)\$)

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с фоном; (***) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с витамином E 1 месяц; (#) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с витамином E 2 месяца; (###) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия 1 месяц; (!) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия 2 месяца; (!!)) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия 1 месяц + витамин E; (^) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия 2 месяца + витамин E; (\$\$) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия 1 месяц + подсолнечное масло; (&)) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия 2 месяца + подсолнечное масло;

Результаты исследования ПОЛ при введении бихромата калия (изолированно и сочетано) на фоне введения витамина Е или подсолнечного масла

Группы животных	Стат. показатель	МДА	ГП	Каталаза	СОД
Контроль	<i>M±m</i>	26,15±0,27	6,33±0,51	8,42±0,38	69,57±1,11
Введение витамин Е 1 месяц	<i>M±m</i>	24,82±0,94	5,54±0,36	9,6±0,52	78,66±0,83
	<i>p</i>	-	-	*	*
Введение витамин Е 2 месяца	<i>M±m</i>	25,61±1,02	6,15±0,45	10,02±1,05	81,6±0,41
	<i>p</i>	-	-	*	*)**)
Введение бихромата калия 1 месяц	<i>M±m</i>	45,32±1,12	8,46±0,74	11,71±0,68	83,42±0,66
	<i>p</i>	*	*	*	*
Введение бихромата калия 2 месяца	<i>M±m</i>	57,13±1,35	13,07±0,93	6,35±0,52	61,96±0,65
	<i>p</i>	*)###)	*)#)	*)###)	*)###)
Введение бихромата калия 1 месяц + Витамин Е	<i>M±m</i>	36,46±0,91	7,83±0,68	10,37±0,41	73,26±1,27
	<i>p</i>	*)**###)	*)**)	*)#)	*)**###)
Введение бихромат калия 2 месяца + Витамин Е	<i>M±m</i>	50,84±0,76	10,23±1,08	13,27±0,85	80,5±0,53
	<i>p</i>	*)#)!)	*)#)!)	*)#)!)	*)#)!)
Введение бихромата калия 1 месяц + подсолнечное масло	<i>M±m</i>	39,45±0,81	7,02±0,33	10,57±0,87	75,38±1,05
	<i>p</i>	*)###)!!)^(^)	##	*	*)###)
Введение бихромата калия 2 месяца + подсолнечное масло	<i>M±m</i>	53,32±1,27	11,19±0,86	7,28±0,61	71,96±1,17
	<i>p</i>	*)!)^(^)\$)	*)!)\$)\$)	*)^(^)\$)\$)	!)^(^)

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с фоном;
 (***) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с витамином Е – 1 месяц;
 (#) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с витамином Е – 2 месяца;
 (###) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия – 1 месяц;
 (!) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия – 2 месяца;
 (!!)) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия – 1 месяц + витамин Е;
 (^) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия – 2 месяца + витамин Е;
 (\$\$) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия – 1 месяц + подсолнечное масло;
 (&)) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с бихроматом калия – 2 месяца + подсолнечное масло;

Профилактика хромовой интоксикации витамином *E* в первый месяц введения снизила явления липопероксидации на фоне усиления активности антиоксидантной защиты. Данная динамика сохранялась и через два месяца сочетания витамина *E* и соли хрома, при этом активность *каталазы* и СОД была выше значений, полученных через месяц эксперимента. Также нужно отметить, что изолированное введение витамина *E* никак не повлияло на активность ферментов АОС.

Профилактика хромовой интоксикации подсолнечным маслом выявила однонаправленный с витамином *E* эффект, но достоверно менее выраженный. При этом через 2 месяца эксперимента активность *каталазы* уменьшалась ниже контрольного уровня, а СОД – оставалась повышенной.

В целом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что применение витамина *E* смягчает токсическое действие бихромата калия на системную гемодинамику и ПОЛ.

4.2. Влияние витамина E на почечные эффекты кадмия и перекисное окисление липидов

В проведенных исследованиях 60 крыс-самцов линии Вистар были разделены на 5 групп, по 12 особей в каждой. Крысы в первой группе были интактными. Вторая группа была представлена животными с внутрижелудочным введением витамина *E* (масляный раствор альфа-токоферола ацетата) в дозе 200 мг/кг массы (контроль 1). Третья группа крыс с внутрижелудочным применением подсолнечного масла в дозе 0,2 мл/100г веса (контроль 2 – растворитель витамина). В четвертой группе крысам, также интрагастрально вводили раствор сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг массы (в пересчете на металл). В пятой группе животным сначала вводили внутрижелудочно витамин *E* в дозе 200 мг/кг и через полчаса опять же через зонд в желудок раствор сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг. Витамин *E* использовался синтетический (ОАО «Самарамедпром»). В качестве второго контроля применялось рафинированное подсолнечное масло.

Для изучения функции почек в условиях спонтанного диуреза животные помещались в обменные клетки, где в течение шести часов у них собиралась моча. По истечении срока экспе-

римента животные забивались тиопенталовым наркозом для исследования тканей и плазмы. В плазме крови и собранной моче определяли концентрацию креатинина, общего белка, общего кальция на спектрофотометре *PV1251C-26* с помощью наборов «АгатМед» (Россия), содержание натрия и калия с помощью пламенной фотометрии на автоматизированном пламенном фотометре ФАП-2. Для оценки интенсивности ПОЛ в мембранах эритроцитов исследовали содержание МДА по методу, основанному на взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой, и ГП. О состоянии *антиоксидантной защиты* (АОЗ) свидетельствовал уровень активности СОД, который определяли с помощью аутоокисления адреналина [254], и активность *каталазы* (Кат), определяемая по методу *E. Beutler* в сыворотке крови. По истечении срока эксперимента животные забивались под тиопенталовым наркозом для исследования тканей и плазмы.

Статистическая обработка результатов исследования, исходя из количества выборок и нормального распределения рядов сравнения, установленного по критерию Шапиро- Уилка ($W\phi > Wm$), проводилась с применением критерия «*t*» Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prizm 6.1*. О наличии факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (*p*) меньшем 0,05. Для расчетов и построения графиков использовались программы *Microsoft Excel*.

Исследования показали, что внутрижелудочное введение витамина *E*, равно как и аналогичного объёма подсолнечного масла (как контроля 2), достоверно не изменяет показателей ПОЛ, однако витамин *E* способствовал увеличению активности ферментов АОЗ в клетках (табл. 32). Введение сульфата кадмия крысам приводит к активации процессов ПОЛ клеточных мембран, о чем свидетельствует повышение концентрации ГП и МДА в мембранах эритроцитов. Вместе с тем, отмечается подавление системы АОЗ: угнетается ($p < 0,001$) активность каталазы и СОД.

Дополнительное, к введению раствора сульфата кадмия, применение витамина *E* снижало показатели ПОЛ ($p < 0,001$), относительно значений в группе с изолированным введением соли металла, и способствовало повышению активности каталазы и СОД ($p < 0,001$), относительно интактных крыс и животных с изолированным введением кадмия.

Изменение ПОЛ и АОЗ при введении кадмия и витамина E

	Стат. показатель	ГП	МДА	СОД	Каталаза
фон	$M \pm m$	4,23±0,08	26,2±0,12	77,6±0,13	6,23±0,21
Вит. E (контроль 1)	$M \pm m$	4,4 ±0,03	26,12±0,058	79,12±0,21	6,95±0,02
	<i>p</i>			*)	*)
Подсолнечное масло (контроль 2)	$M \pm m$	4,3±0,09	25,95±0,07	78,1±0,3	6,33±0,05
	<i>p</i>				
CdSO ₄ (опытная гр.)	$M \pm m$	6,2±0,008	33,4±0,05	70,09±0,17	5,24±0,03
	<i>p</i>	*)	*)	*)	*)
Вит E+ CdSO ₄	$M \pm m$	5,4±0,024	30,21±0,14	80,9±0,58	6,87±0,13
	<i>p</i>	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)

Примечание: *) – по отношению к фоновым значениям; **) – по отношению к значениям в группах с изолированным введением сульфата кадмия;

Повреждающее действие продуктов ПОЛ в условиях кадмиевой интоксикации, проявляющееся на функциональном уровне полиурией ($p < 0,001$), обусловленной снижением канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$) и увеличением скорости клубочковой фильтрации, при сочетанном применении витамина E выражалось понижением степени выраженности полиурии, относительно группы с изолированным использованием соли кадмия ($p < 0,001$) (рис. 81). Имело место повышение канальцевой реабсорбции воды и снижение скорости клубочковой фильтрации.

В обеих группах контроля с применением витамина E и подсолнечного масла достоверных изменений в электролитовыделительной функции почек не наблюдалось. А в условиях кадмиевой интоксикации введение токоферола ацетата отразилось на экскреции ионов, приводя к уменьшению ($p < 0,001$), относительно значений у крыс с применением только сульфата кадмия, экскреции почками калия, натрия и кальция (табл. 33). Также уменьшалась и экскреция белка с мочой.

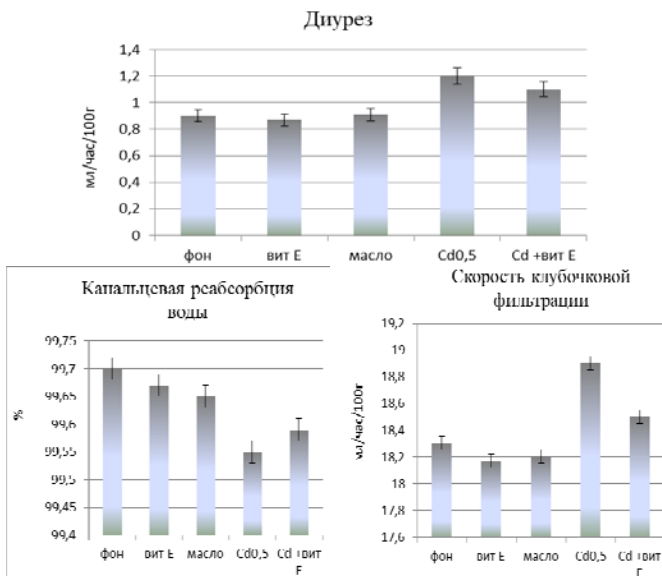


Рис. 81. Изменение диуреза и основных процессов мочеобразования под влиянием введения витамина *E* в условиях кадмиевой интоксикации

Таблица 33

Влияние витамина *E* на экскрецию электролитов и белка при внутрижелудочном введении сульфата кадмия

	Стат. показатель	Экскреция <i>Ca</i>	Экскреция <i>Na</i>	Экскреция <i>K</i>	Экскреция белка
		мкмоль/час/100г			
Фон	$M \pm m$	0,22±0,002	12,45±0,01	5,77±0,08	1,21±0,011
Витамин <i>E</i>	$M \pm m$	0,2±0,06	12,5±0,09	5,92±0,13	1,2±0,04
	<i>P</i>				
Подсолнечное масло	$M \pm m$	0,21±0,009	12,41±0,08	5,98±0,07	1,19±0,002
	<i>P</i>				
<i>CdSO</i> ₄	$M \pm m$	0,31±0,004	14,2±0,06	8,12±0,08	2,3±0,04
	<i>P</i>	*)	*)	*)	*)
<i>Cd</i> +вит. <i>E</i>	$M \pm m$	0,24±0,004	13,2±0,11	7,3±0,05	2,02±0,03
	<i>P</i>	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)

Примечание: *) – по отношению к фоновым значениям; **) – по отношению к значениям в группах с изолированным введением сульфата кадмия;

Таким образом, введение витамина *E* в условиях интоксикации сульфатом кадмия способствует уменьшению, относительно значений в группе с изолированным применением соли кадмия, степени выраженности полиурии, уменьшению выведения электролитов и белка с мочой. В этих условиях на фоне снижения процессов ПОЛ, отмечается активация ферментов АОЗ клеток.

Резюме

В результате проведенных исследований установлено, что изолированное подкожное введение ацизола в дозе 30 мг/кг не изменяет показатели водовыделительной функции почек, снижая лишь скорость клубочковой фильтрации. Экскреция кальция, калия и осмолярность мочи достоверно не отличаются от интактных значений при изолированном подкожном введении *ацизола*. Подкожное введение *ацизола* способствует уменьшению экскреции мочевины и натрия с мочой. Изменения в электролитном составе плазмы крови при подкожном введении ацизола характеризуются, повышением концентрации натрия и снижением содержания калия, тогда как концентрация кальция в плазме крови достоверно не отличается от фоновых значений.

Изолированное интрагастральное введение *ацизола* в дозе 30 мг/кг вызывает увеличение объёма диуреза, вследствие повышения скорости клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции воды. Экскреция белка, калия, натрия, кальция и осмолярность мочи при интрагастральном введении *ацизола* достоверно не отличаются от показателей интактной группы животных. Экскреция мочевины при внутрижелудочном введении ацизола снижается относительно фона. Концентрация кальция и натрия в плазме крови достоверно не отличается от значений интактной группы животных, тогда как концентрация калия незначительно возрастает.

Профилактическое введение *ацизола* в дозе 30 мг/кг на фоне хронической свинцовой интоксикации способствовало значительному нивелированию всех изменений водовыделительной функции почек. Введение *ацизола* в условиях свинцовой интоксикации способствовало снижению экскреции кальция и натрия,

за счет уменьшения изменения канальцевой реабсорбции этих катионов, относительно значений животных получавших только ацетат свинца. Профилактическое введение *ацизола* на фоне свинцовой интоксикации способствовало снижению экскреции калия, вследствие уменьшения фильтрационного заряда катиона. Введение *ацизола* снижало степень экскреции мочевины и белка с мочой относительно полученных значений у животных изолировано получавших ацетат свинца. Введение *ацизола* в условиях свинцовой интоксикации способствовало увеличению концентрации кальция, натрия и снижению содержания калия в плазме крови относительно значений животных с изолированным внутрижелудочным введением ацетата свинца.

Эффективность профилактического действия *ацизола* при подкожном его введении была значительно выше, чем при внутрижелудочном пути введения.

Новизна установленной закономерности подтверждена патентом «Способ профилактики токсического действия свинца у экспериментальных животных при хроническом отравлении №2358328 от 06.03.2008»

Было установлено, что подкожное введение *ацизола* в дозировке 30 мг/кг интактным животным не приводит к достоверному изменению показателей системной гемодинамики. Внутрижелудочное введение *ацизола* в дозировке 30 мг/кг экспериментальным животным приводило к повышению АД_{ср}, остальные показатели системной гемодинамики достоверно не отличались от фоновых значений. Подкожное введение *ацизола* в условиях хронической свинцовой интоксикации полностью нивелировало изменения АД_{ср}, что свидетельствует о наличии у *ацизола* профилактического эффекта при свинцовой интоксикации. АД_{ср} при внутрижелудочном введении *ацизола* в условиях свинцовой интоксикации достоверно не отличалось от показателей группы животных, получавших изолированное подкожное введение ацетата свинца, таким образом, *ацизол* обладает меньшей профилактической эффективностью при внутрижелудочном пути введения.

Профилактическое применение *ацизола* в условиях хронической свинцовой интоксикации является эффективным способом коррекции токсического действия ксенобиотика. Обладая

выраженным антиоксидантным действием, *ацизол* на фоне хронического отравления свинцом способствует уменьшению процессов ПОЛ с одновременным повышением активности ферментов антиокислительной защиты организма.

Применение *ацизола*, обладающего антиоксидантным и антигипоксическими свойствами, снижает выраженность структурно-функциональных изменений канальцевого аппарата почек при кадмиевой нефропатии.

Исследование терапевтического действия *ацизола* подтвердило его способность уменьшать выраженность токсического воздействия соли ртути, что проявилось в снижении изменений почечной обработки воды, кальция, а также уменьшении потерь белка с мочой.

Проведенные эксперименты показали, что введение малых доз *цинка* смягчает действие хлорида кобальта на параметры системной гемодинамики при его интрагастральном поступлении в организм крыс. Сочетанное интрагастральное введение витамина *D₃*, малых доз хлорида *цинка* и *кобальта* способствует наименьшему изменению параметров системной гемодинамики. Экспериментальное введение малых доз *цинка* смягчает действие хлорида кобальта на показатели ПОЛ при его внутрижелудочном поступлении в организм. Введение малых доз *цинка* как изолированно, так и в сочетании с кобальтом способствует активации ферментов антиоксидантной защиты.

Изучение эффектов *мелатонина*, являющегося мощным естественным антиоксидантом, показало, что его применение при длительном отравлении кадмием уменьшает степень нарушения водо-электролитовыделительной функции почек, способствует снижению уровня протеинурии и повышает осмотическое давление мочи, по сравнению с данными групп животных получавших только сульфат кадмия.

Наши исследования также показали, что применение *мелатонина* в условиях длительной свинцовой интоксикации явилось эффективным способом профилактики нарушений основных процессов мочеобразования, что проявлялось в виде снижения объема спонтанного диуреза, вследствие повышения процессов канальцевой реабсорбции воды, как при энтеральном, так и при парентеральном введении ацетата свинца. Процессы по-

чечного транспорта натрия, калия и кальция в условиях длительной свинцовой интоксикации на фоне профилактического применения *мелатонина* имели достоверно значимые отличия от показателей животных, получавших только ацетат свинца. *Мелатонин* способствовал снижению экскреции всех катионов, что, по-видимому, являлось основной причиной повышения уровня кальция и натрия в плазме крови. Применение *мелатонина* приводило к достоверному повышению уровня осмолярности мочи в группах животных, получавших свинец, что свидетельствует о некотором восстановлении концентрирующей способности почек. Значимым явилось также снижение степени протеинурии в группах животных получавших *мелатонин* в качестве профилактики токсического влияния свинца. Профилактическая эффективность *мелатонина* была более выраженной при внутрижелудочном введении свинца. В условиях длительной свинцовой интоксикации падает чувствительность канальцевого аппарата почек к вазопрессину, а применение *мелатонина* ее восстанавливает.

Применение *мелатонина* при экспериментальной хронической молибденовой интоксикации уменьшает проявления нефропатии, способствует сохранности процессов мочеобразования и концентрирующей способности почек. Профилактическое действие *мелатонина* при молибденовой интоксикации подавляет уменьшение активности антиоксидантной системы. Применение *мелатонина* способствует также профилактике гемодинамических нарушений сердечно-сосудистой системы в условиях хронического отравления тяжелыми металлами, вследствие ослабления активности процессов перекисного окисления липидов. Так, *мелатонин* при длительной кадмиевой интоксикации способствует уменьшению выраженности артериальной гипертензии при дозировке кадмия 0,5 мг/кг, в основном за счет снижения *удельного периферического сопротивления сосудов*. Имеет место восстановление насосной функции сердца. При внутрижелудочном введении кадмия в дозе 0,1 мг/кг *мелатонин* полностью нивелирует изменения показателей системной гемодинамики.

Аналогичные профилактические эффекты *мелатонина* были установлены и при интоксикации ацетатом свинца и парамолибдатом аммония.

Новизна результатов исследований по созданию моделей нефро – и кардиопатии с помощью тяжелых металлов, а также профилактического действия *мелатонина* подтверждается полученными патентами:

1. Способ профилактики токсического действия кобальта у экспериментальных животных при хроническом отравлении. № 2431482 от 18.10.2010 г.

2. Способ моделирования хронической токсической гепатопатии. № 2440621 от 18.10.2010 г.

3. Способ профилактики хронической токсической гепатопатии. № 2468446 от 29.11.2010 г.

4. Способ профилактики хронической токсической артериальной гипертонии и кардиопатии у экспериментальных животных. № 2455985 от 24.02.2011 г.

5. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертонии и кардиопатии у экспериментальных животных. № 2461892 от 08.07.2011 г.

6. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертонии и кардиопатии у экспериментальных животных. № 2462762 от 08.07.2011 г.

7. Способ профилактики экспериментальной молибденовой нефропатии и протеинурии у крыс. № 2584235 от 19.04.2016 г.

8. Способ моделирования экспериментальной кардиопатии. № 2530758 от 15.08.2014 г.

9. Способ профилактики токсического действия кадмия у экспериментальных животных при хроническом отравлении. №2462764 от 25.04.2012 г.

10. Способ профилактики токсического действия кадмия у экспериментальных животных при хроническом отравлении. №2462763 от 25.04.2012 г.

11. Способ уменьшения нефротоксичности ацетата свинца. №2461072 от 14.11.2011 г.

12. Способ снижения нефротоксичности молибдата аммония. № 2588319 от 03.06.2016 г.

13. Способ моделирования хронической токсической нефропатии у крыс в эксперименте. № 2743843 от 26.02.2021 г.

Проведенные исследования выявили при действии тяжелых металлов формирование нарушений системы гемостаза. Установлено, что применение *мелатонина* снижает степень изменения показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при токсическом действии никеля, восстанавливает активность противосвертывающей и фибринолитической систем крови, способствует коррекции гемостатического баланса. Введение *мелатонина* ослабляет снижение активности антиоксидантной системы при интоксикации никелем.

При молибденовой интоксикации формирующаяся коагулопатия также подвержена корректировке с помощью мелатонина. Применение *мелатонина* ведет к уменьшению вероятности развития состояния тромботической готовности.

Аналогичные результаты эффективной профилактики коагулопатий с помощью *мелатонина* были получены в нашей лаборатории и при действии других тяжелых металлов – ртути, свинца, кадмия кобальта, хрома.

Результаты изучения изменений гемостаза также отличаются новизной, о чем свидетельствуют следующие патенты:

1. Способ моделирования хронической токсической коагулопатии у экспериментальных животных. № 2661722 от 19.07.2018 г.

2. Способ профилактики хронической токсической коагулопатии у экспериментальных животных. № 2683723 от 01.04.2019 г.

3. Способ профилактики хронической свинцовой коагулопатии у экспериментальных животных. № 2706386 от 18.11.2019 г.

4. Способ моделирования хром-индуцированной коагулопатии у крыс в эксперименте. № 2743812 от 26.02.2021 г.

5. Способ моделирования хронической коагулопатии у животных в эксперименте. № 2746831 от 21.04.2021 г.

К настоящему времени неплохо изучена антиоксидантная активность витамина *E*, однако при интоксикации тяжелыми металлами исследований немного, а результаты противоречивы. Наши исследования показали, что применение витамина *E* ослабляет токсическое действие хрома на системную гемодинамику.

ку и перекисное окисление липидов. Профилактическое использование витамина *E* при интоксикации кадмием уменьшало выраженность полиурии и экскрецию электролитов и белка с мочой, по сравнению с показателями в группе с изолированным применением соли кадмия. При этом имело место снижение процессов ПОЛ и активация ферментов АОЗ клеток.

Итак, различные тяжелые металлы обладают сходством токсического повреждения отдельных систем организма, и это выражалось в сходстве функциональных и структурных нарушений этих систем, то результаты проведенного исследования позволяют полагать участие единых клеточных механизмов в их развитии. Поступление тяжелых металлов в организм приводит к резкому увеличению концентрации их в крови, с потоком которой металлы поступают в почки и сердце, где оказывают свое мощное токсическое воздействие, ингибирующее, прежде всего все энергозависимые процессы в клетках. В создавшихся условиях энергодефицита активируются процессы ПОЛ мембран клеток, которые усугубляют повреждение клеточных структур. В результате в почках формируются морфофункциональные изменения нефронов, что проявляется в виде увеличения объема спонтанного диуреза, экскреции электролитов с мочой, снижения осмолярности мочи и повышению концентрации белка в моче. Кардиотоксическое влияние тяжелых металлов характеризуется развитием токсической кардиопатии, основными проявлениями которой являются формирование выраженной артериальной гипертензии и снижение насосной функции сердца.

Применение антиоксидантов способствует реализации эффективной профилактики токсических эффектов солей тяжелых металлов, что сопровождается нормализацией морфофункциональных показателей различных органов и систем.

Сравнивая эффективность применения 4-х типов антиоксидантов – *ацизола*, малых доз *цинка*, *мелатонина* и витамина *E* – мы пришли к заключению, что наибольшей профилактической активностью при интоксикации тяжелыми металлами обладают *мелатонина* и *ацизол*, а наименьшей – витамин *E*. Эффективность антиоксидантной профилактики также зависит от дозировки и пути поступления металла в организм, а также длительности интоксикации.

ГЛАВА III ГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ. СОЦИАЛЬНО- ИСТОРИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Гелиогеофизические связи, как гигиенический фактор

В условиях умножения эффектов глобального многофакторного кризиса последних десятилетий, теория и методология укрепления здоровья населения, в значительной мере, базируются на изучении закономерностей взаимодействия человека с окружающей средой, включающих тенденции развития народонаселения, изменения физического и психического здоровья людей в результате освоения регионов планеты с трансформацией биосферы в ноосферу. Переход от специализированных исследований к междисциплинарному анализу, прогнозу и попыткам управления поведением системы «природа – общество» обусловлен не столько разрушениями, нанесёнными человеком природе, сколько влиянием этих процессов, усиливаемых внешними факторами, на ход социально-исторического развития общества. К необходимости пересмотра направлений научных исследований привела пандемия новой коронавирусной инфекции *COVID-19*, поскольку подтвердилось, что незначительные возмущения в биологической среде обуславливают общемировые процессы, видоизменяющие политику, экономику и здоровье общества с непрогнозируемыми последствиями.

Современные принципы изучения нано-, микро- и макромира всё чаще связываются с процессами, протекающими не только в биосфере Земли, но и в Космосе, на Солнце. Подтверждается концепция А.Л. Чижевского о цикличности земных процессов и их зависимости от ритмов космоса. Конечная цель исследований – прогноз природных процессов, существенных для анализа тенденций изменения физического и психического здоровья населения, геополитической и экономической позиции государства [35].

Еще в 1930-х годах А.Л. Чижевский полагал, что со временем «рука об руку с астрономией и метеорологией» пойдёт *эпидемиология*. Допуская влияние на динамику эпидемий гелио- и геофизических факторов. А.Л. Чижевский, однако, считал, что

резкие отклонения от обычной нормы социально-экономических условий могут усилить или даже вызвать ту или иную эпидемию. Подтверждением этому положению являются факты значимых социальных потрясений, сопровождающихся эпидемическими вспышками заболеваний, что объясняется объединением социальных и природных (биологических, геофизических) факторов – в один комплекс [189,341].

Самочувствие и здоровье человека зависят от изменения параметров внешней среды и явлений, обусловленных солнечной активностью – факторов «космической погоды» [24,42,352]. С физиологических позиций повышение уровня солнечной активности и связанные с этим возмущения в атмосфере трактовались не как причина заболеваний, а как фактор, способствующий развитию их осложнений, особенно у больных с поражениями сердца и сосудов [23,227,247]. При этом адаптационные, компенсаторные возможности больного организма значительно снижаются. Ухудшение состояния больных гипертонической болезнью и атеросклерозом чаще всего совпадает с периодами беспокойного Солнца (при хромосферных вспышках и прохождении больших групп пятен по диску Солнца) [276]. С периодами активного Солнца – хромосферными вспышками и ростом числа солнечных пятен – коррелируют обострения гипертонической болезни, атеросклероза, ухудшение работы центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и других систем организма [42,148,246,275]. Прохождение солнечных пятен через центральный меридиан Солнца в 84 % случаев совпадает с заболеваемостью инфарктами миокарда и инсультами [23,184,247]. При этом повышенной чувствительностью к геофизическим воздействиям обладают 55-60 % больных.

С высокой активностью Солнца коррелирует низкая кислотность желудочного сока, ведущая к снижению бактерицидных свойств желудочного сока, что способствует развитию желудочно-кишечных заболеваний [148,275].

Установлено, что на второй день после солнечной вспышки отмечается резкое увеличение числа автомобильных аварий и катастроф, поскольку реакция водителей на внешние сигналы снижается в четыре раза по сравнению с днями спокойного Солнца. В целом, чем выше солнечная активность и скорость из-

менения геофизических полей, тем выраженной реакция человека, ниже производительность труда и качество выпускаемой продукции, выше аварийность на транспорте и на производстве [146,169].

Солнечная активность – процесс циклический, поэтому циклический характер имеют и связанные с ней биофизические и социальные процессы. Цикличность признаётся важнейшим аспектом проявления биологической целесообразности и физиологической целостности организмов. Синхронность гелио-, гео- и биофизических процессов отражает единство организмов и среды, к изменениям которой они приспосабливаются. В организмах высших животных и человека большинство физиологических процессов цикличны и тесно связаны с соответствующими геофизическими ритмами. Вращение Земли вокруг оси обуславливает суточную изменчивость параметров окружающей среды и связанных с ними физиологических механизмов. Чем сложнее организм, тем достовернее выявляется суточный ритм его жизнедеятельности.

Получены сведения о сезонной динамике физиологических процессов – изменении параметров основного обмена, содержания гемоглобина и количества эритроцитов крови, величине артериального давления и частоте пульса, связанных с годовыми геофизическими циклами, включая годовой ход солнечной активности и флуктуаций приземного электромагнитного поля. По мнению исследователей Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, особенности физиологии и поведения организмов обусловлены биологическими ритмами тогда, когда процессы клеточного метаболизма скоординированы во времени. Предполагается существование единого для всех клеток живого организма сигнала времени, зависящего от вариации напряженности магнитного поля Земли. Геомагнитные вариации управляют свободнорадикальными процессами превращения веществ и организуют эти процессы во времени. Такой механизм называют синхронизацией или стохастическим управлением.

Сотрудники биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова считают, что суммарная энергия внешнего *электромагнитного поля* (ЭМП) не играет решающей роли в проявлении биологических эффектов, и не сопровождается заметным

тепловым воздействием на биологические объекты [8]. Такие поля трудно экранировать из-за их низкой частоты. Имеется мало сведений о физико-химических механизмах влияния на организмы слабых внешних полей. Допускается, что периодическое движение ионов Na , K , Ca в неоднородной среде клетки вызывает нелинейные эффекты и появление градиента концентрации ионов в примембранном слое, влияющие на переходы слабосвязанных периферических белков в воду и обратно – в связанное состояние.

В работе [404] показано, что максимумы дисперсии и скорости флуктуаций геофизических параметров среды (планетарного индекса Kp и Pcl -пульсации) – приходятся на весну и осень, а их сезонная динамика сходна. Осреднённый по синхронным замерам эталонных станций K -индекс характеризует изменение направленной на восток горизонтальной Y -компоненты вектора магнитной индукции приземного электромагнитного поля, а Pcl -пульсации имеют частотный диапазон, совпадающий с диапазоном частот основных ритмов сердца. Выявлена корреляция сезонного хода Pcl и смертности от инфарктов миокарда, что расценено как биотропный агент солнечной активности.

В средних широтах максимальная интенсивность пульсаций Pcl наблюдается в утренние часы (4-8 часов). Минимальная активность Pcl отмечается летом, а максимальная – зимой-весной: зимой – по четным солнечным циклам, зимой-весной – по нечетным. В годы максимума солнечной активности вариации Pcl выражены слабо или совсем отсутствуют [12].

Одним из ведущих факторов формирования Pcl являются параметры солнечного ветра – раздельно, либо в тех или иных комбинациях. Проявления Pcl в приземном слое тем интенсивнее, чем больше плотность протонного потока солнечного ветра и, тем слабее, чем меньше скорость этого потока. Установлено, что плотность протонного потока подвержена циклическим колебаниям. В эпоху максимума солнечной активности средняя плотность потока – около 2-4 частиц в 1 см^3 , в эпоху минимума – 10-30 частиц в 1 см^3 . Поэтому амплитуда пульсаций Pcl соизмерима с плотностью протонного потока: она в 5 раз больше в минимуме по сравнению с величиной эпохи максимума актив-

ности Солнца. Охватываемый пульсациями *Pc1* диапазон частот совпадает с биоритмами человека: α -ритмом частотой около 1 Гц, β -ритмом частотой 8-10 Гц и др. Целесообразно выявление различного рода реакций живых организмов на флуктуации электромагнитного поля в диапазоне 0,2-5,0 Гц [409].

В [219] отмечено, что все живые организмы, включая человека, находятся под постоянным воздействием геофизических факторов. Одной из первых в процессы адаптации включается сердечнососудистая система человека, как наиболее реактивная, и потому является основной мишенью воздействия этих факторов. Однако молекулярные механизмы такого воздействия изучены слабо, первичные мишени не определены. Отклик биологических систем на действие химических и физических факторов способно модифицировать миллиметровое электромагнитное излучение низкой интенсивности за счёт изменения структуры и свойств водной компоненты клеток и, следовательно, конформации и активности биологических молекул. Важно изучение ответных реакций биосистем на сочетанное действие гелиогеофизических факторов и миллиметрового излучения, а также выявление молекулярных мишеней этих воздействий. Определена возможность регулирования адаптации организма при геомагнитных возмущениях [219,259]. При этом вероятной мишенью воздействия гелиогеофизических факторов является внутриклеточная водная компонента, структура и свойства которой влияют на конформацию полифосфатов клетки, изменяя свойства тромбоцитов, реологические свойств крови и нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы.

Исследования воздействия геомагнитных возмущений на внутриутробное развитие и состояние плода методом кардиотокографии показывают, что воздействию гелиогеофизических факторов подвержены 10-15 % от общего количества матерей и плодов. Данные кардиомониторинга свидетельствуют о выраженных вариациях показателя развития плода, совпадающих с сезонными геомагнитными возмущениями. Антенатальный период является наиболее уязвимым для воздействия факторов внешней среды, параметров космической погоды и излучения мобильных телефонов [309].

Вариации параметров космической погоды и приземного геомагнитного поля отличают циклические и квазипериодические изменения – в масштабах часов, суток, недель, месяцев, лет и десятилетий. А изученное техногенное излучение не контролируемо и действует постоянно с выраженным накопительным эффектом. Проведены экспериментальные исследования магнитных полей сложной структуры, биофизических аспектов управления жизнедеятельностью коронавирусов [290].

Материалы госпитализации около 300 тысяч больных Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 подтверждают факт негативного воздействия флуктуация приземного ЭМП на самочувствие, здоровье и поведение людей. Во все фазы цикла солнечной активности наблюдается зимне-весенний и осенний максимумы госпитализации психических больных. Резонансный и пороговый характер воздействия низкочастотных геомагнитных пульсаций малой напряженности свидетельствует об их информационной роли в регулировании психической деятельности человека и подверженности его суициду [189,241,341,349]. При геомагнитных возмущениях увеличивается преступность, а также количество авиа- и дорожно-транспортных происшествий [143,146,169,181].

В современной психологии возникают методологические ошибки, связанные с игнорированием влияния на психику магниторецепторов человека, определяющих состояние ЭМП. Такие ошибки ведут к неадекватной интерпретации причин психосоматических отклонений, негативных психических состояний, «психических атак». Магниторецепторы практически не изучены, хотя исследования их у животных ведутся давно. В 2018 г. появилось сообщение о том, что, при изменении внешнего магнитного поля, амплитуда α -ритма человека изменялась примерно на 60 %. Исследованы изменения состояния человека в условиях Земли и ближнего космоса с учётом сезонности параметров гелиогеофизических полей, регистрировались психические реакции человека в форме возникающих ментальных образов и мышечных движений. Моделировалась функциональная роль магниторецепторов в психической деятельности человека в связи с изменениями физических характеристик гелиомагнитного поля, а психологические, физиологические и биофизические па-

раметры организма человека учитывались совместно с геофизическими параметрами окружающей среды [40].

Развивается концепция влияния космической погоды на организм человека, согласно которой влияние гелио- и геомагнитных вариаций на биохимические и физиологические процессы обусловлено: наличием высокой концентрации ионов Fe^{2+} , входящих в состав крови, и ключевых ферментов, участвующих в процессах дыхания и энергетического обмена, включая синтез оксида азота (NO); наличием SH -содержащих низкомолекулярных соединений и ферментов, участвующих в обратимых реакциях окисления и восстановления – циклических превращениях веществ и газотрансмиттеров, выступающих посредниками систем внутри- и межклеточной сигнализации. Благодаря первичным мишеням, сосудистая система человека одной из первых ощущает последствия гелиогеофизических возмущений [39,239].

Факторы солнечной активности действуют не изолированно, а на фоне влияния экологических, психоэмоциональных, производственных и иных факторов, что затрудняет разработку теории влияния космической погоды на организм человека. Кроме того, на организм человека влияют нитраты и нитриты, которые превращаются в биологических тканях в оксид (NO) и диоксид азота (NO_2). Сочетанное их воздействие модулирует многие процессы в организме, вплоть до изменения уровня смертности по отдельным видам заболеваний и величины средней продолжительности жизни. Влияние фактора солнечной активности осложняется одновременным воздействием биологосоциальных, производственных, психолого-эмоциональных и иных факторов. Существуют гипотеза синхронизации внешнего магнитного поля и собственного магнитного поля человека; гипотеза образования свободных радикалов в организме человека под действием изменяющегося геомагнитного поля; гипотеза нарушения дыхания и биоэнергетики клетки [219].

Формирование и синхронизация инфранианых биоритмов (с периодами от 28 часов до одного месяца) остаются открытыми. Большинство выявленных периодов инфранианых ритмов концентрируется в диапазонах 3–4, 6–7, 12–14, 21–24 и 28–30 суток. При изучении циклических гелиогеофизических процессов, как возможных синхронизаторов инфранианых биоритмов,

чаще всего учитывают факторы, связанные с 27-суточным ритмом вращения Солнца, а также с 6–7- и 13–14-суточными периодическими изменениями секторной структуры межпланетного магнитного поля [239]. В динамике A_p -индекса, характеризующего планетарную геомагнитную активность, также преобладают периоды 3,5; 7,0; 14–15 и 27–30 суток. Таким образом, спектры частот биоритмов и гелиогеофизических процессов совпадают не полностью, что указывает на существование синхронизаторов инфрадианных биоритмов иной природы и требует более детального изучения проблемы.

Важным неэлектромагнитным фактором окружающей среды является интенсивность галактических космических лучей, дошедших до атмосферы Земли. Вблизи поверхности Земли этот фактор оценивают по показаниям нейтронного монитора. Установлена статистически значимая корреляционная связь между изменениями свойств воды и вариациями интенсивности потоков заряженных частиц в околоземном пространстве. Выдвигаются гипотезы о возможном влиянии солнечной активности на биологические объекты через акустический канал, а именно – вариациями интенсивности инфразвука, имеющего в своём спектре периодов – как суточную, так и 12,5-; 23-24-; 31-32-суточные ритмичности [239].

Резюме. С сезонной и многолетней изменчивостью параметров солнечной активности и приземного ЭМП исследователи связывают не только ход обменных процессов организма человека, непосредственно определяющих его здоровье, трудоспособность, социальную активность, но и механизмы взаимодействия земных геосфер, техногенных загрязнений окружающей среды. Последние влияют на жизнедеятельность общества, как правило, через динамику климата и погоды, выступающих мощным фактором умножения геополитических рисков и угроз национальным интересам и приоритетам любого государства, включая Россию. Необходим пересмотр направлений научных исследований, что подтверждается возникновением пандемии *COVID-19*, когда малые возмущения в биологических средах ведут к непредсказуемой динамике глобальных процессов, меняющей здоровье, экономику и политику общества.

2. Опыт использования алгебраической модели конструктивной логики в аналитических исследованиях

Алгоритм АМКЛ был создан в России в 1983 году для многофакторного анализа в различных отраслях науки [350]. С философской точки зрения АМКЛ обеспечивает отыскание в хаосе закономерностей. В наибольшей степени АМКЛ нашла применение в медицине и здравоохранении. За прошедшие годы – алгоритм многократно совершенствовался; были созданы три варианта программного обеспечения; разработана методология и тактика многофакторного анализа; созданы различные методы анализа для задач медицины и здравоохранения; выполнено множество аналитических исследований.

Алгоритм АМКЛ позволяет строить нелинейную математическую модель, которая представляет собой: результирующие составляющие с указанием пределов значений (объединенные через знак конъюнкции с другими факторами, в случае их совместного воздействия) и с указанной результирующей мощностью (W); каждая результирующая составляющая объединена с другими результирующими составляющими через знак дизъюнкции, и в таком виде они образуют тупиковую дизъюнктивную форму (в виде, не допускающем ее дальнейшее упрощение). Алгоритм АМКЛ отдаленно напоминает синтез цифровых автоматов с нахождением тупиковой дизъюнктивной формы, что используется разработчиками для построения оптимальных цифровых устройств [311]. Если в проектировании цифровых устройств факторы (переменные) принимают только два значения 0 или 1, то в АМКЛ они могут быть любыми (в том числе дробными числами). Учитывая данное обстоятельство, авторы используют ряд терминов математического аппарата синтеза цифровых автоматов.

Алгоритм АМКЛ ценен тем, что он принципиально отличается от других методов многофакторного анализа, в том числе от нейросетевого алгоритма. АМКЛ не требует предварительного обучения, прост в применении и, как показали сравнительные аналитические исследования, мало чем отличаются

от результатов, полученных с использованием нейросетевых алгоритмов.

Самым важным является принципиальное отличие АМКЛ от других методов многофакторного анализа. Мы исходим из того, что результат анализа, подтвержденный принципиально разными методами, является наилучшим. Такой подход используется в обработке информации в создании сложного и высоконадежного вооружения. Перечень основных публикаций по АМКЛ доступен со страницы <http://www.medtsu.tula.ru/mt/amcl/pub.html>. Сама программа (универсальный вариант) доступна для скачивания со страницы <http://www.medtsu.tula.ru/mt/amcl/AMCL.zip> (вместе с тестовым массивом). Наиболее полно АМКЛ охарактеризована в монографии [321]. Ниже показан сравнительно простой пример построения математической модели, выполненной с помощью третьего варианта программы (оптимизированного для задач здравоохранения, где значения факторов представлены только категориями) [317]:

У – Цель (1 – годы 2014–2018, 0 – годы 2009–2013)

X1 – Квартал (1, 2, 3, 4)

X2 – Пол (1 – мужской, 2 – женский)

X3 – Класс МКБ-Х (1 - II, 2 - IV, 3 - IX, 4 - X, 5 - XI, 6 - XX)

X4 – Когорта с максимальным числом случаев:

1 – 55...59,

2 – 60...64,

3 – 65...69,

4 – 70...74,

5 – 75...79,

6 – 80...84,

7 – 85...89.

Примечание: При одинаковом числе случаев предпочтение отдавалось младшей когорте.

По исходным данным регионального регистра смертности была построена математическая модель [317]:

Значение цели: 1

Всего случаев: 480

Целевых случаев: 240

Отобрано целевых случаев: 91 при $p=0,05$

$W = 19 \quad (2 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 17 \quad (3 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 16 \quad (2 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 11 \quad (4 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (3 \leq X3 \leq 6) \ \& \ (2 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 7 \quad (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (5 \leq X3 \leq 6) \ \& \ (3 \leq X4 \leq 7)$
 $W = 5 \quad (4 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (5 \leq X3 \leq 6) \ \& \ (2 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 4 \quad (3 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (5 \leq X3 \leq 6) \ \& \ (3 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 2 \quad (4 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (6 \leq X3 \leq 6) \ \& \ (3 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 2 \quad (4 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (4 \leq X3 \leq 4) \ \& \ (7 \leq X4 \leq 7)$
 $W = 2 \quad (4 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (1 \leq X3 \leq 1) \ \& \ (3 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 2 \quad (3 \leq X1 \leq 3) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (4 \leq X3 \leq 4) \ \& \ (5 \leq X4 \leq 5)$
 $W = 1 \quad (4 \leq X1 \leq 4) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (3 \leq X3 \leq 3) \ \& \ (5 \leq X4 \leq 5)$
 $W = 1 \quad (2 \leq X1 \leq 2) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (6 \leq X3 \leq 6) \ \& \ (5 \leq X4 \leq 5)$
 $W = 1 \quad (2 \leq X1 \leq 2) \ \& \ (2 \leq X2 \leq 2) \ \& \ (6 \leq X3 \leq 6) \ \& \ (3 \leq X4 \leq 3)$
 $W = 1 \quad (2 \leq X1 \leq 2) \ \& \ (1 \leq X2 \leq 1) \ \& \ (2 \leq X3 \leq 2) \ \& \ (5 \leq X4 \leq 5)$

Полученная математическая модель позволяет выявить многофакторные отличия в смертности населения за последние пять лет в сравнении с предыдущей пятилеткой [317].

Полагая, что большинству читателей не знаком алгоритм АМКЛ, приведем ссылку на сравнительный анализ АМКЛ с синтезом комбинационного цифрового устройства [311]. В этой публикации показана идентичность результата синтеза, выполненного с помощью диаграммы Вейча (часто используемого в таких случаях) и с помощью АМКЛ. Это, с одной стороны, убеждает нас в работоспособности АМКЛ, а с другой стороны – позволяет нам считать синтез цифрового автомата со значениями переменных 0 или 1 частным случаем АМКЛ, где переменные могут быть представлены любыми действительными числами. Форма представления результата в этих случаях различна, что не является принципиальным.

В основе различных алгоритмов АМКЛ лежит основополагающая идея объединения («склеивания») случаев, которые отличаются соседним значением только в одном анализируемом факторе. Это влечет необходимость указания пределов определения факторов. Различные алгоритмы по-разному выполняют последовательное «склеивание» близких случаев.

Суть совершенствования алгоритмов АМКЛ заключается в построении математической модели с наименьшим числом результирующих составляющих, а при их равенстве –

с наименьшим числом факторов (с меньшей сочетанностью). Как и в синтезе цифровых автоматов, покрытие целевого пространства может осуществляться разными способами. В силу этого в АМКЛ появляется аналогичная возможность. Однако, как показала многолетняя практика, это касается маломощных результирующих составляющих, которые исследователь обычно не учитывает. Чаще всего из модели выбирают самые мощные результирующие составляющие. Для этого разработана программа выделения главных результирующих составляющих, в которых реализованы два способа [325,334,335]:

- по точке перегиба графика мощностей математической модели [335];

- по точке встреч и накопленных значений мощностей сверху вниз и снизу вверх [325].

Необходимо отметить важное обстоятельство – при построении АМКЛ возможно понижение факторного пространства [313].

В настоящее время программная реализация алгоритма АМКЛ представлена тремя вариантами:

1. Универсальный вариант АМКЛ в двух вариантах сканирования при «склеивании» точечных составляющих (сверху вниз и снизу вверх) для исключения избыточных покрытий целевых строк [312,313].

2. Модернизированный вариант АМКЛ (с примером аналитического исследования по анализу дорожно-транспортных происшествий) [173].

3. Адаптированный под задачи здравоохранения вариант АМКЛ [317].

Указанные варианты отличаются степенью, компактностью и точностью. Универсальный вариант позволяет получить более компактную модель, но менее точную при недостаточном числе анализируемых случаев. Второй и третий варианты в разной степени позволяют получить более точный результат, но менее компактный. Это позволяет выбирать программу в зависимости от качества исходной информации.

В процессе использования АМКЛ в аналитических исследованиях были разработаны различные методические материалы и методы анализа:

1. Методология многофакторного исследования здоровья населения с использованием АМКЛ [150,154]. Изложены аспекты правильного выбора средств и методов анализа. Рассмотрены вопросы накопления данных для аналитических исследований и их верификация, предварительный анализ, выбор цели исследования, оценка размерности массива данных, оптимизация данных. Приведены примеры аналитических исследований. Предложен модернизированный вариант АМКЛ [150,154].

2. Тактика применения АМКЛ [319]. В рекомендациях приведены возможные исходы действий по уменьшению числа факторов, по формированию компактной математической модели и оценке числа целевых и нецелевых случаев [319].

3. Способ выявления ограничений анализируемого метода лечения с помощью АМКЛ [62].

4. Построение экспертных систем на базе АМКЛ [155,188,324,326]. Предложены два алгоритма подсчета максимальной мощности (принимаемой за 100 %), которыми обеспечивается необходимая точность экспертной системы [155,188,324]. Приведен пример реализации экспертной системы на примере гестозов [326].

5. Интерпретация результирующих составляющих АМКЛ, включая маломощные [320].

6. Способ сравнительного многофакторного анализа, позволяющего снизить трудоемкость накопления исходных данных для анализа [237]. Предложенный способ предусматривает двухэтапный процесс накопления данных со сравнением массивов до лечения и после лечения с использованием мер сходств с оценкой по большинству достоверных различий и построение на конечном этапе математической модели [237].

7. Многофакторный статистический анализ с использованием АМКЛ на примере преднамеренных самоповреждений [316]. Метод предусматривает использование в качестве целевого значения результат обобщенной оценки показателей здравоохранения по трем возрастным когортам [316].

8. Многофакторный статистический анализ с использованием АМКЛ на примере болезней органов пищеварения [157]. Предложен в качестве целевого значения результат обобщенной

оценки показателей здравоохранения по шести рубрикам болезней органов пищеварения [157].

9. Многофакторный статистический анализ с использованием АМКЛ на примере транспортных несчастных случаев [322]. Предлагаемый метод предусматривает использование в качестве целевого значения результат обобщенной оценки показателей здравоохранения по возрастным когортам [322].

10. Анализ кардиогемодинамики с использованием АМКЛ [194,195].

11. Подготовка данных для многофакторного анализа с использованием АМКЛ [152]. Даны рекомендации по оптимальному выбору числа анализируемых факторов, верификации данных, наличию необходимого числа записей для полноценного анализа, выбору варианта программного обеспечения построения АМКЛ [152].

12. Целевая направленность многофакторного анализа с использованием АМКЛ. Предложенный способ предназначен для случаев, когда целевое значение в явном виде задать не удастся. Он основан на подсчете числа случаев каждого значения каждого фактора и их доли в общем числе случаев. Произведение долевых значений каждого задействованного фактора, сравненное с задаваемым пороговым значением, определяет значение, соответствующее достижению цели.

Резюме. Алгоритм и программное обеспечение АМКЛ, разработанные методы анализа, методические материалы, примеры аналитических исследований и многолетний опыт позволяют рекомендовать АМКЛ для углубленных аналитических исследований в биологии, экологии, медицине и здравоохранении.

3. Основания применения методологии геофизики для разработки моделей социальных полей и ее результаты

В условиях умножения эффектов глобального кризиса, быстрого истощения конвенциональных – мирных – методов разрешения глобальных и региональных проблем [220], развитие теории комплексного, экономически эффективного и экологически безопасного природопользования всё чаще учитывает законы и закономерности взаимодействия человека с окружающей сре-

дой. Согласно представлениям академика В.П. Алексеева, ключевую идею исследований, обращённых к рискам глобального и регионального хозяйствования, выражает модель «человек (общество) – культура – окружающая природная среда». *«Эта схема, – отмечает В.П. Алексеев в работе «Некоторые аспекты палеоэкологических исследований» (1991), – включает три компонента: человека, понимая под ним, естественно, не единичную личность, а совокупность людей, культуру во всех её формах, природную среду (социальная среда включается в культуру) и все возможные связи между ними»* [10, с. 93].

В начале XXI века анализ проблем социального развития предполагает обращение не только к динамике процессов, протекающих в геосферах Земли, но и к динамике космического пространства, подверженного влиянию Солнца. Ключевой вклад в формирование теории солнечно-земных связей внёс А.Л. Чижевский (1897–1964). Его концепция сводилась к утверждению цикличности земных процессов и их зависимости от ритмов космоса. Конечная цель исследований – прогноз хода природных процессов, существенных для анализа тенденций изменения геополитической и экономической позиции государства, физического и психического здоровья населения [355, с. 78].

При этом подчёркивалось, что *«Солнце не решает ни общественных, ни экономических вопросов, но в биологическую жизнь планеты оно, безусловно, вмешивается очень активно»* [346]. Это особенно актуально для здоровья человека, проживающего на территориях с техногенными загрязнениями, поскольку природные факторы воздействия суммируются с техногенными влияниями и вызывают потенцирующий эффект на развитие заболеваний.

Развитие познавательного подхода А.Л. Чижевского получил фундаментальное развитие в трудах К.Ц. Левина, труды которого служат методологической базой исследований в области психологии, социологии и ряда смежных наук, поскольку им предложен *«такой способ мышления, который ещё далеко не полностью освоен современной психологией и до сих пор не исчерпал своих эвристических возможностей»* [174].

По мнению К. Левина, основным инструментом анализа групповой жизни служит *«представление группы и её ситуаций*

<развития> как «социального поля». Это означает, что социальное событие рассматривается как происходящее (и являющееся результатом) совокупности сосуществующих социальных объектов, таких как группы, подгруппы. Количественные зависимости между параметрами поля или реализуемого в нём единичного события могут быть представлены в виде графиков или уравнений» [175, с. 226].

В целом, теорию психологического поля отличает внимание к динамическим аспектам событий, приоритетность анализа ситуации в целом, разграничение общеисторических и локальных аспектов развития, опыт математического представления поля [175, с. 81].

Развитые принципы представления различных аспектов социальной динамики как психологического поля коллективного поведения служат одним из оснований проводимых нами исследований. В частности, они позволяют привлекать для целей анализа и прогноза социального поля методы изучения других природных полей, широко используемые науками о Земле.

В этом случае начальным этапом обработки эмпирических данных выступает задание математической модели поля. На её основе определяют, какую часть поля считать сигналом, а какую – помехой. Сигнал может быть представлен либо детерминированной, то есть известной по форме и параметрам функцией, либо случайным процессом. Помеха обычно описывается случайным процессом. В большинстве случаев поле $F(t)$ представляют в виде суммы нескольких компонент:

$$F(t) = F_{\text{фон}}(t) + F_{\text{сигнал}}(t) + n(t),$$

где $F_{\text{фон}}(t)$ – фоновая составляющая поля; $F_{\text{сигнал}}(t)$ – полезный сигнал, или аномалия поля; $n(t)$ – погрешность измерений, шум или помеха, обусловленная инструментальными и методическими ошибками эксперимента. Система, подчиняющаяся принципу суперпозиции, именуется линейной системой [43].

Во многих случаях наблюдаемые поля порождены колебательными процессами. Таковыми называют процессы, характеристики которых воспроизводятся во времени. При этом различные по природе колебания приближают едиными математическими моделями [43].

Идея наших исследований заключается в статистической обработке данных об общей численности заболевших *COVID-19* в РФ (с 22.01.2020 года по 04.07.2021 года; $d = 1 \dots 530$, где d – номер значения показателя в последовательном их ряду), организованных в виде временного ряда. Они заимствованы из информационной базы *Университета Джонса Хопкинса (JHU)*, что позволило сформировать не только оптимальный (применительно к классу решаемых задач) алгоритм обработки данных (то есть указать последовательность и специфику статистических приёмов их трансформации), но и разработать прогностические критерии, позволяющие оценивать динамику развития ситуации в других регионах мира.

В расчётах использованы данные интернет-ресурса «*JHU CSSE COVID-19 Dataset*» (https://raw.githubusercontent.com/CSSEGISandData/COVID-19/master/csse_covid_19_data/csse_covid_19_time_series/time_series_covid19_confirmed_global.csv). Выпону сопоставление указанной информации с официальными российскими данными об общей численности заболевших *SARS-CoV-2 (COVID-19)*. Надо отметить, что, начиная с 05.07.2021 года, все заключения носили вероятностный, прогнозный характер. Их достоверность устанавливалась путём сопоставления прогнозных величин с новыми фактическими данными, отражающими текущий этап пандемии.

Пример сопоставления данных *JHU* и российских официальных данных в форме линейной регрессии приведён на рис. 82.

Согласно рис. 82, величина суточного прироста заболевших, несущая основную информацию о многолетней и сезонной динамике развития эпидемии, более устойчива к различного рода «помехам». Она, по данным привлекаемых источников, различается незначительно: расчёт по российской официальной статистике даёт величину чуть меньшую (-21 человек; менее 1%), чем по базе данных *JHU*. В любом случае, при использовании тех или иных баз данных, в итоге может быть выполнен переход к российским официальным данным.

Как уже отмечалось, $F_{\text{сигнал}}(t) + n(t) = F(t) - F_{\text{фон}}(t)$. Поэтому наше исследование начинается с разработки и анализа моделей фона изучаемого процесса.

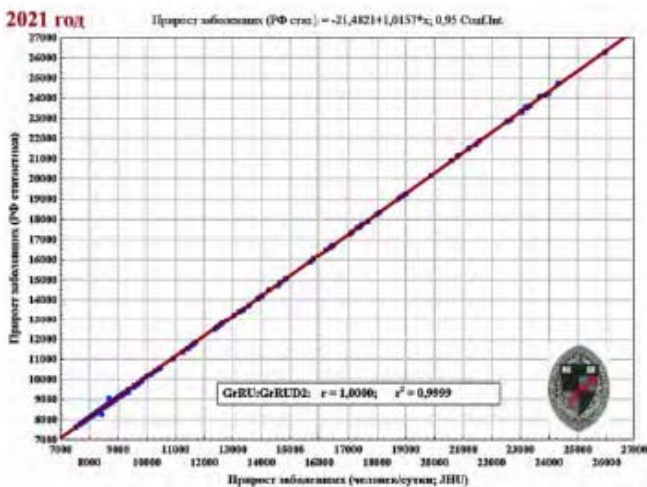


Рис. 82. Линейная регрессия суточного прироста заболевших *COVID-19* в РФ по данным *JHU* и российским официальным данным

Подобные модели (*Ru1*) могут представлять собой сумму логистической компоненты, одной или нескольких колебательных компонент и тренда:

$$Ru1 = A1 / (1 + \exp(B1 - d \cdot C1)) + B2 \cdot \cos(d \cdot T1 + C2) + d \cdot B3 + Z,$$

$$Ru1 = A1 / (1 + \exp(B1 - d \cdot C1)) + B2 \cdot \cos(d \cdot T1 + C2) +$$

$$+ B3 \cdot \cos(d \cdot T2 + C3) + Z,$$

где $T1$, $T2$ – параметры, связанные с периодами колебаний (рис. 83).

По-видимому, модель с двумя косинусами (*RuTr2cos*) физически более адекватна – в плане общей организации поля колебательными процессами. Она же обеспечивает более чёткое выделение регулярности диагностической части поля. Модель с линейным трендом (*RuTrLin*) обеспечивает выделение регулярности диагностической части чуть хуже. Однако, стоит привлечь внимание к тому факту, что рассмотренные модели описывают свыше 99,8 % суммарной дисперсии, или изменчивости, поля. Применение моделей для прогноза, безусловно, требует их

корректировки с учётом вновь поступающих фактических данных.

Согласно рис. 82 (таблица), параметр $T1 = (2\pi/T) = 0,00159$ соответствует 3 954 дням (10,83 годам), а $T2 = 0,00978 - 643$ дням (1,76 годам).

Кроме того, в рамках используемой методологии, *только сумма* трендовой и диагностической компонент, с той или иной математической точностью и физической достоверностью, приближает ход фактических значений поля. Рассматриваемые по отдельности, эти компоненты вполне могут проявлять свои специфические черты, в т.ч. показывать некоторое снижение величины изучаемого параметра. Усложнение модели фона, как это часто бывает в эмпирических исследованиях, снижает эвристические (прогнозные) возможности формального описания изучаемого явления.

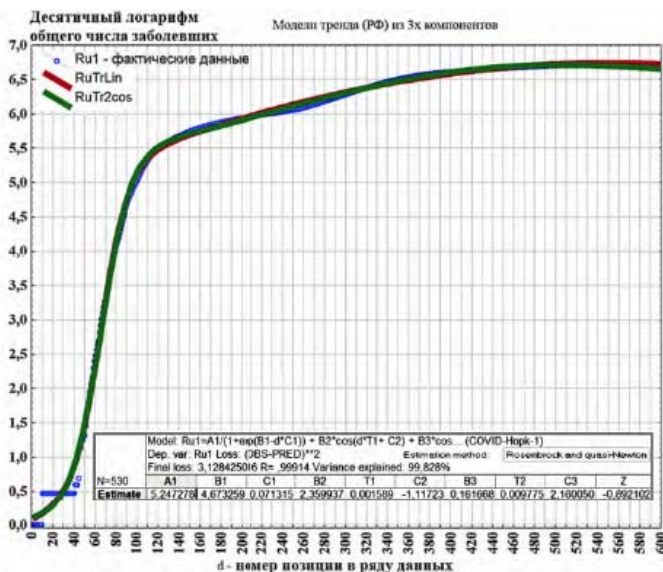


Рис. 83. Графическое представление моделей фона эпидемиологического процесса в РФ, состоящих из трёх компонентов

Результаты анализа математических моделей фона эпидемиологического процесса позволяют сформулировать следующие заключения.

1. Модель фона – во всех рассмотренных её вариантах – описывает свыше 99 % общей дисперсии поля, а модель диагностической компоненты – менее 1 % дисперсии. Возможно, это позволяет говорить именно об информационной, а не об энергетической роли обсуждаемой далее диагностической составляющей поля. Подобная ситуация, к примеру, характерна для параметров солнечной активности ($F_{10,7}$; W) в их сопоставлении с величиной общего излучения Солнца во всём диапазоне длин волн (1361 Вт/м²).

2. Часть общей дисперсии поля, которую не смогла отразить модель фона, приближает модель его диагностической компоненты. Сумма принятых к обсуждению фоновой и *соответствующей ей* диагностической компонент, с большей или меньшей погрешностью, отражает временную динамику всего изучаемого поля, а также обеспечивает прогноз изменений поля.

3. Качество приближения фактических значений поля на начальном этапе развития эпидемиологического процесса и на текущем его этапе неодинаково, что, возможно, обусловлено погрешностями сбора и систематизации данных.

4. Каждая компонента единой модели фона несёт свою долю информации об изучаемом процессе: логистическая компонента отражает общую динамику развития популяции биологического агента при недостатке ресурсов и практическом отсутствии сопротивления «среды». Колебательные компоненты отражают ритмику взаимодействия агента со всей совокупностью средовых факторов. В частности, ритмы продолжительностью около 10,83 и 1,76 года могут быть истолкованы как единичный солнечный цикл и его фаза или же как сопряжённые с солнечной активности ритмы биосферных явлений. Линейный, полиномиальный или другой тренд может свидетельствовать о незавершённости эпидемиологического процесса, о наличии предпосылок к его продолжению во времени и/или пространстве.

5. При использовании комбинируемой из различных блоков общей модели фона для решения прогнозных задач, имеет место неодинаковое по физическому смыслу, но весьма близкое по

формальным критериям описание общей дисперсии поля. В частности, модель может содержать слабо отрицательный линейный компонент вида $-0,0014 \cdot d$. Поэтому результаты формального приближения поля на каждом шаге расчёта должны не только визуализироваться, но и содержательно поверяться, исходя из всей совокупности представлений об особенностях изучаемого процесса. Последнее обстоятельство связано с принадлежностью рассматриваемой задачи к классу обратных задач естествознания, само наличие решения которых, в принципе, подлежит специальному обоснованию. Кроме того, решение обратной задачи не единственно и не устойчиво, то есть небольшие изменения «входных» параметров в итоге могут привести к качественно иному результату.

6. Как следствие из пункта 5, анализ временной динамики эпидемии требует перехода от общей численности заболевших – от интегрального результата процесса, к суточному приросту заболевших (первой производной, или градиенту) и к скорости изменения величины суточного прироста (второй производной). Оперирование третьей производной эмпирически затруднено.

7. Отдельной задачей исследований может выступить межгосударственное сопоставление временного хода соответствующих трендовых компонент полей общей заболеваемости населения, а также диагностических компонент этих полей. В настоящем исследовании такая задача не решалась.

Вычтем из исходного ряда величин общего числа заболевших значения фоновых компонент, представленных моделями, объединяющими логистический блок, 1-2 колебательных компонента и простейший линейный тренд. В результате получим *варианты описания* диагностической компоненты поля, включающей шумовую составляющую. Спектральный анализ последних позволяет установить величины периодов колебаний главных мод, определяющих особенности их линейных моделей (сутки): 18,929; 53,0; 176,667.

Использование линейного компонента в модели фона эпидемиологического процесса не позволяет в требуемой степени отразить колебательную природу процесса, а главное, обеспечивает большую погрешность описания в текущей фазе процесса. Поэтому дальнейший анализ сосредоточен на моделях диагно-

стической части поля, выделенной с использованием фона с двумя косинусами (вторая модель связана с варьированием значения параметра: $2\pi/T = 0,0403 \pm \Delta$; рис. 84):

$$RDC1 = (A/(Bd + C)) \cdot (\cos(0,035565 \cdot d + B1) + A2 \cdot \cos(0,0403 \cdot d + B2)) + Z;$$

$$RDC2 = (A/(Bd + C)) \cdot (\cos(0,035565 \cdot d + B1) + A2 \cdot \cos(0,04206 \cdot d + B2)) + Z.$$

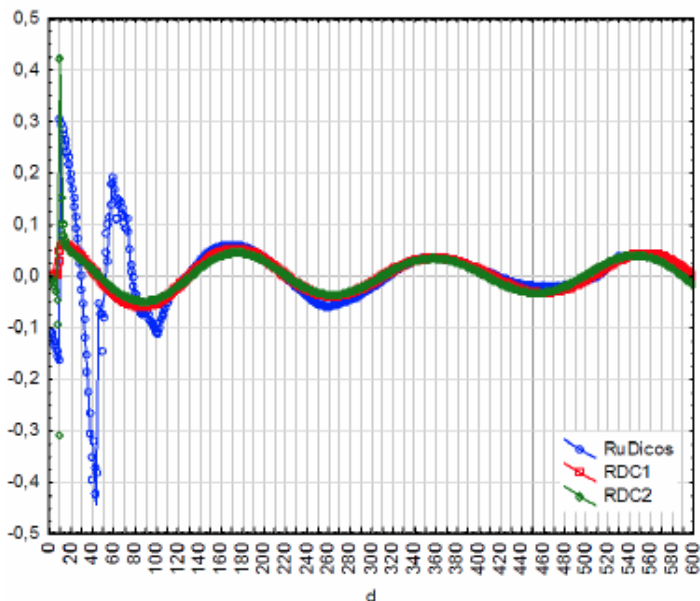


Рис. 84. Временной ход моделей диагностической компоненты изучаемого поля

По-видимому, первая модель лучше описывает процесс в его финальной части, а вторая модель – в начальной фазе (рис. 85).

Дальнейший анализ эпидемиологического процесса базируется на устойчивых и физически адекватных линейных моделях фоновой и диагностической компонент изучаемого поля, имеющих в своей композиции сумму двух косинусов.

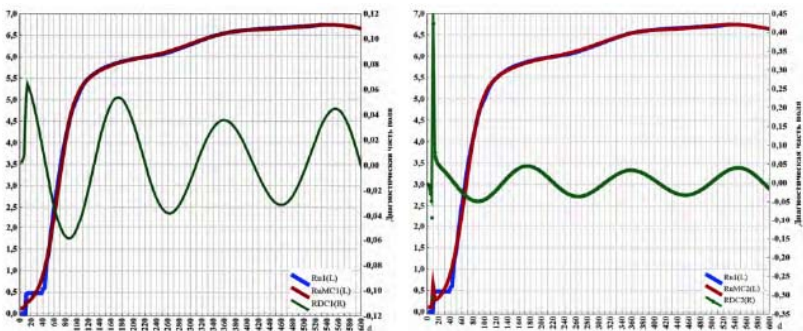


Рис. 85. Временной ход десятичных логарифмов фактических и модельных значений «поля» с использованием двух моделей

Рассмотрим суточный прирост числа заболевших в РФ по базе данных *JHU*, с тем, чтобы в дальнейшем сопоставить результаты этого расчёта с индикаторами других государств – Румынии, Польши и Украины (рис. 86).

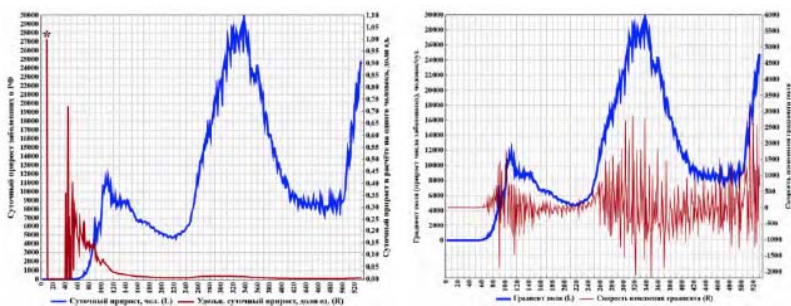


Рис. 86. Временной ход величин суточного прироста заболевших в РФ, удельных – в расчёте на одного заболевшего – величин прироста (слева), а также скорости изменения суточного прироста (справа)

Первый максимум графика удельного суточного прироста (*), по-видимому, обусловлен погрешностью сбора данных на начальном этапе эпидемиологического процесса. Поэтому он интерпретируется как «ураганный выброс» и в дальнейшем анализе не учитывается.

Анализ этих графиков позволяет сформулировать ряд предварительных заключений.

1. Центральная позиция области/облака максимальной дисперсии (SD , среднее квадратическое отклонение выборки) второй производной (рис. 86, справа) формально совпадает по времени с максимумом суточного прироста заболевших лиц.

2. Интервалы минимальной дисперсии ряда чередуются с интервалами максимальной дисперсии.

3. Средняя по области – как минимальной, так и максимальной дисперсии – величина параметра SD увеличивается.

4. Текущая фаза процесса (04.07.2021) уже отмечена значительной по величине и достигаемым в пике амплитудам параметра дисперсии (SD), но в какой мере будущая ситуация повторит предыдущую, на данный момент сказать сложно.

5. Суточный прирост заболевших отмечен быстрым нарастанием параметра SD и более медленным снижением его величин, то есть асимметрией цикла.

6. По-видимому, присутствует квазилинейный тренд изучаемого параметра.

В заключении укажем, что результаты подробного анализа хода первой и второй производных общей численности заболевших *COVID-19* в РФ, их статистических характеристик, а также межрегиональные сопоставления – оценки суточного прироста числа заболевших и величины скорости прироста в Румынии, Польше, Украине требуют специального изложения.

Резюме.

В работе изложены базовые параметры – ежедневные и усреднённые данные об интенсивности электромагнитного излучения, исходящего на длине волны 10,7 см ($F_{10,7}$), о величинах относительных чисел Р. Вольфа (W) Национального исследовательского совета Канады, данные Королевской обсерватории Бельгии, Службы радио и космической погоды Метеорологического бюро правительства Австралии и др.

При этом ранее был осуществлен прогноз временной динамики параметров деятельности Солнца в первой половине текущего цикла активности, начиная с декабря 2019 года, положенный в основу работы. Выполнено разделение ряда величин W на фоновую и диагностическую компоненты. Математический расчёт для последней функции спектральной плотности и установление величин периодов колебательных мод, определяющих изменчивость ряда; получение методом наименьших квадратов коэффициентов линейной модели процесса и её использование для анализа и прогноза социальной динамики.

Была показана корреляция фактических (W) и модельных (W_{mod}) значений ряда, характеризуемая коэффициентом детерминации r^2 . Различные обозначения, дополняющие индексы « W », отражают спектр методов, привлекаемых специалистами Королевской обсерватории Бельгии для формирования моделей солнечной динамики. С учётом того факта, что прогнозы бельгийских специалистов построены по *сглаженным рядам среднемесячных величин W* , наш прогноз приближается к вариантам W_{KfSC} , W_{KfCM} и W_{KfML} , использующим адаптивный фильтр Кальмана (Kf), а также к сценарию W_{SC} , хотя фактическая база прогноза была ограничена 2011-2019 годами. По результатам анализа картины динамики Солнца сформулирована гипотеза, согласно которой в границах каждого года, так или иначе, проявляют себя три сезонных максимума солнечной активности: первый – в конце зимы – в апреле; второй – в окрестности июля; третий – в окрестности октября. Авторы подчеркивают, что в 2021 году активное обращение к идеям, сформулированным А.Л. Чижевским, было обусловлено усилением кризисных эффектов в мировой экономике, деградацией международных институтов согласия, усилением режима «торговых войн» и экономических санкций против государств, компаний и ряда частных лиц, ростом военно-политической напряжённости в мире, подогреваемой теми или иными претензиями одних государств к другим, усилением не только экономического, но и деструктивного информационного воздействия на те или иные государства, ключевые объекты их жизнедеятельности – системы управления и инфраструктуру, а также динамикой и последствиями пандемии *COVID-19*.

И в экологической теории, и в теории солнечно-земных связей именно скорости изменений отводится роль ведущего воздействия, или сигнала, на который реагируют биологические и биологосоциальные системы. В трудах А.А. Ухтомского определена ситуация «оперативного покоя» организмов, возникающая при низкой скорости варьирования параметров окружающей среды. Процессы с очень высокой скоростью (частотой) изменений – со временем не воспринимаются *центральной нервной системой* (ЦНС), являясь для неё мощным фактором стресса. Для эффективного управления системой – посредством изменения комбинаций величин скоростей действующих на систему факторов – на первом этапе уровни некоторых факторов должны быть повышены. Это может быть – уровень «цифровизации» экономики и системы образования; расширении ассортимента потребляемых обществом товаров и услуг; росте цен на экспортируемые государством товары и услуги; предоставлении ему мировым сообществом режима «наибольшего благоприятствования» при заключении торговых и иных сделок; об общем уровне безопасности и комфорта жизнедеятельности. На следующем этапе происходит искусственное «обрушение» достигнутых ранее уровней, вызывающее мощный системный ответ.

Изложенные положения подтверждают единство и цикличность процессов, протекающих в природе, обществе и в организме человека, а также обосновывают целесообразность использования математических подходов к анализу гелиогеофизических факторов.

ГЛАВА IV РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА И МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПОПУЛЯЦИОННОГО РИСКА

1. Место общей теории систем в оценке состояния здоровья лиц, проживающих в неблагоприятных экологических условиях

В современной медико-биологической науке за последние 30-40 лет складывается негативная практика отхода от изучения истоков той или иной науки и наблюдается активный переход к изучению частных (мелких) вопросов в изучении сложных систем. К числу таких систем в первую очередь относится работа мозга, НСМ, сознания человека и работа мозга в режиме эвристики при оценке влияния неблагоприятных факторов внешней среды на человека. Ранее также было можно наблюдать примеры такой ситуации в науке. Так, *общая теория систем* (ОТС), которая активно разрабатывалась в 20-60-х годах 20-го века (в том числе и научной школой Л. Фон Берталанфи), практически открывала заново работы своих предшественников конца 19-го века и начала 20-х годов 20-го века. В первую очередь речь идет о работах А.А. Богданова (тектология) и Т. Котарбинского (праксеология). Работы этих двух ученых никак не отражены в ОТС в 30-х и 50-х годах XX-го века. Мало внимания уделено в ОТС работам П.К. Анохина в области ФСО человека. Однако, эти ученые сделали выдающийся вклад в развитие ОТС с позиций оценки живых систем и их роли в ОТС. Сейчас можно уверенно говорить, что развитие кибернетики и синергетики (*H. Haken*) невозможно без понимания роли и места живых систем в ОТС. Более того, именно живые системы, или СТТ – *complexity* по классификации *W. Weaver* [22], – должны составлять основу ОТС [31,47-49,53,54,73,86,96,97]. При этом мы должны перейти к новому пониманию сложности и неопределенности 1-го и 2-го типов в организации СТТ. Это сейчас осуществляется в новой ТХС [96,97], где для СТТ предложены 5 базовых принципов их существования.

Очевидно, что познание СТТ раскрывает нам и новое понимание *complexity*, которое в современной *детерминистской и сто-*

частической науке (ДСН) трактуется весьма упрощенно. Сейчас под *сложностью* понимают очень узкую область знаний о некоторых неустойчивых системах. Но еще *I.R. Prigogine* понимал, что живые системы весьма сложно изучать в рамках ДСН [410,411]. СТТ (*complexity*) сейчас изучаются в рамках ТХС, где вводятся новые (другие) понятия и законы поведения СТТ, как реально сложных систем [75-77,79,87,88,114,115,125,130,136]. В рамках ТХС мы сейчас создаем новые модели поведения сложных (живых) систем [22,48,49,73,78,79,87-90,114,136,161,242,357,370,372,374,375,380,381], которые не имеют аналогов в традиционной ДСН и требуют новых терминов и законов. Эти новые законы должны составить фундамент новой ОТС [73,75-79,86-91,96,97,107,114,115,120,125,130,136,372-374,391], которая может базироваться на ТХС. Очевидно, что развитие ОТС невозможно без понимания типов систем (1, 2 и 3-го типов), которые впервые представил *W. Weaver* и их описания в рамках формального аппарата.

1.1. Представление древних о сложных системах

Если говорить о возможном вкладе древних ученых в ОТС, то следует остановиться на трех школах в области мировоззрения нестабильных (неустойчивых, сложных) систем. Речь идет о представлениях древних греков, индусов и китайцев. Каждая из этих научных школ обратила внимание человечества на некоторые принципы организации сложных неустойчивых систем, но при этом никакого формального аппарата для их изучения этими учеными не было создано. Современная ОТС также не располагает единым (общим) математическим аппаратом для описания и изучения сложных (нестабильных) систем, *complexity*. В первую очередь это касается изучения организма человека, работы его мозга [47,73,86,89,90,96,97,107]. Очевидно, что НСМ, работа мозга, как сложной системы, демонстрируют особую неустойчивость и неповторяемость (в состоянии НСМ) [47,78,86,89,90,96,97,107,140].

В современной науке сложилась парадоксальная ситуация: мы довольно хорошо изучили мир неживой природы, но имеем очень слабые (поверхностные) знания о живых системах и в первую очередь об организме человека и о его мозге. Напомним, что

группы крови были открыты несколько позже, чем мы начали изучать строение атома. Невидимый мир микрочастиц мы изучали быстрее и более детально, чем мир живых систем. При этом древние ученые 2–3 тысячи лет назад отмечали главные свойства живой материи – ее чрезвычайную изменчивость и нестабильность.

Так, ученые древней Греции указывали на неповторяемость многих процессов в живой и неживой природе, подчеркивая, что «все течет и все изменяется». Сейчас нам становится все более очевидным, что это в первую очередь относится именно к живым объектам, к работе мозга, состояние которого невозможно произвольно повторить. Организм любого человека (в целом) совершенно не повторим с позиции ДСН, но мы уже более 2000 лет изучаем его в рамках детерминизма (функциональный анализ) и стохастики. Почти вся биомедицина построена на стохастике, но греки 2000 лет назад уже отрицали возможность повторения чего-либо в природе (и в организме человека тоже). Постоянная изменчивость – это базовое свойство любой живой системы [22,47,48,73,78,79,86,88,89,90,96,97,107,115,136].

Об этом говорили и древние ученые Китая и Индии. Например, в учении Дао много веков назад ученые выделяли три уровня организации разумной жизни и принятия решений – любым человеком на Земле. Утверждалось, что многие люди живут в рамках жесткой регламентации своих действий (в ТХС это означает *детерминистский подход* – действия человека жестко регламентируются правилами). При этом существуют люди *второго уровня*, которые анализируют события и могут изменять свое поведение (в ТХС это означает *стохастический подход* – имеются вариации вокруг среднего). Но в Дао существует и *третий уровень*, когда человек сам выбирает (и строит) свой путь на основе анализа происходящих событий и собственного разума. В этом случае человек сам управляет своей жизнью, он контролирует свое будущее (часто вопреки внешним обстоятельствам). Такой человек – *криэйтор*, который может создавать новые знания.

Люди *третьего уровня*, *криэйторы* – сами формируют свой путь, их поведение трудно предсказывать, т.к. они могут выйти не только за 3 сигмы (с вероятностью 0,003), но и за 5,10,20 сигм в динамике своего поведения. В неживой природе такие отклонения не наблюдаются, т.к. они характерны для выборов,

насчитывающих миллиарды повторений. В статистике с такими (выход за 20 сигм) величинами не работают, но в ТХС такие объекты встречаются довольно часто. У таких систем мы наблюдаем неустойчивость моды, медианы, статистического среднего, дисперсии и т.д. Такие системы демонстрируют особую статистическую неустойчивость, которую в ДСН пока не изучали [22,48,73,78,79,88-90,96,97,107,279,281,296,360,369-371,373,377-382,430].

В ТХС мы говорим в этом случае о СТТ, которые пытался ввести в современную науку *W. Weaver* еще в 1948 г. [424]. Люди *третьего уровня* Дао сами создают свои «выборки» и сами определяют траекторию развития своей жизни. При этом, любая форма жизни – это уже СТТ (*complexity*). Однако в ДСН нет понимания особой сложности СТТ, т.е. живых систем, и нет понимания *трех парадигм* (детерминистской, стохастической и третьей парадигмы естествознания – парадигмы хаоса-самоорганизации). В ДСН мы имеем дело только с повторяемыми и воспроизводимыми системами. Системы без повторений – это не объект современной ДСН, о чем говорил Р. Пенроуз [408] и *I.R. Prigogine* [410,411].

Таким образом, древние греки, китайцы и индусы уже имели некоторые представления о сложности и о системах трех типов: *детерминистских* (где закон это все!), *стохастических* (возможность вариаций) и *хаотических самоорганизующихся* системах (статистически неустойчивых) – СТТ [73,78,86,89,90, 96,97,107]. При этом отсутствовали модели хаоса-самоорганизации (СТТ-*complexity*) и нет понимания особой сложности СТТ [22,48,76,78,87-91,96,97,107,130,136,159,161,196,280,282,284,286, 372,374], которая выходит за рамки динамического хаоса Лоренца. Именно об особой *complexity* и говорил *W. Weaver* 70 лет назад [424].

1.2. ОТС конца 19-го и начала 20-го веков

Безусловным лидером создания и развития ОТС (в ее современном виде, включая и ТХС с *третьей парадигмой*) является А.А. Богданов (1873-1928 гг.) с его «Тектологией» («Всеобщая организационная наука»). Эта работа по значимости является аналогом работы И.М. Сеченова «Рефлексы головного мозга» в создании современной нейронауки и физиологии. А.А.

Богданов в *тектологии* впервые выполнил анализ множества различных возможных систем. При этом он особое значение отводил именно живым системам (в будущем – это СТТ). Он выделил типы систем, что в дальнейшем было развито в работах М. Месаровича. Богданов доказывал определенное единство в организации всех систем природы (под понятием «комплекса» он понимал современную трактовку системы). При этом он особым образом выделял именно живые системы.

В изучаемых им комплексах (системах) он особым образом выделял интеграцию, послужившую прообразом современного понимания «эмерджентности» и компартиментно-кластерной теории организации систем [73,89,90,96,97]. Более того, А.А. Богданов предсказал процесс изменения организации, что сейчас нами в ТХС трактуется как базовое, *второе свойство* (принцип организации) СТТ-*complexity*. Он выделял при этом самоорганизацию и эволюцию сложных систем, что является *третьим свойством* СТТ в новой ТХС. В целом, А.А. Богданов был предвестником появления ТХС. Особым образом он изучал связанность комплексов с окружением и, фактически, переходил к открытым системам – основы *термодинамики неравновесных систем I.R. Prigogine* [410,411]). При этом он подчеркивал, что положительные и отрицательные связи в комплексах взаимодействуют, дополняя друг друга. А ведь кибернетика (учитывает отрицательные связи) и синергетика (учитывает положительные связи) – сейчас нами объединяются в ТХС, где оба этих типа связей имеют место и учитываются [31,73,78,86,89,90,91,96,97,107,114,161,265]. При этом именно для живых систем (с их диссипацией) положительные связи имеют особое значение [87,88,114,115,125,130,136,140,159,161,196,228,232,242,265,279-281]. А.А. Богданов изучал различные типы организационного развития, например, схождения и расхождения форм. Более того, он описал типы системных кризисов при организации и дезорганизации комплексов, предвосхитив современные представления о кризисах в развитии любой системы (социальной, в первую очередь). В *тектологии* Богданов активно развивал идеи об *обратной связи* (положительной и отрицательной) и представил идеи *изоморфизма* систем.

Все это в дальнейшем вошло в ОТС Л. фон Берталанфи, в кибернетику *N. Winner* и *W.R. Ashby*. Активно развиваются идеи моделирования сложных систем (подстановку в его терминологию) в работе «Эмпириомонизм». В целом, А.А. Богданов существенно опередил время в создании и развитии ОТС, но был забыт на долгие 70 лет.

Несколько позже Т. Котарбинский (1886-1981гг.) начал создавать свою *праксеологию*, как общую теорию общественных рациональных человеческих действий. Фактически, работы этого автора дополняли идеи Богданова и вместе эти ученые охватывали все типы систем в окружающем нас мире. Обе эти теории составили базис ОТС, которую активно создавал и развивал Л. фон Берталанфи за весь период своей длительной жизни (он охватывает 20-70-е годы 20-го века). Очевидно, что ОТС будет неполной, если в нее не включить кибернетику Н. Винера и синергетику Г. Хакена.

Завершая этот исторический экскурс, следует отметить, что ОТС применительно к живым системам сейчас не имеет собственной теории и собственного математического аппарата. Несмотря на то, что *W. Weaver* [424] выделял живые системы в особые сложные системы, отличные от детерминистских и стохастических систем. Однако, в ОТС живые системы так и не вошли отдельным кластером, т.к. они действительно обладают особыми свойствами (отличными от объектов неживой природы) [47-49,53,54,73,78,86,87,89-91,96,97,107,242,344,375,391].

1.3. Представление ТХС и третьей парадигмы – новые перспективы ОТС

Выполняя обзор динамики развития ОТС, особо надо отметить работы Н.А. Бернштейна, *W. Weaver*, П.К. Анохина, *A. Zadeh* и *H. Naken* в изучении живых системы. Именно Н.А. Бернштейн выдвинул гипотезу о «повторении без повторений» в биомеханике. Фактически, это было предсказание *эффекта Еськова-Зинченко* (ЭЭЗ) не только в физиологии *нервно-мышечной системы* (НМС), но и во всей биологии и медицины [22,31,47-49,53,54,73,77-79,86-91,96,97,107,114,115,125,130,136,140,265,279-281,360]. Одновременно *W. Weaver* вводит понятие

трех систем природы, где СТТ занимают особое место [424]. Эти СТТ в современной ДСН никак не изучаются. Нет понимания их особенностей, нет в ДСН и доказательств их особой сложности. Однако, это за последние 20 лет мы выполнили ряд исследований в новой ТХС [73,75-79,86,87,89-91,96,97,107,120,242,344], где доказали реальность гипотезы *W. Weaver* о живых системах [424].

В целом, представления Н.А. Бернштейна, *W. Weaver* и *L.A. Zadeh* были гипотезами. Никаких доказательств особенностей СТТ-*complexity* в их гипотезах не было. Это были догадки, но они послужили поводом для нашей проверки «неповторимости» любых параметров x_i вектора состояния биосистемы $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)$ *T*. Эту проверку мы начали с ФСО человека, теорию которых П.К. Анохин разработал в середине 20-го века (30-е-60-е годы 20-го века). В первую очередь это касается НМС и КРС, в частности, ССС.

В рамках ТХС были выполнены тысячи повторных (многократных) измерений выборок треморограмм, теппинграмм, кардиоинтервалов и других 14-ти параметров ССС. Это выполнялось по 15 раз как для одного испытуемого (по 225 выборок треморограмм, теппинграмм и кардиоинтервалов у одного и того же испытуемого), так и для групп из 15-ти -20-ти испытуемых (в режиме 15-ти повторных регистраций выборок x_i). Во всех случаях мы строили матрицы парных сравнений выборок x_i (размером 15x15), в которых производились парные сравнения и рассчитывался критерий Вилкоксона (Манна-Уитни и др.) для оценки в этих двух выборках статистических совпадений. Если эти критерии $p \geq 0,05$, то такие две выборки можно отнести к одной (общей) генеральной совокупности (они статистически совпадают). Число k таких пар (с $p \geq 0,05$) было рассчитано в сотнях таких матриц парных сравнений выборок.

Крайне малое число k – число пар выборок треморограмм (или кардиоинтервалов), которые имеют одну общую генеральную совокупность (обычно $k < 10\%$), говорит об отсутствии статистических совпадений и о потере статистической устойчивости выборок (выборки неоднородны). Любая выборка параметров НМС и ССС является уникальной (ее невозможно произвольно повторить для одного испытуемого или одной группы в их неиз-

менном гомеостазе). Это означает, что биология и медицина работают с уникальными выборками и сравнение разных состояний биосистемы весьма проблематично, т.к. и в одинаковом состоянии испытуемого выборки различаются с позиций стохастики.

Таким образом, ЭЗ в виде статистической неустойчивости выборок параметров x_i НМС и ССС является главным аргументом для перехода от ДСН к ТХС в изучении сложных систем в биологии, медицины, психологии и других «неточных» науках. Эпоха ДСН в изучении сложных биосистем завершается. Речь идет именно о сложных системах, так как на молекулярном уровне могут работать законы физики и химии, т.е. детерминизм и стохастика работают объективно. СТТ – это объекты со сложной динамикой поведения их вектора состояния $x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)$ T в m -мерном фазовом пространстве состояний (ФПС). Для них нужна новая теория и новые модели, которые выходят за пределы ДСН [22,48,76,78,87-91,96,97,107,130,136,159,161,196,280,282,284,286,369-375,377-382,388,390,391,394, 396,430]. Для выхода из возникшего кризиса мы предлагаем рассчитывать параметры *псевдоаттракторов* (ПА) и межаттракторных расстояний. В ТХС постулируется, что при реальном изменении физиологического состояния организма испытуемого площадь S (или объем Vg) ПА1 может в 2 раза измениться (уменьшиться или увеличиться) или центр 2-го (после изменений) ПА2 покидает пределы первого ПА1 (до реальных изменений). Такие существенные изменения в ТХС определяются как эволюция СТТ, и они могут быть совершенно не определены в рамках традиционной ДСН [47,48,49,53,54,73,78,86, 87,89,90,91,96,97,107,242,344,375,391]. Возникает неопределенность 1-го типа: стохастика не показывает различий, а ТХС достоверно диагностирует изменения функционального состояния биосистемы [291,357,360,362,369,414, 424,428,430].

Учитывая реальность ЭЗ и новые методы ТХС, правомерно задать вопрос: что является причиной такого статистического хаоса? Поскольку НМС и ССС в итоге управляются со стороны ЦНС, т.е. НСМ, то закономерно ставится вопрос об участии НСМ в организации *хаоса* в системах регуляции ФСО. Мы выдвинули гипотезу о первичности *хаоса* в работе НСМ и работы *нейросетей* мозга в режиме статистического хаоса [282,284-286,291,293,296,344,357,360,362,369,371,374,375].

Действительно, ЦНС (НСМ) обеспечивают регуляцию ФСО и, если работа НСМ будет происходить в хаотическом режиме, то и управляемые ими (НСМ) ФСО должны генерировать *хаос* своих параметров. Для проверки этой гипотезы мы многократно регистрировали ЭЭГ у одного и того же испытуемого (или группы испытуемых) и полученные выборки ЭЭГ сравнивали путем построения матриц парного сравнения выборок. Итог этих многочисленных исследований: мы имеем небольшое число *k3* пар выборок ЭЭГ, которые (эти две сравниваемые) легко отнести к одной генеральной совокупности.

Наращение статистического *хаоса* и снижение доли *стохастичности* говорят о вкладе периферии (мышц и биомеханического компонента) в работе всей НМС (как иерархической системы). Очевидно, что *хаос* НСМ наименьший и он первичен, но НСМ – это тоже хаотические системы. Какое практическое значение имеет *хаос* НСМ в работе мозга? Имеет ли *хаос* НСМ отношение к когнитивной деятельности мозга и эвристической деятельности человека в целом? Ответы на эти сложные вопросы нами были получены на моделях НСМ – *искусственных нейронных сетях* (ИНС).

Исходя из двух базовых свойств (*хаос* и реверберации) любых живых систем мы должны были внести *хаос* в работу ИНС и этот *хаос* должен касаться всех элементов ИНС, а не отдельных ее нейронов. Добавим, что основу ТХС составляют многократные повторения одних и тех же процессов в работе биосистем. Эти многократные повторения составляют основу работы мозга, т.к. любая ЭЭГ – это непрерывный поток изменяющихся биопотенциалов мозга. Покой в НСМ невозможен, т.к. изолиния на *электроэнцефалограмме* – это смерть мозга.

Таким образом, при приближении ИНС к работе реальных НСМ перед нами стояла задача ввести эти три принципа организации НСМ в работу моделей НСМ (т.е. в ИНС). Мы заставили работать традиционные общеизвестные ИНС в этих трех режимах, которые характерны в поведении НСМ и составляют основу современной ОТС. Иными словами, мы создали *хаос* в ИНС, этот *хаос* затрагивал все искусственные нейроны ИНС, и мы заставили их многократно реверберировать (повторять настройку нашей новой ИНС). Реализация этих трех принципов новой ОТС дала поразительные результаты. В итоге мы смогли смоделиро-

вать эвристическую работу мозга [22,31,47-49,53,54,73,77-79,86-91,96,97,107,114,115,125,130,136,140,265,279-281,286,293,381].

Любая эвристическая деятельность мозга является итогом когнитивной деятельности человека (но не любая когнитивная деятельность заканчивается эвристикой). В науке *эвристика* приводит к получению новой информации, новых знаний на фоне явного недостатка знаний. Одно из направлений *эвристики* при получении в научных знаниях является *системный синтез*, когда из множества различных диагностических признаков (это пример из медицины) мы выбираем главные $-x_i^*$, т.е. резко уменьшаем размерность ФПС, переходим от m к n , где $n < m$ (для вектора $x(t)$) [22,47-49,53,54,73,78,86,89-91,96,97,107].

ТХС обеспечила моделирование работы мозга талантливого ученого (в режиме *эвристики*) и позволяет решать задачу *системного синтеза* в биомедицине. В итоге открываются новые перспективы развития ОТС в когнитивных науках, в нейронауках [22,48,76,78,87-91,96,97,107,130,136,159,161,196,280,282,284,286,369-375,377-382,388,390,391,394,396,430].

Итоги развития ОТС за более чем 130 лет показали, что главная проблема ОТС связана с описанием живых систем (СТТ в классификации *W. Weaver*), обладающих особой сложностью. Эта сложность сейчас раскрыта в виде ЭЭЗ, т.е. *отсутствия статистической устойчивости выборки любых параметров x_i* для СТТ. ЭЭЗ составляет основу неопределенности 2-го типа в ТХС, но имеется и неопределенность 1-го типа. В этом случае статистика не показывает различий, а ТХС эти различия диагностирует.

Оказывается, что ТХС и ИНС могут разрешать неопределенности 1-го и 2-го типа, но возникает проблема применения особых свойств СТТ в когнитивных науках. В рамках новой ОТС мы предлагаем три новых принципа работы ИНС, которые следуют из работы реальных НСМ и принципов ОТС. Это принципы: *хаос*, *реверберации* (многократные настройки ИНС) и *работа одновременно со всеми искусственными нейронами* (*хаос* задается на все нейроны ИНС).

В итоге новые принципы работы ИНС обеспечили моделирование эвристической работы мозга. ИНС могут теперь идентифицировать *параметры порядка* (находить главные диагностические признаки) и строить модели СТТ в виде *псевдоат-*

тракторов. Формально мы сейчас решаем общую задачу идентификации *параметров порядка* и нахождения русел (в виде движения *псевдоаттракторов* в ФПС). Человечество подошло к разгадке эвристической работы мозга и к моделям деятельности мозга талантливых людей (например, врачей в медицине). Очевидно, что этот новый подход открывает особые перспективы в развитии и ОТС, и когнитивных наук, наук о мозге.

Резюме. Практически все исследователи в области НСМ и когнитивных наук согласны с тем, что мы имеем дело со сложными системами. Однако, реальная сложность живых систем еще не изучена и не осознана современной наукой. Изучение сознания, *эвристики*, работы НСМ действительно связано с изучением работы сложных систем, СТТ. При этом, за последние 30-40 лет в этих областях науки о мозге мы практически отошли от системных принципов, от понимания мозга как сложной динамической системы. В этой области знаний сейчас превалирует молекулярный и клеточный уровень анализа работы мозга. Таким образом, нарушается базовый, фундаментальный принцип системности, который гласит: поведение отдельного элемента сложной системы не определяет динамику поведения всей системы. Осуществлен анализ развития ОТС и подробно рассматриваются достижения синергетики и ТХС в изучении НСМ и эвристической работы мозга человека. Раскрывается истинное понимание сложности поведения нейросетей мозга и *эвристики*. Предлагается новый путь развития ОТС, в котором живые системы не изучают в рамках *детерминизма* или *стохастики*, особенно при определении характера воздействия внешних факторов окружающей среды на организм человека.

2. Математические способы оценки загрязненности территорий с заболеваемостью

Разработан способ обобщенной гигиенической оценки загрязненности территории [327]. Актуальность гигиенической оценки загрязненности территории проживания определяется влиянием загрязнений воздуха на здоровье человека. В частности, диоксид азота подвергает опасности органы дыхания за счет раздражения слизистых и отека легких. Кроме этого, про-

исходит уменьшение содержания гемоглобина в крови. При вдыхании фенола нарушается функция нервной системы, а также раздражаются слизистые оболочки глаз, дыхательных путей и вызываются химические ожоги кожи. Вдыхание хлористого водорода вызывает раздражающее действие на глаза, дыхательные пути и при определенных условиях может вызвать пневмонию и отек легких.

Предложенный способ сравнительного обобщающего анализа позволяет не только количественно оценить загрязненность территории, но и вычислить долевые значения анализируемых загрязняющих веществ, что важно для формирования приоритетов решений по уменьшению загрязненности территории.

Проведена оценка динамики доли проб приоритетных загрязняющих веществ с превышением ПДК в атмосферном воздухе поселений РФ (городских и сельских) 2011-2020 гг. (табл. 34) [57]. Использовано программное обеспечение – программа *SA* и *Excel* (для построения графиков, линий тренда, включая их уравнения и указанием достоверности аппроксимации).

Таблица 34

Динамика доли проб приоритетных загрязняющих веществ с превышением ПДК в атмосферном воздухе поселений РФ (городских и сельских) 2011-2020 гг., %

Загрязняющее вещество	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Вещества 1 класса опасности										
Свинец	0,76	0,36	0,26	0,39	0,54	0,37	0,31	0,05	0,03	0,09
Вещества 2 класса опасности										
Сероуглерод	2,66	1,03	0,03	0,00	0,50	0,61	0,26	0,23	0,00	0,17
Хлор	0,32	0,30	0,43	0,00	0,20	0,16	0,28	0,12	0,00	0,13
Гидроксibenзол (фенол) и его производные	2,11	1,60	2,11	2,20	0,86	0,85	1,20	0,56	0,72	1,25
Хлористый водород	1,43	0,72	0,90	0,88	0,61	0,86	0,32	2,02	0,57	1,00
Серная кислота	0,07	0,12	0,50	0,10	0,12	0,02	0,16	0,37	0,00	0,06
Вещества 3 класса опасности										
Взвешенные вещества	2,87	2,35	1,88	1,87	1,65	1,62	1,10	1,11	1,0	1,0
Азота диоксид	0,87	0,84	0,65	0,75	0,56	0,58	0,43	0,36	0,32	0,42
Азота оксид	0,48	0,34	0,36	0,31	0,08	0,40	0,17	0,11	0,14	0,24
Вещества 4 класса опасности										
Аммиак	0,92	0,89	0,82	0,49	0,54	0,81	0,50	0,66	0,44	0,58

Программа «Сравнительный обобщающий анализ» (шифр SA) предназначена для обобщения отклонений анализируемых факторов от нормативных значений и может быть использована в здравоохранении для гигиенического анализа лабораторных показателей и оценки санитарно-эпидемиологического благополучия населения, включая оценку экологической ситуации. Программа рассчитывает значения обобщенной оценки и долевых значений анализируемых факторов с учетом их функции значимости и нелинейности отклонения от нормативных значений. В основу расчетов положены модернизированные варианты критериев: критерий В.М. Рябцева, индекс А. Салаи, интегральный коэффициент структурных различий и линейное отклонение. Программа позволяет выявлять и количественно оценивать факторы, которые в наибольшей степени ухудшают результаты работы по анализируемому направлению деятельности. Аналогичное программное обеспечение используется в медицине и здравоохранении [314,329].

Особенности расчета:

1. Анализируется только динамика процентов превышения ПДК факторов.
2. Сравнение осуществляется со средними значениями факторов (принимаемых в качестве нормы).
3. Разница между нормативным значением (средним значением) и значением по анализируемому году с отрицательным знаком образуют одну когорту, а с положительным знаком – другую когорту.
4. Обобщающая оценка с отрицательным значением свидетельствует о наихудшей ситуации (на высокое превышение ПДК), а с положительным значением – наилучшей ситуации.
5. Сумма всех долевых значений (без учета знака) составляет 100%, что упрощает оценку вклада в общий результат.
6. В оценке значимости принята 10 бальная система.
7. Для первого класса опасности принято значение 10, для второго – 7,5, для третьего – 5 и четвертого 2,5.
8. В качестве формулы, определяющей нелинейность отклонений, приняты для первого класса опасности – наибольшей нелинейностью, для второго класса опасности – средняя нели-

нейность, для третьего класса опасности – слабая нелинейность и для четвертого класса опасности – линейное отклонение.

Оценка результата:

1. Динамика изменения по годам выбранных факторов в сравнении со средними их значениями характеризуется значительными перепадами значений, что отражается на вычислении их долевой значимости (рис. 87–90). Тем не менее, она позволяет строить линию тренда с приемлемой достоверностью аппроксимации.

2. Результат обобщенной оценки (рис. 87) указывает на устойчивое улучшение ситуации.

3. Анализ долевого значения выбранного в качестве примера гидроксibenзола (фенола) и его производных показывает, что в 2011–2014 годах наблюдалась наихудшая ситуация, а в последних годах намечилось ухудшение ситуации (рис. 88).

4. Анализ долевого значения выбранного в качестве примера диоксида азота указывает на устойчивое улучшение ситуации (рис. 89).

5. Анализ долевого значения выбранного в качестве примера хлористого водорода показывает, что в 2011 году и 2018, и 2019 годах наблюдается ухудшение ситуации (рис. 90).

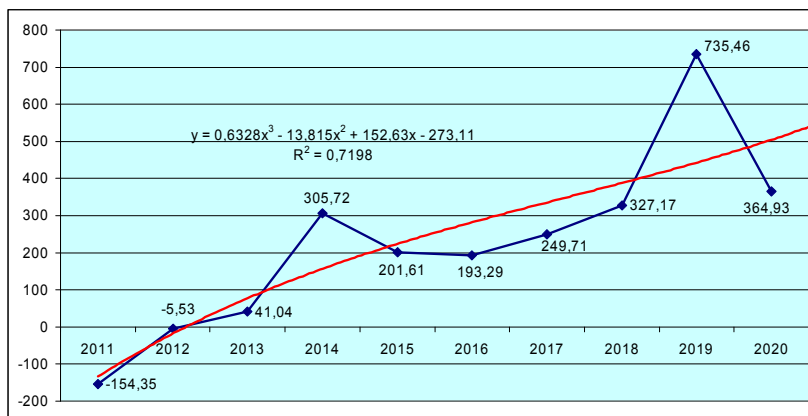


Рис. 87. Обобщенная оценка

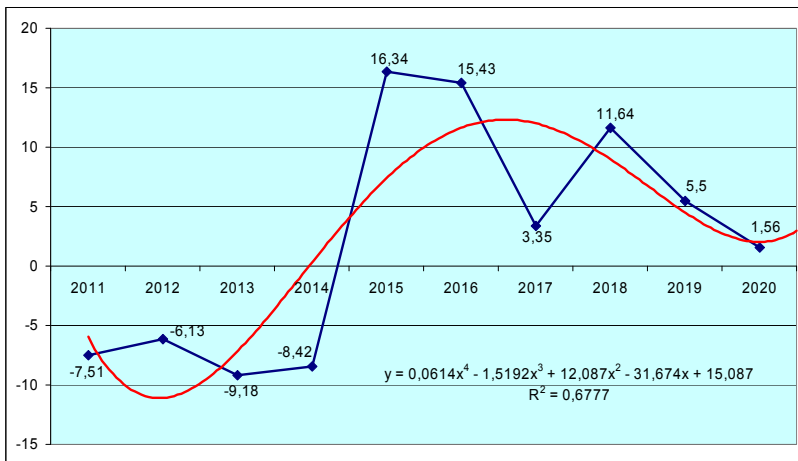


Рис. 88. Динамика долевых значений гидроксibenзола (фенола) и его производных

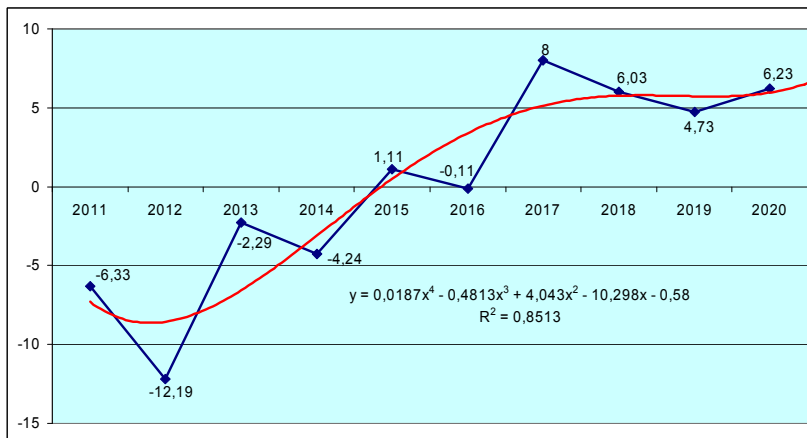


Рис. 89. Динамика долевых значений азота диоксид

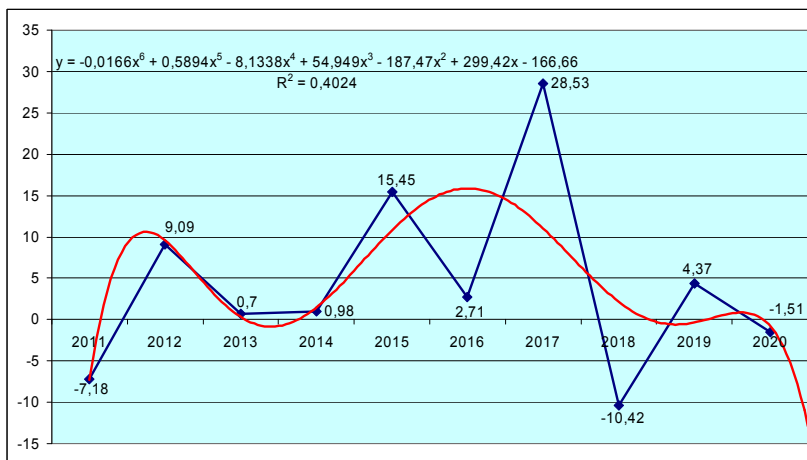


Рис. 90. Динамика долевых значений хлористого водорода

Разработана программа, предназначенная для многофакторного анализа в медицине [331]. Программа реализует адаптированный для медицинских задач алгоритм алгебраической модели конструктивной логики, с помощью которой строится и анализируется математическая модель. Программа позволяет работать с пересекающимися целевым и нецелевым массивами данных, представленных категориями, что часто встречается в медицине. Исходные данные, необходимые для построения такой математической модели, размещаются в таблице. Каждая строка в этой таблице рассматривается как случай, в котором занесены значения в факторных столбцах и в целевом столбце результат их воздействия. Результирующая математическая модель представлена набором результирующих составляющих с указанием пределов определения, объединенных знаком конъюнкции. Каждая результирующая составляющая характеризуется мощностью, являющейся сутью числа строк в таблице, которые соответствуют указанным пределам определения факторов при их совместном действии. Все результирующие составляющие дизъюнктивно объединены. Тип ЭВМ: *IBM PC*-совмест. ПК; ОС: *Windows 7* и выше.

Разработана «Программа обобщенной оценки показателей здравоохранения» предназначена для многофакторного анализа деятельности органов и учреждений здравоохранения [329]. Программа рассчитывает значения обобщенной оценки показателей здравоохранения и долевых значений анализируемых факторов с учетом их функции значимости. Обобщенная оценка осуществляется сравнением показателей с нормативными значениями. В основу расчетов положены модернизированные под задачи здравоохранения критерий В.М. Рябцева, индекс А.Салаи, интегральный коэффициент структурных различий и линейное отклонение. Положенный в основу метод можно применять для оценки деятельности по отдельным направлениям здравоохранения и для сравнительного анализа. Программа позволяет выявлять и количественно оценивать факторы, которые в наибольшей степени ухудшают результаты работы здравоохранения. Программу целесообразно применять для управления здравоохранением на региональном уровне и для обучения студентов медицинских специальностей. Тип ЭВМ: *IBM PC*; ОС: *Windows 7* и выше. Язык программирования: *Visual Basic for Applications, SQL*. Объем программы для ЭВМ: 436 Кб.

Разработана программа нахождения главных результирующих составляющих математической модели [332], предназначенная для многофакторного анализа на основе алгебраической модели конструктивной логики. Программа позволяет найти главные результирующие составляющие в математической модели двумя способами. Первый способ основан на сравнении накопительного ряда значений мощности результирующих составляющих сверху вниз и снизу вверх. Второй способ основан на вычислении границы раздела по наибольшей разности между графиком распределения мощностей и прямой линией, соединяющей точки с максимальной и минимальной мощностями. Результат представлен в виде таблиц и графиков. Программа облегчает интерпретацию математической модели путем выделения наиболее значимых результирующих составляющих алгебраической модели конструктивной логики, объединенных в математической модели дизъюнктивно.

Разработана программа, предназначенная для расчета средней продолжительности жизни населения в диапазоне дат выбранного муниципального образования, заданного пола в диапазоне кодов или заданного класса МКБ-Х [330]. Наряду с этим программа по заданному году дожития рассчитывает долю и число не доживших до этого года, а также число анализируемых случаев. Исходными данными для программы являются данные регионального регистра смертности с множественным кодированием смертности в объеме медицинского свидетельства. Программа предназначена для выполнения аналитических демографических исследований медицинскими работниками, а также студентами, ординаторами и аспирантами медицинских специальностей. Тип ЭВМ: *IBM PC*-совмест. ПК; ОС: *Windows 7* и выше. Язык программирования: *Visual Basic for Applications, SQL*. Объем программы для ЭВМ: 676 Кб.

Содержание тяжелых металлов в почве зависит не только от природных геологических структур, но и от техногенных загрязнений, связанных с промышленным производством на соответствующей территории. Играет важную роль фоновое исходное состояние территорий (наличие радиационного заражения, характеристики техногенных загрязнений), особенности трансформации химических соединений [294]. Изучение влияния этих факторов на среднюю продолжительность жизни населения представляется важной задачей, решение которой будет способствовать принятию оптимизирующих управленческих решений [151,225,260,315,328].

Проведено сравнение *средней продолжительности жизни* населения территорий Тульской области с высоким и низким содержанием тяжелых металлов в классе первоначальной причины смерти «Болезни органов дыхания». В основу расчетов положены данные регионального регистра смертности *MedSS* с 2007 по 2019 годы (339 967 случаев) [34]. Средняя продолжительность жизни рассчитывалась с помощью программы *LeaMedSS* [330].

Были использованы также результаты анализов содержания в почве тяжелых металлов (меди, свинца, цинка, никеля) методом атомно-абсорбционной спектроскопии, выполненных в рамках проекта РФФИ №13-05-97513, изложенных в [13] – табл. 35.

**Содержание массовой доли металлов в
поверхностных пробах почв (по [13])**

№ образца	Административный район	Содержание металлов в почве			
		Cu, мг/кг	Ni, мг/кг	Zn, мг/кг	Pb, мг/кг
1.	Суворовский р-н, д. Варушицы	1,4±0,3	1±0,2	45±9	4±1
2.		23±5	3±1	70±10	50±10
3.	г. Суворов	600±100	1500±300	43±9	310±70
4.	Белевский р-н, д. Кураково	60±10	5±1	9±2	27±5
5.	г. Белев	50±10	3,4±0,7	70±10	50±10
6.	Щекинский р-н, д. Ясная Поляна	70±10	9±2	38±8	110±20
7.	Ленинский р-н, пос. Косая гора	60±10	11±2	600±100	50±10
8.	Киреевский р-н, д. Быковка	7±1	6±1	8±2	90±20
9.	Новомосковский р-н, д. Малое Колодезное	800±200	200±40	46±10	700±100
10.	Кимовский р-н, С. Монастырщино	47±9	22±5	34±7	15±3
11.	г. Плавск	280±60	45±9	60±10	800±200
12.	Окрестности г. Плавск, луговой склон	5±1	7±1	30±6	3±1
13.	Окрестности г. Плавск, обнажение известняков «Белая гора»	60±10	22±5	23±5	32±7
14.	Ефремовский р-н, д. Шилово	12±2	390±90	180±40	12±2
15.		70±10	25±5	39±8	180±40

По предложенной методологии рассчитана средняя продолжительность жизни населения Новомосковского и Белевского районов (рис. 91, 92). Эти районы избраны для анализа по следующей причине: в Новомосковском районе содержание массовой доли металлов в поверхностных пробах почв – наибольшее, в Белевском районе – наименьшее. В расчетах использовалась специальная настройка программы.

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: (1 - мужской, 2 - женский)

Территория: Новомосковский район

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 1446

Средняя продолжительность жизни: 65,530

Доля не доживших (в %): 34,302

Число не доживших: 496

Рис. 91. Средняя продолжительность жизни всего населения Новомосковского района Тульской области с первоначальной причиной смерти «Болезни органов дыхания»

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: (1 - мужской, 2 - женский)

Территория: Белевский район

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 314

Средняя продолжительность жизни: 70,377

Доля не доживших (в %): 22,611

Число не доживших: 71

Рис. 92. Средняя продолжительность жизни всего населения Белевского района Тульской области с первоначальной причиной смерти «Болезни органов дыхания»

Рассчитана также средняя продолжительность жизни у мужчин и женщин в этих районах (рис. 93, 94, 95, 96).

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: 1 (1 - мужской, 2 - женский)

Территория: Новомосковский район

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 1037

Средняя продолжительность жизни: 63,740

Доля не доживших (в %): 38,476

Число не доживших: 399

Рис. 93. Средняя продолжительность жизни мужчин Новомосковского района Тульской области с первоначальной причиной смерти «Болезни органов дыхания»

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: 1 (1 - мужской, 2 - женский)

Территория: Белевский район

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 180

Средняя продолжительность жизни: 66,637

Доля не доживших (в %): 30,000

Число не доживших: 54

Рис. 94. Средняя продолжительность жизни мужчин Белевского района Тульской области с первоначальной причиной смерти «Болезни органов дыхания»

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: 2 (1 - мужской, 2 - женский)

Территория: Новомосковский район

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 409

Средняя продолжительность жизни: 70,068

Доля не доживших (в %): 23,716

Число не доживших: 97

Рис. 95. Средняя продолжительность жизни женщин Новомосковского района Тульской области с первоначальной причиной смерти «Болезни органов дыхания»

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: 2 (1 - мужской, 2 - женский)

Территория: Белевский район

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 134

Средняя продолжительность жизни: 75,401

Доля не доживших (в %): 12,687

Число не доживших: 17

Рис. 96. Средняя продолжительность жизни женщин Белевского района Тульской области с первоначальной причиной смерти «Болезни органов дыхания»

Полагая, что средняя продолжительность жизни может зависеть от множества других фактор, представлялось целесообразным:

- подтвердить результат различными расчетами (в динамике по годам, с объединенными территориями по степени загрязненности);
- сравнением по воде и воздуху.

Таблица 36

Средняя продолжительность жизни в динамике по годам

Новомосковский район, включая г. Новомосковск

	007	008	009	010	011	012	013	014	015	016	017	018	019
	9,18	1,43	2,43	5,35	3,66	2,89	8,75	4,95	6,09	7,52	8,77	1,31	2,58
	7,83	5,13	6,09	7,62	2,15	6,96	7,20	4,21	2,04	5,77	9,73	6,94	5,19

Белевский район

	007	008	009	010	011	012	013	014	015	016	017	018	019
	8,10	9,67	9,18	2,01	9,21	1,02	7,80	4,65	8,96	9,43	0,31	4,33	3,21
	3,33	0,00	9,63	6,67	8,57	0,00	,78	9,17	0,44	1,05	0,00	7,27	9,36

Примечание: *P* – средняя продолжительность жизни, *D* – доля не доживших до 60 лет (в %).

Изучена динамика средней продолжительности жизни населения Белевского и Новомосковского районов (рис. 97).

Рассчитана также средняя продолжительность жизни у мужчин и женщин (как совместно, так и отдельно) по объединенным территориальным образованиям области, расположенным на «загрязненных» и «незагрязненных» тяжелыми металлами территориях (рис. 98, 99, 100, 101).

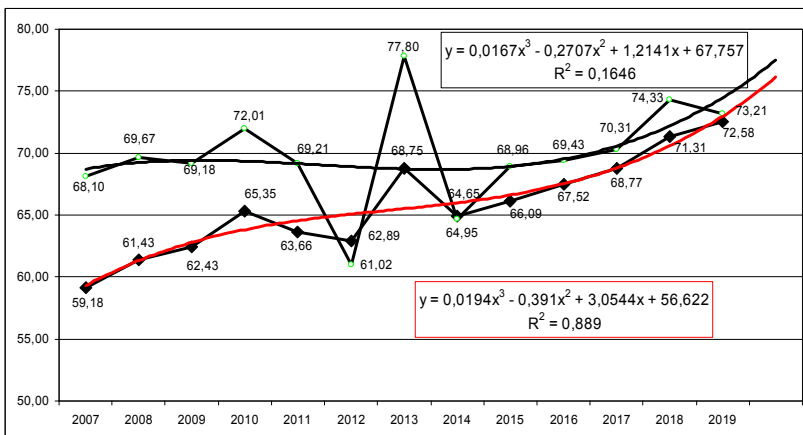


Рис. 97. Динамика средней продолжительности жизни населения Белевского района (выше) и Новомосковского района (ниже)

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: (1 - мужской, 2 - женский)

Территория:

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 1955

Средняя продолжительность жизни: 67,250

Доля не доживших (в %): 31,304

Число не доживших: 612

Рис. 98. Загрязненные территории (Новомосковский район (включая г. Новомосковск) и Суворовский район (включая г. Суворов))

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: (1 - мужской, 2 - женский)

Территория:

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 2572

Средняя продолжительность жизни: 69,608

Доля не доживших (в %): 25,117

Число не доживших: 646

Рис. 99. Не загрязненные территории – Белевский, Киреевский, Куркинский, Воловский, Богородицкий районы, включая г. Богородицк), а также Тепло-Огаревский и Каменский районы

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: 1 (1 - мужской, 2 - женский)

Территория:

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 1358

Средняя продолжительность жизни: 64,560

Доля не доживших (в %): 36,745

Число не доживших: 499

Рис. 100. Загрязненные территории (мужчины)

Условия:

Начало периода: 01.01.2007

Окончание периода: 31.12.2019

Класс по МКБ-Х: 10

Пол: 1 (1 - мужской, 2 - женский)

Территория:

Год дожития: 60 лет

Результаты расчета:

Число случаев: 1709

Средняя продолжительность жизни: 66,559

Доля недоживших (в %): 30,427

Число недоживших: 520

Рис. 101. Не загрязненные территории (мужчины)

Анализ информации из Государственного доклада о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тульской области в 2018 году показывает, что степень превышения ПДК по общей жесткости воды в Белевском районе заметно выше, чем в Новомосковском районе, и степень превышения ПДК в воде стабильного стронция в Белевском районе также значительно выше, чем в Новомосковском районе. Из этой информации также следует, что анализ атмосферного воздуха в 2018 году (636 исследований) не выявил превышения ПДК (кроме одной пробы) [208]. Следовательно, вода, как и состояние воздушной атмосферы не должны являться значимыми составляющими в оценке средней продолжительности жизни, оцениваемой по содержанию тяжелых металлов в почве.

Необходимо также учитывать, что средняя продолжительность жизни, как самая важная характеристика смертности, является важной в социальном мониторинге. Таким образом, в выполненном аналитическом расчете мы учли в значительной степени социальную составляющую.

Резюме. На уменьшение средней продолжительности населения Тульской области оказывает влияние наличие в почве тяжелых металлов, однако ситуация со средней продолжительностью жизни как на загрязненных, так и на не загрязненных территориях постепенно улучшается.

2.1. Использование многомерных фазовых пространств

2.1.1. Математическая оценка заболеваний органов дыхания с позиции ТХС

Актуальность исследования определяется значительной распространенностью *бронхиальной астмы* (БА) с *холодовой гиперреактивностью* (ХГР), сочетающейся с *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ) у населения, проживающего в особых экологических условиях Севера; увеличением показателей инвалидизации, смертности в связи с особенностями течения БА с ХОБЛ, быстро формирующейся легочно-сердечной недостаточностью [255].

У 14–16 % больных БА, ХОБЛ отмечается выраженная *холодовая гиперреактивность*, а также нередко наслаивается *пульмогенная артериальная гипертензия*. Повреждение бронхолегочной системы в условиях высоких широт может происходить при вдыхании воздуха с температурой в диапазоне от -40°C до -55°C и ниже.

В настоящее время можно привести достаточно большое количество примеров экологической, в том числе «холодовой травмы» бронхолегочной системы, сопровождающейся проявлениями дезадаптации и холодового бронхиолита.

Выраженная ХГР у больных БА в сочетании с ХОБЛ формируется через 2–6 лет с момента заболевания на Севере и характеризуется приступами удушья со «свистящими» хрипами, снижением в 2–5 раз показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁, МОС₇₅ и др.), в отличие от других форм БА и ХОБЛ, при выходе на открытый воздух при температуре от -20°C до -45°C и ниже [255].

В связи с этим, для всестороннего изучения особенностей патогенеза, формирования, течения БА в сочетании с ХОБЛ и ХГР актуальными становятся разработка и оценка новых методов диагностики, пролонгированной профилактики, оптимальных программ ведения данных контингентов больных в рамках биоинформационного многофакторного анализа динамики поведения, движения квазиаттракторов ВСОЧ в многомерном ФПС. Это связано с новым пониманием влияния экофакторов среды на динамику ФСО, качество жизни населения, проживающего в условиях высоких широт РФ, поскольку динамика

экофакторов урбанизированного Севера часто носит ярко выраженный хаотический характер [80-85, 93-95,98-106,108-113,116-119,121-123,125-129,131,132].

В клинической практике наибольшие сложности возникают при диагностике и особенно формировании лечебной программы у лиц с сочетанием БА и ХОБЛ.

Что входит в понятие «сочетание БА и ХОБЛ» (далее по тексту микст-патология), каковы основные причины и механизмы возникновения этого сочетания и его часто сопутствующего, компонента – ХГР? Каковы диагностические, лечебные и профилактические подходы к этой микст-патологии – вот основные вопросы, которые на сегодняшний день недостаточно изучены в пульмонологии с позиции клинической кибернетики и биоинформационного анализа. При этом, до настоящего времени не разработаны эффективные пролонгированные методы фармакологической защиты, предотвращающие «холодовые» приступы удушья у подобного рода больных. Нет клинических рекомендаций по ведению больных с микст-патологией в сочетании с ХГР, стандартов лечения этих больных в поликлинике, стационаре, а также их диспансеризации и реабилитации. Следует учитывать также особенности формирования, течения БА и ХОБЛ в условиях урбанизированного Севера.

Осуществлен биоинформационный анализ эффективности вторичной профилактики микст-патологии с холодовым бронхообструктивным синдромом на Севере. При этом изучены в рамках многофакторного биоинформационного анализа особенности течения и диагностики микст-патологии, в рамках биоинформационного анализа дана оценка терапевтической эффективности разработанного метода пролонгированной профилактики холодового бронхоспазма и отека слизистой оболочки бронхов у больных с микст-патологией, обоснована с помощью биоинформационного анализа эффективность усовершенствованной программы диспансеризации и реабилитации больных с микст-патологией, изучена эффективность иммунореабилитации больных с микст-патологией на Севере в рамках метода многомерных фазовых пространств.

Объектом исследования являлись некурящие больные с сочетанием БА *средней степени тяжести* (БАСТ) с ХОБЛ II стадии (микст-патология), ХГР, умеренной пульмогенной артери-

альной гипертензией, а также больные с сочетанием БАСТ с ХГР, постоянно проживающие на территории. При микст-патологии у пациентов появлялись: постоянная одышка при ходьбе, кашель с мокротой в течение 3–6 месяцев на протяжении 2-х лет и более, фиброзные изменения в нижних долях легких, признаки эмфиземы по данным бодиплетизмографии, снижалась степень обратимости (в среднем составляла 12 %) при пробе с вентолином (400 мкг) бронхиальной обструкции по данным ОФВ₁. При этом никто из пациентов не курил и не подвергался воздействию профессиональных вредностей, поллютантов на работе. Постановка диагноза БАСТ основана на критериях *GINA (Global Initiative For Asthma) 2008*, выделение ХОБЛ II стадии основано на критериях *GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2007*.

Обследование проводилось в три этапа.

На первом этапе в условиях консультативно-диагностической поликлиники Сургутской областной клинической больницы проанализирована на протяжении 5 лет динамика обращаемости по поводу обострения в зависимости от климатических факторов в регионе у 208 больных (с микст-патологией, умеренной пульмогенной гипертензией и признаками холодовой гиперреактивности) в возрасте от 38 до 74 лет, с продолжительностью заболевания от 8 до 22 лет.

На втором этапе разработан способ пролонгированной профилактики холодового бронхоспазма с отеком слизистой оболочки бронхов у больных с микст-патологией. Эффективность способа оценивалась у пациентов с микст-патологией ($n=20$, средний возраст $54,6 \pm 2,2$), вошедших в группу А (12 женщин и 8 мужчин).

На третьем этапе 67 больных с микст-патологией, с выраженной холодовой гиперреактивностью, умеренной (I стадии) пульмогенной гипертензией (16 мужчин, 51 женщины) в возрасте от 38 до 74 лет с длительностью заболевания от 8 до 22 лет были разделены на 3 группы: 1-я, 2-я, 3-я группы. Данные пациенты подвергнуты в динамике углубленному обследованию с проведением клинических, биохимических, рентгенологических (включая компьютерную томографию), иммунологических исследований. Для оценки эффективности сингуляра в качестве профилактики холодового *бронхообструктивного синдрома* выделена 4-я группа – пациенты с БАСТ и ХГР.

2.1.1.1. Биоинформационный анализ динамики обращаемости по поводу обострения в зависимости от климатических факторов в регионе больных с микст-патологией.

Исследования показали, что чаще всего (у 96 % больных) ХОБЛ присоединялась к БА средней степени тяжести с выраженной холодовой гиперреактивностью через 8–12 лет от начала заболевания БА. При этом у больных БА более 3-х раз в году отмечались эпизоды заболеваемости ОРВИ, затяжным острым бронхитом, что свидетельствовало в пользу вирусиндуцированного формирования ХОБЛ.

Проведенный анализ показал, что число случаев обращений больных с микст-патологией по поводу обострения было высоким в ноябре ($27,2 \pm 0,91\%$), декабре ($18,4 \pm 0,58\%$), январе ($25,8 \pm 0,95\%$), феврале ($24,7 \pm 0,52\%$) марте ($26,2 \pm 0,81\%$), мае ($21,2 \pm 0,71\%$), в меньшей мере ($p < 0,05$) было повышенным в апреле ($13,4 \pm 0,99$), сентябре ($6,9 \pm 0,48\%$), октябре ($11,3 \pm 0,56\%$), и резко ($p < 0,05$) сниженным в июне ($3,5 \pm 0,34\%$), июле ($2,8 \pm 0,25\%$), августе ($3,5 \pm 0,34\%$).

Выполнен биоинформационный многофакторный анализ общего объема параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор (Vx) и общего показателя асимметрии (rX) в 5-мерном фазовом пространстве параметров: ПВСО. 2А–весового содержания кислорода в атмосферном воздухе ($X1$), IDT – индекса дискомфорта теплотеря органами дыхания ($X2$), $ИП$ – индекса изменчивости давления ($X3$), $ИТ$ – индекса изменчивости температуры ($X4$), КО – коэффициента обращаемости ($X5$). Установлено, что показатели для данной системы имеют достаточно высокие значения для месяцев с наибольшей обращаемостью больных по поводу обострения: в ноябре ($Vx=5,42 \times 10^6$; $rX=6,05$), декабре ($Vx=2,58 \times 10^7$; $rX=6,19$), январе ($Vx=2,06 \times 10^7$; $rX=6,58$), феврале ($Vx=1,53 \times 10^7$; $rX=9,46$), марте ($Vx=1,45 \times 10^7$; $rX=8,34$), мая ($Vx=2,18 \times 10^6$; $rX=4,67$). Эти же показатели для осенне-летнего сезона имеют более низкие значения: в сентябре ($Vx=1,36 \times 10^6$; $rX=2,88$), октябре ($Vx=1,1 \times 10^6$; $rX=1,98$), июле ($Vx=1,19 \times 10^5$; $rX=3,72$), августе ($Vx=3,94 \times 10^4$; $rX=3,81$), что согласуется с высокой частотой обращения больных по поводу обострения в зимне-весенние (ноябрь, январь, февраль, март) месяцы и сравнительно низкой частотой обращения в остальные месяцы, особенно в летний период года.

В рамках ТХС с использованием компьютерных технологий нами был выполнен анализ динамики поведения ВСОЧ у больных с микст-патологией в трехмерном фазовом пространстве состояний. При анализе общего объема (Vx) и общего показателя асимметрии (rX) параметров квазиаттракторов ВСОЧ ($X1$ -ОФВ₁; $X2$ -МОС₇₅; $X3$ -СОС_{75/85}) установлено увеличение Vx , rX (соответственно: от $7,68 \times 10^3$ и 1,32 до $51,7 \times 10^3$ и 4,57) после холодной пробы, что свидетельствовало о появлении неустойчивости функциональной системы, дезадаптивных изменениях дыхательной системы у лиц с микст-патологией и холодной гиперреактивностью, а последующее снижение Vx (до $4,37 \times 10^3$), rX (до 1,61) после ингаляции противоастматических препаратов приводило к упорядочению параметров хаотического квазиаттрактора и приближению анализируемых параметров к детерминированной динамике функциональной системы и организма в целом (табл. 37, рис. 102, 103).

Таблица 37

Результаты идентификации параметров квазиаттракторов спирографических показателей ($X1$ -ОФВ₁; $X2$ -МОС₇₅; $X3$ -СОС_{75/85}) у больных с микст-патологией группы А ($n=20$) до и после холодной пробы ($m=3$)

Параметры	Исходные
ОФВ ₁ МОС ₇₅ СОС _{75/85}	<i>Interval</i> X1=22,60 <i>Asymmetry</i> X1=0,01 <i>Interval</i> X2=17,00 <i>Asymmetry</i> X2=0,07 <i>Interval</i> X3=20,00 <i>Asymmetry</i> X3=0,02
	<i>General asymmetry value</i> $rX=1,32$ <i>General V value</i> : $7,68 \times 10^3$
	Через 30 мин после холодной пробы
ОФВ ₁ МОС ₇₅ СОС _{75/85}	<i>Interval</i> X1=66,00 <i>Asymmetry</i> X1=0,006 <i>Interval</i> X2=27,00 <i>Asymmetry</i> X2=0,17 <i>Interval</i> X3=29,00 <i>Asymmetry</i> X3=0,002
	<i>General asymmetry value</i> $rX=4,57$ <i>General V value</i> : $51,7 \times 10^3$
	После фармакологической защиты и повторной 30 мин холодной пробы
ОФВ ₁ МОС ₇₅ СОС _{75/85}	<i>Interval</i> X1=21,00 <i>Asymmetry</i> X1=0,00 <i>Interval</i> X2=13,00 <i>Asymmetry</i> X2=0,12 <i>Interval</i> X3=16,00 <i>Asymmetry</i> X3=0,01
	<i>General asymmetry value</i> $rX=1,61$ <i>General V value</i> : $4,37 \times 10^3$

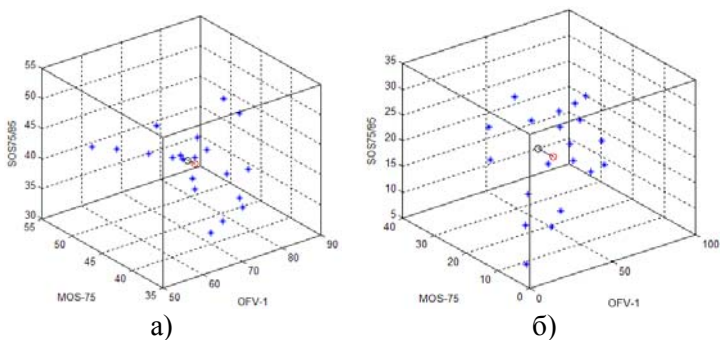


Рис. 102. Поведение параметров вектора состояния спирографических показателей ($X1$ – ОФВ₁; $X2$ – МОС₇₅; $X3$ – СОС_{75/85}) в трехмерном фазовом пространстве у больных группы А ($n=20$): а) до холодной пробы; б) через 30 мин после холодной пробы при температуре от -20° до -50°C по Арнольди

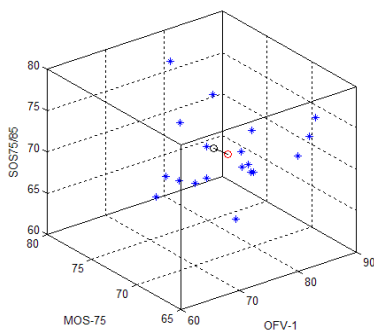


Рис. 103. Поведение параметров вектора состояния спирографических показателей ($X1$ – ОФВ₁; $X2$ – МОС₇₅; $X3$ – СОС_{75/85}) в трехмерном фазовом пространстве у больных группы А после фармакологической защиты и повторной холодной пробы при температуре от -20°C до -50°C по Арнольди

При этом низкие показатели Vx , rX удерживались через 7 часов и повторной холодной пробы, что свидетельствовало о пролонгированном профилактическом эффекте разработанного метода по купированию холодового бронхоспазма и отека слизистой оболочки бронхов при микст-патологии (табл. 38, рис. 104).

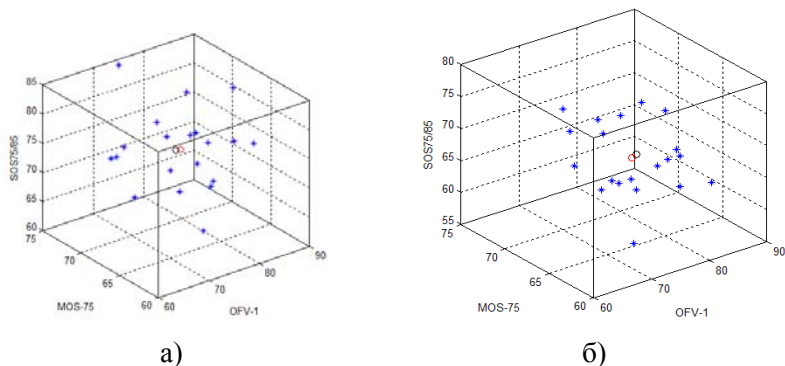


Рис. 104. Поведение параметров вектора состояния спирографических показателей ($X1$ – ОФВ₁; $X2$ – МОС₇₅; $X3$ – СОС_{75/85}) в трехмерном фазовом пространстве у больных группы А ($n=20$): а) через 7 часов б) через 30 мин после холодной пробы при температуре от -20°C до -50°C по Арнольди

Таблица 38

Результаты идентификации параметров квазиаттракторов спирографических показателей ($X1$ – ОФВ₁; $X2$ – МОС₇₅; $X3$ – СОС_{75/85}) у больных микст-патологией ($n=20$) группы А через 7 часов и после холодной пробы ($m=3$)

Параметры	Через 7 часов
ОФВ ₁	$IntervalX1=21,00$ $AsymmetryX1=0,005$
МОС ₇₅	$IntervalX2=13,00$ $AsymmetryX2=0,05$
СОС _{75/85}	$IntervalX3=20,00$ $AsymmetryX3=0,03$
	$General\ asymmetry\ value\ rX=0,85$ $General\ V\ value: 5,46 \times 10^3$
	Через 30 мин после холодной пробы
ОФВ ₁	$IntervalX1=23,00$ $AsymmetryX1=0,05$
МОС ₇₅	$IntervalX2=12,00$ $AsymmetryX2=0,03$
СОС _{75/85}	$IntervalX3=18,00$ $AsymmetryX3=0,006$
	$General\ asymmetry\ value\ rX=1,25$ $General\ V\ value: 4,97 \times 10^3$

2.1.1.2. Обоснование эффективности усовершенствованной программы диспансеризации и реабилитации больных с микст-патологией с помощью биоинформационного анализа.

В рассматриваемом методе по пролонгированной профилактике холодового бронхоспазма и отека слизистой оболочки бронхов используются оптимальные бронхолитики (β_2 -агонист с быстрым и длительным до 24 ч действием – форадил; уникальный блокатор M1, M3 рецепторов – *тиотропия бромид* (*спирива*), *будесонид* обладающий противовоспалительным действием и *сингуляр* – ингибитор IL 4 (бронхконстрикторов). Данный метод доступен и прост в исполнении.

Установлено, что применение *арманора* (*альмитрина*) в общем комплексном лечении у больных с микст-патологией сопровождалось улучшением вентиляционно-перфузионных отношений в легких, что выражалось в достаточном снижении гипоксемии (показатели SpO_2 , PaO_2 мм рт.ст. повысились с $73,1 \pm 1,35$; $63,4 \pm 0,58$ до $78,4 \pm 1,31$ и $67,9 \pm 0,83$ при $p < 0,01$, $0,001$) и снижении $PaCO_2$ мм рт.ст. (с $41,36 \pm 1,14$ до $38,2 \pm 0,83$, при $p < 0,05$) через 3 месяца и 6 месяцев лечения (составили: $80,0 \pm 1,32$, $69,7 \pm 1,04$ и $38,0 \pm 0,78$).

При применении *сингуляра* (табл. 39) с целью защиты у больных ХБА от холодового бронхоспазма, установлено, что на фоне его применения при холодовой пробе, проведенной через 2,5 часа после приема препарата, спирографические показатели (ОФВ₁, МОС₇₅, СОС_{75/85}), по сравнению с исходными ($p > 0,05$), существенно не изменились, т.е. сингуляр удерживал данные показатели на исходном (до холодовой пробы) уровне. Учитывая то, что сингуляр начинает действовать через 2,5 часа, этот препарат не является препаратом экстренной помощи. Мы рекомендуем использовать сингуляр в комплексном лечении больных с ХГР в сочетании с БА в холодовой период года на Севере.

При анализе результатов усовершенствованной программы диспансеризации у больных 1-й и 2-й групп в исходном состоянии отмечались: кашель с мокротой, одышка (среднетяжелой степени), которые имели место, соответственно, в 1-й и 2-й группах: у 96,2% и у 97,3% больных; обострение микст-патологии (соответственно: у 96,2% и у 97,3% больных); частота вызовов бригады скорой помощи в течение года соответственно: 37,0% и 39,0%; а доля пациентов получающих лечение в стационаре, составила соответственно: 55,3% и 53,2%.

Изменение спирографических показателей у больных 4-й группы ($n=12$) до и после применения сингуляра и повторной холодовой пробы (30 минутной прогулки на открытом воздухе при температуре от -20°C до -45°C)

Исходные показатели, мл (%)	Бронхиальная астма с холодовой гиперреактивностью ($n=12$), обострение	Изменение спирографических показателей по сравнению с исходными, p
ОФВ ₁	69,2±6,1* 70,5±5,8**	$p>0,05$
МОС ₇₅	28,4±4,5* 22,9±2,8**	$p>0,05$
СОС _{75/85}	34,5±3,6* 31,1±4,9**	$p>0,05$

Примечание: * – показатели до проведения повторной холодовой пробы, ** – показатели после применения сингуляра и повторной холодовой пробы.

2.1.1.3. Результаты применения оптимальной программы управления процессами диспансеризации и реабилитации в рамках биоинформационного анализа больных с микст-патологией с целью повышения показателей качества жизни.

Проведенный анализ результатов диспансеризации и реабилитации больных с микст-патологией показал, что регрессия симптомов (кашель с мокротой) наступала быстрее у большего числа больных 1-й группы через год (это число составляло 10,3%) по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых количество больных (с кашлем с мокротой) существенно не изменилось (83,3%).

Доля пациентов (96,0%) с одышкой за 12 месяцев значительно снизилась ($p<0,05$) у больных 1-й группы (до 17,8%) и существенно не изменилась (83,3%) у больных 2-й группе. Частота обострений у лиц 1-й группы с микст-патологией в течение года была меньше ($p<0,05$) в 7,6 раза (12,6%) по сравнению с

исходной и оставалась на высоком уровне (82,4%) у пациентов 2-й группы. Частота вызовов бригады скорой помощи в течение года значительно уменьшилась (до 0%) и не изменилась (составляла 79,2%) у больных 2-й группы. В процессе диспансерного наблюдения пациенты 1-й группы лечились только амбулаторно, тогда как больные 2-й группы в процессе диспансеризации (частота госпитализаций составляла 54,2%) продолжали периодически лечиться в стационаре.

На фоне усовершенствованной оптимальной программы ведения больных в течение 12 месяцев наблюдения показано, что *жизненная емкость легких* (ЖЕЛ), *объем форсированного выдоха за первую секунду* (ОФВ₁), индекс Тиффно, *максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ* (МОС₂₅), на уровне 50% (МОС₅₀), на уровне 75% (МОС₇₅), СОС_{75/85} (%Д) у больных 1 группы значительно ($p<0,05$; $p<0,001$) повысились (соответственно с 75,8±4,35; 54,8±3,85; 68,6±3,20; 28,8±2,76; 26,6±2,87; 34,5±3,84 до 89,6±4,1; 70,6±4,6; 79,3±3,80; 44,12±3,26; 41,4±4,22; 56,0±4,08; 49,1±3,1), тогда как у больных 2-й группы достоверно ($p>0,05$) не изменились. При этом у лиц 1-й группы в процессе диспансеризации нормализовались только ЖЕЛ и индекс Тиффно.

Наряду с этим, в процессе диспансеризации у пациентов 1-й группы показатели ЭХОКГ (КСР, КДО, КСО, СДЛА) достоверно ($p<0,05$; $p<0,001$) снизились (с 3,68±0,10; 150,7±2,92; 59,4±1,36; 38,3±1,46 до 3,36±0,03; 125,2±0,35; 52,3±0,48; 23,9±0,27), а показатель *фракции выброса* (ФВ) значительно ($p<0,01$) повысился с 53,67±1,62 до 61,13±0,52, что свидетельствовало об улучшении систолической функции левого желудочка, нормализации СДЛА. При этом во 2-й группе аналогичные показатели в процессе диспансеризации существенно не изменились ($p>0,05$). Следует отметить, что в 1-й группе в процессе диспансеризации были зарегистрированы достоверно значимые положительные количественные сдвиги клинических и функциональных показателей. Это сопровождалось нормализацией *систолического АД* (САД) и *диастолического АД* (ДАД) в процессе диспансеризации у лиц 1-й группы (составляли 123,9±1,22 и 79,3±0,56 мм рт.ст.), тогда как у пациентов 2-й группы к концу наблюдения эти показатели оставались умеренно повышенными (составляли: 139,8±3,75 и 83,5±1,63 мм рт.ст.).

В процессе диспансеризации у больных 1-й группы при анализе в динамике ЭхоКГ показатели общего объема (Vx) значительно уменьшились (табл. 40), т.е. изменилось расстояние между центрами геометрическим и хаотическим. Это свидетельствовало о стабилизации функциональной системы, о значительном положительном терапевтическом эффекте диспансеризации у лиц 1-й группы в отличие от 2-й группы, у которых показатели Vx , rX увеличились.

Таблица 40

Результаты идентификации параметров квазиаттракторов ЭхоКГ показателей у больных с микст-патологией 1-й группы ($n=28$) до и после диспансеризации ($m=5$)

	До диспансеризации	После диспансеризации
ФВ	$IntervalX1=21,00$ $AsymmetryX1=0,04$	$IntervalX1=7,00$ $AsymmetryX1=0,09$
КСР	$IntervalX2=1,40$ $AsymmetryX2=0,13$	$IntervalX2=0,40$ $AsymmetryX2=0,10$
КДО	$IntervalX3=40,00$ $AsymmetryX3=0,02$	$IntervalX3=5,00$ $AsymmetryX3=0,06$
КСО	$IntervalX4=19,00$ $AsymmetryX4=0,05$	$IntervalX4=6,00$ $AsymmetryX4=0,06$
СДЛА	$IntervalX5=17,00$ $AsymmetryX5=0,05$	$IntervalX5=4,00$ $AsymmetryX5=0,02$
	General asymmetry value $rX=1,63$	General asymmetry value $rX=0,78$
	General V value: $3,8 \times 10^5$	General V value: $3,36 \times 10^2$

Примечание: X1 – ФВ, X2 – КСР, X3 – КДО, X4 – КСО, X5 – СДЛА.

При изучении качества жизни (КЖ) у больных 1-й группы установлено, что диспансеризация и реабилитация больных воздействует на большинство аспектов их жизни. Исходный уровень КЖ у больных с микст-патологией до взятия на учет был значительно ($p < 0,05$; $p < 0,001$) ниже уровня здоровых людей.

Так, у лиц 1-й, 2-й групп (по сравнению со здоровыми людьми) достоверно ($p < 0,05$) были снижены показатели, характеризующие физическое состояние (ФА – физическая активность; РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б – боль; ОЗ – общее восприятие здоровья) и психический статус (ЖС – жизнеспособность; СА – социальная активность; РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ – психическое здоровье). При повторном интервьюировании через год у больных 1-й группы произошли более выраженные положительные изменения по всем шкалам опросника. У больных 1-й группы наблюдалось улучшение по-

казателей ФА (с $25,2 \pm 1,35$ до $57,7 \pm 0,49$ при $p < 0,01$), ЖС (с $22,6 \pm 2,33$ до $57,9 \pm 0,59$, при $p < 0,01$), ОЗ (с $25,3 \pm 1,38$ до $59,0 \pm 1,08$, при $p < 0,01$), СА (с $22,8 \pm 2,28$ до $58,1 \pm 0,59$, при $p < 0,01$), ПЗ (с $25,7 \pm 1,31$ до $45,5 \pm 1,10$, при $p < 0,01$). При этом показатели КЖ у больных 2-й группы после 12 месяцев диспансеризации существенно не изменились ($p > 0,05$).

Результаты исследования КЖ показали, что у больных 1-й группы через 12 месяцев диспансеризации общий объем фазового пространства и общий показатель асимметрии значительно уменьшились (табл. 41), что свидетельствовало о выраженном положительном эффекте управляющих воздействий, о стабилизации функциональной системы больных с микст-патологией.

Таблица 41

Результаты идентификации параметров квазиаттракторов качества жизни у больных с микст-патологией 1-й группы ($n=28$) до и после диспансеризации ($m=9$)

	До диспансеризации	После диспансеризации
ФА	$IntervalX1=35,00$ $AsymmetryX1=0,07$	$IntervalX1=5,00$ $AsymmetryX1=0,06$
РФ	$IntervalX2=28,00$ $AsymmetryX2=0,009$	$IntervalX2=20,00$ $AsymmetryX2=0,01$
Б	$IntervalX3=60,00$ $AsymmetryX3=0,006$	$IntervalX3=42,00$ $AsymmetryX3=0,01$
ОЗ	$IntervalX4=35,00$ $AsymmetryX4=0,09$	$IntervalX4=12,00$ $AsymmetryX4=0,004$
ЖС	$IntervalX5=57,00$ $AsymmetryX5=0,28$	$IntervalX5=6,00$ $AsymmetryX5=0,01$
РЭ	$IntervalX6=28,00$ $AsymmetryX6=0,03$	$IntervalX6=23,00$ $AsymmetryX6=0,15$
ПЗ	$IntervalX7=27,00$ $AsymmetryX7=0,01$	$IntervalX7=12,00$ $AsymmetryX7=0,11$
СС	$IntervalX8=25,00$ $AsymmetryX8=0,01$	$IntervalX8=9,00$ $AsymmetryX8=0,11$
СА	$IntervalX9=56,00$ $AsymmetryX9=0,29$	$IntervalX9=7,00$ $AsymmetryX9=0,07$
	$General\ asymmetry\ value\ rX=23,13$	$General\ asymmetry\ value\ rX=3,95$
	$General\ V\ value: 1,24 \times 10^{14}$	$General\ V\ value: 5,26 \times 10^9$

При этом у больных 2-й группы (Vx) общий объем на фоне диспансеризации (табл. 42) существенно не изменился (составил до лечения $4,21 \times 10^{14}$, после лечения $1,19 \times 10^{14}$), а показатель rX уменьшился (но в меньшей степени, чем у лиц 1-й группы), что свидетельствовало о достаточно высоком уровне хаотического квазиаттрактора, о нестабильности функциональной системы, о менее выраженном терапевтическом эффекте диспансеризации у лиц 2-й группы. При исследовании отдельных признаков было установлено, что более значительным является показатель ЖС.

**Результаты идентификации параметров квазиаттракторов
качества жизни у больных с микст-патологией 2-й группы
($n=24$) до и после диспансеризации ($m=9$)**

	До диспансеризации	После диспансеризации
ФА	$IntervalX1=56.00$ $AsymmetryX1=0.27$	$IntervalX1=37.00$ $AsymmetryX1=0.08$
РФ	$IntervalX2=57.00$ $AsymmetryX2=0.29$	$IntervalX2=37.00$ $AsymmetryX2=0.04$
Б	$IntervalX3=60.00$ $AsymmetryX3=0.0007$	$IntervalX3=51.00$ $AsymmetryX3=0.07$
ОЗ	$IntervalX4=30.00$ $AsymmetryX4=0.03$	$IntervalX4=30.00$ $AsymmetryX4=0.08$
ЖС	$IntervalX5=54.00$ $AsymmetryX5=0.10$	$IntervalX5=44.00$ $AsymmetryX5=0.08$
РЭ	$IntervalX6=30.00$ $AsymmetryX6=0.04$	$IntervalX6=32.00$ $AsymmetryX6=0.06$
ПЗ	$IntervalX7=27.00$ $AsymmetryX7=0.06$	$IntervalX7=32.00$ $AsymmetryX7=0.06$
СС	$IntervalX8=39.00$ $AsymmetryX8=0.10$	$IntervalX8=35.00$ $AsymmetryX8=0.08$
СА	$IntervalX9=43.00$ $AsymmetryX9=0.11$	$IntervalX9=36.00$ $AsymmetryX9=0.05$
	$General\ asymmetry\ value\ rX=23.71$	$General\ asymmetry\ value\ rX=7.68$
	$General\ V\ value: 4.21 \times 10^{14}$	$General\ V\ value: 1.19 \times 10^{14}$

Установлено также, что в процессе диспансеризации (через 6 месяцев) у лиц 1-й группы отмечалось достоверное ($p<0,001$) выраженное снижение показателей цитокинов $IL-4$, $IL-5$, $IL-8$, ФНО α (с $30,0 \pm 1,14$; $9,1 \pm 1,4$; $79,4 \pm 1,62$; $14,2 \pm 1,0$ до $1,59 \pm 0,09$; $2,8 \pm 0,9$; $8,85 \pm 0,48$; $2,1 \pm 0,18$), что свидетельствовало о снижении воспалительного процесса в дыхательных путях у больных с микст-патологией. В то же время у пациентов 2-й группы, не смотря на снижение (в меньшей мере, чем у лиц 1-й группы) показателей цитокинов (соответственно: с $32,5 \pm 2,46$; $7,5 \pm 1,6$; $79,3 \pm 4,35$; $16,5 \pm 1,6$ до $13,2 \pm 2,32$; $4,8 \pm 1,4$; $56,3 \pm 4,67$; $9,56 \pm 1,08$, при $p<0,05$, $p<0,001$) уровень их оставался выше общепринятой нормы и достоверно ($p<0,05$) превышал таковой после лечения у лиц 1-й группы.

Результаты биоинформационного анализа показали, что у больных 1-й группы через 6–12 месяцев диспансеризации общий объем в 5-мерном фазовом пространстве: ОФВ $_1$ ($X1$), МОС $_{75}$ ($X2$), $IL-4$ ($X3$) $IL-8$ ($X4$), ФНО α ($X5$) уменьшился в $66,7$ раза (с $2,23 \times 10^6$ до $3,34 \times 10^4$), что свидетельствовало о стабилизации упорядоченности в изучаемой системе и количественно характеризовало положительный лечебный эффект управляющих воздействий. При этом у лиц 2-й группы общий объем фазового пространства в процессе диспансеризации уменьшился в

меньшей мере (с $1,36 \times 10^8$ до $7,66 \times 10^7$), в 1,7 раза, а общий показатель асимметрии (rX) увеличился (с 4,97 до 7,05) в 1,4 раза, что свидетельствовало о слабо выраженном терапевтическом эффекте диспансеризации у больных 2-й группы. Таким образом, биоинформационный анализ показал, что рациональное применение усовершенствованной технологии диспансеризации и реабилитации больных с микст-патологией в условиях Севера обеспечивает иммунореабилитацию подобного рода больных.

2.1.2. Математическая оценка заболеваний системы кровообращения

Высокая распространенность *артериальной гипертензии* (АГ) среди взрослого населения РФ, в том числе и среди больных травматологического профиля диктует необходимость правильной оценки адаптивных возможностей функциональных систем организма пострадавшего с учетом соматической патологии для правильного выбора метода лечения.

Определенный интерес представляет изучение течения АГ больных с позиции теории сложных систем, т.к. именно системное представление позволяет прогнозировать динамику того или иного заболевания в разных условиях его существования.

С позиций современной клинической кибернетики человеческий организм представляется как совокупность *биологических динамических систем* (БДС), характеризующуюся интеграцией приспособительных реакций, с ее основополагающими принципами целостности и иерархичности структуры, саморегуляции, гомеостатического функционирования, надежности и стремления к самосохранению. Это происходит, несмотря на изменения внешних условий среды или появления каких-либо непредсказуемых изменений в системах регуляции жизненных функций [67,71,124, 158,160,192,256].

Все ФСО относятся к БДС, которые имеют компартментно-кластерную организацию, что позволяет идентифицировать различные режимы поведения ФСО при норме и при патологии именно с позиции компартментно-кластерной теории БДС. Для оценки таких процессов проводится анализ параметров движения ВСОЧ в фазовом пространстве состояний. Характер такого движения может быть различным, и именно он представляет

особенности протекания того или иного заболевания [67,71,124, 158,160,192,256].

В этой связи, решение проблемы разработки новых биоинформационных методов исследования поведения ФСО больных с АГ с использованием моделей многомерных БДС в МФП является актуальной задачей медицинской кибернетики, и естественности в целом.

Было проведено открытое контролируемое исследование методом простого наблюдения на базе Окружной клинической больницы (г. Сургут). Объем выборки, минимально достаточный для получения достоверных данных, рассчитывали по формуле *F. Lopez-Jimenez* (1998).

Дизайн исследования включал три кластера. В первый кластер вошли исследования группы из 50 человек (1 группа – основная) – больные, страдающие АГ (средний стаж АГ – $10 \pm 1,6$ лет). Второй кластер составили 60 человек (2 группа) – больные, не имеющие АГ в анамнезе. В третий кластер вошли исследования группы из 50 человек (3 группа) – лица, страдающие АГ (средний стаж АГ – $12,2 \pm 2,4$ года).

Всего было обследовано 160 человек, из них мужчин – 73 (45,6%), женщин – 87 (54,4%). Возраст обследованных составил от 34 до 59 лет (средний возраст $46,9 \pm 6,4$ года).

У всех пациентов с повышением *артериального давления* (АД) диагностировали *гипертоническую болезнь* II стадии с АГ 2–3 степени. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с Рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению АГ (2008). Пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию *эналаприлом* (Энап® KRKA) в суточной дозе 10–20 мг.

Объем обследований включал: анкетирование (с учетом жалоб, данных анамнеза, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний), физикальное обследование, измерение АД, определение показателей вегетативной регуляции, расчёт параметров *квазиаттракторов* ВСОЧ и матриц межаттракторных состояний в ФПС [126].

Измерение АД проводили методом Н.С. Короткова с оценкой САД и ДАД. Рассчитывали *пульсовое АД* (ПАД), АД_{ср}.

Исследование показателей вегетативной регуляции выполняли на многофункциональном приборе «ABC-01 Медасс» (НТЦ «МЕДАСС», Москва) в программе «Анализатор Вариабельности Сердечных Ритмов *HRV_Medass2*» по Р.М. Баевскому. Выполняли кратковременное (5 мин) исследование в 1 и 2 группе больных с травмами в состоянии относительного покоя, в 3 группе – в условиях обычной деятельности. Запись ЭКГ-сигнала регистрировали во II грудном отведении, в положении лежа на спине, при спокойном дыхании. При спектральном анализе *вариабельности сердечного ритма* (BCP) учитывали *общую мощность спектра нейровегетативной регуляции (TP)*, *высокочастотные колебания (HF)*, *низкочастотные колебания (LF)*, *колебания очень низкой частоты (VLF)*. Оценивали относительное значение мощности в процентах от TP во всех диапазонах: волн *высокой частоты (HFn)*, волн *низкой частоты (LFn)* и волн *очень низкой частоты (VLFn)*. Из временных показателей оценивали *среднее квадратичное отклонение (SDNN)*, *квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов (rMSSD)*, *индекс напряжения (SI)*.

2.1.2.1. Основные показатели параметров артериального давления и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ в первые 48 часов с момента травмы.

Нами установлено, что в первые 48 часов от момента травмы для показателей САД, ДАД и АДср у больных 1 и 3 групп статистических отличий выявлено не было. Однако ПАД у 1 группы больных было на 14,8% выше, чем в 3 группе при $p=0,014$.

Показатели ЧСС в 1 группе были достоверно выше, чем у больных 3 группы ($p<0,05$). Тахикардия у больных 1 группы являлась физиологическим ответом автоматических клеток синусового узла на эндогенные и экзогенные стимулы – ишемию, ацидоз, болевую импульсацию с раны.

При спектральном анализе *вариабельности сердечного ритма* выявлено, что у пациентов 1 группы TP была в 4 раза ниже ($p<0,05$), чем у пациентов 3 группы за счет статистически значимого снижения мощности волн *HF*, *LF* и *VLF* (табл. 43).

**Показатели спектрального анализа вариабельности
сердечного ритма у больных в исследуемых группах
($Me, X_{min}-X_{max}$)**

Показатель	3 группа, $n = 33$	1 группа, $n = 25$	Значение p
$TP, мс^2$	4943,09 (112,26–103509,48)	1200,32 (105,49–64643,85)	0,007
$HF, мс^2$	2224,34 (16,04–68737,88)	522,43 (6,40–21877,76)	0,014
$LF, мс^2$	1970,70 (52,14–50583,54)	360,13 (38,50–33140,86)	0,000
$VLF, мс^2$	747,12 (7,71–21801,25)	256,50 (8,80–12343,59)	0,016
$HFn, \%$	39,02 (7,64–75,82)	44,77 (3,24–90,08)	0,933
$LFn, \%$	40,81 (16,50–73,59)	31,48 (6,88–84,69)	0,001
$VLFn, \%$	13,59 (2,56–53,72)	17,93 (2,66–77,12)	0,025
$IC, у.е.$	1,51 (0,32–12,08)	1,23 (0,11–29,82)	0,924
$SI, у.е.$	73,04 (8,40–811,27)	141,84 (10,94–963,64)	0,004

Нами установлено, что больший вклад в спектр сердечного ритма у 3 группы, составляющий около 80%, был представлен LFn и HFn , и меньший – $VLFn$. У больных 1 группы суммарный вклад LFn и HFn был таким же, как в 3 группе, но $VLFn$ превышал значение показателя 3 группы на 31,9 % ($p < 0,05$), что может указывать на усиление активности надсегментарного уровня регуляции (в данном случае – психоэмоциональное напряжение вследствие полученной травмы).

Было выявлено увеличение показателя HFn у больных в обеих группах, что указывает на повышение активности парасимпатического отдела ВНС. Симпатическая активность (LFn) также была высокой.

Нами установлено, что бо́льший вклад в спектр сердечного ритма у 3 группы, составляющий около 80%, был представлен *LFn* и *HFn*, и меньший – *VLFn*. У больных 1 группы суммарный вклад *LFn* и *HFn* был таким же, как в 3 группе, но *VLFn* превышал значение показателя 3 группы на 31,9% ($p < 0,05$), что может указывать на усиление активности надсегментарного уровня регуляции (в данном случае – психоэмоциональное напряжение вследствие полученной травмы).

Было выявлено увеличение показателя *HFn* у больных в обеих группах, что указывает на повышение активности парасимпатического отдела ВНС. Симпатическая активность (*LFn*) также была высокой.

В 3 группе показатель *SI* соответствовал нормотонии, у больных 1 группы – умеренному преобладанию симпатической активности ВНС. Было выявлено превышение на 94,2% значения *SI* в 1 группе по сравнению с 3 группой при $p < 0,05$.

Таким образом, снижение значений *TP*, *HF*, *LF*, *VLF* и повышение доли *VLF* в общей мощности спектра ВСР у больных 1 группы (по сравнению 3 группой) позволяют утверждать, что при травме у больных АГ происходит угнетение активности вегетативных влияний на ВСР.

2.1.2.2. Влияние травматического воздействия на параметры системы регуляции АД и вегетативной нервной системы у больных АГ в первые 48 часов с момента травмы.

По показателям САД (*SBP*), АДср (*BPmed*) и ПАД (*PBP*) были рассчитаны объемы квазиаттракторов (КА) ВСОЧ у больных АГ (рис. 105).

При сравнении объемов КА в 1 и 3 группах было установлено, что общий объем параллелепипеда, ограничивающего КА у больных 1 группы (Vx) был равен $1,37 \times 10^5$ у.е., это в 6,3 раза меньше такового у больных 3 группы ($Vx = 8,67 \times 10^5$ у.е.). Меньший объем КА свидетельствует о снижении хаотичности динамики изучаемых показателей у больных АГ с травмами.

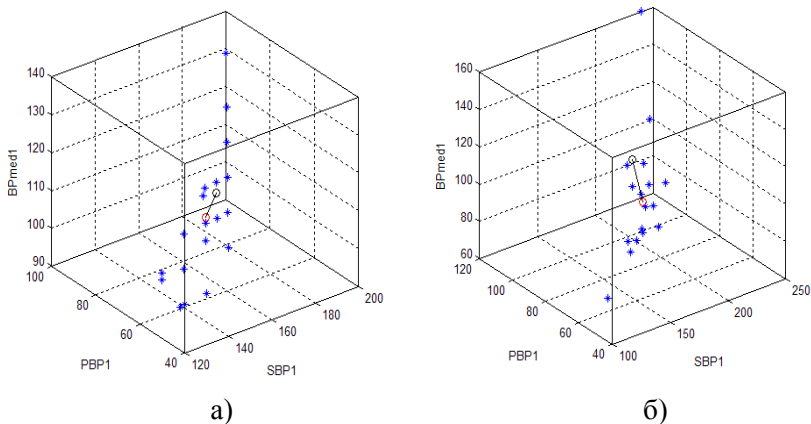


Рис. 105. Общий вид квазиаттракторов движения вектора состояния параметров АД у больных АГ в трехмерном фазовом пространстве: а) с травмами; б) без травм; где x – АД пульс.; y – АД сред.; z – АД систол

Общий показатель асимметрии rX для пациентов 3 группы был в 2,6 раза выше, чем таковой у больных 1-й группы (31,64 и 12,23% соответственно), что указывает на меньший разброс стохастических и хаотических параметров аттракторов у больных АГ с травмами. Из этого следует, что адаптивные возможности системы регуляции АД в 1 группе больных изменяются с уменьшением уровня флуктуации параметров ВСОЧ в ФПС. Это является реальной количественной мерой, оценивающей особенности протекания первого состояния (больные АГ без травм) в сравнении со вторым (больные АГ с травмами) (рис. 105).

Для расчета параметров КА движения вектора состояния ВНС у больных АГ нами были использованы показатели SI , $SDNNN$, $rMSSD$ (рис. 106).

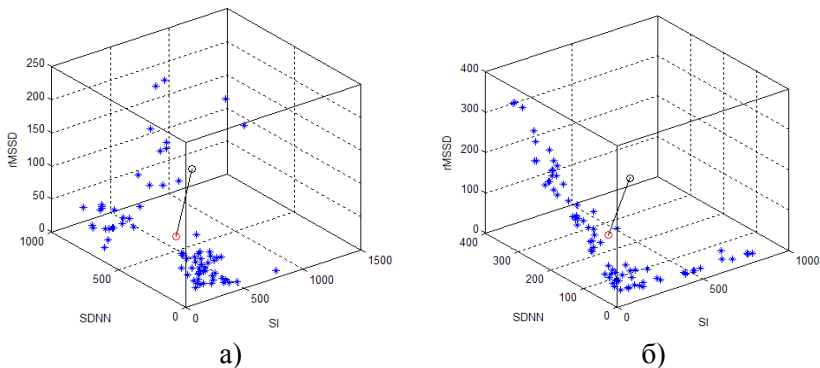


Рис. 106. Общий вид квазиаттракторов движения вектора состояния ВНС у больных АГ в трехмерном фазовом пространстве: а) с травмами; б) без травм; где x – $SDNN$; y – $rMSSD$; z – SI

Установлено, что в 1 группе больных Vx был равен $23,2 \times 10^7$ у.е., что в 2,6 раза превышало таковой у больных 3 группы ($Vx = 8,85 \times 10^7$ у.е.). Увеличение Vx КА свидетельствует о возрастании хаотичности динамики изучаемых показателей у больных 1 группы.

У больных 1 группы rX был в 1,4 раза выше, чем таковой для пациентов 3 группы (401,1 и 279,4% соответственно), что указывает на больший разброс стохастических и хаотических параметров КА у больных основной группы.

В результате проведенного исследования было установлено, что однонаправленное уменьшение Vx и сужение rX КА вектора состояния параметров АД свидетельствует об изменении адаптивных возможностей системы регуляции АД и уменьшении уровня флуктуации ВСОЧ в ФПС у больных 1 группы по сравнению с 3 группой (рис. 105). Увеличение Vx и rX КА вектора состояния ВНС у больных АГ с травмами (по сравнению с больными АГ без травм) количественно отражает степень напряжения процессов адаптации ВНС и увеличение меры хаотичности системы в ФПС в ответ на травматическое воздействие (рис. 106).

2.1.2.3. Мониторинг поведения векторов состояния параметров артериального давления и ВНС у больных АГ с травмами в фазовом пространстве состояний.

Расчет матриц Z_s межаттракторных расстояний ВСОЧ больных 1 группы по показателям САД, АДср и ПАД позволил установить существенные различия в расстояниях между центрами КА в разные периоды наблюдения (табл. 44).

Таблица 44

Матрица расстояний Z_s между статистическими (стохастическими) центрами квазиаттракторов вектора состояния параметров АД больных 1 группы в динамике ($m=3$)

Период	В начале наблюдения	2-е сутки после операции	В конце наблюдения
В начале наблюдения	0	25,5	74,3
2-е сутки после операции	25,5	0	65,1
В конце наблюдения	74,3	65,1	0

Так на 2-е сутки после оперативного лечения расстояние (r) между статистическими центрами КА вектора состояния ЦГД составляло 65,1 усл.ед., тогда как в конце наблюдения оно увеличилось в 1,1 раза и составляло 74,3 усл.ед.

Сходную количественную оценку различий движения ВСОЧ больных 1 группы дают показатели матрицы расстояний Z_g между геометрическими центрами КА вектора состояния параметров АД (табл. 46).

Полученные данные свидетельствуют о сравнительно больших расстояниях в фазовом пространстве состояний между КА ВСОЧ больных 1 группы в начале наблюдения (в первые 48 часов после травмы) по отношению ко всем КА в динамике наблюдения. И в целом, характеризуют более напряженный ответ системы регуляции АД в ответ на травмирующее воздействие (табл. 44, 45).

Матрица расстояний Zg между геометрическими (хаотическими) центрами квазиаттракторов вектора состояния параметров АД больных 1 группы в динамике ($m=3$)

Период	В начале наблюдения	2-е сутки после операции	В конце наблюдения
В начале наблюдения	0	37,9	73,9
2-е сутки после операции	37,9	0	61,6
В конце наблюдения	73,9	61,6	0

В 1 группе больных Vx вектора состояния параметров АД уменьшался в 3,8 раза от начала ($13,7 \times 10^4$ усл.ед.) к концу ($3,6 \times 10^4$ усл.ед.) периода наблюдения. Наименьшее его значение было установлено на 2-е сутки после оперативного лечения ($3,3 \times 10^4$ усл.ед.). Через 14–16 суток после травмы в 1 группы установлено снижение Vx КА в 23,8 раза по сравнению с 3 группой ($Vx = 8,67 \times 10^5$ усл.ед.).

У 1 группы больных rX уменьшался в 1,9 раза от начала (12,2%) к концу (6,3%) периода наблюдения, при этом наименьшее его значение было на 2-е сутки после оперативного лечения (3,4%). На 14–16 сутки с момента травмы rX в 1 группе был в 5 раз ниже, чем в 3 группе (31,6%).

Таким образом, изменения КА движения вектора состояния параметров АД у больных 1 группы в динамике посттравматического наблюдения имеют однонаправленную тенденцию к сужению rX и уменьшению Vx КА. Это количественно демонстрирует изменение степени напряжения адаптационных возможностей системы регуляции АД и уменьшение уровня флуктуации параметров ВСОЧ в ФПС у больных данной группы (рис. 107,а).

При сравнительном анализе объемов КА ВСОЧ у больных 1 группы установлено, что Vx вектора состояния ВНС был неоднозначным. На 2-е сутки после хирургической стабилизации перелома установлено прогрессивное увеличение Vx в 1,9 раза ($2,8 \times 10^7$ усл.ед.) по сравнению с началом наблюдения ($1,47 \times 10^7$

усл.ед.), а затем уменьшение Vx в 3,8 раза от начала к концу ($3,85 \times 10^6$ усл.ед.) периода наблюдения (рис. 107,б).

На 14–16 сутки с момента травмы в 1 группе больных выявлено снижение Vx КА в 22,9 раза по сравнению с 3 группой ($8,85 \times 10^7$ усл.ед.), что можно определить как увеличение степени напряжения процесса адаптации ВНС.

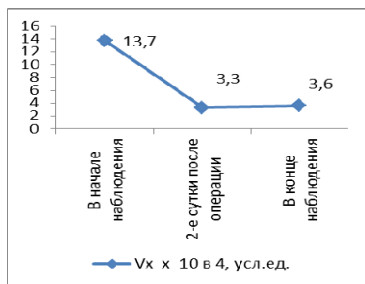


Рис. 107,а.

Объемы квазиаттракторов движения вектора состояния показателей АД у больных 1 группы в динамике наблюдения

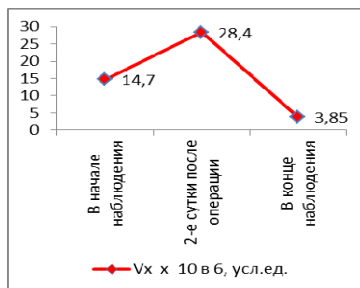


Рис. 107,б.

Объемы квазиаттракторов движения вектора состояния ВНС у больных 1 группы в динамике наблюдения

Коэффициент rX у больных 1 группы на 2-е сутки после операции увеличился в 2,6 раза (249,27%) по сравнению с началом (94,75%), затем снижился к концу (195,97%) периода наблюдения, что указывает на увеличение меры хаотичности системы у больных 1 группы. В конце наблюдения показатель rX в 1 группе был в 1,4 раза меньше, чем в 3 группе (279,4%). Это отражает индивидуальную разнонаправленную реакцию ВНС организма больных АГ в ответ на травматическое повреждение и операционный стресс, характеризующуюся большим разбросом параметров ВСОЧ в ФПС.

При расчете матриц Zs межаттракторных расстояний ВСОЧ больных 1 группы по показателям SI , $SDNNN$, $rMSSD$ было установлено, что расстояние между статистическими центрами КА на 2-е сутки после оперативного лечения было 85,5 усл.ед. К концу наблюдения это расстояние увеличилось в 1,2 раза, и составило 99,9 усл.ед. (табл. 46).

Результаты построения матрицы Zg свидетельствуют об аналогичном распределении расстояний между геометрическими центрами КА вектора состояния ВНС у больных 1 группы (табл. 47).

Таблица 46

Матрица расстояний Zs между статистическими (стохастическими) центрами квазиаттракторов вектора состояния ВНС больных 1 группы в динамике ($m=3$)

Период	В начале наблюдения	2-е сутки после операции	В конце наблюдения
В начале наблюдения	0	85,5	99,9
2-е сутки после операции	85,5	0	14,9
В конце наблюдения	99,9	14,9	0

Таблица 47

Матрица расстояний Zg между геометрическими (хаотическими) центрами квазиаттракторов вектора состояния ВНС больных 1 группы в динамике ($m=3$)

Период	В начале наблюдения	2-е сутки после операции	В конце наблюдения
В начале наблюдения	0	275,2	267,9
2-е сутки после операции	275,2	0	85,2
В конце наблюдения	267,9	85,2	0

На 2-е сутки после оперативного лечения расстояние между геометрическими центрами КА составило 275,5 усл.ед. К концу наблюдения это расстояние увеличилось в 0,97 раза и составило 267,9 усл.ед.

Полученные данные указывают, что 2-е сутки после хирургической стабилизации перелома у больных 1 группы характеризуются напряженным ответом адаптационных возможностей ВНС, который сохраняется до 14–16 суток с момента травмы (табл. 43).

На основании полученных данных исследования разработана модель поведения ВСОЧ у пациентов с травмами нижних конечностей и АГ, рекомендуемая к применению в клинической практике для формирования реабилитационных программ.

ГЛАВА V

ДИНАМИКА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ КАЧЕСТВЕННЫМИ И КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

1. Метод сравнительной оценки территорий с техногенным загрязнением

Большое число показателей безопасности жизнедеятельности региона по различным направлениям целенаправленной деятельности, включая медицину, требует использования обобщающих эти показатели методов [171]. Их использование позволяет не только охватить все стороны обеспечения жизнедеятельности, но и распределить усилия различных ведомств, оценивать результаты, выявлять приоритеты, что является важным в управленческой деятельности. В частности, в здравоохранении используется обобщенная оценка показателей здравоохранения в задачах управления по отклонениям от нормативных значений [249,318,333]. В тоже время эти методы можно успешно использовать для сравнительной оценки регионов, например, загрязненных радионуклидами территории с экологически чистой территорией, что необходимо для мониторинга отдаленных последствий Чернобыльской аварии.

Предложен метод сравнительной оценки загрязненных территорий на безопасность жизнедеятельности с использованием обобщенной оценки показателей. Предлагаемый метод рассматривается на примере сравнения Плавского района, в наибольшей степени зараженного радионуклидами в результате Чернобыльской катастрофы, и экологически чистого Заокского района Тульской области. Для расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения использовалась программа, особенности и алгоритм расчета которой изложены в работе [333]. В качестве данных использовались:

- данные регистра смертности населения Тульской области [34,225,328];
- справочник показателей здравоохранения Тульской области.

Особенности разработанных нами различных алгоритмов и программ обобщенной оценки показателей здравоохранения изложены в публикациях [156,236,249,318,333]. Две из них, основанных на использовании адаптивных вариантов критериев структурных различий, применены в представленном расчете [323,333].

Важным аспектом предлагаемого метода является достоверность данных о смертности населения, что достигается встроенными в регистр средствами автоматического определения первоначальной причины смерти [34,225,328]. Расчет средней продолжительности жизни и процента не доживших до 50 лет осуществлялся специальной программой, дополняющей областной мониторинг смертности, и использующей данные регистра смертности.

Метод сравнительной оценки загрязненных территорий на безопасность жизнедеятельности населения заключается в следующем.

1. Задача разделяется на ряд подзадач, мониторинг по которым можно осуществлять отдельно (в настоящем фрагменте работы рассматривается одна подзадача – медицинские аспекты).

2. Выбираются анализируемые факторы, которые полно характеризуют каждую из подзадач (для этого чаще всего требуется иметь регистры по проблемным направлениям здравоохранения).

3. Выбирается требуемый для анализа алгоритм и программа обобщенной оценки анализируемых факторов с возможностью учета значимости участвующих в анализе факторов.

4. Производится расчет обобщенной оценки и долевой значимости каждого фактора (для рассматриваемого примера расчет показан на рис. 108).

5. По характеру изменения обобщенной оценки и долевых значений факторов по годам оценивается результативность и целенаправленность деятельности.

6. По наиболее значимым долевым значениям аналогичным образом производится обобщенная оценка с факторами детально характеризующую анализируемую проблему (рис. 110).

7. При необходимости осуществляется многофакторный анализ (например, с помощью алгебраической модели конструктивной логики [153,154,230,310,321] по информации о каждом жителе, для чего результат обобщенной оценки можно использовать в качестве целевого значения, аналогично публикации [236].

Название	d1	d2	Значимость	Формула	Лучше
Злокачественные новообразования на 100000 населения	196,100	153,900	15,64	1	☐
Болезни эндокринной системы на 100000 населения	108,900	42,000	4,37	1	☐
Болезни нервной системы на 100000 населения	29,100	18,700	10,49	2	☐
Болезни системы кровообращения на 100000 населения	399,500	690,300	45,35	2	☑
Болезни органов дыхания на 100000 населения	272,400	13,900	4,38	1	☐
Болезни органов пищеварения на 100000 населения	79,900	74,600	5,57	1	☐

Обобщенная оценка показателей здравоохранения: **-0,00883** **99,12 %**

Название показателя	d1	d2	Доля, %
Злокачественные новообразования на 100000 населения	196,100	153,900	-13,48
Болезни эндокринной системы на 100000 населения	108,900	42,000	-10,76
Болезни нервной системы на 100000 населения	29,100	18,700	-9,14
Болезни системы кровообращения на 100000 населения	399,500	690,300	48,48
Болезни органов дыхания на 100000 населения	272,400	13,900	-16,65
Болезни органов пищеварения на 100000 населения	79,900	74,600	-1,48

d1: Плавский район (в наибольшей степени зараженный радионуклидами после Чернобыльской аварии)

d2: Заокский район (с наименьшим числом источников с негативными воздействиями)

Рис. 108. Сравнительная оценка смертности населения Плавского и Заокского районов Тульской области в 2016 году

К важным особенностям расчета следуют отнести следующие.

1. Обобщенная оценка должна осуществляться с учетом значимости каждого фактора. Тогда расчет будет в полной мере характеризовать ущерб, а не только величину структурного различия [252]. В подтверждение этому на рис. 109 показан расчет без дифференциации по значимости и характеру отклонений. Он показывает заметное отличие с результатом рис. 109.

Название	d1	d2	Значимость	Формула	Лучше
Злокачественные новообразования на 100000 населения	196,100	153,900	1	1	<input type="checkbox"/>
Болезни эндокринной системы на 100000 населения	108,900	42,000	1	1	<input type="checkbox"/>
Болезни нервной системы на 100000 населения	29,100	18,700	1	1	<input type="checkbox"/>
Болезни системы кровообращения на 100000 населения	399,500	690,300	1	1	<input checked="" type="checkbox"/>
Болезни органов дыхания на 100000 населения	272,400	13,900	1	1	<input type="checkbox"/>
Болезни органов пищеварения на 100000 населения	79,900	74,600	1	1	<input type="checkbox"/>

Обобщенная оценка показателей здравоохранения: **-0,29682** **70,32 %**

Название показателя	d1	d2	Доля, %
Злокачественные новообразования на 100000 населения	196,100	153,900	-8,20
Болезни эндокринной системы на 100000 населения	108,900	42,000	-23,42
Болезни нервной системы на 100000 населения	29,100	18,700	-13,62
Болезни системы кровообращения на 100000 населения	399,500	690,300	16,06
Болезни органов дыхания на 100000 населения	272,400	13,900	-36,17
Болезни органов пищеварения на 100000 населения	79,900	74,600	-2,53

d1: Плавский район (в наибольшей степени зараженный радионуклидами после Чернобыльской аварии)

d2: Заокский район (с наименьшим числом источников с негативными воздействиями)

Рис. 109. Сравнительная оценка смертности населения Плавского и Заокского районов Тульской области в 2016 году без дифференциации по значимости и характеру отклонений

2. Детальный анализ новообразований (рис. 110) выполнен с помощью адаптированных критериев, что позволяет дать пессимистическую и оптимистическую обобщенную оценку (68,87 и 90,47 соответственно).

3. Сравнение небольших по численности территорий сопряжено с необходимостью анализа небольшого числа случаев, что заметно снижает статистическую значимость результата. Для этого целесообразно использовать данные не за один год, а за несколько лет (в данном случае за 5 лет).

Название	d1	d2	Значимость	Лучше
1. Смертность от злокачественных новообразований на 100000 населения в 2016 году	196,10	153,90	10	<input type="checkbox"/>
2. Средняя продолжительность жизни населения, умерших от злокачественных новообразований в 2013-2017 гг., лет	66,68	67,21	9	<input type="checkbox"/>
3. Процент не доживших до 50 лет, умерших от злокачественных новообразований в 2013-2017 годах	7,34	6,33	8	<input type="checkbox"/>
4. Процент умерших от злокачественных новообразований в 2013-2017 годах (как отношение умерших от новообразований к умершим по всем классам)	15,53	16,22	3	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Заболеваемость взрослых в 2016 году: новообразования на 1000 соответствующего населения	46,90	31,40	5	<input type="checkbox"/>
6. Заболеваемость детского населения в 2016 году: новообразования на 1000 детского населения	8,40	1,60	9	<input type="checkbox"/>

Обобщенная оценка с использованием адаптированных вариантов критериев:

Критерий В.М. Рябцева: **-0,095** **90,47 %**

Интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева): **-0,134** **86,64 %**

Индекс А. Салаи: **-0,311** **68,87 %**

Среднее значение: **-0,180** **81,99 %**

Показатели	d1	d2	Доля, %
1. Смертность от злокачественных новообразований на 100000 населения в 2016 году	196,100	153,900	-13,39
2. Средняя продолжительность жизни населения, умерших от злокачественных новообразований в 2013-2017 гг., лет	66,685	67,210	-0,39
3. Процент не доживших до 50 лет, умерших от злокачественных новообразований в 2013-2017 годах	7,339	6,333	-6,54
4. Процент умерших от злокачественных новообразований в 2013-2017 годах (как отношение умерших от новообразований к умершим по всем классам)	15,530	16,220	0,72
5. Заболеваемость взрослых в 2016 году: новообразования на 1000 соответствующего населения	46,900	31,400	-10,99
6. Заболеваемость детского населения в 2016 году: новообразования на 1000 детского населения	8,400	1,600	-67,97

Рис. 110. Сравнительный анализ новообразований у жителей Плавского и Заокского районов Тульской области

4. Значимость фактора можно определять экспертным путем или с помощью расчета (что является предпочтительным). В рассматриваемом примере расчета значимость вычислялась как отношение умерших жителей, постоянно проживающих в Тульской области по анализируемому классу к их количеству по всем классам в процентах (по данным областного регистра смертности).

5. В интерпретации результата следует учитывать, что увеличение числа случаев по одному ряду факторов может сопровождаться уменьшением числа по другому ряду факторов. Результат обобщенной оценки близкий к 100 % в таких расчетах должен свидетельствовать о достаточной полноте выбора факторов для анализа.

6. Характер нелинейности отклонений (когда небольшие отклонения учитываются с меньшей значимостью, а большие – с большей значимостью) определятся выбором формулы. Как показывает практика, такой вариант построения программы является более удобным для пользователя, чем универсальный с программированием кривой отклонений [249].

На последнем этапе целесообразно использовать многофакторный анализ с целью подтверждения причинно-следственных связей. Для этого необходимо иметь регистр по изучаемой проблематике с накопленными и тщательно верифицированными данными за многие годы. Многолетняя практика работы с регистром смертности (развернутого в результате выполнения международного проекта), а также с Государственным медико-дозиметрическим регистром позволяют нам утверждать о существенном расширении аналитических возможностей, что используется нами совместно с обобщенной оценкой показателей здравоохранения и алгебраической моделью конструктивной логики [34,225,328].

2. Некоторые общие результаты комплексной оценки метеотехногенного воздействия на примере г. Сургута

В качестве модели для подробного исследования всех указанных проблем нами взят г. Сургут – крупнейший промышленный центр нефтегазодобывающей отрасли ХМАО. Всего было исследовано 8680 пациентов работоспособного возраста (20–59 лет) с обострениями наиболее значимых в северном регионе заболеваний (ИБС – стенокардия и инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический пиелонефрит), отмеченными за 5-летний период. Среди больных преобладали мужчины как в целом (1,8:1), так и по отдельным нозологическим формам. Все наблюдаемые лица относились к категории пришлого населения со сроком проживания в г. Сургуте от 5 до 10 лет (73,2%) и более (26,8%). Из них 86,2% лиц отмечали первые признаки заболевания после переезда из других регионов РФ и ближнего зарубежья [125].

Анализировали среднемесячную частоту обострений изучаемых болезней по интенсивному показателю – числу случаев на 1000 населения. В основу территориального анализа положено общепринятое разделение жилой зоны города на микрорайоны. Изучали сравнительную частоту заболеваемости в зависимости от места проживания больных, используя экстенсивный показатель – распределение удельного веса представленных контингентов больных по микрорайонам города с учетом площади территории и плотности населения.

Состояние резистентности организма больных оценивали методом статистического анализа лейкограмм, полученных до проведения лечебных мероприятий. Определяли среднемесячные показатели общего количества лейкоцитов, а также относительного содержания (в %) полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) и лимфоцитов в периферической крови. При этом исходили из того, что гемограмма в определенной степени отражает неблагоприятное воздействие на организм экстремальных погодных-климатических условий и техногенных загрязнителей. Определяли также количество иммуноглобулинов

M, *G* и *A* (г/л) в сыворотке крови у обследуемых больных. В качестве контроля проанализировали среднемесячный уровень нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови детей-физкультурников в возрасте 10–15 лет (440 наблюдений по материалам городского физкультурного диспансера). Кроме того, изучали среднемесячную динамику содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови детей, находившихся на стационарном лечении в детском отделении.

С целью выявления особенностей влияния экстремальных факторов городской атмосферы на развитие неотложных состояний – изучена частота обращений за скорой медицинской помощью 9385 пациентов с наиболее значимыми осложнениями: острой коронарной недостаточностью, гипертоническим кризом и астматическим статусом.

Состояние городской атмосферы оценивали по 3-м основным климатическим параметрам (температура атмосферного воздуха, атмосферное давление, жесткость погоды по И.М. Осокину) и уровню концентрации 5-ти наиболее значимых для региона химических загрязнителей (диоксид серы, диоксид азота, оксид углерода, фенол, формальдегид); рассчитывали *комплексный индекс загрязненности атмосферы*. При территориальном анализе состояния жилых зон изучали среднегодовые выбросы (в тонн/км²/год) наиболее значимых для региона вредных техногенных факторов (диоксид серы, диоксид азота, оксид углерода, пятиокись ванадия, бенз(а)пирен, сажа) дифференцированно по микрорайонам города (так называемая «техногенная нагрузка»).

Выбор в качестве метода измерения «фонового загрязнения атмосферного воздуха» при сезонном и «среднегодовых выбросах» вредных химических веществ при территориальном анализе вместо метода ПДК вызван следующими соображениями.

Сложившаяся практика управления качеством окружающей среды базируется на использовании нормативов. В России эта работа проводится на основе *гигиенических* нормативов, предназначенных для защиты здоровья населения от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Гигиенические нормативы практически являются единственными ориентирами для различных контролирующих органов. Действующим законодательством декларируются и *экологические* нормативы, которые

до настоящего времени не разработаны. Экологические нормативы должны устанавливаться на основе самостоятельных критериев, отличных от критериев гигиенического нормирования.

Начиная с 80-х годов XX века, в нашей стране мероприятия по санитарной охране атмосферного воздуха от выбросов промышленных предприятий базируются на нормах *предельно допустимых выбросов* (ПДВ). Эти нормы устанавливаются на основе значений гигиенических нормативов атмосферных загрязнителей – максимальных разовых ПДК. К сожалению, существующий метод расчета ПДВ не позволяет прогнозировать фактические уровни длительных периодов усреднения, в частности, среднегодовые, которые имеют первостепенное значение для оценки риска развития хронических эффектов. На практике не существует надежной методики, которая позволяла бы местным контролирующим органам определять потенциальный или реальный риск техногенных выбросов. Установлено, что экстремальная климатическая обстановка усиливает негативное влияние на здоровье людей вредных производственных факторов промышленного Севера, снижая порог их отрицательного воздействия на организм, и это диктует необходимость разработки *региональных* уровней ПДК. Однако решение данного вопроса до сих пор находится в стадии дискуссии [308].

Статистическую обработку климато-экологических соотношений проводили методом корреляционного анализа с применением критерия ранговой корреляции Спирмена. При этом, сезонный анализ *раздельного* влияния неблагоприятных климато-техногенных факторов северного промышленного города на частоту обострений изучаемых хронических заболеваний выявил ряд специфических особенностей.

Так, связь частоты приступов стенокардии и инфаркта миокарда с колебаниями погодных условий и концентрации в городском воздухе химических загрязнителей оказалась неоднозначной: течение стенокардии больше зависело от колебаний атмосферного давления, а развитие инфаркта миокарда – от фонового загрязнения атмосферы фенолом. Эти данные обогащают теорию факторов риска, так как полученные корреляции позволяют утверждать, что перепады атмосферного давления больше способствуют коронарному спазму у больных ИБС, а токсическое

воздействие фенола – тромбозу атеросклеротически измененных коронарных сосудов.

Среди больных гипертонической болезнью, как и при стенокардии, обнаружена достоверная связь эпизодов повышения АД с изменением атмосферного давления. С другой стороны, частота обострений была связана с загрязнением атмосферы города фенолом и формальдегидом. Следовательно, эти аэрополлютанты, наряду с общепризнанными механизмами патогенеза артериальной гипертензии, могут являться существенными факторами риска повышения АД.

Помесячный анализ частоты рецидивов среди больных ХОБЛ, в отличие от больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявил более тесную зависимость от экстремальных климатических условий региона (холодная и жесткая погода), чем от загрязнения воздушного бассейна вредными производственными выбросами.

У пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы учащение рецидивов оказалось более тесно связанным с химическим загрязнением окружающей среды (диоксид азота, фенол, формальдегид), чем с экстремальностью погодно-климатических факторов. Объяснить такое влияние достаточно сложно, тем не менее можно предположить прямое токсическое воздействие этих аэрополлютантов при проникновении в организм на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

Анализ изучения комплексного влияния представленных климатических и техногенных факторов на течение хронических неинфекционных болезней с применением коэффициента детерминации Пирсона позволил определить их сочетания, доля участия которых в развитии обострений изучаемых нозологических форм оказалась наиболее существенной. Представляется целесообразным отобразить их в виде своеобразных «формул суммации», наглядно выявляющих эти клинико-экологические соотношения:

Стенокардия – «атмосферное давление + диоксид серы».

Инфаркт миокарда – «фенол + диоксид азота».

Гипертоническая болезнь – «атмосферное давление + фенол + формальдегид».

ХОБЛ – «холод + жесткость погоды + диоксид азота + оксид углерода».

Бронхиальная астма – «холод + жесткость погоды + атмосферное давление + формальдегид + оксид углерода + фенол + диоксид азота».

Язвенная болезнь – «диоксид азота + фенол + формальдегид + оксид углерода».

Хронический пиелонефрит – «жесткость погоды + фенол + формальдегид + диоксид азота».

Таким образом, комплексное изучение влияния метеотехногенного прессинга окружающей среды на течение внутренних болезней с применением критерия корреляционного отношения Пирсона является достаточно информативным методом дифференцированного анализа этого влияния при сезонных наблюдениях.

Территориальный анализ выявил существенную неоднородность частоты обострений изучаемых нозологических форм в различных микрорайонах с максимальной кратностью 9,2 раза. Общая заболеваемость по всем классам болезней выявлялась достоверно чаще в самых загрязненных районах, чем в самых «чистых» (удельный вес составил соответственно $1,322 \pm 0,01$ и $0,229 \pm 0,04$; $p < 0,001$). Если при определении вредного влияния фонового загрязнения атмосферы отмечена ведущая роль повышенных концентраций диоксида азота, фенола и формальдегида в учащении рецидивов болезней терапевтического профиля, то дифференцированный *территориальный* анализ среднегодовых вредных производственных выбросов обнаружил связь развития обострений хронических заболеваний внутренних органов с загрязнением жилых зон города диоксидом серы, пятиокисью ванадия и оксидом углерода.

В результате исследования *комплексного* воздействия изучаемых химических поллютантов на течение внутренних болезней в разнозагрязненных микрорайонах города составлены комбинации техногенных загрязнителей, доля участия которых в развитии рецидивов конкретных заболеваний оказалась наиболее значимой:

Стенокардия – «диоксид серы + пятиокись ванадия + диоксид азота».

Инфаркт миокарда – «диоксид серы + пятиокись ванадия».
ХОБЛ – «оксид углерода».

Бронхиальная астма – «оксид углерода + диоксид азота + бенз(а)пирен + сажа».

Язвенная болезнь – «оксид углерода».

Хронический пиелонефрит – «оксид углерода + диоксид азота».

Следовательно, медико-экологическое картирование города выявляет свои особенности, не обнаруживаемые при анализе фонового загрязнения атмосферы, что позволяет принимать целенаправленные управленческие решения введением **квоты вредных выбросов** для предприятий-загрязнителей. В свою очередь, динамика обострений хронических неинфекционных болезней может служить одним из интегральных маркеров состояния среды обитания и одним из ведущих критериев результативности мер по ее оптимизации.

Многолетнее наблюдение за среднемесячной частотой рецидивов внутренних болезней у наших пациентов выявило закономерную периодичность со средним максимумом в феврале и ноябре и средним минимумом в августе, причем обнаружена достоверная прямая связь с определенным комплексом экстремальных факторов внешней среды: «холод+жесткая погода+атмосферное давление+фенол». Общность сезонных колебаний течения различных заболеваний внутренних органов позволила предположить наличие и общего для них причинного фактора, в роли которого могло бы выступать периодическое изменение резистентности организма больных, в том числе и под неблагоприятным влиянием климато-антропогенного прессинга. Проведенный помесечный анализ лейкограмм в общей популяции изучаемых больных выявил определенную связь между частотой обострений хронических заболеваний внутренних органов и относительным содержанием в периферической крови полиморфноядерных лейкоцитов. В периоды максимальной частоты рецидивов (февраль, ноябрь) среднемесячное содержание нейтрофилов было минимальным; оно достигало пика в августе при минимальном числе обострений хронических неинфекционных болезней. Следовательно, учащение случаев неблагоприятного течения изучаемых нозологических форм может быть связано с периодическим снижением неспецифической резистентности

организма больных. Этим можно объяснить и обнаруженный факт более затяжного течения рецидивов в определенные периоды года.

В свою очередь, отмечено негативное воздействие сочетания низких температур и повышения концентрации фенола в городской атмосфере на уровень нейтрофилов в крови изучаемых больных. Анализ комплексного воздействия экстремальных факторов также показал существенную значимость участия техногенного загрязнения атмосферы фенолом на уровень нейтрофильных лейкоцитов.

Что касается изучения сезонной динамики показателей *специфической* резистентности организма изучаемых больных, а также контрольных групп, то здесь получен противоположный результат: среднемесячный уровень лимфоцитов и иммуноглобулинов был достоверно выше в периоды наибольшей частоты обострений изучаемых нозологических форм.

Таким образом, в периоды сочетанного воздействия таких экстремальных факторов среды обитания, как *холод* и *фенольное загрязнение*, снижается неспецифическая резистентность организма больных, способствуя учащению рецидивов ряда хронических неинфекционных болезней (рис. 111, 112).

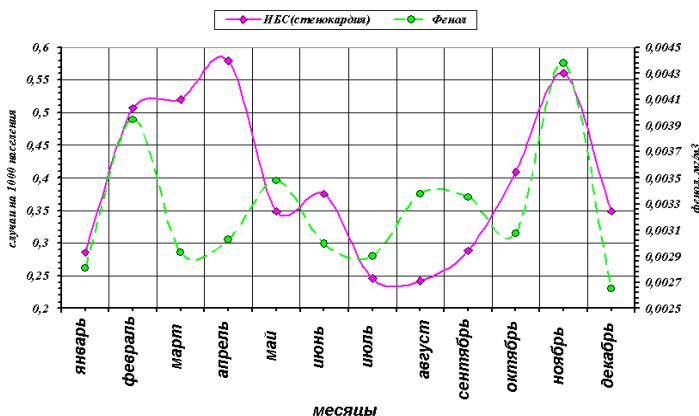


Рис. 111. Среднемесячная динамика госпитализации больных стенокардией на протяжении пяти лет наблюдения в зависимости от уровня загрязнения атмосферы фенолом

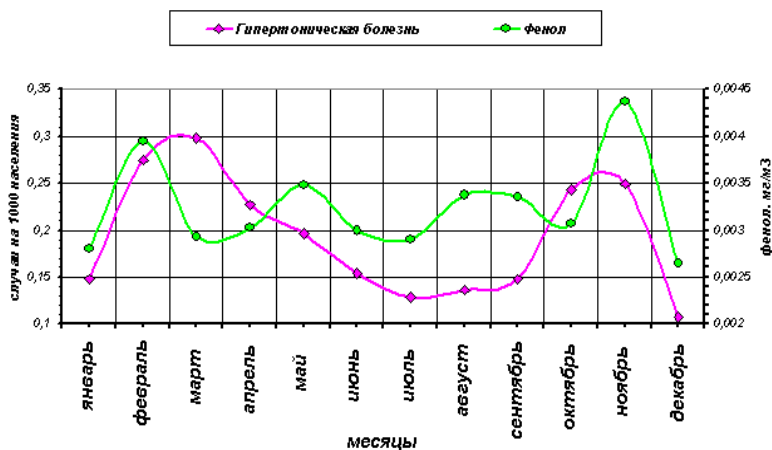


Рис. 112. Среднемесячная динамика госпитализации больных гипертонической болезнью на протяжении пяти лет наблюдения в зависимости от уровня загрязнения атмосферы фенолом

Эти данные не только подтверждают целесообразность и периодичность введения в комплекс превентивных методов лечения неспецифических адаптогенов с целью профилактики рецидивов хронических заболеваний внутренних органов, но и диктуют необходимость определения на каждой территории исследования своих местных, региональных периодов нарушения реактивности организма больных. Так как самыми неблагоприятными с этой точки зрения месяцами оказались февраль и ноябрь, то превентивная терапия здесь проводится именно в эти периоды времени. Мероприятия по снижению фенольного загрязнения среды обитания, в свою очередь, должны стать не менее существенным фактором профилактики обострений хронических заболеваний внутренних органов.

Всесторонний анализ среднемесячной частоты возникновения неотложных состояний у больных терапевтического профиля позволил получить данные, существенно отличающиеся от

результатов анализа неосложненных обострений соответствующих нозологических форм.

Так, при сезонном анализе частота обращений за скорой помощью по поводу некупирующегося приступа стенокардии имела корреляционную связь с холодной и жесткой погодой на фоне повышенной концентрации оксида углерода в городской атмосфере, в то время как частота неосложненных обострений среди данного контингента больных больше коррелировала с колебаниями атмосферного давления.

Вызовы по поводу гипертонических кризов закономерно учащались в периоды холодной и жесткой погоды на фоне колебаний атмосферного давления. Общая же частота неосложненных обострений гипертонической болезни была меньше связана с отрицательной динамикой экстремальных метеофакторов (за исключением колебаний атмосферного давления), однако оказалась более чувствительной к техногенному загрязнению внешней среды фенолом и формальдегидом.

Частота обращений за скорой помощью по поводу астматического статуса также больше коррелировала с экстремальностью климатических факторов (перепады атмосферного давления на фоне низкой температуры атмосферного воздуха), в то время как общая среднемесячная динамика обострений бронхиальной астмы имела достоверную корреляционную связь практически со всеми изучаемыми климато-экологическими параметрами.

В то же время территориальный анализ числа обращений за скорой помощью пациентов, проживающих в разнозагрязненных микрорайонах города, выявил достоверное преобладание частоты развития всех изучаемых видов неотложных состояний в жилых зонах с высокими среднегодовыми выбросами оксида углерода.

Таким образом, клинико-экологические соотношения у больных терапевтического профиля с неотложными состояниями явно отличаются от таковых при обычном обострении соответствующих нозологических форм, что является существенным доводом в пользу определенных различий механизмов развития этих состояний.

Полученные результаты убедительно доказывают, что комплексный сезонно-территориальный медико-экологический мониторинг позволяет объективно и полно выявлять неблагоприятное влияние всех возможных сочетаний экстремальных метеофакторов и техногенных загрязнителей урбанизированных регионов на течение внутренних болезней, включая неотложные состояния. На основе такого системного анализа можно строить прогноз и разрабатывать целенаправленные природоохранные и профилактические мероприятия.

Важное для человека значение имеют изменения солнечной активности и других космических факторов. Биологическое их действие опосредуется, прежде всего через геомагнитное поле. Высокие северные широты отличаются частыми непериодическими возмущениями геомагнитного поля, которые продолжаются от нескольких минут до многих часов. Геомагнитные возмущения – это первичные факторы, которые воздействуют на молекулярном и субмолекулярном уровнях и приводят к формированию хронического патологического процесса [172]. Это состояние специфического напряжения всех ФСО человека, вызванное тяжелым аэродинамическим режимом, специфическим фотопериодизмом, особенностями питания, колебаниями геомагнитного поля и рядом других специфических для высоких широт факторов.

Ведущую роль в развитии донозологических форм играют факторы геомагнитной природы, от которых человек не может защититься. Колебания геомагнитного поля могут проявляются в изменении физико-химических параметров клеточных мембран, среди которых наиболее значимы для организма реакции перекисного окисления липидов. Эти реакции играют существенную роль в нормализации процессов обмена веществ клетки и межклеточных взаимоотношений.

В процессе адаптации человека (особо это касается прошлого населения) происходит снижение антиокислительной активности, что приводит к недостаточному снабжению тканей и органов кислородом и питательными веществами, развитию явлений гипоксической гипоксии. В результате этого существенно повышается проницаемость кровеносных капилляров. Нельзя не отметить, что содержание кислорода в атмосферном воздухе

Югры существенно не отличается от других регионов, примерно – 20,44% (в средней полосе РФ 21–22 %), но при изменении метеорологических условий колеблется его плотность. Плотность кислорода выше ночью и ранним утром, она также поднимается зимой и падает в весенне-летний период. При антициклоне плотность кислорода повышается, а циклоны и прохождение теплых фронтов дают снижение его плотности.

Электромагнитный фон на территории РФ существенно изменен и эти изменения тем сильнее, чем выше широта местности. Силовые линии магнитного поля Земли на полюсе значительно сгущаются, поэтому магнитного поля на Севере другое, чем в центральной и южной зонах РФ. Движение или сгущение потоков заряженных частиц также интенсифицируется. Поэтому мы наблюдаем северное сияние в высоких широтах. Чаше встречаются различные аномалии (геологические разломы, геомагнитные аномалии, выходы радона и метана, др. артефакты). В.Я. Юраж при сопоставлении геомагнитной активности с проявлениями сердечно – сосудистых заболеваний отмечал их значительное возрастание при повышенной геомагнитной активности. Особенно чувствительны к таким воздействиям больные с коронарным атеросклерозом. Для них осложнения стенокардии в магнитно-возмущенные дни наблюдались в два раза чаще, чем в дни с малой магнитной активностью.

В пределах нашей солнечной системы постоянно происходят приливы и оттоки энергии. Биосфера на всех уровнях организации, начиная от микроорганизмов и заканчивая человеком, реагирует на такие внешние энергетические колебания вариациями своих физиологических свойств. В периоды изменения геомагнитной активности отмечаются различные биологические эффекты, например, такие как изменения толщины годичных колец деревьев, существенные изменения численности животных. Так, показано, что увеличение численности грызунов в Прибалтике четко совпадает с периодами геомагнитных возмущений. Доказано, что магнитное поле Земли оказывает влияние на способность живых существ ориентироваться в пространстве. В опытах с экранированием и искусственным изменением магнитного поля изменялось поведение животных, в частности, направление их миграции. Данные многочисленных исследований

свидетельствуют о том, что жизнь не может протекать нормально без постоянной подстройки внутренних электрических процессов к изменениям внешних геомагнитных полей. Известно, что экранирование электромагнитного поля, равно как и действие полей высокого напряжения несут для живого организма негативные последствия. Очевидно, что необходимы знания о том, когда действие электромагнитного поля повышает жизненный потенциал, а когда – нарушение функций систем жизнеобеспечения.

Особо остро стоит эта проблема в связи с освоением северных территорий планеты, сопровождающимся переселением в высокие широты больших групп пришлого населения. В данном случае стоит серьезная проблема сохранения здоровья людей в неблагоприятных климатогеографических условиях северных урбанизированных территорий. Большая часть климатических, геофизических и космических факторов северных регионов остаются негативными для здоровья человека, появившегося на планете в регионах с более благоприятными условиями окружающей среды. По мнению О.И. Шумилова с соавт., большинство исследований биологических эффектов геомагнитных возмущений проводилось в области низких и средних широт, где влияние гелиогеофизических факторов в силу их физических особенностей незначительно. В то же время в области высоких широт, где гелиогеомагнитные возмущения максимально выражены, и мы говорим о них как о существенном факторе внешней среды, таких исследований практически не проводилось.

Некоторые исследователи считают, что наиболее значимыми экстремальными факторами являются космические излучения, включая солнечное. Еще А.Л. Чижевский в свое время писал: «Все основные метеорологические элементы, из которых составляется вся сложная совокупность погоды (температура, давление, осадки и т. д.), претерпевают в своем многолетнем ходе колебания, теснейшим образом связанные с явлениями пятнообразовательного процесса на Солнце... Следует думать, что нет ни одного метеорологического явления, которое бы не было связано с известными изменениями атмосферного и земного электричества и геомагнетизма... Быть может, в электрических и магнитных явлениях и нужно искать самую причину

метеорологических пертурбаций». Таким образом, изменение климата ставится в зависимость от солнечной активности и гравитационного воздействия планет Солнечной системы [4,5].

Согласно результатам исследований В.И. Хаснулина, геомагнитные возмущения не вызывают специфических заболеваний, но отягощают протекание уже имеющейся патологии. Им показано, что здоровые и больные люди по-разному реагируют на изменение геофизических и метеорологических условий. Здоровый организм за счет высокого запаса резервных возможностей своевременно перестраивает свои внутренние процессы в соответствии с изменившимися условиями внешней среды. Совершенно иная реакция наблюдается у людей с истощенными адаптивными резервами (больные, ослабленные и переутомленные люди). В критические дни у них ухудшаются гомеостатические параметры, показатели иммунной защиты, снижается работоспособность. Организм теряет способность быстро перестраивать свои адаптивные реакции применительно к новым условиям среды.

Результаты исследований явления десинхронии функций организма, связанной с электромагнитным полем Земли, позволяют разработать систему прогнозирования возмущений и профилактики их неблагоприятного воздействия на организм человека. Для продолжения подобных исследований необходима разработка и внедрение системы медико-географического мониторинга с последующим созданием методики медикаментозного предотвращения негативного влияния геомагнитных возмущений на здоровье человека [251]. Не существует эффективных способов защиты от воздействия гелиогеомагнитных возмущений, кроме превентивных мер, основывающихся на знании точного времени начала физических возмущений в околоземном пространстве. Эти меры могли бы частично решить проблему предупреждения техногенных катастроф и существенно улучшить состояние здоровья населения. Специально разработанная технология могла бы заблаговременно предупреждать об опасности возникновения геомагнитного возмущения.

В настоящее время внимание ученых приковано к оценке биологического действия сверхмалых интенсивностей неблагоприятных факторов среды обитания человека, в том числе неионизирующего электромагнитного излучения. Актуальность про-

блемы сверхмалых воздействий физических факторов окружающей среды признана мировой научной общественностью и не вызывает сомнений. Анализ накопленных данных в области магнитобиологии позволяет сделать вывод о том, что геомагнитное поле является эволюционным фактором обитания человека и оно вызывает характерные биологические эффекты, несущие потенциальный вред человеческому организму. Иными словами – геомагнитные поля являются экологическим фактором риска для общественного здоровья. Проблема электромагнитной безопасности населения и биоэкосистем является одной из важнейших научных проблем.

Помимо выше перечисленных экологических факторов для высоких широт существенную роль в жизни человека играют и другие физические особенности. К ним относятся радиационные (например, смена дня и ночи), а также химические (элементы составляющие воздух, почву, водоемы) факторы. Особенность и экстремальность радиационного режима проявляется в недостаточности поступающей солнечной радиации (плохая «освещенность тела»). Недостаток солнечной радиации сказывается на ФСО человека уже через несколько месяцев.

В рамках ТХС, с использованием метода и программного продукта, был выполнен расчет параметров аттракторов метео-состояний и экофакторов, проведен анализ динамики поведения вектора состояния экосреды в m -мерном (3-мерном) пространстве состояний, на основе которого сделано обоснование и разработаны критерии оценки различий между стохастической и хаотической динамиками поведения параметров экофакторов среды обитания на примере г. Сургута. Выполнена сезонная оценка этих параметров в связи с сезонными изменениями психофизиологических функций учащихся, который существенно зависит от экофакторов среды. В частности, мы приводим результаты количественной оценки динамики (в рамках теории хаоса) и характера распределений показателей метеопараметров (1991–2004 гг.) и экофакторов внешней среды (1995–2004 гг.) по разным месяцам года для г. Сургута. Обработка массивов исходных данных параметров экосреды с использованием предлагаемого синергетического метода, а именно, идентификации параметров аттракторов экологических и метеорологических факто-

ров в многомерном фазовом пространстве состояний, позволила интерпретировать эти результаты в разных аспектах; с одной стороны - в виде некоторых количественных показателей, с другой стороны – в виде графических иллюстраций (временной динамики переменных и их гистограмм в m -мерном фазовом пространстве).

В результате анализа метеопараметров факторов внешней среды были получены величины суммарных аттракторов (V) и значения показателей асимметрии (rX) параметров среды для каждого месяца года и сезона в целом в динамике 1991–2004 гг; определены координаты центра аттракторов трехмерного фазового пространства, что позволило построить траектории вектора состояния экосреды в 3-мерном пространстве состояний данных. Получены графические портреты динамики и амплитуды фазовых переменных, рассчитаны гистограммы распределений плотности попадания координат вектора состояния метеофакторов среды в условно выбранные интервалы времени. После апробирования на многочисленных данных по состоянию метеофакторов и экофакторов среды Югры (на примере г. Сургута) нами было установлено, что чем больше расстояние между хаотическим (геометрическим) и стохастическим (среднестатистическим) центрами в фазовом m -мерном пространстве, тем ярче выражена мера хаотичности в динамике поведения вектора состояния экофакторов.

Кроме того, в рамках традиционных подходов в оценке типизации климатических условий и их контрастов нами проведена оценка жесткости зимнего сезона (по И.М. Осокину), рассчитаны комплексные показатели изменчивости (КПИ) погодных условий для всех сезонов года [187] и определены индексы изменчивости погодных условий [244] в аспекте биоклиматического воздействия на организм человека. Также проведен анализ динамики показателей экологических факторов (загрязняющие вещества в атмосферном воздухе) с позиций санитарно-гигиенического подхода, а именно, оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха г. Сургута за десятилетний период, которые существенно изменяют динамику развития детского организма.

В качестве примера к сказанному в табл. 48 представлены обобщенные результаты расчета параметров аттракторов метеосостояний в 3-мерном пространстве состояний, характеризующие динамику поведения каждого из этих параметров с использованием вышеуказанной программы для всех сезонов года за 1991–2004 гг. Анализ параметров метеосреды показал, что общий показатель асимметрии (rX), количественно характеризующий меру разброса значений фактического распределения рассматриваемых величин, имеет существенные различия в разные сезоны года, а также в динамике лет рассматриваемого периода. Так в январе данный показатель колеблется в пределах: $rX=1,61 \div 7,62$; в апреле $rX=1,40 \div 10,38$; в июле $rX=1,40 \div 6,98$; а в октябре этот показатель имеет диапазон колебаний $rX=0,69 \div 8,41$.

Величина объема суммарных аттракторов метеопараметров среды в разные сезоны года за период 1991–2004 гг. также значительно варьирует. Данный показатель в январе изменяется в пределах: $V=0,40 \cdot 10^4 \div 3,39 \cdot 10^4$; в апреле $V=0,82 \cdot 10^4 \div 3,50 \cdot 10^4$; в июле $V=0,24 \cdot 10^4 \div 1,46 \cdot 10^4$; а в октябре этот показатель имеет диапазон колебаний $V=0,67 \cdot 10^4 \div 2,73 \cdot 10^4$. Из этой таблицы легко видеть, что самые флуктуирующие и напряженные сезоны года и месяцы совпадают с напряженными периодами обучения в школах и вузах Югры. В частности, наибольший диапазон rX мы имеем в октябре (от 0,69 до 8,41), а это соответствует окончанию 1-й четверти в школах или аттестации в вузах. Наоборот, в летний период этот показатель резко снижается (июль от 1,4 до 6,98).

Из рис. 113 следует графическая иллюстрация изменения динамики показателя асимметрии (\overline{rX} среднееголетнее значение) и показателей объемов суммарных размеров аттракторов фазового пространства состояний (\overline{V} , среднееголетнее значение) метеопараметров среды для разных месяцев в период 1991–2004 гг., которая имеет максимум для марта и для декабря (конец 3-й и 2-й четверти).

Значения показателя асимметрии (rX) метеопараметров и параметры суммарных размеров аттракторов фазового пространства состояний (V) в разные сезоны года в условиях ХМАО-Югры в трехмерном фазовом пространстве ($N = 3$)

ГОД	Месяц года							
	январь		апрель		июль		октябрь	
	rX	$V \cdot 10^4$	rX	$V \cdot 10^4$	rX	$V \cdot 10^4$	rX	$V \cdot 10^4$
1991	2,11	0,88	2,81	2,87	3,69	1,46	7,49	2,63
1992	3,38	2,14	2,11	0,88	3,82	1,01	7,29	2,63
1993	2,42	1,13	4,67	3,39	1,98	0,58	3,84	1,88
1994	2,78	0,84	2,28	2,13	6,98	1,38	3,27	1,95
1995	7,62	1,4	4,62	2,65	6,49	1,41	2,87	1,53
1996	4,75	1,2	3,29	1,84	2,39	0,82	4,87	0,67
1997	2,68	0,4	2,89	0,82	1,92	0,91	6,3	1,34
1998	5,02	1,02	10,12	1,5	4,56	0,5	2,14	0,74
1999	3,79	1,92	3,55	1,88	6,32	0,69	6,71	1,06
2000	5,64	2,4	2,9	1,76	1,4	0,7	8,41	1,56
2001	2,92	2,23	10,38	3,5	3,81	1,17	5,87	2,73
2002	1,61	1,81	3,69	2,4	2,21	1,28	7,72	1,81
2003	7,07	3,39	3,3	1,3	3,04	0,59	2,52	1,68
2004	1,62	0,69	1,4	1,86	1,75	0,24	0,69	1,48
σ	1,9	0,9	2,77	0,83	1,87	0,38	2,46	0,65
drX	0,99	0,47	1,45	0,44	0,98	0,2	1,29	0,34
$(\overline{rX}, \overline{V}) \pm m$	3,82 $\pm 0,50$	1,53 $\pm 0,22$	4,14 $\pm 0,74$	2,05 $\pm 0,22$	3,6 $\pm 0,50$	0,9 $\pm 0,10$	4,97 $\pm 0,66$	1,69 $\pm 0,17$

Примечание: rX – расстояние между точкой стохастического и хаотического центров; V – объем аттрактора в фазовом пространстве; N – количество фазовых переменных – (температура (T), атмосферное давление (P), влажность (R) атмосферного воздуха); σ – среднее отклонение среднего арифметического значения ($\overline{rX}, \overline{V}$); drX – доверительный интервал ($\beta=0,95$) при $n=14$; m – стандартная ошибка

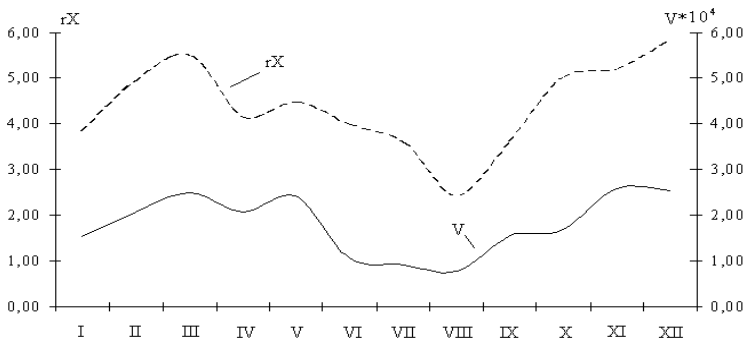
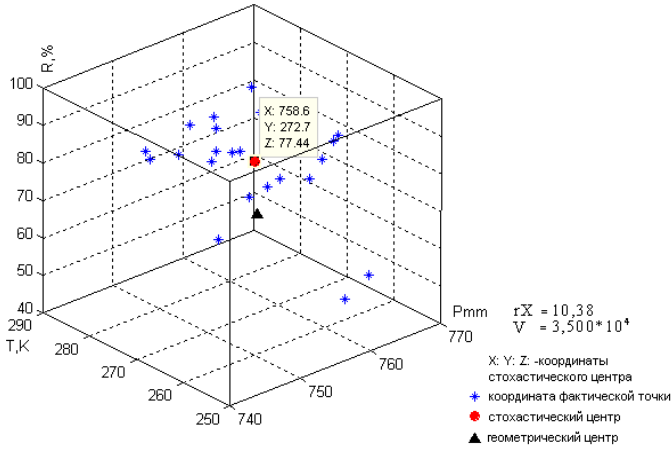


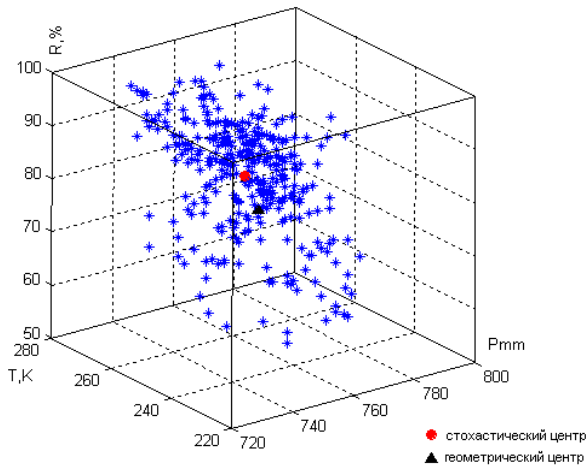
Рис. 113. Динамика месячных изменений усредненного показателя асимметрии ($r\bar{X}$ среднееголетнее значение) и значений объемов суммарных аттракторов фазового пространства (\bar{V} среднееголетнее значение) метеопараметров среды для разных месяцев года в период 1991–2004 гг.

Данные, представленные в табл. 48 и на рис. 113, убедительно демонстрируют различия в зимне-весенние и осенне-летние месяцы с позиций ТХС. Наибольшие значения показателя асимметрии ($r\bar{X}$) отмечаются в холодные и переходные месяцы года. В летние же месяцы этот показатель значительно снижается. Наибольшие значения показателей объемов (\bar{V}) аттракторов движения ВСС в фазовом пространстве также отмечаются в холодный и переходный месяц года. Причем летом этот показатель значительно снижается (а у детей и студентов в эти периоды мы имеем каникулы).

В рамках разработанного нами метода стало возможным получение фазовых портретов аттракторов в 3-мерном пространстве состояний метеопараметров, т.к. именно в аттракторах находятся показатели температуры (T), давления (P) и влажности (R) воздуха. На рис. 114 (а) показан характерный пример портрета 3-мерного фазового пространства – в виде параллелепипеда (T, P, R) для одного (апрель 2001 г.) месяца (характеризуется высоким значением объема аттрактора (\bar{V}) и высоким значением показателя асимметрии ($r\bar{X}$), а на рис. 114 (б) – портрет суммарного аттрактора января 1991–2004 гг.



а



б

Рис. 114. Суммарные аттракторы фазового пространства T, P, R для месяца апреля 2001г (а) и января за 1991-2004 гг. (б); где $T^{\circ}K$ – температура, P мм рт.ст. – атмосферное давление, $R\%$ – относительная влажность, rX – расстояние между точкой стохастического и геометрического (хаотического) центра; V – объем фазового пространства

На графике (рис. 109) явно прослеживается тесная взаимосвязь показателей асимметрии (rX) и объемов суммарных аттракторов (V) фазового пространства. Количественные характеристики данной взаимосвязи, именно, расчетные показатели коэффициентов корреляции для разных месяцев года в период 1991–2004 гг. показали, что наиболее высокие значения коэффициентов корреляции (r – Пирсона) отмечены в холодные ($r=0,49\div 0,86$) и теплые месяцы года ($r=0,31\div 0,59$), в переходные же месяцы этот показатель несколько снижается ($r=0,05\div 0,37$). Кроме того, графическая интерпретация данных позволила визуально представить последовательное, непрерывное изменение любой переменной, рассчитать гистограммы их распределений на заданном отрезке времени. Анализ графической динамики вариабельности межсуточных изменений метеопараметров показал наличие больших градиентов (положительных и отрицательных), особенно для зимне-весеннего и осеннего сезонов. Ретроспективно для января максимальная межсуточная амплитуда температуры в отдельные дни составляла 23–25°C (январь 2001, 2003 гг.), октябрь – 13–15°C (1991–1994, 1998, 2000, 2003 гг.), март -18°C (2004 г.) и июль -12°C (2004 г.).

Построение аттракторов параметров экосреды изложенным выше методом с определением координат его стохастического центра позволило наблюдать траекторию движения вектора данных систем (по сезонам года) в динамике. Очевидно, что эта межсуточная амплитуда оказывает наиболее тяжелое влияние на показатели ФСО. В частности, для школьников и взрослого населения эти перепады ΔT приводят к потере синергизма в системах регуляции кардио-респираторной системы. При анализе состояния ФСО в зависимости от метеофакторов среды такие изменения можно выявить только методами синергетики, методами системного анализа и синтеза (рис. 116).

Из рис. 116 видно, что геометрия аттракторов носит фрактальный (самоподобный) характер. Хаотичность режима проявляется в том, что точка состояния системы случайным образом перескакивает из одной области фазового пространства в какую-либо другую. Внутри объема аттрактора движение изображительной точки хаотично. Упорядоченность же хаоса сказывается в том, что фазовые траектории не распределились по всему фа-

зовому пространству, а сгруппировались в определенной его области (в пределах аттрактора).

Существенно, что вариант расчета методом сравнения двух кластеров данных (метеопараметры экосреды в разных временных режимах – осенью, зимой, весной, летом), позволил выявить значимость определенных признаков при определении объемов этих же аттракторов. Процедура поэтапного (поочередного) исключения из расчета отдельных компонент вектора состояния экосистемы с одновременным анализом параметров аттракторов и сравнением существенных или несущественных изменений в параметрах аттрактора после такого исключения позволила выявить те признаки, которые значительно влияют на показатели расчетных параметров аттракторов. В результате такого подхода при различных сочетаниях обработки кластеров данных параметров экосреды (метеопараметры) нами были получены расчетные характеристики показателей относительной асимметрии (в виде матриц) при различных вариантах сравнения двух кластеров метеоданных в динамике для разных сезонов года, которые позволили рассчитать коэффициенты корреляции. Данный показатель имеет существенные различия в разные сезоны года, а также в динамике лет рассматриваемого периода. Так, например, в январе данный показатель изменяется в диапазоне: $r=0,05 \div 0,72$; в апреле $r=0,05 \div 0,65$; в июле $r=-0,40 \div 0,54$; а в октябре - $r=0,07 \div 0,45$.

Анализируя результаты попарных вычислений корреляционных связей, можно отметить, что на данном временном интервале режим изменения метеопараметров носит, скорее всего, хаотический характер, что проявляется в большом разбросе значений показателя коэффициента относительной асимметричности. Направленность корреляционной взаимосвязи имеет как положительный, так и отрицательный характер для различных сценариев сравнительной оценки метеофакторов среды. Отмечены высокие значения показателя корреляции ($r=0,56 \div 0,67$) зимнего сезона, для весеннего сезона ряда лет – этот показатель колеблется в пределах также достаточно высоких значений ($r=0,58 \div 0,65$); а летний ($r=-0,24 \div 0,54$) и осенний ($r=0,06 \div 0,47$) периоды года имеют невысокие значения корреляции.

Оценка метеопараметров среды с позиций традиционных методов типизации погодных условий основывалась на использовании оценочно-балльных характеристик – определении жесткости зимнего сезона; вычислении КПИ погодных условий; контрастности погодных условий (индекс изменчивости погодных условий [244], а также приемов математической статистики. В результате обработки данных нами были получены значения баллов жесткости (зимнего сезона) в динамике за 1991–2004 гг. Далее, по характеристике балла жесткости зимнего сезона центрального месяца (января) произвели ранжирование погодных условий (7 градаций погодных условий) в зависимости от частоты повторяемости ($N\%$) типов погод для анализируемого периода.

Расчеты показали, что средняя повторяемость мало суровых типов погод составляет 12%, умеренно суровых и суровых – по 34%, очень суровых типов погоды составляет 14%, жестко суровых типов 13%, и, наконец, крайне суровый тип погоды повторяется в 7% случаях для центрального месяца (январь) зимнего сезона. В целом, доля повторяемости «суровых – крайне суровых» типов погодных условий зимнего сезона составила 68%, что является весьма высоким показателем, а значения рассчитанных баллов жесткости погодных условий зимнего сезона указывают на преобладание суровых типов погоды. Анализ графической динамики балла жесткости погодных условий (межсуточные значения) зимнего сезона (по характеристике января) наглядно продемонстрировал как значительные колебания (амплитуды) балла жесткости, так и достаточно высокие значения данного показателя для ряда лет, что оказывает значительное влияние на развитие детского организма, влияет это и на процесс обучения (память, мышление и др.).

Также был рассчитан КПИ погодных условий для всех сезонов года методом сравнения межсуточной изменчивости анализируемого фактора (атмосферное давление, температура и относительная влажность воздуха) со среднемесячным значением этого фактора в динамике. В результате была определена повторяемость погодных условий ($N\%$) в зависимости от величины КПИ в динамике и проведена типизация погодных условий. Как показали расчеты, удельный вес очень изменчивых погод-

ных условий высокий ($N\% > 50$) и находится в диапазоне достаточно больших значений: $62 \pm 2\%$ для атмосферного давления (P), $65 \pm 3\%$ для температуры (T, K) и $63 \pm 3\%$ для относительной влажности атмосферного воздуха ($R, \%$) в зимний период; весной – $61 \pm 3\%$ (P), $64 \pm 2\%$ (T, K), $61 \pm 2\%$ ($R, \%$); для летнего периода – $67 \pm 3\%$ (P), $67 \pm 3\%$ (T, K), $64 \pm 2\%$ ($R, \%$), соответственно осенью – $64 \pm 2\%$ (P), $62 \pm 2\%$ (T, K), $62 \pm 2\%$ ($R, \%$).

Таким образом, полученные данные обработки метеопараметров среды с позиций двух подходов (идентификации параметров аттракторов и традиционных методов типизации погодных условий) продемонстрировали сходные результаты. А именно, оба метода проиллюстрировали высокую контрастность погодных условий. Эта контрастность вызывает отклонения в состоянии ФСО организма школьников, а многие из них попадают на границы аттракторов нормы. Все это усложняет процесс получения качественного образования в Югре для большого процента учащихся. Тем более, если учесть, что эта «жесткость» погоды влияет на параметры ФСО у парасимпатотоников, когда состояния ФСО далеки от стационарных режимов (режим предболезни) и наблюдается потеря синергизма в работе многих систем регуляции функций организма. Увеличение объема аттракторов V_g метеопараметров приводит к увеличению объема аттракторов и ВСОЧ, а их нормализация может быть вызвана только оздоровительными мероприятиями (поездки на Юг), профилактикой (которая еще так слабо развита в Югре).

С позиций традиционных методов типизации погодных условий, влияющих на параметры ФСО, мы должны отметить для ХМАО-Югры высокую долю изменчивости погодных условий ($N\% > 50$), высокие значения балла жесткости и высокую долю повторяемости (68%) суровых типов погод зимнего сезона, а также значительную амплитуду межсуточной изменчивости метеопараметров. Однако, традиционный подход, на наш взгляд, не в полной мере отражает характер изменения этих процессов. Результаты, полученные с использованием метода идентификации параметров аттракторов экосистемы (с позиций ТХС), позволили выявить существенные признаки, которые значительно изменяют параметры системы.

Анализ полученных результатов (методом идентификации параметров аттракторов) выявил существенную значимость для координаты фазового пространства – относительной влажности воздуха ($R, \%$) – при определении параметров аттракторов метеосреды для весеннего и летнего сезонов, для зимнего же периода существенная значимость установлена для температуры (T, K). Для осеннего сезона года установлена в равной степени значимость как относительной влажности воздуха ($R, \%$), так и атмосферного давления (P мм рт. ст.). На рис. 115 приведена графическая иллюстрация полученных результатов расчетных характеристик с позиций оценки двух подходов – традиционных методов типизации погодных условий (балл жесткости) и метода идентификации параметров аттракторов (объем суммарного аттрактора).

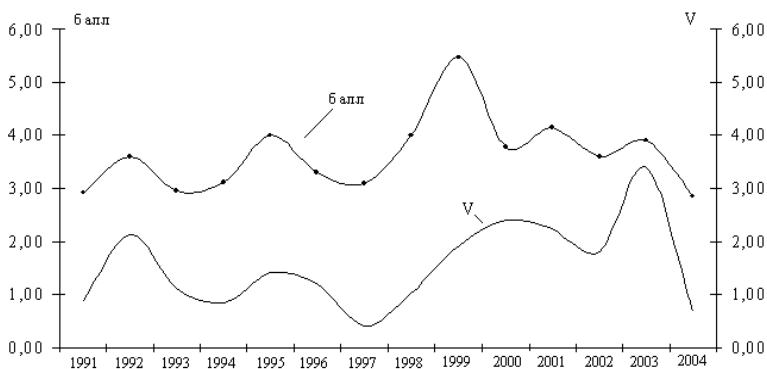


Рис. 115. Динамика значений балла жесткости и объема суммарных аттракторов фазового пространства (V) параметров среды (метеопараметров) для зимнего сезона (январь)

Полученные значения расчетных характеристик с точки зрения двух подходов в оценке метеопараметров среды, как следует из рис. 110, демонстрируют сходную направленность (r -Пирсона=0,53).

Анализ данных многолетних наблюдений за уровнем содержания вредных примесей в атмосферном воздухе (в нашем случае это экофакторы) г. Сургута показывает, что наиболее существенный вклад в общий уровень загрязнения атмосферы вносят такие вещества, как оксиды азота, формальдегид, 3,4 бенз(а)пирен и фенол. Аналогично, результаты обработки показателей экологических факторов (оксиды азота, формальдегид, фенол в атмосферном воздухе) методом идентификации параметров аттракторов, в целом, также проиллюстрировали положительные зависимости между двумя признаками – показателями асимметрии (rX) и параметрами объемов (V) суммарных размеров аттракторов для всех сезонов года в динамике (табл. 49). Рассчитанные значения коэффициентов корреляции (r – Пирсона) показателя асимметрии (rX) с величинами объемов суммарных аттракторов фазового пространства (V) экофакторов среды для разных месяцев года в период 1995–2004 гг. в целом продемонстрировали устойчивые положительные зависимости (январь $r = +0,66$; апрель $r = +0,88$; июль $r = +0,26$; октябрь $r = +0,91$). На рис. 116 и 117 приведена графическая иллюстрация зависимости показателей асимметрии (rX) с величинами объемов суммарных аттракторов фазового пространства для данных признаков; сплошной линией показана динамика показателей асимметрии (rX), а пунктирной – объемов суммарных аттракторов фазового пространства для показателей экофакторов.

Кроме того, вариант расчета методом сравнения двух кластеров данных (показатели экофакторов в разных временных режимах – осенью, зимой, весной, летом), позволил выявить значимость определенных признаков при определении объемов этих же аттракторов. При различных сочетаниях обработки кластеров данных параметров (показатели экофакторов) нами были получены расчетные характеристики показателей относительной асимметрии (в виде матриц) при различных комбинациях сравнения двух кластеров экофакторов в динамике 1995–2004 гг. для разных сезонов года, которые позволили рассчитать коэффициенты корреляции. Этот показатель имел существенные различия в разные сезоны года, а также в динамике лет рассматриваемого периода. Так, например, в январе данный показатель изменялся в диапазоне: $r = -0,40 \div 0,40$; в апреле $r = 0,13 \div 0,71$; в июле $r = -0,47 \div 0,36$; а в октябре – $r = 0,35 \div 0,77$. Отмечены высокие значения показателя корреляции ($r = 0,70 \div 0,77$) осеннего сезона

для 1995, 2000–2001 гг.; для весеннего сезона ряда лет (1998–2000 гг.) этот показатель колеблется в пределах также достаточно высоких значений ($r=0,68\pm 0,72$) а летний ($r=-0,47\pm 0,47$) и зимний ($r=-0,43\pm 0,44$) периоды года имеют невысокие значения корреляции. Значительная вариабельность и отрицательная направленность показателя корреляции свидетельствует о хаотичности процессов на данных интервалах времени, что проявляется в большом разбросе значений показателя коэффициента относительной асимметрии. Анализ полученных результатов (методом идентификации параметров аттракторов) выявил существенную значимость для координаты фазового пространства экофактора – концентрации формальдегида (Сфа) при определении параметров аттракторов для всех сезонов года.

Таблица 49

Значения показателя асимметрии (rX) и параметры суммарных размеров аттракторов фазового пространства состояний (V) динамики экофакторов в разные сезоны года в условиях ХМАО-Югры в трехмерном фазовом пространстве ($N=3$)

ГОД	Месяц года							
	январь		апрель		июль		октябрь	
	rX	V	rX	V	rX	V	rX	V
1995	0,64	12,08	0,37	8,48	0,47	14,35	0,86	26,5
1996	0,32	3,84	1,33	9,1	0,16	4,8	0,39	7,61
1997	0,86	16,46	1,87	18,78	0,89	6,84	2,54	41,86
1998	0,52	3,61	0,28	5,07	0,09	2,5	0,95	5,78
1999	0,49	4,65	0,26	3,15	0,15	4,4	0,29	6,17
2000	1	4,11	0,4	4	0,97	5,39	0,5	4,87
2001	0,16	0,62	0,39	3,28	0,73	2,26	0,21	3,44
2002	0,24	4,96	0,1	3,99	0,15	0,76	0,04	0,78
2003	0,15	1,33	0,17	4,91	1,38	7,48	0,28	6,39
2004	0,03	0,89	0,22	6,93	0,33	8,73	0,31	5,57
σ	0,32	5,1	0,58	4,71	0,44	3,91	0,72	12,89
drX	0,2	3,16	0,36	2,92	0,27	2,42	0,45	7,99
$(\overline{rX}, \overline{V}) \pm m$	0,44 $\pm 0,10$	5,26 $\pm 1,61$	0,54 $\pm 0,18$	6,77 $\pm 1,49$	0,53 $\pm 0,14$	5,75 $\pm 1,24$	0,64 $\pm 0,19$	11,8 $\pm 3,41$



Рис. 116. Динамика значений показателей асимметрии (rX) и объемов суммарных аттракторов фазового пространства (V) параметров среды (ЗВ) для зимнего сезона (январь)

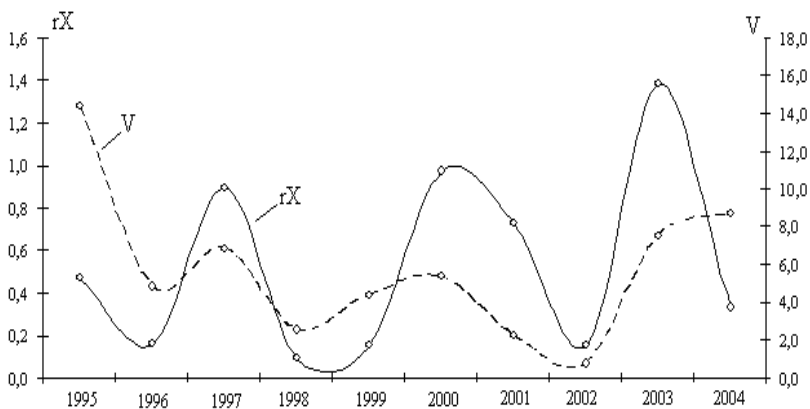


Рис. 117. Динамика значений показателей асимметрии (rX) и объемов суммарных аттракторов фазового пространства (V) параметров среды для летнего сезона (июль)

В аспекте *традиционных методов* проведена оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха (с санитарно-гигиенических позиций) и приведена многолетняя динамика содержания данных загрязняющих веществ в нормированных величинах (доли ПДК сс – концентрация предельно-допустимая, среднесуточное значение). Анализ содержания *диоксида азота* за 1995–2004 гг. показывает зависимость его содержания в атмосферном воздухе от среднегодовой температуры атмосферного воздуха и режима работы предприятий теплоэнергетики.

Превышение уровня содержания *диоксида азота* значений ПДК – незначительно и это значение колеблется в пределах нормы – 1 ПДК сс. Однако прослеживается незначительная сезонная динамика фоновое загрязнения атмосферного воздуха диоксидом азота. Содержание диоксида азота выше в зимний период (автотранспорт в зимнем режиме эксплуатации, работа котельных и зимний режим эксплуатации ГРЭС). Среднегодовая концентрация *формальдегида* также имеет положительную тенденцию к снижению. Анализ содержания формальдегида по годам указывает на его стабильное снижение к 2004 году. Однако уровень содержания формальдегида превышает значение ПДК сс и остается достаточно высоким – в интервале 3–4 ПДК сс. Прослеживается сезонная динамика фоновое загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом. Содержание формальдегида выше в летний период (увеличение количества автотранспорта на автодорогах в весенний и летний периоды года). Среднегодовой уровень его содержания в атмосферном воздухе в течение года имеет значительную вариацию (колебания от среднегодового уровня до 20%). Среднегодовая концентрация *фенола* незначительно превышает ПДК сс для данного вещества в течение ряда наблюдаемых лет. Сезонность динамика фоновое загрязнения атмосферного воздуха фенолом практически не прослеживается. Среднегодовой уровень его содержания в атмосферном воздухе в течение года имеет незначительную вариацию (колебания от среднегодового уровня до 5–7%). Прослеживается положительная тенденция снижения уровня содержания фенола в атмосферном воздухе к 2004 г.

Таким образом, полученные данные обработки показателей экофакторов среды с позиций двух подходов (идентификации па-

раметров аттракторов и традиционных методов) также продемонстрировали сходные результаты. А именно, оба метода проиллюстрировали:

- с точки зрения санитарно-гигиенического подхода – высокий удельный вес концентрации формальдегида в общем уровне загрязнения атмосферного воздуха г. Сургута;
- метод идентификации параметров аттракторов – высокую долю значимости концентрации формальдегида (как координаты фазового пространства) – 91% в летний период, 64% – в зимний, что согласуется с традиционным подходом как сезонности изменения содержания этого вещества, так и значительно вклада этого ЗВ в общий уровень загрязнения атмосферного воздуха.

3. Особенности состояний функциональных систем организма человека на Севере РФ и средней полосе

Исследование влияния факторов окружающей среды (и в частности метеопараметров Севера РФ) на организм человека насчитывает не один десяток лет. Характерно, что работы по данной тематике начали появляться еще в XIX веке. В частности работы Т.Г Гексли «Место человека в природе», Д.П. Марша «Человек и природа», К. Бернара и других авторов. В XX веке такими русскими исследователями как И.П. Павлов, К.Ф. Рулье, В.И. Вернадский Н.А Северцов, взаимодействие между организмами и окружающей средой рассматривалось с точки зрения сформулированного ими закона «общения, или двойственных начал». Особая значимость этого научного направления подтвердилась в шестидесятые и семидесятые года XX века и продолжается по настоящее время. Взаимоотношения человека с природой, в основе которых лежат противоположные процессы, анализ факторов природной среды (ее компоненты и факторы, а главное – климат), которые оказывают влияние на население, формирует в зависимости от специфических свойств занимаемых им территорий различные приспособительные (адаптивные) реакции являются объектом исследования специалистов медико-биологического направления. В свою очередь, общест-

во, влияя на природную среду, видоизменяет ее, создавая новые свойства. Уже преобразованная природная среда вновь воздействует на человека, приводя к существенным изменениям в его популяциях, выражающихся как в биологических и социальных приспособлениях, так и в различных формах патологий. Последняя является объектом изучения различных разделов медицины

Известные российские ученые А.Д. Слоним, В.Н. Мовчан, В.А. Матюхин, А.Н. Разумов и другие исследовали влияние экологических факторов на человека в четырех климатических территориях: территории с холодным климатом, с жарким и морским, а также высокогорным [104]. На сегодняшний день появилось очень много работ по изучению здоровья населения урбанизированных территорий. В целом ряде этих работ и в частности, в трудах В.А. Матюхина, А.П. Авцына, Н.А. Агаджаняна доказано, что специфика конкретных климатических и экологических условий отражается на физиологическом статусе организма и имеет свои региональные (географические) особенности.

Общеизвестно, что организм человека является открытой системой, которая непрерывно обменивается с окружающей средой различными веществами и энергией. В этом обмене, а также необходимом для жизни поддержании постоянства внутренней среды (гомеостаз), принимают участие многочисленные органы и функциональные системы. Саморегуляция физиологических функций поддерживает жизнедеятельность организма на относительно оптимальном и постоянном уровне. Многочисленными исследованиями установлено, что для коррекции деятельности организма в соответствии с требованиями внутренней среды и внешними условиями используются две системы – вегетативная (автономная) нервная система и эндокринная система. Первая осуществляет общее регулирование путем сдвигов активности своих отделов (симпатической, парасимпатической и метасимпатической нервной системы). Все отделы вегетативной нервной системы имеют свои сенсорные компоненты, которые воспринимают различные физические и химические показатели внутренней среды. Существуют и эффекторные органы, предназначенные для коррекции деятельности органов и систем, поддерживающих гомеостаз.

С помощью биологически активных веществ (гормонов), растворенных в жидких средах организма эндокринная система осуществляет регуляцию деятельности тканей и внутренних органов гуморально. Эта регуляция осуществляется при тесном взаимодействии с нервной системой. Эти две системы, работая совместно, возбуждают или затормаживают различные физиологические функции, что сводит к минимуму отклонения отдельных параметров внутренней среды, несмотря на существенные колебания условий внешней среды. В частности, в условиях ХМАО-Югры было доказано доминантное значение парасимпатической ВНС.

С середины 19-го века общепринято, что конкретным аппаратом саморегуляции физиологических функций организма человека является ФСО. Функциональные системы по П.К. Анохину – единицы интеграции целостного организма, все составные части которых, формируются динамически в зависимости от данной ситуации и способствуют достижению системой полезных для организма приспособительных результатов. Все ФСО работают по принципу обратных связей (афферентный синтез) и представляют собой функционирующий комплекс центральных и периферических образований. Несомненно, что все эти системы организма образуют единое целое – ФСО человека. Функциональные системы имеют (в рамках некоторых допущений) одну и ту же принципиальную физиологическую архитектуру. Их различие состоит в технике определения. Для идентификации ФСО со стабильным жизненно важным конечным эффектом в качестве аппарата сличения использует наследственно заданные свойства соответствующих клеток. Это и определяет характер подбора промежуточных действий. Рецептором конечного эффекта регулирования постоянства функциональной системы, например осмотического давления клетки, являются клетки гипоталамуса. Они служат аппаратом «сопоставления получившегося с заданным», который определяет собой успех подбора необходимых приспособительных действий. В эпизодически складывающихся функциональных системах поведенческого типа, аппарат сопоставления (акцептор действия) складывается экстренно и каждый раз заново на основе аф-

ферентного синтеза всех имеющихся в данный момент внутренних и внешних воздействий на организм.

Известно, что афферентный синтез является наиболее обширным и сложным механизмом функциональной системы. По мнению П. Анохина, А. Шумилина и К. Судакова афферентный синтез осуществляется на основе четырех важнейших компонентов, имеющих весьма разнородные возбуждения. Взаимодействие этих возбуждений и последующего принятия «решения» осуществляется тремя нейродинамическими факторами: ориентировочно-исследовательская реакция, конвергенция возбуждений на нейроне и корково-подкорковая реверберация возбуждений. Представленные механизмы способствуют объединению всех разнородных возбуждений, сопоставлению и вынесению «решения» об осуществлении определенного поведенческого акта, наиболее подходящего в данной ситуации. К.В. Судаковым были предложены принципы организации функциональных систем разных уровней организации. В более широком смысле К.В. Судаков предложил глобальную иерархическую систему организации функциональных систем (рис. 118), в которой примитивные и простейшие живые существа голографически (по принципам суперпозиции) участвуют в построении более высоких эволюционных уровней с верхним иерархом – человеком (но возможно этот уровень и не последний).

Важно отметить, что необходимо подчеркнуть принципы иерархичности и голографии, по которым происходит организация подобных функциональных систем.

В последние годы много внимания уделяется формированию саморегулирующихся приспособительных функций организма и работе ФСО человека под углом зрения кибернетических представлений. Например, рассматриваются математические модели БДС, которые позволяют моделировать динамику природных биологических процессов на любом уровне их организации (молекулярном, клеточном, тканевом, органном, организменном, популяционном, биосферном), и позволяют прогнозировать динамику БДС в случае внешних (сторонних) воздействий или в случае нестандартного (патологического для отдельного организма, например) развития процессов.

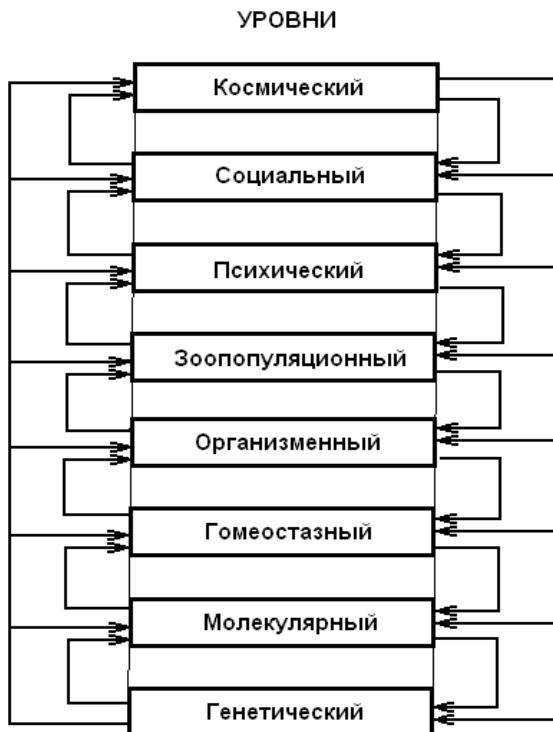


Рис. 118. Глобальная иерархическая система организации функциональных систем (по К.В. Судакову, 1981)

Важно отметить, что экстремальные экологические факторы как раз и являются теми внешними воздействиями неспецифических механизмов на ФСО человека. Представленные вопросы рассматриваются в особенно важном ключе в связи с усилением миграции большого количества людей для работы на Север из южных областей страны. Оказываясь в суровых климатических условиях, их ФСО подвергается с рядом специфичных климатогеографических факторов. Напряжение организма приводит к неэкономному расходованию функциональных резер-

вов, быстрому их истощению. Действие экстремальных факторов проявляется для них в значительной нагрузке на жизнеобеспечивающие процессы и психическую сферу. Следует отметить, что в меньшей степени исследованы состояние поведения вектора состояния организма женщин в ФПС при лечении преэклампсии в условиях северных территорий и средней полосы РФ. Недостаточное внимание к этой проблеме может осложнить идентификацию параметров порядка для прогнозирования клинических исходов и выбора оптимальных методов лечения женских заболеваний.

Таким образом, жизнь и сохранение здоровья на Севере возможны только благодаря определенному напряжению адаптационных возможностей организма. В неблагоприятном климате северных регионов отмечаются снижение порога вредного воздействия на организм человека производственно-экологических факторов и уменьшение функциональных возможностей организма к восстановлению нарушений гомеостаза, вызванных этими факторами [251].

Во многих работах, посвященных влиянию на человека окружающей среды Севера, основное внимание уделялось изучению проблемы устойчивости организма к холоду. Выявлена специфическая для Севера холодовая болезнь, которая представляет глубокие нарушения центральной и периферической нервной системы и связана не только с холодом, но и с погодной ситуацией – низкой температурой воздуха в сочетании с сильным ветром. Холодовая болезнь сопровождается дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, гипоксией, отеком мозга и легких. Также типичными являются разные формы патологий, вызываемые холодом, тяжело и необычно текущие болезни сердечно-сосудистой, легочной, пищеварительной и нервной систем, инфекционные и паразитарные заболевания, гиповитаминозы.

Низкий уровень аэроионизации воздуха (концентрация аэроионов в комнате составляет 15–20 шт/см³) нарушает нормальную жизнедеятельности человека. В 30-е годы профессор А.Л. Чижевский доказал, что крысы в атмосфере без аэроионов (но с нормальным химическим составом) могут жить не более 2–3 недель и затем погибают. Люди зимой в своих комнатах нахо-

дятся на грани жизни и смерти по этому показателю. Отметим, что в лучших горных курортах концентрация аэроионов составляет 15–25 тыс/см³. Сухой воздух является плохим проводником для зарядов [119].

В связи с продолжительной зимой в Югории тело человека имеет плохую освещенность. Речь идет не о загаре (это тоже весьма важный фактор), а об облучение тела красными и инфракрасными (в первую очередь) лучами, столь необходимыми для нашего организма.

Одним из наиболее важных факторов является недостаток витаминов и микроэлементов в организме человека. На Севере РФ даже завоз свежих фруктов и овощей мало компенсирует этот недостаток. Проблема здесь связана не столько с отсутствием витаминов и микроэлементов в пище (или минеральных добавок, если принимать комплексные витаминные препараты), а с тем, что человек, находящийся в тонической фазе (повышенная активность парасимпатической системы) плохо усваивает эти вещества. Человек может много их потреблять и даже в крови они будут идентифицироваться на высоком уровне, но до клетки они будут доходить в малом количестве. В крови витаминов и микроэлементов может быть и много, а организм в целом находится в дефиците.

В зимний период времени жизнь человека на Севере РФ становится гораздо тяжелее, так как помимо выше перечисленных факторов на него оказывает влияние и замкнутое пространство. Меняется химический состав воздуха в помещениях. Накапливается CO_2 , что приводит к гиперкапнии и учащению дыхания (а оно зимой и так учащенное – тахипное). Одновременно в помещениях снижается парциальное давление O_2 и несколько повышается концентрация H_2S . Отсутствие активного проветривания приводит к накоплению и газовых отходов от новой мебели, окраски пола, линолеума и других бытовых материалов (особенно после зимнего ремонта). Все это создает дискомфортную среду и ухудшает качество среды обитания.

Особые проблемы для всех жителей Югории составляет *гипокинезия*. Естественные прогулки в 30–40⁰С мороз исключены, давать какую-либо физическую нагрузку в квартире – на это

способны немногие жители. Посещение спортзалов и бассейнов доступно небольшому проценту жителей.

И последним значимым фактором является состояние окислительных процессов в летний период на территории ХМАО (гниение органики в болотах). В целом, сильная заболоченность округа – это существенный экологический фактор для природных и урбанизированных систем. Вместе с предыдущим он может существенно изменять газовый состав атмосферы, вызывая гипоксические эффекты у людей и животных (особенно зимой в непроветриваемых жилых помещениях).

Общественное здоровье в значительной степени зависит от качества не только природной, но и антропогенной среды. Массивы неблагоприятного воздействия современного промышленного производства на урбанизированные территории в настоящее время достигли критических пределов. Согласно опубликованным данным, в мире ежегодно в атмосферу поступает огромное количество техногенных вредных выбросов оксидов азота, 250 млн. тонн пыли. В результате всех процессов горения ежегодно образуются 200 млн. тонн оксида углерода, 150 млн. тонн диоксида серы, до 20 млн. тонн диоксидов углерода.

По данным ВОЗ, более 80% всех болезней человека являются производными от состояния экологического напряжения. В Российской Федерации экологические факторы вышли на одно из первых мест среди факторов, формирующих здоровье населения. В начале XXI века ожидается увеличение техногенных нагрузок в 2,5–3 раза. Научный прогноз свидетельствует о том, что в XXI столетии будут лидировать две группы заболеваний – аллергические заболевания и болезни экологически обусловленные. И Север здесь не является исключением. Из числа техногенных факторов, воздействующих на среду и человека, следует выделить негативное влияние предприятий нефтяной и газовой промышленности, а также интенсивное использование транспорта и котельных. Крупные промышленные города превращаются в центры острейших экологических проблем. Общее воздействие неблагоприятных факторов городской среды снижает резистентность организма, приводит к более раннему возникновению заболеваний, ухудшает течение уже имеющихся. Заболеваемость населения, как в фокусе, отражает весь спектр неблагоприятных факторов.

гоприятных экологических последствий, происходящих в среде обитания.

Значимость техногенного стресса для здоровья человека общеизвестна и общепризнанна: большинство патологических состояний прямо или косвенно связано с неблагоприятным воздействием антропогенных факторов различной природы. Ответной реакцией организма на изменение окружающей среды является или болезнь, или длительная адаптация. Неблагоприятные внешние факторы могут не являться первопричиной заболеваний, но, безусловно, потенцируют их возникновение. Реакции организма на воздействие экстремальных факторов среды обитания могут служить качественными критериями реального состояния экологической обстановки на конкретной территории.

Проблемы атмосферного загрязнения в ХМАО стоят более остро, чем в центральной и азиатской части страны. Сера и нитратный азот явно привносятся со стороны мощнейшей уральской промышленной агломерации. Что касается аммонийного азота, то здесь сформировался свой собственный сургутско-нижневартовский очаг, влияние которого будет охватывать все новые и новые территории, следуя розе ветров. Предельно допустимая нагрузка на экосистемы низкой продуктивности уже давно и основательно превышена в районах интенсивной нефтегазодобычи (г. Сургут, Когалым, Нижневартовск и др.), а также вокруг компрессорных станций на магистральных газопроводах.

В ХМАО одним из основных источников загрязнения атмосферного воздуха является сжигание попутного нефтяного газа в факелах (их в округе насчитывается около двухсот), обжиг нефти при ее аварийных сбросах на рельеф местности и в водоемы; 55% загрязнения воздуха приходится на долю автотранспорта и других передвижных источников. Набор веществ очень широк: это жидкие и газообразные вещества (угарный газ, оксид азота т. д.), минеральные кислоты (соляная, фосфорная кислоты и т. д.), простые органические вещества: альдегиды, эфиры, углеводороды, кетоны, фенолы, твердые вещества: сажа, зола, токсичная пыль, обогащенная оксидами металлов, мышьяком, свинцом. Например, выбросы техногенных поллютантов в атмосферный воздух на территории ХМАО в 1997 году составили 1785 тыс. тонн; удельная нагрузка загрязняющих веществ соста-

вила 3,3 тонн/км². В районах с развитой промышленностью (Сургутский, Нижневартовский, Нефтеюганский) этот показатель достиг 11 тонн/км². На предприятиях нефтяной и газовой промышленности в 1997 году суммарный выброс загрязняющих веществ составил 825 тыс. тонн, из них 45% пришлось на углеводороды. Так, по данным регулярных наблюдений в зоне влияния промышленных предприятий городов Сургута и Нижневартовска удельный вес проб атмосферного воздуха с превышением ПДК составил 5,6%.

В загрязнении атмосферного воздуха возрастает значение автотранспорта: на автомагистралях в зоне жилой застройки удельный вес проб воздуха с превышением ПДК составил по округу 16,2%. Автомобильный транспорт выбрасывает в атмосферу продукты сгорания моторного топлива: оксид углерода, оксиды азота, углеводороды, сажу, диоксид серы, свинец. С быстрым ростом количества автотранспортных средств увеличивается объем реализуемого в округе автомобильного топлива и, соответственно, объемы выбросов загрязняющих веществ в воздушную среду. В итоге в 1997 году выбросы отработанных газов на автомагистралях в зонах жилой застройки составили 694 тыс. тонн, что на 115 тыс. тонн больше, чем в 1993 году.

Добывание нефтяных продуктов достаточно чревато для экологической обстановки в ХМАО. Например, нефть, попадающая на поверхность почв, частично испаряется, до 40% ее разлагается, а часть впитывается в почву и грунтовые воды, разделяясь по мере просачивания на фракции. Легкие фракции нефти – алканы – обладают высокой миграционной способностью и легко проникают сквозь почвенный профиль в грунтовые воды. Они токсичны для растений и животных. Значительную роль в загрязнение почв, грунтов и природных вод вносят и сопутствующие газы.

В соответствии с неравномерным размещением производственных мощностей, различными сроками и интенсивностью эксплуатации природных ресурсов, дифференцируется по территории округа и уровень антропогенной нагрузки на окружающую среду, особенно в условиях массового применения экологически грязных технологий, морально и физически устаревшего оборудования. Сопутствующие интенсивной нефтедо-

быче сбросы и выбросы вредных веществ привели к загрязнению почв и поверхностных вод, качественному истощению биоресурсов, деградации экосистем. Загрязнение территории нефтедобывающих районов округа нефтью, минерализованными водами и химическими реагентами в такой степени оказало отрицательное воздействие на все компоненты природной среды, что вполне правомерно предложения об отнесении Нижневартовского, Нефтеюганского и Сургутского районов к числу территорий экологического бедствия.

Реакции организма человека и животных на резкие смены климатических условий и антропогенного фактора являются достаточно выраженными общебиологическими реакциями приспособления. Они касаются различных физиологических систем и вызывают начальные периоды временной адаптации или акклиматизации.

У человека в начальный период пребывания на Севере отмечается повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и возбудимость нервной системы в целом, снижается содержание инсулина в крови, стимулируются функции коры и мозгового слоя надпочечников, активизируются ферментные системы, разрушающие гормоны, учащается ритм сердечных сокращений, ускоряется кровоток, повышается артериальное давление [187,244]. В период полярной ночи снижается работоспособность, появляется апатия, возникают неадекватные реакции, чувство тревожности и напряженности, депрессии. Человек ощущает постоянную сонливость. То, что глаза в это время пропускают мало информации, негативно сказывается на работе головного мозга. А в полярный день отмечается большая психическая активность, раздражительность, вспыльчивость, звуковая и световая гиперстезия, лабильность настроения и эмоции. Сон сокращается до 5–6 часов, затрудняется засыпание.

Многими учеными утверждается, что проживание людей на Севере РФ сопровождается повышенной заболеваемостью и течением болезней в более тяжелой форме, с большим, чем в умеренных широтах, числом смертельных исходов. Наибольшие изменения ФСО возникают после 10-летнего пребывания на Севере. Так при изучении процессов адаптации сердечной-сосудистой системы В.Н. Мовчаном у коренного и пришлого

населения Севера обнаружена связь развития ишемической болезни сердца и ее осложнений (инфаркт миокарда) с характером адаптации. Резкое увеличение числа случаев инфаркта наблюдалось у людей, проживающих на Крайнем Севере 20 и более лет (50% против 4% на втором году проживания).

Условно учеными выделены четыре фазы адаптивной перестройки системы кровообращения: дестабилизация, стабилизация, переходный период, истощение. Для представителей всех половозрастных групп характерно увеличение массы правого желудочка сердца по отношению к массе левого, что является отражением нового повышенного уровня гемодинамики легких. Изменения происходят и в левом отделе сердца, они приводят к повышению давления в большом круге кровообращения. Все эти процессы происходят на фоне воздействия низких температур на энергозатраты, а, следовательно, на обмен веществ. Многими исследователями доказано, что адаптивные реакции человека включают изменения эмоциональной сферы, снижение выраженности тормозных процессов в коре больших полушарий головного мозга, совершенствование терморегуляции, изменение в обмене веществ. В последнем случае происходит активация липидного обмена – переключение углеводного типа обмена на жировой, что у приезжих становится причиной развития атеросклероза.

Таким образом, проживание в экстремальных условиях Севера в отсутствие генетически закрепленных механизмов адаптации к климатическим природным факторам приводит к развитию скрытой или явной патологии. В качестве модели исследования взят г. Сургут – крупнейший промышленный центр нефтегазодобывающей отрасли ХМАО. Медиками г. Сургута было всего обследовано 8680 пациентов работоспособного возраста (20–59 лет) с обострениями наиболее значимых в северном регионе заболеваний (ИБС – стенокардия и инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический пиелонефрит), отмеченными за 5-летний период (1994–1998 гг.). Среди больных преобладали мужчины как в целом (1,8:1), так и по отдельным нозологическим формам. Все наблюдаемые лица относились к категории пришлого

населения со сроком проживания в г. Сургуте от 5 до 10 лет (73,2%) и более (26,8%). Из них 86,2% лиц отмечали первые признаки заболевания после переезда из других регионов РФ и ближнего зарубежья.

Анализировали среднемесячную частоту обострений изучаемых болезней по интенсивному показателю – числу случаев на 1000 населения. В основу территориального анализа положено общепринятое разделение жилой зоны города на микрорайоны. Изучали сравнительную частоту заболеваемости в зависимости от места проживания больных, используя экстенсивный показатель – распределение удельного веса представленных контингентов больных по микрорайонам города с учетом площади территории и плотности населения.

Состояние резистентности организма больных оценивали методом статистического анализа лейкограмм, полученных до проведения лечебных мероприятий. Определяли среднемесячные показатели общего количества лейкоцитов, а также относительного содержания (в %) полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) и лимфоцитов в периферической крови. При этом исходили из того, что гемограмма в определенной степени отражает неблагоприятное воздействие на организм экстремальных погодных-климатических условий и техногенных загрязнителей. Определяли также количество иммуноглобулинов *M*, *G* и *A* (г/л) в сыворотке крови у обследуемых больных. В качестве контроля проанализировали среднемесячный уровень нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови детей-физкультурников в возрасте 10–15 лет (440 наблюдений по материалам городского физкультурного диспансера). Кроме того, изучали среднемесячную динамику содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови детей, находившихся на стационарном лечении в детском отделении.

Был выявлен, ряд специфических особенностей влияния неблагоприятных климато-техногенных факторов северного промышленного города на частоту обострений изучаемых хронических заболеваний. Так, связь частоты приступов стенокардии и инфаркта миокарда с колебаниями погодных условий и концентрации в городском воздухе химических загрязнителей оказалась неоднозначной: течение стенокардии больше зависело

от колебаний атмосферного давления, а развитие инфаркта миокарда – от фонового загрязнения атмосферы фенолом. Полученные корреляции позволяют утверждать, что перепады атмосферного давления больше способствуют коронарному спазму у больных ИБС, а токсическое воздействие фенола – тромбозу атеросклеротически измененных коронарных сосудов.

Среди больных гипертонической болезнью, как и при стенокардии, обнаружена достоверная связь эпизодов повышения артериального давления с изменением атмосферного давления; с другой стороны, частота обострений была связана с загрязнением атмосферы города фенолом и формальдегидом. Следовательно, эти аэрополлютанты, наряду с общепризнанными механизмами патогенеза артериальной гипертензии, могут являться существенными факторами риска повышения артериального давления.

Изученный помесечный анализ частоты рецидивов среди больных хроническими обструктивными болезнями легких, в отличие от сердечно-сосудистых больных, выявил более тесную зависимость от экстремальных климатических условий региона (холодная и жесткая погода), чем от загрязнения воздушного бассейна вредными производственными выбросами.

У пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы учащение рецидивов оказалось более тесно связанным с химическим загрязнением окружающей среды (диоксид азота, фенол, формальдегид), чем с экстремальностью погодно-климатических факторов. Объяснить такое влияние достаточно сложно, тем не менее, можно предположить прямое токсическое воздействие этих аэрополлютантов при проникновении в организм на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

Анализ изучения комплексного влияния представленных климатических и техногенных факторов на течение хронических неинфекционных болезней с применением коэффициента детерминации Пирсона позволил определить их сочетания, доля участия которых в развитии обострений изучаемых нозологических форм оказалась наиболее существенной:

Стенокардия – «атмосферное давление + диоксид серы».

Инфаркт миокарда – «фенол + диоксид азота».

Гипертоническая болезнь – «атмосферное давление + фенол + формальдегид».

Хронический обструктивный бронхит – «холод + жесткость погоды + диоксид азота + оксид углерода».

Бронхиальная астма – «холод + жесткость погоды + атмосферное давление + формальдегид + оксид углерода + фенол + диоксид азота».

Язвенная болезнь – «диоксид азота + фенол + формальдегид + оксид углерода».

Хронический пиелонефрит – «жесткость погоды + фенол + формальдегид + диоксид азота».

Следовательно, комплексное изучение влияния метеотехногенного прессинга окружающей среды на течение внутренних болезней с применением критерия корреляционного отношения Пирсона является достаточно информативным методом дифференцированного анализа этого влияния при сезонных наблюдениях.

Таким образом, выявлено, что в периоды сочетанного воздействия таких экстремальных факторов среды обитания, как холод и фенольное загрязнение, снижается неспецифическая резистентность организма больных, способствуя учащению рецидивов хронических неинфекционных болезней.

Следственно, организм человека проживающего на Севере постоянно подвержен действию стрессоров, на действие которых в организме возникают адаптивные процессы, направленные на восстановление гомеостаза и сохранение нормальной жизнедеятельности. Хенсел и Хильдебрант утверждают, адаптивные изменения возникают в центральной нервной системе и базируются на памяти, эмоциях и функциональной асимметрии полушарий головного мозга. Ведь суть любой адаптирующей системы заключается в способности корректировать свои реакции согласно изменениям воздействующего стимула на основе уже имеющегося опыта, а также накопления и хранения поступающей информации.

Поддержание гомеостаза организма, по мнению В.В. Скупченко, осуществляется фазотонным нейродинамическим генератором, который обеспечивает гармоничное сочетание и непрерывную динамику энергетических и метаболических процессов.

Спонтанно протекающая в физиологических условиях смена нейродинамических режимов препятствует возобладанию дезадаптивного дезорганизующего влияния катаболическая и анаболическая регуляторная компонента. В этом видится стабилизирующее, защитное значение фазотонного генератора. Но это устройство одновременно содержит в себе потенциальную возможность перехода физиологического балансирования в патологический дисбаланс под воздействием как эндогенных, так и экзогенных факторов. В качестве экзогенного фактора, приводящего к дезадаптивному фиксированию фазического дисбаланса может выступать чрезмерная стрессовая ситуация, в результате которой проявится преобладание катаболических процессов, что выразится, в частности, в тех или иных патологических проявлениях – ишемической болезни сердца, мозга, конечностей, психосоматических расстройств, патологически ускоренном старении, нарушении процессов регенерации. Полагают, что фазотонный генератор является одним из важнейших механизмов нейрогуморально-метаболической регуляции организма, взаимосвязывающей его в направлении адаптивных реакций к условиям и требованиям среды [26]. Исследования подтверждают также преобладание тонуса парасимпатической вегетативной системы в регуляции функций (нормальное или пониженное артериальное давление, адекватность реакций сосудов кожи на гипертермию). У приезжего населения наблюдаются колебания артериального давления в сторону гипертензии. Одновременно повышается уровень гормонов надпочечников на фоне снижения сахара в крови, учащаются случаи гипертрофии левого желудочка, легочной гипертензии. Кроме гипертензии сосудов большого круга кровообращения наблюдается и северная кардиоангиопатия, умеренная легочная гипервентиляция, ухудшение бронхиальной проходимости, снижаются количество лейкоцитов и иммунологическая реактивность организма в целом. Такая динамика характерна для тонической регуляции триады механизмов (нейромоторный, нейротрансмиттерный и вегетативные компоненты).

Огромная регуляторная роль фазотонного механизма, создающая основу базисного биоритма моторно-вегетативного гомеостаз во взрослом организме, еще больше возрастает в про-

цессе роста. В растущем организме последствия патологического фазотонного дисбаланса могут привести к нарушению психофизиологических функций организма ребенка.

Таким образом, основными медико-экологическими задачами являются: выявление и оценка комплекса факторов риска и определение их воздействия на здоровье; организация социально-гигиенического мониторинга; изучение состояния здоровья и хронической заболеваемости мигрантов, их адаптации к новым климатическим и производственно-социальным условиям; совершенствование методологии определения экономического ущерба здоровью населения, обусловленного воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, как критерия оценки негативного влияния и обоснования оздоровительных и профилактических мероприятий.

Исследование эффектов комбинированного воздействия различных факторов на организм человека представляет серьезную концептуальную и методологическую проблему. Различные физические, химические и биологические факторы в подавляющем большинстве случаев рассматриваются и изучаются как изолированные стрессоры без учета возможных эффектов синергизма или антагонизма. В основе эколого-гигиенической оценки окружающей среды должен лежать комплексный подход. Необходима реализация комплексных эколого-гигиенических программ по оздоровлению окружающей среды. До настоящего времени не разработаны принципы районирования территории городов, как по уровню загрязнения атмосферного воздуха, почвы, так и по состоянию здоровья населения, не рассчитаны критериально-значимые показатели оценки качества среды и здоровья населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Сложившаяся демографическая ситуация с населением трудоспособного возраста, является самой острой проблемой современной России, которая представляет собой одну из наиболее серьезных угроз её национальной безопасности в XXI веке».

Послание Президента РФ В.В. Путина
Федеральному Собранию декабрь 2012 г.

Техногенные воздействия на организм человека осуществляются, как экологический фактор, наряду с влиянием климата, других гелиофизических факторов. Вторичные техногенные загрязнения (атмосферы, почвы, рек и др.) являются частью, производных от деятельности предприятий реального сектора экономики. Здоровье человека подвергается неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды, наслаивающихся на производственную составляющую *эколого-профессионального риска*.

В *первой главе* монографии были представлены результаты изучения экологических факторов внешней среды, влияющих на здоровье человека и возможности их профилактики. Было осуществлено теоретическое обоснование и математическое описание наличия скрытого риска повреждения здоровья вредными факторами среды обитания в г. Туле и Тульской области, определены численные значения приемлемого и допустимого риска. Было дано определение эколого-профессионального риска, изучены характеристики техногенного загрязнения атмосферы г. Тулы, в частности, пылевого загрязнения приземной атмосферы предприятием горнорудной промышленности. Изучены механизмы организации высших психических функций и их коррекция в условиях неблагоприятных воздействий экологических факторов. Приведена характеристика экологических факторов г. Владикавказа, приведены результаты радиометрических измерений русловых отложений рек в республике Северная Осетия-Алания, как способ предупреждения трансформации техногенных загрязнений. Приведена концепция цифрового подхода к психосоматическому здоровью человека, обсуждено влияние техно-

генных загрязнений, в частности, производственных факторов, на заболеваемость человека и был проанализирован экзогенный стресс, связанный с воздействием техногенных факторов на работающих лиц.

Во *второй главе* представлены материалы исследований по применению антиоксидантов для профилактики экспериментальных нефро-, кардио- и коагулопатий, вызванных тяжелыми металлами. Осуществлен экспериментальный анализ применения *ацизола* для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов (при свинцовой нефропатии, нарушении электролитово-выделительной функции почек крыс в условиях спонтанного диуреза при внутрижелудочном введении *ацетата свинца* при интрагастральном, а также при подкожном его введении. Изучены гемодинамические эффекты *ацизола* при свинцовой интоксикации, его влияние на функциональное состояние процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты клеток у крыс на фоне внутрижелудочного и подкожного введения ацетата свинца, доказаны нефропротекторные эффекты *ацизола* на фоне токсического действия сульфата кадмия, а также при экспериментальной терапии ртутной нефропатии. Проведен экспериментальный анализ профилактического действия *цинка* на эффекты тяжелых металлов, изучено влияние сочетанного введения *хлорида кобальта* и *цинка* на показатели системной гемодинамики, а также *перекисного окисления липидов* на фоне интрагастрального сочетанного и изолированного введения *кобальта* и *цинка*. Осуществлен экспериментальный анализ применения *мелатонина* в разных дозах для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов (при экспериментальной нефропатии, при нарушении водо-электролитово-выделительной функции почек у крыс при интрагастральном и подкожном введении *сульфата кадмия*, *молибденовой нефропатии*). Изучено влияние *мелатонина* на проявления токсической *никелевой коагулопатии* у экспериментальных животных, а также токсической *молибденовой коагулопатии*. Проанализированы эффекты применения витамина *Е* для профилактики патогенных гемодинамических и почечных эффектов тяжелых металлов, а также на перекисное окисление липидов.

В *третьей главе* описаны гелиогеофизические факторы в эпидемиологии и их социально-историческая значимость, изучены гелиогеофизические связи, как гигиенический фактор, обосновано применение методологии геофизики для разработки моделей социальных полей. Продемонстрирован опыт использования *алгебраической модели конструктивной логики* в аналитических исследованиях.

В *четвертой главе* определено место *общей теории систем* в оценке состояния здоровья лиц, проживающих в неблагоприятных экологических условиях – приведены представления древних о сложных системах, динамика положений ОТС конца 19-го и начала 20-го веков, охарактеризованы ТХС и *третья парадигма*, как новые перспективы развития ОТС. Дана характеристика математических способов оценки загрязненности территорий с заболеваемостью путем использования многомерных фазовых пространств. Осуществлена математическая оценка заболеваний органов дыхания с позиции ТХС, проведен биоинформационный анализ динамики обращаемости по поводу обострения в зависимости от климатических факторов в регионе больных с микст-патологией. Обоснована эффективность усовершенствованной программы диспансеризации и реабилитации больных с микст-патологией с помощью биоинформационного анализа. Приведены результаты применения оптимальной программы управления процессами диспансеризации и реабилитации в рамках биоинформационного анализа больных с микст-патологией с целью повышения показателей качества жизни. Осуществлена математическая оценка заболеваний системы кровообращения на основе показателей параметров артериального давления и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ в первые 48 часов с момента травмы, а также дана оценка травматического воздействия на параметры системы регуляции АД и вегетативной нервной системы. Проведен мониторинг поведения векторов состояния параметров артериального давления и ВНС у больных АГ с травмами в фазовом пространстве состояний.

В *пятой главе* приведена динамика статистических показателей у лиц, проживающих на территориях, отличающихся качественными и количественными характеристиками загрязнения

атмосферного воздуха. Применен метод сравнительной оценки территорий с техногенным загрязнением, получены некоторые общие результаты комплексной оценки метео-техногенного воздействия на примере г. Сургута, определены особенности состояний функциональных систем организма человека на Севере РФ и в средней полосе.

Существующий человеческий капитал выступает как долгосрочный экономический ресурс, воспроизводство которого весьма продолжительно, и зависит от многих факторов, в том числе (а может быть и в первую очередь) от состояния здоровья человека трудоспособного возраста. По прогнозам Росстата (*оптимистичный, средний, пессимистичный*) до 2030 г. – численность населения трудоспособного возраста сократится на **5-12** млн. человек. Для того, чтобы переломить складывающуюся тенденцию, необходимо *снизить смертность населения в трудоспособном возрасте*, нынешний уровень которой в **4,5** раза превышает аналогичные показатели по Евросоюзу, и в **2,5** раза превышает показатели смертности неработающего населения России. Кроме этого социального ущерба, ежегодные *экономические потери*, связанные с состоянием условий и охраны труда в РФ, составляют более **1,5 трлн.** рублей, или **2 % ВВП**.

Негативные тенденции в изменениях здоровья трудящихся, и связанные с ними экономические потери, является зеркальным отражением условий труда. Сегодня в РФ **25 млн.** человек занято на рабочих местах, не отвечающих гигиеническим нормативам. В Тульской области этот контингент работающих составляет 32.6%, или **175 000** человек. Как показывают данные исследований НИИ Медицины труда, около **70%** трудового населения России *за 10 лет до пенсионного возраста имеют серьезную патологию*. Из-за различных нарушений здоровья ежедневно не выходят на работу до 3-х млн. человек, и до 25 млн. находится на рабочих местах в болезненном или предболезненном состоянии. Годовой социально-экономический ущерб от случаев дополнительных заболеваний, оценивается в *60 млн. человеко-дней нетрудоспособности*, а его монетарный эквивалент составляет *240 млрд.* рублей. А с учетом различных льгот и компенсаций, предоставляемых государством (ст. 92, 117,147, 221, 222 ТК РФ) работникам, занятым на работах во вредных, тяжелых и опасных условиях труда, они формируют доминирующую

(95%) составляющую экономических потерь в сфере охраны труда. В то же время, в виде страховых выплат за *производственные травмы и профессиональные заболевания* по системе обязательного социального страхования (ФЗ №125) – приходится *59,0 млрд.* рублей, что более чем в 25 раз, меньше затрат, связанных с условиями труда.

Таким образом *«улучшение условий труда – это политика, которая проводится, прежде всего, в интересах наших граждан. Она нацелена на повышение уровня безопасности и снижение рисков на производстве, на создание современных, качественных рабочих мест»* (Послание Президента РФ В.В. Путина Федеральному Собранию декабрь 2012 г.). Для реализации этой политики в последние годы был разработан целый комплекс нормативно-правовых актов, в которых прописан регламент финансирования работ на мероприятия по улучшению условий труда. Хотя предприятия ежегодно *«успешно осваивают»* на эти цели *не менее 0,2 процента суммы затрат на производство продукции* (ст. 226 ТК РФ), тем не менее результат получается обратный. Так, в период 2011-2014 гг., на мероприятия по охране труда было израсходовано *746,6 млрд.* рублей (нарастающим итогом: в 2011 г. – 168,5 млрд., в 2014 г. – 207,1 млрд.) Если, в среднем на 1-го работающего, в 2011 г. было затрачено 8 тыс. рублей, то в 2014 – более 9,6 тыс. рублей. При этом численность работников, занятых во вредных, тяжелых и опасных условиях труда, за этот же период увеличилась на *4 млн. 410 тысяч* человек. Такое безразличие работодателей и государства, к нерациональному расходованию средств на мероприятия по улучшению условий труда, связано с тем, что сегодня отсутствует экономический механизм стимулирования работ по созданию допустимых условий труда, так как:

– *количество рабочих мест с вредными условиями труда, как для государства, так и для работодателя, является лишь формальным статистическим индикатором, численное значение которого никак не влияет на установление класса профессионального риска предприятия;*

– *действующая нормативно-правовая база системы охраны труда и социального страхования исключает для работодателя возможность дифференцированно определять размер доплат и компенсаций, в зависимости от риска повреждения здоровья работника;*

– отсутствует показатель оценки эффективности разрабатываемых мероприятий, с позиций минимизации риска для здоровья и их экономической целесообразности.

Исправить сложившуюся ситуацию позволяет разработанная методика *априорной оценки профессионального здоровья работника*. В ней, на основе концепции Глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих на 2008–2017 г.г, обосновано применение в качестве приоритетного критерия *профессионального здоровья*, его опосредованной количественной характеристикой в виде – *безопасного трудового стажа* (БТС) работы в профессии, в существующих на конкретном рабочем месте условиях труда, и измеряемого в годах прожитой жизни. Универсальность применения показателя БТС заключается в том, что он:

– как *социальный показатель*, описывает не только параметр состояния условий труда, но дает оценку динамики эффектов сохранения здоровья работника, в ответ на затраты, направленных на их улучшение;

– как *экономический показатель* отражает монетарные затраты на совершенствование производства, которые свидетельствуют об успехе или неудаче, реализуемой политики предприятия в направлении сохранения здоровья работника в долгосрочной перспективе.

В основу методологии определения безопасного стажа работы во вредных условиях труда заложен *дозовый принцип гигиенического нормирования*. Он базируется на фундаментальных и прикладных положениях медицины и охраны труда, которые позволили разработать целый комплекс компьютерных программ расчета безопасного трудового стажа, при наличии на рабочем месте, как отдельных вредных факторов, так и при их сочетанном действии на организм.

Разница, между *оптимальным стажем* работы в допустимых условиях труда – $T_o=40$ лет – и рассчитанным, с помощью разработанных компьютерных программ, – *безопасным трудовым стажем* – $T_{БТС}$, в конкретных условиях труда, – представляет собой показатель социально-экономического ущерба в виде *неиспользованного потенциала безопасного трудового стажа* (НПБС) конкретного работника, в годах ($НПБС = T_o - T_{БТС}$).

Доза тепловой нагрузки

Определение годовой и стажевой дозы тепловой нагрузки на организм

Исходные данные

Индекс ТНС	5,8	
Кол-во часов в смену	6	час
Масса тела	90	кг
Кол-во смен в году	200	
Стаж	20	лет

Годовые параметры

Допустимая доза	1740	кДж
Фактическая доза	4766,4	кДж
Относительная доза	2,74	

Стажевые параметры

Накоплено тепла за стаж	95328	кДж
Доля теплового ресурса	136,97	%
Фактическая ТНС	8,21	
Класс условий труда	4	

Вычислить

Определение интегрального стажа

Определение интегрального стажа работы при комплексном воздействии вредных факторов производственной среды и трудового процесса

Допустимый стаж при воздействии: (годы)

микроклимата	7
шума	18
вибрации	25
АПДФ	16
химических факторов	10
тяжести труда	25

Интегральный стаж работы (годы)

2,96

Вычислить

Если, при разработке мероприятий по охране труда, выполнить анализ количественных изменений этого показателя, в зависимости от выбираемого метода и средств защиты от опасностей, то с позиций экономической теории становится очевидным, что *расходы на охрану труда являются долгосрочными инвестициями, которые позволяют получить значительную долгосрочную выгоду.*

Разработанная модель системного анализа эффективности мероприятий получила практическую реализацию в «ООО Кирпичный завод БРАЕР», где улучшение условий труда на рабочих местах 46 рабочих, позволило увеличить суммарную продолжительность, их *безопасного трудового стажа* (БТС) на *1134 года*. При реализации предлагаемой методики в ОАО «Тульский оружейный завод», продолжительность БТС каждого работника, занятого натурными испытаниями стрелкового оружия, увеличилась на *38 лет*. Именно в этих сроках и заключается социально-экономическая сущность концепции продления трудового долголетия. Более, того, она характеризует собой новый – российский подход к тенденции развития современной мировой медицины в направлении: *«Как не заболеть!»*.

Внедренные в «ООО Кирпичный завод БРАЕР» мероприятия по улучшению условий труда, позволили снизить годовые внутривзаводские расходы в объеме *13 147 170* рублей. На организацию допустимых условий труда для одного работающего затрачено – **150** руб., что в **64** раза *меньше*, чем в среднем по Российской Федерации – **9 600** рублей.

Рентабельность мероприятий по улучшению условий труда в «ООО Кирпичный завод БРАЕР», можно представить в виде коэффициента прибыльности затрат на:

– *продление безопасного трудового стажа работника на один год* – **168%**;

– *создание допустимых условий труда на одном рабочем месте* – **37x10³%**;

– *создание допустимых условий труда для одного работника* – **4,2x10³%**.

Применение показателя БТС, как инструмента экономического анализа, позволило расширить диапазон исследований. Дело в том, что при оценке условий труда на предприятии совершенно не учитывается *экстернализация* издержек – *реально существующая экономическая ситуация, когда предприятия перекладывают свои издержки на государство*. Этот вид анализа, выполненный впервые, *обосновывает увеличение совокупного национального продукта за счет улучшения* нескольких составляющих.

1. Экономия регионального бюджета – достигается за счет снижения расходов органов здравоохранения на обслуживание дополнительных пациентов, *заболевания с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ)* которых, спровоцированы вредными условиями труда, и сокращения расходов Тульского регионального отделения *Фонда социального страхования (ФСС)* на соцобеспечение этих больных. Деятельность «ООО Кирпичный завод БРАЕР» по улучшению условий труда позволила снять нагрузку на региональный бюджет в размере **172 000** рублей в год.

2. Экономия федерального бюджета – достигнута за счет снижения ущерба от *преждевременной смертности работающего населения, в результате увеличения продолжительности безопасного трудового стажа*. (При проведении анализа были использованы значения удельных (базовых) величин экономи-

ческого ущерба из-за сокращения продолжительности жизни в результате смерти, рекомендованные Комиссией по оценке риска при Межведомственном Научном совете РАМН, МЗ и СР РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды.) Улучшение условий труда для 46 работников «ООО Кирпичный завод БРАЕР», позволило предотвратить пролонгированный на последующие годы экономический ущерб государству в размере **151 000 000** рублей.

Введение в методологию оценки эффективности мероприятий по охране труда нового социально-экономического показателя – БТС – способствует продвижению концепции Плана Глобальной стратегии МОТ, согласно которого, в ходе выполнения мероприятий должен определяться индивидуальный *профессиональный риск* конкретного работника. Для этой цели был разработан показатель качественной оценки функциональных нарушений организма – *индекс функциональных нарушений* (ИФН), гармонизированный с международным классификатором МКФ ВОЗ. Комплексное применение программ расчета показателей БТС и ИФН – позволило реализовать эту концепцию МОТ в «ООО Кирпичный завод БРАЕР», посредством разработки *универсальной персонифицированной электронной карты профессионального здоровья работника*, которая сопровождает его на протяжении всего периода трудовой деятельности. На основании накопленных за трудовой стаж на карте данных – появилась реальная возможность выявлять раннюю симптоматику заболеваний различной нозологии, т.е., выйти на современный, персонифицированный прогностический уровень охраны здоровья работающего населения России.

Разработанный универсальный вычислительный комплекс для расчета безопасной продолжительности трудового стажа, и персонифицированные карты профессионального здоровья являются действенным инструментом, позволяющим на практике реализовать основополагающие требования охраны труда, обязательные для успешной реализации приоритетных национальных проектов «Здоровье» и «Улучшения демографической ситуации в России», и позволяют:

– определять уровень технического совершенства технологических процессов и производств по показателю безопасного потенциала трудового стажа, работников занятых в их реализации;

– на этапах проектирования, реконструкции и технического перевооружения производств, принимать оптимальные организационно-технические решения с позиций минимизации потерь трудового стажа, и их экономической целесообразности;

– внедрить новую методику дифференцированного расчета класса профессионального риска предприятий и назначать соответствующий им страховой тариф, с учетом показателя безопасного трудового стажа;

– определять номенклатуру и дифференцированный размер социально экономических компенсаций, назначаемых работнику за работу во вредных и тяжелых условиях труда;

– разрабатывать медико-профилактические, и реабилитационные мероприятия с учетом численных значений индекса функциональных нарушений организма;

– создать общегосударственный каталог потенциальной опасности производственных объектов различных отраслей промышленности с позиций социально-экономического ущерба, наносимого обществу;

– проводить комплексную проверку качества деятельности предприятий в области профессиональной безопасности на соответствие требованиям международных стандартов: ISO 9000; ILO-OSH 2001 и OHSAS 18001.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абишева М.Т., Хлебникова Е.П. Комплексное использование данных аэрофотосъемки и наземных измерений при оценке радиационной обстановки водных объектов // Вестник СГУГиТ (Сибирского государственного университета геосистем и технологий). – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 68–75.
2. Авилова В.А. Взаимодействие неречевых и речевых психических функций // Научный аспект. – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 206–212.
3. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
4. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Влияние геомагнитных возмущений и искусственно созданных магнитных полей на биообъекты различного уровня организации. – Тверь, ТГМА, 2002. – 33 с.
5. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. – Тверь, 2001. – 175 с.
6. Адайкин В.И., Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Новый метод идентификации хаотических и стохастических параметров экосреды // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 2. – С. 39–41.
7. Административный портал /Академия ГПС МЧС РФ. Учебник под редакцией С.К. Шойгу. – М., 2012. – URL: <http://www.agps-mipb.ru/index.php/-3- /474-3-1-metodikaprognozirovaniya-pavodkovogo-navodneniya.html>.
8. Аксенов С.И., Грунина Т.Ю. Физико-химический механизм воздействия солнечной активности и магнитных бурь на биологические процессы // Бултеровские сообщения. – 2009. – Т. 18, № 7. – С. 36–41.
9. Александров Э.Л., Израэль Ю.А., Кароль И.Л., Хргиан А.Х. Озонный щит Земли и его изменения. – С-Пб.: Гидрометеониздат, 1992.
10. Алексеев В.П. Очерки экологии человека. – М.: Наука, 1993. – 191 с.
11. Алиева Д.О., Иванов Д.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Сравнительный анализ модулирующих эффектов при воздействии на организм ЭМИ КВЧ в сочетании с введением стволовых клеток и фитомеланина // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 1. – С. 194–197.
12. Анисимов С.В., Дмитриев Э.М. Геофизическая обсерватория «Борок» – филиал института физики земли им. О.Ю. Шмидта РАН // Земля и Вселенная. – 2019. – Т. 2. – С. 73–84.
13. Арляпов В.А., Волкова Е.М., Нечаева И.А., Скворцова Л.С. Содержание тяжелых металлов в почве как индикатор антропогенного загрязнения Тульской области // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2015. – Вып. 4. – С. 194–204.
14. Арнольд В.И. «Жесткие» и «Мягкие» математические модели // Зеленый мир. – 1997. – №27. – С. 8–11.
15. Арушанян Э.Б. Влияние мелатонина на тромбоцитарный гемостаз и его циркадную организацию // Экспер. и клин. Фармакол. – 2013. – Т. 76(5). – С. 32–38.
16. Атомно-абсорбционная спектроскопия: уч.-методическое пособие / Сост. Т.А. Крысанова, Д.Л. Котова, Н.К. Бабенко. – Воронеж, 2005. – 31 с.
17. Ахметзянова Э.Х., Бакиров А.Б. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – №5. – С. 17–22.
18. Бабаниязов Х.Х., Баринов В.А., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Станкевич В.К., Ермаков А.Р., Пронина Н.В. Бабаниязова З.Х., Некрасов М.С., Хамидуллин Н.М., Байкалова Л.В., Гришак Д.Д. Адаптоген // Патент РФ №2279877. – 2006. – Бюл. № 20.

19. Бадтиев Ю.С., Дзодзикова М.Э., Алагов А.А. Экологическое состояние особо охраняемых природных территорий РСО-А федерального значения. – Владикавказ: Изд-во «Северо-Осетинского института гуманитарных и социальных исследований им. В.И. Абаева» Владикавказского научного центра РАН и Правительства Республики Северная Осетия Алания, 2012. – 142 с.
20. Бажин Н.М. Кислотные дожди // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – № 7. – С. 47–52.
21. Баллюзак М.Ф., Гриненко Т.Н., Кветная Т.В. Роль мелатонина в развитии метаболического синдрома // Клиническая медицина. – 2009. – №6. – С. 26–31.
22. Башкатова Ю.В., Денисова Л.А. Мнацаканян Ю.В., Хвостов Д.Ю., Салимова Ю.В. Новые методы изучения статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов. // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 133–136.
23. Беляева В.А. Сердечно-сосудистые заболевания у населения предгорных территорий и погодные факторы // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1148–1154.
24. Бобровницкий И.Л., Нагорнев С.Н., Яковлек М.Ю., Шашлов С.В., Банченко А.Д., Груздева А.Ю., Леви Д., Палумбо О. Перспективы исследований влияния метеорологических и магнитных параметров на заболеваемость и смертность населения // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 11. – С. 1064–1067.
25. Борисова О.Н., Хромушин В.А., Хадарцев А.А. Эколого-биологические эффекты электромагнитного излучения // Клиническая медицина и фармакология. – 2019. – Т. 5, №3. – С. 45–50.
26. Бриль Г.Е., Панина Н.П. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на генетический аппарат клетки. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. университета, 2000. – 34 с.
27. Брин В.Б. Экспериментальные доказательства возможности профилактирования патогенных эффектов тяжелых металлов // Безопасность жизнедеятельности. – 2017. – № 10. – С. 16–23.
28. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения: формулы и расчеты. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1984.
29. Брин В.Б., Кабисов О.Т., Оганесян Д.Х., Митциев А.К., Митциев К.Г. Экспериментальный анализ влияния цинка на гемодинамические эффекты кадмия и кобальта // Материалы международной научной конференции «Биосфера и человек» (Майкоп, 24–25 октября 2019). – Майкоп: ООО «Электронные издательские технологии». – С. 245–247.
30. Брин В.Б., Меликова Э.Р., Албегова Ж.К., Гаглоева Э.М. Изменения мочеобразовательной функции почек под влиянием молибдата аммония у интактных крыс и в условиях экспериментальной гиперкальциемии // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 5. – С. 63–69.
31. Буданов В.Г. Информационная динамика и социально-экономические кризисы в цифровую эпоху // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2018. – № 4. – С. 44–58.
32. Бусько Е.Г., Сологуб Э.В. Оценка радиоактивного воздействия на компоненты биоты по уровню радиационного загрязнения озер Гомельской области // Проблемы трансформации естественных ландшафтов в результате антропогенной деятельности и пути их решения: сборник научных трудов по материалам Международной научной экологической конференции, посвященной Году науки и технологий. – Краснодар, 2021. – С. 597–600.
33. Бухтияров И.В., Головкова Н.П., Чеботарев А.Г., Сальников А.А. Условия труда, профессиональная заболеваемость на предприятиях открытой добычи руд // Медицина труда и промэкология. – 2017. – № 5. – С. 44–49.

34. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. MedSS // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2010612611. Заявка №_2010610801 от 25.02.2010. Дата регистрации: 15.04.2010.
35. Владимирский Б.М. «Физические факторы исторического процесса» А.Л. Чижевского – миф или реальность?: к 120-летию со дня рождения ученого // Пространство и Время. – 2017. – Т. 2–4, № 28–30. – С. 226–236.
36. Власенко В.С., Гусейнова З.К. Диагностика и коррекция сенсомоторных функций у детей дошкольного возраста с умственной отсталостью // Социально-педагогическая поддержка лиц с ограниченными возможностями здоровья: теория и практика: Сборник статей по материалам VI Международной научно-практической конференции / Под ред. Ю.В. Богинской. – Симферополь, 2022. – С. 28–31.
37. Волков А.В. Методика оценки интенсивности пыления скальных грунтов на основе моделирования естественного процесса образования аэрогеля: дис. ... канд. техн. наук. – Тула, 1999. – 178 с.
38. Волков А.В., Кашинцева Л.В. Возможные причины усиления рисков жизни и экономической деятельности современного общества // Вестник Алтайской академии экономики и права. – 2018. – Вып. 4. – С. 22–32.
39. Волков А.В., Хадарцев А.А., Кашинцева Л.В. Гелиогеофизические связи, как гигиенический фактор (обзор отечественной литературы за 5 лет) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – №1. – Публикация 2-2. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/2-2.pdf> (дата обращения: 19.01.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-2-2
40. Воронов И.А., Полещук А.Ф. Магниторецепторы в психической деятельности человека и коррекция негативных состояний средствами психотелесных упражнений // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2020. – № 3(181). – С. 518–524.
41. Вступительный доклад МОТ: Достойный труд – безопасный труд. – Женева: Международное бюро труда, 2006. – 56 с.
42. Выхованец Ю.Г., Тетюра С.М., Андреев Р.Н., Черняк А.Н., Выхованец Т.А., Лахно О.В. Изучение влияния гелиогеофизических факторов на состояние здоровья человека // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 323–325.
43. Вычислительная математика и техника в разведочной геофизике: справочник геофизика / Под ред. В.И. Дмитриева. 2-е изд. – М.: Недра, 1990. – 498 с.
44. Гаврилова К.А., Позднякова И.Р. Использование мнемотехники для развития навыка запоминания и усвоения информации у детей в условиях дошкольной образовательной организации // Интеграция наук. – 2018. – № 8(23). – С. 453–457.
45. Гаглоева Э.М., Брин В.Б. Способ моделирования хронической токсической коагулопатии у экспериментальных животных // Патент на изобретение, RU 2661722 С1. – Бюл. №20 от 19.07.2018.
46. Гаджиев О.Б., Игнатов С.К., Разуваев А.Г. Интермедианты окисления оксида азота (II) на синглетной поверхности потенциальной энергии // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2009. – № 2. – С. 96–101.
47. Галкин В.А., Еськов В.В., Пятин В.Ф., Кирасирова Л.А., Кульчицкий В.А. Существует ли стохастическая устойчивость выборок в нейронауках? // Новости медико-биологических наук. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 126–132.
48. Галкин В.А., Миллер А.В., Хвостов Д.Ю., Игнатенко А.П., Веденеев В.В. Соотношение между динамическим хаосом и неустойчивостью систем 3-го типа. // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2019. – № 4. – С. 69–74.

49. Галкин В.А., Попов Ю.М., Григоренко В.В., Архипкина М.В. Новые подходы в математическом моделировании биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 4. – С. 60–69.
50. Гагагонова Т. М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих, занятых в производстве свинца. // Медицина труда и промышленная экология. – 1995. – № 1. – С. 15–22.
51. Гладышев В.Б. Токсичные свойства ртути и ее влияние на организм животных и человека // The Scientific Heritage. – 2021. – № 81-2(81). – С. 16–22.
52. Головкова Н.П., Королева Е.П., Чеботарев А.Г., Лескина Л.М. Анализ действующего порядка предоставления компенсаций за работу во вредных и (или) опасных условиях труда и разработка предложений по их устранению // Актуальные проблемы «Медицины труда»: Сборник трудов НИИ медицины труда / Под редакцией академика РАН Н.Ф. Измерова. – М: ООО Фирма «Рейнфор», 2010. – 416 с.
53. Горбунова М.Н., Мордвинова А.Ю., Веденева Т.С., Воробей О.А., Мандрыка И.А. Проблема однородности выборок произвольных и непроизвольных движений человека // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 60–63.
54. Гордиевский А.Ю., Попов Ю.М., Сазонова Н.Н., Салимова Ю.В. Энтропия и энергия в биомеханике // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2019. – № 3. – С. 51–61.
55. Горячкина Л.Ю. Танцевальная ритмика в специальной дошкольной образовательной организации // Студенческая наука и XXI век. – 2019. – Т. 16, № 1-2 (18). – С. 252–254.
56. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды и деятельности Министерства охраны окружающей среды Республики Северная Осетия-Алания за 1999 год». – Владикавказ: Минприроды РСО-Алания, 2000.
57. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.
58. Григорьев А.И. Медицина здорового человека // Медицинский вестник. – 2003. – № 12. – С. 43–48.
59. Гузева В.И., Артемьева С.Б., Батышева Т.Т., Белоусова Е.Д., Вильниц А.А., Владыкина Л.Н., Володавец Д.В., Волков И.В., Гузева В.В., Гузева О.В., Дорофеева М.Ю., Егизарова И.И., Жеребцова В.А., Змановская В.А., Иванова Т.П., Иванова М.В., Карлов В.А., Куренков А.Л., Львова О.А., Мухин К.Ю. и др. Детская неврология. Клинические рекомендации. – М.: Специальное Издательство Медицинских Книг, 2014. – Выпуск 1. – 328 с.
60. Гуляева М.А., Ефремова Н.М., Пылаева Н.М., Хотылева Т.Ю. Эффективное взаимодействие педагога и нейропсихолога в инклюзивной образовательной среде. Диагностический этап. Часть 21 // Аутизм и нарушения развития. – 2020. – Т. 18, № 2(67). – С. 41–48.
61. Дейнека С.Е., Проданчук Н.Г., Кисидюк В.Л. Экспериментальные данные о влиянии стеаратов свинца, бария, серебра, цинка и кальция на сердечно-сосудистую систему // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1991. – № 9. – С. 41–42.
62. Дзасохов А.С., Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Папукова Д.В. Способ выявления ограничений анализируемого метода лечения с помощью алгебраической модели конструктивной логики на примере гипербарической оксигенации при онкогинекологической патологии // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 79–86.
63. Дзодзикова М.Э. Исследование радиационного фона в окрестностях водохранилища Зарамагской ГЭС и долине реки Ардон (Северный Кавказ, Осетия) // Вестник МАНЭБ. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 48–55.

64. Дзодзикова М.Э. Ретроспективный анализ химического состояния вод в руслах рек Ардон и Фиагдон в Северной Осетии // Мат. II-ой Междунар. научно-практической конф.: Развитие регионов в XXI веке (6–7 октября 2017 года, СОГУ). – Владикавказ, 2017. – С. 354–356.
65. Дзодзикова М.Э. Химия почв в окрестностях селения Унал в Северной Осетии // Журнал ВНИЦ РАН. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 67–71.
66. Дзодзикова М.Э., Погосян А.А. Реки и ледники Северо-Осетинского природного заповедника // Горные регионы: XXI век: сборник научных трудов, посвященный 75-летию юбилею доктора географических наук, профессора Б.М. Бероева. – Владикавказ, 2011. – С. 175–179.
67. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том I / Под ред. А.А. Хадарцева и В.В. Потоцкого. – Тула: «Тулский полиграфист», 2009. – 256 с.
68. Дильман В. Загадки живой природы // Наука и жизнь. – 1979. – № 11. – С. 85–91.
69. Домнина Е.С., Скушников А.И., Воронков М.Г., Урюпов О.Ю., Тиунов Л.А., Руказенков Э.Д., Чумаков В.В., Арутюнян С.И., Соколовская Т.М., Серов В.А., Жилеев В.Т. Антидот окиси углерода // Патент РФ №2038079. – 1995.
70. Донцов В.И., Цогоев В.Б. Водные ресурсы (Природные ресурсы Республики Северная Осетия-Алания). – Владикавказ: Проект-пресс, 2001. – 367 с.
71. Дроздович Е.А., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В. Метод фазовых пространств в оценке реабилитационного потенциала больных // Информатика и системы управления. – 2011. – № 4. – С.125–127.
72. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем -альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 336.
73. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции complexity: монография. – Тула: Издательство ТулГУ, 2016. – 307 с.
74. Еськов В.В. Хаос и самоорганизация в работе нейросетей мозга // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 1. – Публикация 1-8. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/1-8.pdf> (дата обращения: 21.03.2017).
75. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденева Т.С., Мордвинцева А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии // Архив клинической медицины. – 2020. – Т. 29, № 3. – С. 211–216.
76. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Прохоров С.А., Ерега И.Р., Игнатенко Ю.С. Границы современного понятия гомеостаза и гомеостатических систем // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 125–132.
77. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Фадюшина С.И., Нувальцева Я.Н., Оразбаева Ж.А. Новые модели стандартов в биологии и медицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 2. – С. 67–75.
78. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В. Хаос параметров гомеостаза сердечно-сосудистой системы человека / Самара: Изд-во ООО «Порто-Принт», 2018. – 312 с.
79. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Мельникова Е.Г. Роль хаоса в регуляции физиологических функций организма / Под ред. А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Порто-принт», 2020. – 248 с.
80. Еськов В.М. Методы измерения интервалов устойчивости биологических динамических систем и их сравнение с классическим математическим подходом в теории устойчивости динамических систем // Метрология. – 2005. – № 2. – С. 24–36.

81. Еськов В.М. Экологические факторы Ханты-Мансийского автономного округа. Часть II. Безопасность жизнедеятельности человека на севере РФ. – Самара: ООО «Офорт», 2004. – 172 с.
82. Еськов В.М., Адайкин В.И., Добрынин Ю.В., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Насколько экономически эффективно внедрение методов теории хаоса и синергетики в здравоохранение // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 25–28.
83. Еськов В.М., Андреевских М.А., Карпин В.А., Полухин В.В. Анализ параметров квазиаттракторов вектора состояния организма работников железнодорожного транспорта // Информатика и системы управления. – 2009. – № 4. – С. 47–49.
84. Еськов В.М., Андреевских М.А., Мишина Е.А., Полухин В.В. Состояние функций работников железной дороги в условиях Севера РФ с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 29–30.
85. Еськов В.М., Брагинский М.Я., Козлова В.В., Майстренко Е.В. Диагностика физиологических функций женщин-пловцов Югры методом расчета матриц межкластерных расстояний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 500–504.
86. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Зимин М.И., Зимица С.А. Нейросетевые принципы в идентификации и изучении систем с хаотической динамикой / Под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2016. – 398 с.
87. Еськов В.М., Галкин В.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Физические и живые системы различаются существенно // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 4. – С. 52–59.
88. Еськов В.М., Галкин В.А., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Организация движений: стохастика или хаос? / Под ред. членкорр. РАН, д.биол.н., профессора Г.С. Розенберга. – Самара: Издательство ООО «Порто-принт», 2020. – 144 с.
89. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О. Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем / Под ред. А.А. Хадарцева, Г.С. Розенберга. – Тула: Тульское производственное полиграфическое объединение, 2017. – 596 с.
90. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем / Под ред. Г.С. Розенберга. – Самара: Изд-во ООО «Порто-принт», 2017. – 388 с.
91. Еськов В.М., Галкин В.А., Хвостов Д.Ю., Ерега И.Р. Проблема компарментно-кластерного моделирования биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2019. – № 2. – С. 61–70.
92. Еськов В.М., Галкин В.А., Шакирова Л.С., Филатов М.А. Системный принцип в когнитивных исследованиях // Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях – 2021: Сборник трудов VII Всероссийской конференции / Отв. редакторы В.А. Антоненц, С.Б. Парин, В.Г. Яхно. – Нижний Новгород, 2021. – С. 201–203.
93. Еськов В.М., Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Попов Ю.М. Фазатон мозга в норме и при патологии // Вестник новых медицинских технологий. – 2004. – Т. 11, № 4. – С. 5–8.
94. Еськов В.М., Еськов В.В., Козлова В.В., Филатов М.А. Способ корректировки лечебного или физкультурно-спортивного воздействия на организм человека в фазовом пространстве состояний с помощью матриц расстояний // Патент на изобретение RU 2432895. – Бюл. № 31 от 10.11.2011.
95. Еськов В.М., Еськов В.В., Петровский Ф.И., Устименко А.А. Анализ матриц межаттракторных расстояний параметров физиологических функций больных в условиях кинезотерапии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 687–691.
96. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатов М.А. Третья глобальная парадигма. Современное естествознание в контексте неопределенности. Том II. / Под редакцией А.А.

Хадарцева, В.М. Еськова. – Тула: ТРО МОО «Академия медико-технических наук», 2016. – 388 с.

97. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатов М.А. *Философия complexity: гомеостаз и эволюция* / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. – Тула: ТРО МОО «Академия медико-технических наук», 2016. – 370 с.

98. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // *Измерительная техника*. – 2010. – № 12. – С. 53–57.

99. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Способ корректировки лечебного или лечебно-оздоровительного воздействия на пациента // Патент на изобретение RU 2433788. – Бюл. № 32 от 20.11.2011.

100. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Филатов М.А. Корректировка лечебного или лечебно-оздоровительного воздействия с помощью фазовых пространств состояний // *Информатика и системы управления*. – 2010. – № 2. – С. 16–18.

101. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трех парадигм // *Вестник медицинских технологий*. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 192–194.

102. Еськов В.М., Еськов В.В., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Метод системного синтеза на основе расчета межаттракторных расстояний в гипотезе равномерного и неравномерного распределения при изучении эффективности кинезитерапии // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 106–110.

103. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Кулаев С.В., Папшев В.А. Использование нейрокompьютеров в гинекологической практике // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 74–77.

104. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Папшев В.А., Попов Ю.М., Пашнин А.С. Системный анализ и компьютерная идентификация синергизма в биологических динамических системах // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 108–111.

105. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Хадарцев А.А., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Идентификация параметров порядка при женских патологиях в аспекте системного синтеза // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 630–633.

106. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 617–622.

107. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова–Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. GellMann о детерминированном хаосе биосистем – complexity // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 34–43.

108. Еськов В.М., Королёв В.В., Полухин В.В., Пятин В.Ф., Шиrolапов И.В. Динамика параметров аттракторов движения вектора состояния организма пожилых женщин под действием двенадцатинедельной вибрационной физической нагрузки // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 66–69.

109. Еськов В.М., Логинов С.И., Мальков М.Н., Филатова О.Е. Сравнительный анализ адаптивных реакций кардио-респираторной системы детей в весенний и летний периоды с позиции теории хаоса и синергетики // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – Т. XIV, № 4. – С. 10–12.

110. Еськов В.М., Логинов, Л.В., Коваленко С.И., Филатова О.Е. Адаптивные реакции кардиореспираторной системы детей в условиях кратковременного санаторного

лечения на Черноморском побережье РФ с позиции теории фазатона мозга, хаоса и синергетики // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 2. – С. 10–12.

111. Еськов В.М., Майстренко В.И., Майстренко Е.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Исследование корреляции показателей функциональной асимметрии полушарий головного мозга с результатами учебной деятельности учащихся // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 205–207.

112. Еськов В.М., Нанченко Е.А., Козлова В.В., Климов О.В., Майстренко Е.В. Параметры квазиаттракторов поведения вектора состояния организма пловцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 4. – С. 24–26.

113. Еськов В.М., Папшев В.А., Асташов С.В. Проблема точности измерений синергизма в биомеханических системах с позиций компартментно-кластерного подхода // Метрология. – 2006. – № 9. – С. 25–33.

114. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Башкатова Ю.В. Медицинская и биологическая кибернетика: перспективы развития // Успехи кибернетики. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 64–72.

115. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Миллер А.В., Веденев В.В. Существуют ли отличия между произвольными и непроизвольными движениями? // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 88–91.

116. Еськов В.М., Филатов М.А., Буров И.В., Филатова Д.Ю. Возрастная динамика изменений параметров квазиаттракторов психофизиологических функций учащихся школ Югры с профильным и непрофильным обучением // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 599–603.

117. Еськов В.М., Филатов М.А., Добрынин Ю.В., Еськов В.В. Оценка эффективности лечебного воздействия на организм человека с помощью матриц расстояний // Информатика и системы управления. – 2010. – № 2. – С. 105–108.

118. Еськов В.М., Филатов М.А., Мишина Е.А., Филатова Д.Ю. Анализ психофизиологических функций человека управляющего сложными автоматизированными системами с помощью искусственных нейронных сетей // Ученые заметки ТОГУ. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 1–4.

119. Еськов В.М., Филатова О.Е., Карпин В.А., Папшев В.А. Экологические факторы Ханты-Мансийского автономного округа: Часть I. – Самара: ООО «Офорт», 2004. – 168 с.

120. Еськов В.М., Филатова О.Е., Полухин В.В., Нувальцева Я.Н., Веденева Т.С. Новое понимание статичности в биомеханике и проблема стандартов гомеостаза // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2019. – № 3. – С. 22–31.

121. Еськов В.М., Филатова О.Е., Третьяков С.А. Разработка новых методов идентификации параметров порядка – основная задача современного системного синтеза и синергетики в целом // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 193–196.

122. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. – 2004. – Т. 11, № 3. – С. 5–6.

123. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Проблема выбора оптимальных математических моделей в теории идентификации биологических динамических систем // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 150–152.

124. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Синергетика в клинической кибернетике. Часть I. Теоретические основы системного синтеза и исследований хаоса в биомедицинских системах / Под ред. А.И. Григорьева. – Самара: ООО «Офорт», 2006. – 233 с.

125. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Третья парадигма. Том III. Часть I. Восстановительная медицина в зеркале теории хаоса-самоорганизации: монография. – Тула: ТРО МОО «Академия медико-технических наук», 2016. – 312 с.
126. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Изучение сложных медико-биологических систем с позиций синергетического подхода // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 787–791.
127. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Синергетические проблемы современной медицины // Синергетика природных, технических и социально-экономических систем. – 2010. – Т. VIII. – С. 19–24.
128. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Синергетическая парадигма и компартментно-кластерный подход в изучении биосистем // Синергетика природных, технических и социально-экономических систем. – 2010. – Т. VIII. – С. 32–36.
129. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 17–19.
130. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Третьяков С.А. Три великие проблемы физиологии и медицины // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 4. – С. 115–118.
131. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Синергетика в клинической кибернетике. Часть I. Теоретические основы системного синтеза и исследований хаоса в биомедицинских системах / Под ред. А.И. Григорьева. – Самара: ООО «Офорт», 2006. – 233 с.
132. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Синергетика в клинической кибернетике. Часть II. Особенности саногенеза и патогенеза в условиях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры / Под ред. А.И. Григорьева. – Самара: ООО «Офорт», 2007. – 292 с.
133. Жеребцова В.А. Системный анализ механизмов организации высших психических функций в онтогенезе: монография. – Тула, 2004. – 234 с.
134. Жеребцова В.А. Системный анализ механизмов организации высших психических функций в онтогенезе: автореф. дис. ... д.б.н. – Тула: Тульский государственный университет, 2004. – 39 с.
135. Жеребцова В.А., Максименко А.А. Мультидисциплинарный подход в реабилитации детей со множественными нарушениями: опыт работы, перспективы развития // Детская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 42–43.
136. Заславский Б.Г., Филатов М.А., Еськов В.В., Манина Е.А. Проблема нестационарности в физике и биофизике // Успехи кибернетики. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 61–67.
137. Земсков А.Н., Лискова М.Ю., Смирнова Е.В. Анализ условий труда горнорабочих и мероприятия по нормализации пылевого и газового состава атмосферы шахт и рудников // Известия Тульского государственного университета. Науки о Земле. – 2017. – Вып. 2. – С. 58–68.
138. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 8. – С. 136–139.
139. Зинковская М.Н. Особенности организации уроков математики у детей с нарушениями слуха // Переходной педагогический опыт в современном образовательном пространстве: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции / Научный редактор А.М. Дохоян, ответственные редакторы: Л.А. Ястребова, И.Ю. Лебедеенко. – Армавир, 2021. – С. 88–92.

140. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Филатов М.А., Григорьева С.В. Психология эвристики и модели эвристической деятельности мозга // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2018. – № 3. – С. 73–84.
141. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2016. – № 3. – С. 6–15.
142. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 4. – Публикация 2-24. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения 14.12.2017).
143. Игнатов А.Н., Григорьев П.Е. Влияние гелиогеофизических факторов на состояние преступности // Общество и право. – 2016. – № 2(56). – С. 159–196.
144. Индохин А.А., Индохин А.Ф., Коржук Н.Л., Хадарцев А.А., Жеребцова В.А. Способ диагностики вызванного потенциала мозга и устройство для его осуществления // Патент на изобретение RU 2502466 C2, 27.12.2013. Заявка № 2011151680.
145. Исидоров В.А. Экологическая химия. – С-Пб: Химиздат, 2001.
146. Калинин Ю.К., Репин А.Ю., Хотенко Е.Н. Суперпозиция гелиофизических возмущений и аварийность в авиации // Труды Главной геофизической обсерватории им. А.И. Воейкова. – 2018. – № 591. – С. 167–172.
147. Калькис В., Кристиньш И., Роя Ж. Основные направления оценки рисков рабочей среды. – Рига: SIA «Jelgavas tipogrāfija», 2005. – 72 с.
148. Камбалов М.Н. Риски перфоративных язв в индивидуальном годичном цикле пациентов с язвенной болезнью // Военная медицина. – 2017. – Т. 1, № 42. – С. 32–36.
149. Киреева Е.П. Связь начального поражения почек с экологически обусловленной нагрузкой организма свинцом и кадмием и его профилактика (эпидемиологическое и экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – 20 с.
150. Китанина К.Ю. Методология многофакторного исследования здоровья населения с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 3. – С. 14–22.
151. Китанина К.Ю. Многофакторный анализ смертности взрослого населения Тульской области: Отчет о НИР (Тульский государственный университет). Номер государственной регистрации: АААА-А18-118121990022-6. – 2018. – 196 с.
152. Китанина К.Ю., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Ластовецкий А.Г. Подготовка данных для многофакторного анализа в медицине и биологии с помощью алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – №1. – Публикация 1-6. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf> (дата обращения: 16.03.2016).
153. Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Использование алгебраической модели конструктивной логики для многофакторного анализа заболеваемости горнорабочих // Известия Тульского государственного университета. Наука о Земле. – 2018. – Вып. 4. – С. 74–84.
154. Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Разработка методологии многофакторного анализа медицинских данных на основе алгоритма алгебраической модели конструктивной логики: Отчет о научно-исследовательской работе. – Тула: ТулГУ, 2017. – 284 с.
155. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Дзасохов А.С., Хромушин О.В. Особенности построения экспертной системы на основе алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 3. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5209.pdf>.

156. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Никитин С.В. Оценка качества диагностики заболеваний, приведших к смерти, на примере новообразований // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-6.pdf> (дата обращения: 23.07.2018).
157. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Наумова Э.М., Федоров С.Ю. Многофакторный статистический анализ с использованием алгебраической модели конструктивной логики на примере болезней органов пищеварения // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 3. – С. 227–236.
158. Козлова В.В., Климов О.В., Майстренко Е.В. Использование метода фазовых пространств состояний в оценке параметров кардио-респираторной системы студентов с разным уровнем физической подготовки // Информатика и системы управления. – 2011. – № 4. – С. 183–185.
159. Козлова В.В., Макеева С.В., Воробей О.А., Оразбаева Ж.А., Фаузитдинова К.А. Реальная сложность в современной биомедицинской науке // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 4. – С. 9–17.
160. Козупица Г.С., Степанова Д.И., Волквская Е.Д. Сравнительный и системный анализ вариабельности сердечного ритма больных в оценке состояния вегетативного статуса организма // Информатика и системы управления. – 2011. – № 4. – С. 163–166.
161. Козупица Г.С., Хадарцева К.А., Шелим Л.И. Теория хаоса-самоорганизации – фундамент развития общей теории систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2018. – № 1. – С. 63–70.
162. Кокаев Р.И., Брин В.Б. Нефропротекторные эффекты ацизола на фоне токсического действия сульфата кадмия // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 5. – С. 90–96.
163. Комаров Ф.И., Райхлин Н.Т. Синдром раздражённой кишки. Клинико-морфологические аспекты при лечении мелатонином // Клиническая медицина. – 2006. – № 11. – С. 30–36.
164. Корнеева С.А., Ковалева Н.А., Чепелева Е.И. Нейропсихологический подход к решению проблемы психологической готовности к обучению в школе детей с несформированностью высших психических функций // Современный педагогический взгляд. – 2019. – № 8(33). – С. 16–22.
165. Корнеева С.А., Москаленко С.В., Корнеева А.А., Ковалев Д.И. Использование цифровых и аппаратных методов в работе с детьми с особыми образовательными потребностями // Национальные приоритеты современного российского образования: проблемы и перспективы: Сборник научных статей и докладов XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Отв. редакторы Т.Н. Шурухина, Е.В. Глухих. – Владивосток, 2021. – С. 278–282.
166. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
167. Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. Клиническая нейропсихология. – М.: «Юрайт», 2018. – 166 с.
168. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза. – Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2001. – 120 с.
169. Купряшов И.Ю. Космический фактор теории катастроф // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2017. – Т. 2, № 13. – С. 658–660.
170. Кутькова А.А. Системный подход в организации логопедической работы посредством мозжечковой стимуляции на балансировочной доске «БАЛАМЕТРИКС» // Актуальные проблемы обучения и воспитания лиц с ограниченными возможностями

здоровья: материалы всероссийской заочной конференции. – Екатеринбург, 2020. – С. 299–302.

171. Лаврухин Н.А., Карпюк М.С., Королев А.С. Мониторинг безопасности жизнедеятельности региона // Проблемы анализа риска. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 56–61.

172. Лазарева Ю.В. Роль психофизиологических особенностей личности в процессе адаптации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тула, 1999. – 25 с.

173. Лебедев М.В., Аверьянова Д.А., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г. Травматизм в дорожно-транспортных происшествиях: аналитическое исследование с использованием алгебраической модели конструктивной логики: учебное пособие. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 120 с.

174. Левин К. Динамическая психология: избранные труды / Под общ. ред. Д.А. Леонтьева, Е.Ю. Патяевой. – М.: Смысл, 2001. – 572 с.

175. Левин К. Теория поля в социальных науках. – СПб.: Сенсор, 2000. – 368 с. (Мастерская психологии и психотерапии).

176. Ливанов Г.А., Соболев М.Б., Ревич Б.А. Свинцовая опасность и здоровье населения // Российский семейный врач. – 1999. – № 2. – С.18–25.

177. Лоренц Е.А. Психокоррекционная работа по развитию высших психических функций у младших школьников с задержкой психического развития в инклюзивной практике // Молодежь XXI века: образование, наука, инновации: Материалы IX Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2020. – С. 203–205.

178. Лубнина А.В. Развитие высших психических функций детей с овз посредством медиа в начальной школе // Цифровизация современной школы: Сборник материалов IV областного семинара. – Киров, 2021. – С. 109–111.

179. Лушникова О.Л. Влияние уровня социальной включённости на состояние высших психических функций в период инволюции // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2018. – № 26. – С. 110–113.

180. Малиновская Н.К. Мелатонин: Вчера, сегодня, завтра // Клиническая медицина. – 2002. – № 6. – С. 71–73.

181. Малков С.Ю., Кортаев А.В., Билога С.Э., Осипов Д.А. К вопросу о некоторых естественно–природных факторах социально–политической дестабилизации // Информационные войны. – 2017. – № 3(43). – С. 56–69.

182. Малыгин А.В., Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Трусов С.В. Транскраниальная электростимуляция / Под ред. В.П. Лебедева. – Тула, 2021. – 224 с.

183. Мальсагов А.А., Лезина В.В. Нейродидактика в России: развитие и перспективы // Мир науки, культуры, образования. – 2021. – № 4(89). – С. 149–151.

184. Мартиросян В.В., Долгушева Ю.А. Вероятностный анализ влияния экзогенных факторов риска на частоту возникновения геморрагического инсульта в периоды высокой и низкой солнечной активности // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 1. – С. 52–59.

185. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. – М.: Наука, 1980.

186. Математические модели и методы оценки экологического состояния территорий / Е.А. Машинцов [и др.]. – М.: Изд. физико-математической литературы, 2010. – 228 с.

187. Матюхин В.А. Биоклиматология человека в условиях муссонов. – Л., 1971. – 138 с.

188. Махалкина В.В. Обработка слабоструктурированной информации при построении базы знаний экспертной системы микроэлементных нарушений у человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Тула: ТулГУ, 2009. – 23 с.

189. Меденков А.А. О влиянии космической погоды на психофизиологию человека // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 24–36.
190. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1088 с.
191. Международная классификация функционирования и ограничений // ВОЗ. – Женева, 2001.
192. Меркулова Н.Н., Филатова О.Е. Системный анализ параметров распределения фенотипов крови системы резус коренного населения Югры // Экологический вестник Югории. – 2009. – Т. VI, № 1. – С. 44–50.
193. Методическое пособие по расчету выбросов от неорганизованных источников в промышленности строительных материалов. – Новороссийск: НПО «Союзстремэкология», 1985.
194. Минина Е.Н. Оптимизация скрининг-оценки кардиогемодинамики с использованием алгебраической модели конструктивной логики: монография. – М.: Русайс, 2017. – 144 с.
195. Минина Е.Н. Оценка изменения функционального состояния кардиогемодинамики при аромавоздействии с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 122–118.
196. Мирошниченко И.В., Григоренко В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С. Инварианты параметров систем третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 1. – С. 58–66.
197. Митциев А.К. Влияние ацизола на гемодинамические и почечные проявления экспериментальной свинцовой интоксикации: дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2009. – 238 с.
198. Митциев А.К. Профилактика мелатонином кардио-, нефро- и гепатотоксических эффектов тяжелых металлов в эксперименте: дис. ... докт. мед. наук. – Владикавказ, 2015.
199. Молчанов А.С., Егорова Л.В., Молчанов К.А. Создание и экономическая оценка программ физических упражнений, восстанавливающих когнитивные процессы. Статья вторая. Экономическая эффективность организации физических тренингов для коррекции когнитивных процессов // Высшее образование сегодня. – 2020. – № 12. – С. 83–88.
200. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. Современные методы распознавания тромботической готовности. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. – 138 с.
201. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Возможные способы и пути повышения эффективности лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – №4. – Публикация 8-10. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf> (дата обращения 13.12.2016).
202. МУ 2.1.6-09. Организация мониторинга загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами. – Москва, 2009.
203. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. – Л.: Наука, 1974. – 60 с.
204. Наумова Г.В., Стригуцкий В.П., Жмаков Н.А., Овчинникова Т.Ф. Связь молекулярной структуры гуминовых кислот и их биологической активности // Химия твердого топлива. – 2001. – № 2. – С. 3–13.
205. Национальное руководство «Профессиональные заболевания органов дыхания» / Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 792 с.
206. Нормативные документы для радиационного контроля. – URL: http://betagamma.ru/product_info.php?products_id=451 (дата доступа: 23.04.2019).
207. Нуркова В.В. Культурное развитие эмпатии-отождествления и эмпатии-моделирования // Национальный психологический журнал. – 2020. – № 4(40). – С. 3–17.

208. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тульской области в 2018 году: Государственный доклад. – Тула: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тульской области, 2019. – 234 с.
209. О строительстве горно-лыжного курорта «Мамисон». – URL: <https://rg.ru/2020/11/17/reg-skfo/kurort-mamison-v-severnoj-osetii-postroiati-k-2023-godu.html> (дата доступа: 25.05.2021).
210. Обухов А.М. Турбулентность и динамика атмосферы. – Л.: Гидрометеиздат, 1988. – 414 с.
211. Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Влияние экспериментальной гиперкальцемии, вызванной витамином Д3, на показатели системной гемодинамики в условиях интоксикации хлоридом кобальта // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – № 4. – С. 51–55.
212. Орлов В.А. Индикаторы адаптации и возрастные статистические модели здоровья человека // Космическая медицина и биология: сборник научных статей. – Воронеж: ИПЦ «Научная книга», 2013. – С. 665–680.
213. Орлов В.А., Стрижакова О.В., Фетисов О.В., Фудин Н.А. Психосоматическое здоровье человека – концепция цифрового подхода // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – №6. – Публикация 3-6. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-6.pdf> (дата обращения: 29.11.2019).
214. Орлов Д.С. Органическое вещество почв Российской Федерации. – М.: Наука, 1996. – С. 15–18.
215. Осипова Н.Г., Курмышева Е.Н., Курмышев М.В. Особенности пространственной организации произвольных движений и действий при болезни Альцгеймера и сенильной деменции: сравнительный анализ в структуре нейропсихологических синдромов // International Journal of Medicine and Psychology. – 2021. – Т. 4, № 6. – С. 104–109.
216. Панарин В.М., Кашинцева Л.В., Волков А.В., Панин Д.В. Акустический расчет в зоне влияния горно-перерабатывающего предприятия «Гурово-бетон» // Сб. науч. тр. 14 междунар. конф. по проблемам горной промышленности, строительства и энергетики «Социально-экономические и экологические проблемы горной промышленности, строительства и энергетики»: в 2 ч. 30 – 31 октября 2018 / Под ред. Р.А. Ковалева. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2018. – Ч. 1. – С. 443–448.
217. Панарин В.М., Маслова А.А., Гришаков К.В. Разработка системы сбора данных интеллектуальной системы мониторинга воздействия вредных и опасных факторов на работников промышленных предприятий // Безопасность труда в промышленности. – 2019. – № 5. – С. 75–79.
218. Пантелеев В.Г., Ларина Э.А., Мелентьев В.А. и др. Состав и свойства золы и шлака ТЭС: Справочное пособие. – Л.: Энергоатомиздат, 1985. – 288 с.
219. Паршина С.С., Самсонов С.Н., Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Космическая погода: взаимосвязь между действием физических и химических факторов на живые организмы // Евразийское Научное Объединение. – 2017. – Т. 9, № 31. – С. 47–58.
220. Переходные эпохи в социальном измерении: история и современность / Отв. ред. В.Л. Мальков; Ин-т всеобщей истории РАН. – М.: Наука, 2003. – 482 с.
221. Петрищев Н.Н., Папаян Л.П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. – Санкт-Петербург, 1999. – 120 с.
222. Петров Р.В. Иммунология. Взгляд в прошлое и будущее // Наука и жизнь. – 1986. – № 2. – С. 37–42.
223. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1983.

224. Платонов В.В., Половецкая О.С., Рассохина А.С., Трейтяк Р.З., Горохова М.Н. Сорбция металлов гуминовыми препаратами // Материалы XIII научно-практической конференции аспирантов, студентов и молодых ученых (Новомосковск, НИ РХТУ им. Д.И.Менделеева, 16 мая 2011 г.). – Новомосковск, 2011. – С. 221.
225. Погорелова Э.И. и др. Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации: Отчет о НИР № 1АХ202. – М.: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. – 34 с.
226. Половецкая О.С., Платонов В.В., Хадарцев А.А., Субботин В.А., Хрупачев А.Г. Оценка экологического состояния отдельных территорий г. Владикавказа // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 188–190.
227. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Изучение роли геомагнитной обстановки в формировании тромбозов ретинальных вен // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2018. – Т. 1, № 75. – С. 86–94.
228. Попов Ю.М., Иванова Н.В., Белощенко Д.В., Поросинин О.И., Игнатенко А.П. Иерархия хаоса в системах управления движением // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2018. – № 4. – С. 24–33.
229. Пояснительная записка о выбросах загрязняющих веществ в атмосферный воздух стационарными источниками в 2010–2011 гг.
230. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа алгебраической модели конструктивной логики // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2018613348, 13.03.2018. Заявка № 2017662580 от 04.12.2017.
231. Пронина Н.В., Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Баринов В.А., Бабаниязова З.Х., Байкалова Л.В., Станкевич В.К., Некрасов М.С., Хамидуллин Н.М., Гришак Д.Д., Грачев Н.С. Капсулированная форма ацизола // Патент РФ №2290928. – 2007. – Бюл. № 1.
232. Прохоров С.А., Белощенко Д.В., Шейдер А.Д., Горбунова М.Н. Методы теории хаоса-самоорганизации в оценке параметров систем третьего типа-complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2018. – № 2. – С. 32–41.
233. Пятин В.Ф., Галкин В.А., Еськов В.В., Иляшенко Л.К. Физические основы изучения и моделирования эвристической деятельности мозга // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2018. – № 4. – С. 59–67.
234. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Миллер А.В., Ермак О.А. Стохастика и хаос в нейросетях мозга // Клиническая медицина и фармакология. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 14–19.
235. Рамазанова Р.Р. Память, её значение и возможные физиологические механизмы // Инновации в науке и практике: Сборник статей по материалам II Международной научно-практической конференции. В 2-х частях. – 2020. – С. 118–124.
236. Раннева Л.К., Хадарцева К.А., Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Алгоритм обобщенной оценки отклонений от значения медицинских факторов в норме // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – №3. – Публикация 1-4. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-4.pdf> (дата обращения: 24.08.2016).
237. Раннева Л.К., Хадарцева К.А., Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Способ сравнительного многофакторного анализа в медицине с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – № 2. – Публикация 1-4. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/1-4.pdf>

238. РД 52.04.830-2015. Массовая концентрация взвешенных частиц PM_{10} и $PM_{2.5}$ в атмосферном воздухе. Методика измерений гравиметрическим методом. – СПб: ФГБУ «Главная геофизическая обсерватория имени А.И. Воейкова», 2015.
239. Реутов В.П. На пути к созданию теории влияния космической погоды на организм человека: новая концепция мишени для гелио- и геомагнитных вариаций: возможная роль Fe^{2+} -содержащих белков и Sh-содержащих низкомолекулярных соединений, и белков/ферментов, участвующих в процессах дыхания, образовании АТФ и циклических превращениях газотрансмиттеров // Евразийское Научное Объединение. – 2017. – Т. 1, № 8(30). – С. 42–53.
240. Реутова Н.В. Анализ заболеваемости населения в районе расположения вольфрамомолибденового комбината // Гигиена и санитария. – 2007. – Т. 4. – С. 13–15.
241. Розанов В.А., Григорьев П.Е. Экологические факторы и суицидальное поведение человека // Суицидология. – 2018. – Т. 9, № 2(31). – С. 30–49.
242. Розенберг Г.С., Полухин В.В., Попов Ю.М., Сазонова Н.В., Салимова Ю.В. Представления W. Weaver и теории хаоса-самоорганизации о системах третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 3. – С. 14–23.
243. Рубцов В.В., Конокотин А.В. Формирование высших психических функций у детей со специальными образовательными потребностями в условиях социальных взаимодействий // Дети. Общество. Будущее: Сборник научных статей по материалам III Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века». – М., 2020. – С. 274–275.
244. Русанов В.И. Методы исследования климата для медицинских целей. – Томск, 1973. – 190 с.
245. Сазонов А.С., Хадарцев А.А., Беляева Е.А. Устройства для экспериментальных исследований лазерофореза и электроионофореза // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 2. – С. 178–181.
246. Самойлова Н.А., Шкильнюк Г.Г., Гончарова З.А., Столяров И.Д. Влияние солнечной и геомагнитной активности на риск развития рассеянного склероза (результаты корреляционного и регрессивного анализа) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2-2. – С. 42–49.
247. Самсонов С.Н., Стрекаловская А.А., Малышева Л.А., Петрова П.Г., Захарова Ф.А. Связь геомагнитной возмущенности с состоянием сердечно-сосудистой системы человека в высоких широтах на фазе роста 11-летнего цикла солнечной активности // Якутский медицинский журнал. – 2016. – Т. 2, № 54. – С. 52–54.
248. Самыкина Л.Н., Сказкина О.Я., Дроздова Н.И., Ибрагимов И.М. Изменение активности пероксидазы при воздействии экотоксикантов на организм лабораторных животных // Известия Самарского научного центра РАН. – 2010. – № 1. – С. 1492–1496.
249. Хромушин В.А., Честнова Т.В., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. MEDGE // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010616980. Заявка №2010615149 от 24.08.2010. Зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 19.10.2010.
250. Седова О.А., Кашинцева Л.В., Хрупачев А.Г. Структура экономических затрат, обусловленных загрязнением окружающей среды // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал): Тез. докл. III международной конференции «Биомедицинская наука и третья парадигма» (Египет, 2013). – 2013. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4580.pdf> (дата обращения: 22.11.2019).
251. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: руководство для врачей. – М.: Мединздат, 2003. – 704 с.

252. Сивелькин В.А., Кузнецова В.Е. Статистический анализ структуры социально-экономических процессов и явлений: учеб. пособие. – Оренбург: ГОУ ВПО ОГУ, 2002. – 99 с.
253. Симонова Н.И., Денисов Э.И. Отечественные и международные подходы к оценке и управлению профессиональными рисками. Законодательство Российской Федерации и нормативно-правовые акты, касающиеся профессионального риска. Актуальные проблемы «Медицины труда». Сборник трудов НИИ медицины труда / Под редакцией академика РАМН Н.Ф. Измерова. – М: ООО Фирма «Реинфор», 2010. – 416 с.
254. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использовании его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 263–272.
255. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть X. Динамика поведения вектора состояния организма жителей Югры в условиях нормы и патологии / Под ред. В.М. Еськова и А.А. Хадарцева. – Самара: «Офорт», 2013. – 186 с.
256. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть IX. Биоинформатика в изучении физиологических функций жителей Югры / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. – Самара: Изд-во ООО «Офорт», 2011. – 173 с.
257. Складанюк В.Н. Обучение младших школьников с парциальной несформированностью высших психических функций // Молодежь XXI века: образование, наука, инновации: Материалы X Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием. В 2 частях. – Новосибирск, 2022. – С. 5.
258. Соколов Э.М., Жеребцова В.А., Сапогова Е.Е., Хадарцев А.А. Исследование механизмов организации и коррекции высших психических функций в онтогенезе // Валеология. – 2002. – № 3. – С. 78–85.
259. Сороко С.И. Влияние космогеофизических факторов на живые организмы // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2019. – № 2. – С. 69–81.
260. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А., Соломонов А.Д. Заключительный научный доклад «Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации (Международный исследовательский проект ZAD913)». – Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2002. – 59 с.
261. Стародумов В. Л., Калинина Н. Г., Горбунов В. А. Состояние мембран эритроцитов как индикатор воздействия свинца окружающей среды // Вестник ИвГМА. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 16–19.
262. Супотницкий М.В. Нанообъекты как новая биологическая угроза. – URL: <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat113.htm> (дата обращения 18.01.2016).
263. Сухов Р.В. Компьютерная программа для оценки вероятности развития варикозного расширения вен нижних конечностей // Тезисы докладов всероссийской научно-технической конференции «Решение экологических проблем промышленного региона». – Тула: Издательство «Инновационные технологии», 2012. – С. 105–108.
264. Таирбеков М. Стресс-устойчивость – приспособление // Наука и жизнь. – 1977. – № 6. – С. 63–67.
265. Твердислов В.А., Манина Е.А. Возможны ли причинно-следственные связи в науках о биосистемах? // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 64–68.
266. Тимофеева В.Б. Оценка физического воздействия за смену и вахту. Решение экологических проблем промышленного региона // Тезисы докладов всероссийской

научно-технической конференции «Решение экологических проблем промышленного региона». – Тула: Издательство «Инновационные технологии», 2012. – С. 88–91.

267. Тимофеева В.Б. Стажевая доза и безопасный стаж. Решение экологических проблем промышленного региона // Тезисы докладов всероссийской научно-технической конференции «Решение экологических проблем промышленного региона». – Тула: Издательство «Инновационные технологии», 2012. – С. 111–113.

268. Тихонов М.Н., Келлер А.А., Довгуша В.В. Медицинская география на пороге XXI века: потребность в новой парадигме // Региональная экология. – 2001. – № 1–2(16). – С. 31–36.

269. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости // Патент на изобретение RU 2742161 C1, 02.02.2021. Заявка № 2020116266 от 24.04.2020.

270. Токарев А.Р., Токарева С.В., Абрамов М.А. Аппаратно-программный метод оценки нарушений функционального состояния организма у больных, перенесших COVID-19 и их коррекция серотонином адипинатом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – №2. – Публикация 1-6. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-6.pdf> (дата обращения 05.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-6.

271. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – №4. – Публикация 2-26. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf> (дата обращения 15.12.2017).

272. Токарева С.В., Токарев А.Р. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении. Возможности реабилитации транскраниальной электростимуляцией и серотонином (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – №1. – Публикация 1-8. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf> (дата обращения 19.02.2021).

273. Трахтенберг И.М. Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксического действия вредных веществ // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1986. – № 12. – С. 43–48.

274. Трегубов А.И., Григорьев Л.Н., Буренина Т.И., Иванов В.Д., Гладышев Н.Н., Холоднова М.Н. Методические рекомендации по разработке проекта нормативов предельного размещения отходов для теплоэлектростанций, теплоэлектроцентралей, промышленных и отопительных котельных // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200043975>

275. Тюльтяева Л.А., Денисова Т.П., Липатова Т.Е., Шульгина Н.Ю. Гелиогеомагнитные параметры и патология органов пищеварения у пациентов разного возраста // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 181–185.

276. Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г., Шакирова Н.А., Макарова Л.И., Махмудян Д.А. Влияние гелиогеофизических факторов на магнитный объем крови у больных артериальной гипертензией с различным темпераментом // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 1, № 61. – С. 35–37.

277. Утенкова С.Н., Сигида Е.А., Лукьянова И.Е. Кинезиологические технологии в развитии межполушарного взаимодействия у детей // Современные методы профилактики и коррекции нарушений развития у детей: Традиции и инновации: Сборник материалов II Международной междисциплинарной научной конференции (Москва, 22–23 октября 2020) / Под общей редакцией О.Н. Усановой. – М., 2020. – С. 315–318.

278. Федорович Г.В. Внутренняя структура ансамблей временной утраты трудоспособности // Человек и труд. – 2011. – № 4. – С. 35–38.
279. Филатов М.А., Григорьева С.В., Горбунов Д.В., Белощенко Д.В., Фадюшина С.И. Неоднородность разовых выборок параметров функциональных систем организма человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2019. – № 2. – С. 71–79.
280. Филатов М.А., Нувальцева Я.Н., Оразбаева Ж.А., Афаневич К.А. Медицинская кибернетика и биофизика с позиций общей теории систем // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 116–119.
281. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 120–124.
282. Филатова О.Е., Еськов В.В., Григорьева С.В., Хакимова В.В., Гумарова О.А. Биомеханика и биофизика сложных систем с позиций квантовой механики // Вестник новых медицинских технологий. – 2019 – Т. 26, № 4. – С. 146–151.
283. Филатова О.Е., Еськов В.В., Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В. Модели эвристической работы мозга // Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях – 2019: Труды VI Всероссийской конференции. – Нижний Новгород, 2019. – С. 199–201.
284. Филатова О.Е., Козлова В.В., Еськов В.В., Шакирова Л.С. Новые инварианты в оценке систем третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 3. – С. 68–75.
285. Филатова О.Е., Мельникова Е.Г., Афаневич К.А., Головачева Е.А., Фадюшина С.И. Сравнительная характеристика нейровегетативного статуса аборигенов – жителей Югры // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 125–129.
286. Филатова О.Е., Мельникова Е.Г., Горбунов С.В., Нувальцева Я.Н. Особенности гомеостатических систем (третьего типа) // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2019. – № 2. – С. 28–39.
287. Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Возможности инновационных медико-биологических технологий в спорте высших достижений // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – №1. – Публикация 2-1. – URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5087.pdf> (дата обращения 23.03.2015).
288. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96, № 1. – С. 37–42.
289. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – № 2. – С. 34–37.
290. Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавируса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 119–124.
291. Хадарцев А.А., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Веденев В.В. Математические аспекты статьи W.Weaver «Science and complexity» // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2020. – № 4. – С. 70–79.
292. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза: Монография / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. – Самара: ООО «Офорт», 2005. – 153 с.

293. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Галкин В.А., Шакирова Л.С. Эргодичность систем третьего типа // *Сложность. Разум. Постнеклассика*. – 2020. – № 1. – С. 67–75.
294. Хадарцев А.А., Кашинцева Л.В., Хромушин В.А., Седова О.А., Панарин В.М., Митюшкина О.А., Панышина М.В. Техногенные загрязнения атмосферного воздуха и здоровье населения / Под ред. А.А. Хадарцева. – Тула: Издательство ТулГУ, 2020. – 164 с.
295. Хадарцев А.А., Панарин В.П., Кашинцева Л.В., Седова О.А. Оценка воздействия горного предприятия на прилегающую территорию по фактору инертной пыли // *Известия ТулГУ. Науки о земле*. – 2019. – Вып. 4. – С. 80–91.
296. Хадарцев А.А., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Веденева Т.С., Игнатенко А.П. Реализация гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» // *Сложность. Разум. Постнеклассика*. – 2020. – № 3. – С. 24–30.
297. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Профессиональный стресс (механизмы развития, диагностика и коррекция проявлений). – Тула: Издательство ТулГУ, 2020. – 192 с.
298. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Токарева С.В., Хромушин В.А. Транскраниальная электростимуляция в лечении психосоматических расстройств у работников промышленного предприятия // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2019. – Т. 96, № 2. – С. 39–44.
299. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Иванов Д.В., Панышина М.В. Транскраниальная электростимуляция в лечении стресса при COVID-19: методическое пособие. – Тула, 2020. – 23 с.
300. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2015. – №3. – Публикация 8-4. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения 30.09.2015).
301. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в спорте (обзор) // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2016. – Т. 93, № 2. – С. 59–67.
302. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Кашинцева Л.В. Несоответствие численных значений относительной дозы шума ГОСТ 12.1.003-83 «Шум. Общие положения безопасности», действующим гигиеническим нормативам // *Стандарты и качество*. – 2010. – № 12. – С. 42–44.
303. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Ганюков С.П., Платонов В.В., Хмелевцов В.С., Алиякберова Е.М. Исследование динамики процессов трансформации массовых техногенных загрязнителей в атмосферном воздухе и их влияние на здоровье населения // *Национальные интересы: приоритеты и безопасность*. – М., 2011. – № 34(127). – С. 34–41.
304. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Седова О.А. К разработке регионального проекта «Концепция минимизации риска нанесения ущерба здоровью населения Тульской области техногенными выбросами» // *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал): Тез. докл. III международной конференции «Биомедицинская наука и третья парадигма» (Египет, 2013)*. – 2013. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4572.pdf> (дата обращения: 22.11.2019).
305. Хадарцев А.А., Симоненков А.П., Токарев А.Р. Способ улучшения оксигенирующей функции легких у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с дыхательной недостаточностью, находящихся на респираторной поддержке // Патент на изобретение RU 2735797 C1, 09.11.2020. Заявка № 2020125784 от 03.08.2020.
306. Хадарцева М.П. Влияние внутривенного и подкожного введения сульфата кадмия на электролитно-водовыведительную функцию почек при эксперименталь-

- ном гипervитаминозе Д // Медицинский вестник Северного Кавказа. – Ставрополь, 2011. – № 3(23). – С. 64–67.
307. Хакен Г. Принципы работы головного мозга. – М.: Изд-во PerSe, 2001. – 352 с.
308. Хаснулин В.И., Шургая А.М., Хаснулина А.В., Севостьянова Е.В. Кардиомиопатии на Севере. – Новосибирск: СО РАМН, 2000. – 222 с.
309. Хорсева Н.И., Григорьев Ю.Г., Григорьев П.Е. Влияние низкоинтенсивных электромагнитных полей на антенатальный период развития организма. Часть 2. Отдаленные последствия в постнатальный период (Обзор) // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 41–55.
310. Хромушин В.А. и др. Опыт выполнения аналитических расчетов с использованием алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 7–12.
311. Хромушин В.А. Сравнительный анализ алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21055601_74504525.pdf
312. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Дзасохов А.С., Хромушин О.В. Оптимизация алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_22988075_40277993.pdf
313. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа алгебраической модели конструктивной логики // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2018613348 04.12.2017. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35320007>
314. Хромушин В.А., Грачев Р.В., Ластовецкий А.Г., Никитин С.В. Сборник примеров обобщенной оценки показателей здравоохранения: учебное пособие. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2021. – 154 с.
315. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Кодирование множественных причин смерти. – Тула, 2012. – 60 с.
316. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Многофакторный статистический анализ смертности населения России от преднамеренных самоповреждений // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 5. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-3.pdf>
317. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Моделирование многофакторных отличий в анализе смертности с использованием специализированной версии алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 107–111.
318. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Обобщенная оценка показателей здравоохранения с использованием адаптивных вариантов критериев структурных различий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 4. – Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-5.pdf> (дата обращения: 23.07.2018)
319. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г., Аверьянова Д.А. Тактика применения алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – № 3. – Публикация 1–5. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-5.pdf> (дата обращения: 24.08.2016).
320. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г., Хромушин О.В. Вопросы интерпретации результирующих составляющих алгебраической модели конструктивной логики // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – № 4. – С. 237–245.

321. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Алгебраическая модель конструктивной логики: монография. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. – 245 с.

322. Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Айвазян А.Г. Многофакторный статистический анализ на примере транспортных несчастных случаев // Менеджер здравоохранения. – 2018. – № 4. – С. 39–46.

323. Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Геворкян Т.Г. Анализ смертности населения Тульской области от злокачественных новообразований по динамике возрастного дожития // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 4. – Публикация 2-3. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-3.pdf> (дата обращения: 05.07.2018).

324. Хромушин В.А., Махалкина В.В. Использование алгебраической модели конструктивной логики при построении экспертных систем // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 3. – С. 40–41.

325. Хромушин В.А., Махалкина В.В. Обобщенная оценка результирующей алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 3. – С. 39–40.

326. Хромушин В.А., Паньшина М.В., Даильнев В.И., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Построение экспертной системы на основе алгебраической модели конструктивной логики на примере гестозов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4171.pdf>

327. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Грачев Р.В. Сравнительный обобщающий анализ // Свидетельство о государственной регистрации программы №20216669833. Заявка №2021666258 от 15.10.2021. Дата регистрации 03.12.2021. Дата публикации 03.12.2021. Бюл. № 12.

328. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – Публикация 7-6. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf> (дата обращения: 26.08.2014).

329. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа обобщенной оценки показателей здравоохранения // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020611639. Заявка №2019665607 от 02.12.2019. Дата регистрации: 05.02.2020. Дата публикации: 05.02.2020.

330. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа расчета средней продолжительности жизни // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612976. Заявка № 2020611930 от 26.02.2020. Дата регистрации: 06.03.2020. Дата публикации: 06.03.2020.

331. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа многофакторного анализа медицинских данных // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020610392. Заявка №2019664726 от 19.11.2019. Дата регистрации: 14.01.2020. Дата публикации: 14.01.2020.

332. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа нахождения главных результирующих составляющих математической модели // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020612761. Заявка №2019667835 от 31.12.2019. Дата регистрации: 03.03.2020. Дата публикации: 03.03.2020.

333. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Никитин С.В. Структурный анализ в здравоохранении: учеб. пособие. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2018. – 63 с.

334. Хромушин В.А., Хромушин О.В. Программа для выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики // Вестник

новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4899.pdf>.

335. Хромушин О.В. Способ выделения главных результирующих составляющих в алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2012. – № 1. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_18296375_78969094.pdf

336. Хрупачев А.Г., Ветров В.В. Методика оценки и прогнозирования воздействия вредных техногенных факторов на продолжительность жизни человека // Вестник новых медицинских технологий. – 1998. – № 3. – С. 16–18.

337. Хрупачев А.Г., Раннева Л.К., Туаева З.Р. Установление статистической взаимосвязи между спецификой техногенного загрязнения атмосферного воздуха и ростом заболеваемости населения определенной нозологии Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал): Тез. докл. III международной конференции «Биомедицинская наука и третья парадигма» (Египет, 2013). – 2013. – № 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4581.pdf> (дата обращения: 22.11.2019).

338. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Дунаев В.А., Каменев Л.И., Кашинцева Л.В., Щербаков В.И. Профессиональный риск. Теория и практика расчета / Под ред. А.Г. Хрупачева, А.А. Хадарцева. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. – 330 с.

339. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Кашинцева Л.В., Панова И.В. Инфраструктура универсального вычислительного комплекса для количественной оценки скрытого профессионального риска // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 1. – С. 47–49.

340. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Платонов В.В., Хмелевцов В.С., Седова О.А. Особенности образования сложных металлосодержащих аэрозольных комплексов в тропосфере крупных индустриально-городских образований // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – Тула, 2012. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4184.pdf> (дата обращения: 22.11.2019).

341. Цандеков П.А. Зависимость психоэмоционального состояния и физиологических систем организма от солнечной активности // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Педагогика. Психология. – 2017. – Т. 1, № 7. – С. 169–174.

342. Цицерошин М.Н., Гальперина Е.И. Коррелятивное формирование функций как один из механизмов функциональной эволюции (на примере становления в онтогенезе ребенка центрального обеспечения стереогноза и функции речи) // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2012. – Т. 48, № 3. – С. 296–310.

343. Чеботарёв А.Г. Риски развития профессиональных заболеваний пылевой этиологии у работников горнорудных предприятий // Горная Промышленность. – 2018. – № 3(139). – С. 66.

344. Чемпалова Л.С., Яхно Т.А., Манина Е.А., Игнатенко А.П., Оразбаева Ж.А. Гипотеза W.Weaver при изучении произвольных и непроизвольных движений // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 75–77.

345. Черногаева Г.М., Журавлева Л.Р. Изменение состояния и загрязнения окружающей среды в Российской Федерации с 2006 по 2015 г. // Метеорология и гидрология. – 2017. – № 5. – С. 19–30.

346. Чижевский А.Л. Земля в объятиях Солнца. – М.: Изд-во Эксмо, 2004. – 928 с. (Антология мысли).

347. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: Грантъ, 1998. – С. 118–138.

348. Шардакова Э.Ф., Елизарова В.В., Суворов В.Г., Ямпольская В.Г. Вероятность формирования функциональных и патологических нарушений при мышечном труде

регионального характера // Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство. – Москва: НИИ медицины труда, 2003. – С. 199–201.

349. Шумилов О.И., Касаткина Е.А., Клейменова Н.Г., Храмов А.В., Мегорская И.П. Суициды и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в связи с факторами космической погоды в высоких широтах // Геофизические процессы и биосфера. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 45–56.

350. Щеглов В.Н. Алгебраические модели конструктивной логики для управления и оптимизации химико-технологических систем: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Ленинград: Технологический институт им. Ленсовета, 1983. – 20 с.

351. Энциклопедия по охране и безопасности труда // Четвертое издание. CD-ROM версия – Международная организация труда – Женева, 2005.

352. Эфендиева Л.Г., Азизов В.А., Етирмишли Г.Д. Влияние геофизических параметров на организм человека // Медицинские новости. – 2020. – Т. 1, № 304. – С. 43–47.

353. Юдина Н.В., Писарева С.И., Саратиков А.С. Оценка биологической активности гуминовых кислот торфа // Химия твердого топлива. – 1996. – № 5. – С. 31–34.

354. Юркова А.А. Химическое загрязнение окружающей среды // Colloquium-journal. – 2021. – № 18(105).

355. Ягодинский В.Н. Александр Леонидович Чижевский. – М.: Наука, 1987. – 316 с.

356. Яркова Т.А. Химическая модификация структуры торфяных гуминовых кислот с целью повышения их биологической и сорбционной активности: дис. ... канд. хим. наук.. – Москва, 2007. – 138 с.

357. Яхно В.Г., Горбунов Д.В., Булатов И.Б., Горбунов С.В. Термодинамика неравновесных систем И.Р. Пригожина в оценке параметров электромиограмм // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2018. – № 1. – С. 71–79.

358. Angeli J.K., Cruz Pereira C.A., T. de Oliveira Faria, Stefanon I., Padilha A.S., Vassallo D.V. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2 // Free Radical Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 65. – P. 838–848.

359. Apostoli P., Corulli A., Metra M., Dei Cas L. Lead and cardiopathy // Med Lav. – 2004. – Vol. 95. – № 2. – P. 124–132.

360. Bashkatova Yu.V., Filatov M.A., Shakirova L.S. State of athletes' cardiovascular system under physical load in the Russian North // Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. – 2020. – № 6 – Pp. 41–45.

361. Bernhoft R.A. Cadmium toxicity and treatment // Scientific World Journal. – 2013. – doi: 10.1155/2013/394652.

362. Bernstein N.A. The coordination and regulation of movements. – Oxford, New York, Pergamon Press, 1967. – 196 p.

363. Brin V.B., Gagloeva E.M., Moldovan T.V., Botsieva N.V. The Effect of Melatonin on the Functional State of the Hemostatic System and Osmoregulatory Kidney Function in Rats With Chronic Molybdenum Intoxication // Advances in Health Sciences Research: Proceedings of the International Conference “Health and Wellbeing in Modern Society” (ICHW 2020). – 2020. – Vol. 28. – P. 133–138.

364. Brin V.B., Kabisov O.N., Oganessian D.Kh., Mittziev K.G., Mittziev A.K. Arterial Hypertension under Combined Effect of Metals in Experiments on Rats // Advances in Health Sciences Research: International Conference on Health and Well-Being in Modern Society (ICHW 2019). – 2019. – Vol. 16. – P. 37–41.

365. Coal Mine Dust Exposures and Associated Health Outcomes: A Review of Information Published Since 1995 // Current Intelligence Bulletin. – 2011. – No. 64 – URL: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-172/pdfs/2011-172.pdf>

366. Costello R.B., Dwyer J.T. & Bailey R.L. Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness // *Nutrition reviews*. – 2016. – Vol. 74(7). – P. 455–468.
367. Dai M., Cui P., Yu M., Han J., Li H., Xiu R. Melatonin modulates the expression of VEGF and HIF-1 alpha induced by CoCl₂ in cultured cancer cells // *Journal of Pineal Research*. – 2008. – Vol. 44, № 2. – P. 121–126.
368. Dzodzikova M.E. Radiometry the northern border of the reserve "Caiski" // *Danish Scientific Journal (Earth Science)*. – 2018. – № 8. – C. 18–21.
369. Eskov V.M., Bashkatova Yu.V., Beloshchenko D.V., Ilyashenko L.K. Cardiointervals parameters of human body in response to hypothermia // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2018. – № 10. – P. 39–45.
370. Eskov V.V., Orlov E.V., Bashkatova Yu.V., Melnikova E.G. The problem of statistical stability of parameters of the cardiovascular system // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2020. – № 11. – P. 27–31.
371. Eskov V.V., Popov Yu.M., Filatova D.Yu., Simanovskaya O.E. Chaos of involuntary movements under conditions of local cooling // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2019. – № 12. – P. 26–31.
372. Eskov V.V., Filatova D.Y., Ilyashenko L.K., Vochmina Y.V. Classification of uncertainties in modeling of complex biological systems // *Moscow university physics bulletin*. – 2019. – Vol. 74(1). – P. 57–63.
373. Eskov V.M., Gudkov A.B., Filatov M.A., Eskov V.V. Principles of homeostatic regulation of functions in human ecology // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2019. – № 10. – P. 41–49.
374. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenco T.V. The Evolution of the idea of homeostasis: Determinism, stochastics, and chaos-self-organization // *Biophysics*. – 2017. – 62(5). – P. 809–820.
375. Eskov V.M., Zinchenko Y.P., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. GlansdorffPrigogine theorem in the description of tremor chaotic dynamics in cold stress // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2017. – № 5. – P. 27–32.
376. European Commission, DGXII, Science, Research and Development, Joule (1998), Externalities of Fuel Cycles 'ExternE' Project, Updated Methodology Report.
377. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Kolosova A.I., Makeeva S.V. Stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters of different ecological zones // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2019. – № 7. – P. 11–16.
378. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Makeeva S.V. Psychophysiological parameters of students before and after translatitude travels // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2019. – № 4. – P. 18–24.
379. Filatova D.Yu., Bashkatova Yu.V., Melnikova E.G., Shakirova L.S. Homogeneity of the parameters of the cardiointervals in school children after north-south travel // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2020. – № 1. – P. 6–10.
380. Filatova O.E., Gudkov A.B., Eskov V.V., Chempalova L.S. The concept of uniformity of a group in human ecology // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2020. – № 2. – P. 40–44.
381. Filatova O.E., Bashkatova Yu.V., Shakirova L.S., Filatov M.A. Neural network technologies in system synthesis // *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. – 2021. – doi:10.1088/1757- 899X/1047/1/012099
382. Filatova O.E., Pyatin V.F., Filatov M.A., Shakirova L.S. The low temperature influence on cardiointervals under physical training of man // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2021. – № 1. – P. 17–21.

383. Flora S.J., Pande M., Kannan G.M., Mehta A. Lead induced oxidative stress and its recovery following co-administration of melatonin or N-acetylcysteine during chelation with succimer in male rats // *Molecular and Cellular Biology*. – 2004. – Vol. 50.
384. Goodwin C.A., Wheeler-Jones C.P., Namiranian S. Increased expression of procoagulant activity on the surface of human platelets exposed to heavy-metal compounds // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 15(308). – P. 15–21.
385. Grebeniuk A.N., Barinov V.A., Basharin V.A. Prophylaxis and medical care in poisoning by toxic burning products // *Voen Med Zh.* – 2008 Mar. – Vol. 329(3). – P. 26–32.
386. Ishikawa Y., Nakagawa K., Satoh Y., Kitagawa T., Sugano H., Hirano T., Tsuchiya E. «Hot spots» of chromium accumulation at bifurcations of chromate worker's bronchi // *Cancer Res.* – 1994, May 1. – Vol. 54, № 9. – P. 2342–2346.
387. Kara H., Cevik A., Konar V., Dayangac A., Yilmaz M. Protective effects of antioxidants against cadmium-induced oxidative damage in rat testes // *Biological Trace Element Research*. – 2007. – Vol. 120, № 1–3. – P. 205–211.
388. Khadartsev A.A., Eskov V.V., Pyatin V.F., Filatov M.A. The Use of Tremorography for the assessment of motor functions // *Biomedical engineering*. – 2021. – Vol. 54, № 6. – P. 388–392.
389. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 167, № 4. – P. 419–423.
390. Khadartseva K.A., Filatov M.A., Melnikova E.G. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2020. – № 7. – P. 27–31.
391. Khromushin V.A., Pyatin V.F., Eskov V.V., Ilyashenko L.K., Vokhmina Yu.V. New principles in the operation of neural emulators in medical diagnosis // *Biomedical Engineering*. – 2019. – Vol. 53, № 2. – P. 117–120.
392. Klotz L.O., Kroncke K.D., Buchczyk D., Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress // *The Journal of Nutrition*. – 2003. – P. 1–4.
393. Kobal A.B., Horvat M., Prezelj M., Briski A.S., Krsnik M., Dizdarevic T. The impact of long-term past exposure to elemental mercury on anti-oxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 261–274.
394. Kolosova A.I., Filatov M.A., Maistrenko E.V., Ilyashenko L.K. An analysis of the attention indices in students from Surgut and Samara oblast from the standpoint of stochastics and chaos // *Biophysics*. – 2019. – Vol. 64(4). – P. 662–666.
395. Lee S.R. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems // *Oxid Med Cell Longev*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 9156285.
396. Leonov B.I., Grigorenko V.V., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K. Automation of the diagnosis of agerelated changes in parameters of the cardiovascular system. // *Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 210–214.
397. Loomis D. Basic protections are still lacking // *Occup Environ Med*. – 2010. – Vol. 67. – URL: <http://oem.bmj.com/content/67/6.toc>
398. Marchetti C. Role of calcium channels in heavy metal toxicity // *ISRN Toxicol*. – 2013. – P. 184360. – doi: 10.1155/2013/184360.
399. Molero L., Carrasco C., Marques M., Vaziri N.D., Mateos-Cáceres P.J. Involvement of endothelium and endothelin-1 in lead-induced smooth muscle cell dysfunction in rats // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 69, № 4. – P. 685–690.

400. Moskvín S.V., Khadartsev A.A. Laser blood illumination. The main therapeutic techniques. – Moscow–Tver, 2018.
401. Mutch N.J., Waters E.K., Morrissey J.H. Immobilized transition metal ions stimulate contact activation and drive factor XII-mediated coagulation // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10(10). – P. 2108–2115.
402. Nam H.K., Young Y.H., Kyu-Beck L., et al. Environmental Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General population // *Journal of Korean Medical Science.* – 2015. – № 30(3). – P. 272–277.
403. NAS. National Research Council, National Academy of Sciences. – Washington, DC. Medical and biologic effects of environmental pollutants. Nickel, 1975.
404. Ozheredov V.A., Chibisov S.M., Blagonravov M.L., Khodorovich N.A., Demurov E.A., Goryachev V.A., Kharlitskaya E.V., Eremina I.S., Meladze Z.A. Influence of geomagnetic activity and earth weather changes on heart rate and blood pressure in young and healthy population // *International Journal of Biometeorology.* – 2017. – Vol. 61, № 5. – P. 921–929.
405. Johannes Staehelin. Ozone formation in the troposphere: Basic mechanisms and photooxidant air pollution. Institute for Atmospheric and Climate Science (IACETH), Swiss Federal Institute of Technology Zürich (ETHZ). URL: https://www.uvm.edu/~gpetrucc/courses/chem196/Resources/Ozone%20in%20Troposphere_Kiev%20SSch08.pdf
406. Pandey R., Kumar R., Singh S., Srivastava S. Molybdenum in rat tissue // *Experimental Toxicology.* – 2002. – Vol. 21. – P. 33–35.
407. Particle overload in the rat lung and lung cancer. Implications for human risk assessment / Edited by Loe L. Mauderly, Robert J. McCunney. – Taylor & Francis, 1995.
408. Penrose R. The Emperor's New Mind: Concerning Computers, Mind and Laws of Physics. – Oxford: Oxford University Press, 1989.
409. Potapov A.S., Guglielmi A.V., Dovbnya B.V. Ultra low frequency emissions ranging from 0.1 to 3 hz in circumpolar areas // *Solar-Terrestrial Physics.* – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 40–45.
410. Prigogine I. The Die Is Not Cast // *Futures. Bulletin of the World Futures Studies Federation.* – 2000. – Vol. 25, № 4. – P. 17–19.
411. Prigogine I.R. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature. – Free Press, 1996.
412. Robles H.V., Romo E., Sanchez-Mendoza A., Rios A., Soto V., Avila-Casado M.C., Medina A., Escalante B. Lead exposure effect on angiotensin II renal vasoconstriction. // *Hum Exp Toxicol.* – 2007 Jun; Vol. 26(6). – P. 499–507.
413. Schneider J.S., Decamp E. Postnatal lead poisoning impairs behavioral recovery following brain damage // *Neurotoxicology.* – 2007 Nov. – Vol. 28(6). – P. 1153–1157.
414. Seising R. Warren Weaver's "Science and complexity" revisited // *Soft computing in humanities and social sciences.* – 2012. – P. 55–87.
415. Simoes M.R., Ribeiro R.F. Junior, Vescovi M.V., de Jesus H.C., Padilha A.S. Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the renin-angiotensin system // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 4.
416. Spadaro J.V. Quantifying the Damages of Airborne Pollution: Impact Models, Sensitivity Analyses and Applications, Ph.D. Dissertation, Ecole des Mines de Paris, Centre d'Energetique, 60 boul. St. Michel, F75272, Paris, Cedex 06, France, 1999.
417. Spielvogel J., Pesch M., Keck L., Grimm H. Comprehensive Nanoparticle Measurement Campaign on the Frohnau Tower in Berlin, Nanotech Europe, 2009.
418. Stojek E., Skoczyska A. Lead effect on vascular endothelium // *Med Pr.* – 2003. – Vol. 54(1). – P. 87–93.

419. Suarathana E., Laney A.S., Storey E., Hale J.M., Attfield M.D. Coal Workers' Pneumoconiosis in the United States: Regional Differences 40 Years after Implementation of the 1969 Federal Coal Mine Health and Safety Act // *Occup. Environ. Med.* – 2011. – URL: <http://oem.bmj.com/content/68/12.toc>
420. Valko M., Morris H. & Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress // *Current medicinal chemistry.* – 2005. – Vol. 12(10). – P. 1161–1208.
421. Vaziri N.D., Sica D.A. Lead-induced hypertension: role of oxidative stress // *Curr Hypertens Rep.* – 2004 Aug. – Vol. 6(4). – P. 314–320.
422. Vaziri N.D. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease // *American journal of physiology, heart and circulatory physiology.* – 2008. – Vol. 295, № 2. – P. 454–465.
423. Wade W.A., Petsonk E.L., Young B., Mogri I. Severe Occupational Pneumoconiosis Among West Virginia Coal Miners: 138 Cases of Progressive Massive Fibrosis Compensated Between 2000–2009 // *Chest.* – 2011. – URL: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=1087938>
424. Weaver W. Science and Complexity // *American Scientist.* – 1948. – Vol. 36, № 4. – P. 536–544.
425. Welling R., Beaumont J.J., Petersen S.J., Alexeeff G.V. & Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence // *Occupational and environmental medicine.* – 2015. – Vol. 72(2). – P. 151–159.
426. Yang D., Yang Q., Fu N., Li S., Han B., Liu Y., Tang Y., Guo X., Lv Z. & Zhang Z. Hexavalent chromium induced heart dysfunction via Sen2-mediated impairment of mitochondrial function and energy supply // *Chemosphere.* – 2021. – Vol. 264(Pt2). – P. 128547.
427. Young J.S., Ji E.L., Dae H.L. et al. Prevalence and Relationship of Iron Deficiency Anemia with Blood Cadmium and Vitamin D Levels in Korean Women // *Journal of Korean Medical Science.* – 2015. – № 31(1). – P. 25–32.
428. Zadeh L.A. Fuzzy health, illness, and disease // *The Journal of medicine and philosophy.* – 2000. – Vol. 25, № 5. – P. 605–638.
429. Zhang Y., Xiao F., Liu X., Liu K., Zhou X. & Zhong C. Cr(VI) induces cytotoxicity in vitro through activation of ROS-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction via the PI3K/Akt signaling pathway // *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA.* – 2017. – Vol. 41. – P. 232–244.
430. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Kitanina K.Y., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Examination of statistical instability of electroencephalograms // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2019. – Vol. 168, № 1. – P. 5–9.
431. Zilov V.G., Subbotina T.I., Yashin A.A., Khadartsev A.A., Ivanov D.V. Effects of electromagnetic fields modulated by infralow frequencies on the production of stem cells // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2018. – Vol. 164, № 5. – P. 685–687.
432. Zimolong B., Trimpop R. Осознание риска // *Энциклопедия по охране и безопасности труда.* Четвертое издание. CD-ROM версия – Международная организация труда – Женева, 2005.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензии
АД – артериальное давление
АДср – среднее артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АМКЛ – алгебраическая модель конструктивной логики
АОЗ – антиоксидантная защита
АОС – антиоксидантная система
АПК – аппаратно-программный комплекс
АПТ – анкетное психологическое тестирование
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
Б – боль
БА – бронхиальная астма
БАСТ – бронхиальная астма средней степени тяжести
БДС – биологические динамические системы
БТС – безопасный трудовой стаж
ВБ – вибрационная болезнь
ВНС – вегетативная нервная система
ВСР – вариабельность сердечного ритма
ГВ – гуминовые вещества
ГП – гидроперекиси
ГРЭС – Государственная районная электростанция
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДОАС – дифференциальная оптическая абсорбционная спектроскопия
ДСН – детерминистская и стохастическая науки
ДСП – детерминистско-стохастический подход
ЖС – жизнеспособность
ЗГЭС – Зарамагская гидроэлектростанция
ИБ – интегральный баланс
ИНС – искусственные нейронные сети
ИСА – индекс симпатической активности
ИСО – Международная организация по стандартизации
ИСУ – индекс стрессоустойчивости
КЖ – качество жизни
КМСС – костно-мышечная и связочная системы
КПИ – комплексные показатели изменчивости
КР – кардиальный резерв
КРС – кардиореспираторная система
МДА – малоновый диальдегид
МКФ – Международная классификация функционирования
МФП – многомерное фазовое пространство
НПБС – неиспользованный потенциал безопасного трудового стажа
НСМ – нейронные сети мозга
ОЗ – общее восприятие здоровья
ОТС – общая теория систем

ПА – псевдоаттракторы
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПВ – протромбиновое время
ПДК – предельные допустимые концентрации
ПЗ – психическое здоровье
ПМО – периодический медицинский осмотр
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПС – профессиональный стресс
ПСЗ – психосоматическое здоровье
РФ – роль физических проблем
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
РЭ – роль эмоциональных проблем (в ограничении жизнедеятельности)
СА – серотонина адипинат
САД – систолическое артериальное давление
СНС – симпатическая нервная система
СОГПЗ – Северо-Осетинский государственный природный заповедник
СОД – супероксиддисмутаза
СТТ – системы третьего типа
ТВ – тромбиновое время
ТХС – теории хаоса-самоорганизации
ТЦЭ – трансцеребральный электрофорез
ТЭС – транскраниальная электронейростимуляция
УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление
ФА – физическая активность
ФПС – фазовое пространство состояний
ФСО – функциональные системы организма
ХГР – холодовая гиперреактивность
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС – центральная нервная система
ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭЭЗ – эффект Еськова-Зинченко
ЭМП – электромагнитное поле
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
 DO_2I – индекс доставки кислорода
 HF – высокочастотные колебания
 HF_n – волны высокой частоты
 LF – низкочастотные колебания
 LF_n – волны низкой частоты
 $rMSSD$ – квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов
 $SDNN$ – среднее квадратичное отклонение
 SI – индекс напряжения
 TP – нейровегетативная регуляция
 VLF – колебания очень низкой частоты
 VLF_n – волны очень низкой частоты

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА I. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ	16
1. Характеристика экологических факторов в г. Туле и Тульской области	17
1.1. Теоретическое обоснование и математическое описание наличия скрытого риска повреждения здоровья вредными факторами среды обитания, а также определение численных значений приемлемого и допустимого риска	19
1.1.1. Эколого-профессиональный риск	27
1.2. Техногенное загрязнение атмосферы г. Тулы	46
1.3. Пылевое загрязнение приземной атмосферы предприятием горнорудной промышленности	61
1.4. Механизмы организации высших психических функций и их коррекция в условиях неблагоприятных воздействий экологических факторов	71
2. Характеристика экологических факторов г. Владикавказа	79
2.1. Радиометрические измерения русловых отложений рек, как способ предупреждения трансформации техногенных загрязнений	87
3. Психосоматическое здоровье человека – концепция цифрового подхода	95
4. Влияние техногенных загрязнений, в т.ч. производственных факторов на заболеваемость человека	101
5. Экзогенный стресс, связанный с воздействием техногенных факторов у работающих	120
ГЛАВА II. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕФРО-, КАРДИО- И КОАГУЛОПАТИЙ, ВЫЗВАННЫХ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ	128
1. Экспериментальный анализ применения ацизола для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов	128
1.1. Эффекты ацизола при свинцовой нефропатии	130
1.1.1. Влияние подкожного введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролитно-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза	131
1.1.2. Влияние подкожного введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролитно-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза при внутрижелудочном введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг	133
1.1.3. Влияние интрагастрального введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролитно-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза	139

1.1.4. Влияние интрагастрального введения ацизола в дозе 30 мг/кг на электролитно-водовыделительную функцию почек крыс в условиях спонтанного диуреза при подкожном введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг	140
1.2. Гемодинамические эффекты ацизола при свинцовой интоксикации	146
1.3. Влияние ацизола на функциональное состояние процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты клеток у крыс на фоне внутрижелудочного и подкожного введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг	151
1.4. Нефропротекторные эффекты ацизола на фоне токсического действия сульфата кадмия	155
1.5. Применение ацизола для экспериментальной терапии ртутной нефропатии	164
2. Экспериментальный анализ профилактического действия цинка на эффекты тяжелых металлов	171
2.1. Влияние сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг на показатели системной гемодинамики	171
2.2. Исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне интрагастрального сочетанного и изолированного введения кобальта 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг	173
3. Экспериментальный анализ применения мелатонина для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов	175
3.1. Профилактика мелатонином экспериментальной нефропатии, вызванной у крыс тяжелыми металлами	177
3.1.1. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина на водо-электролитовыделительную функцию почек у крыс при интрагастральном и подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг	179
3.1.2. Влияние внутрижелудочного профилактического введения мелатонина на водо-электролитовыделительную функцию почек в условиях 6-ти часового диуреза у крыс при интрагастральном и подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг	183
3.1.3. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на водо-электролитовыделительную функцию почек в условиях 6-ти часового диуреза у крыс при энтеральном и парентеральном введении свинца в дозе 40 мг/кг	186
3.1.4. Влияние внутрижелудочного введения мелатонина в дозе 10 мг/кг на водовыделительную функцию и чувствительность к вазопрессину почек крыс в условиях водной нагрузки при интрагастральном введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг	192

3.1.5. Влияние мелатонина на электролитно-водовыделительную функцию почек при экспериментальной молибденовой нефропатии	195
3.2. Влияние мелатонина на гемодинамические проявления интоксикации тяжелыми металлами	200
3.2.1. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг	200
3.2.1.1. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг	202
3.2.1.2. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг	203
3.2.2. Влияние мелатонина на основные показатели системной гемодинамики у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг	204
3.3. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы у крыс при интоксикации тяжелыми металлами	207
3.3.1. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг	207
3.3.2. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг	209
3.3.3. Влияние мелатонина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность системы антиоксидантной защиты у крыс в условиях внутрижелудочного (в/ж) и подкожного (п/к) введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг	210
3.4. Влияние мелатонина на вызванные тяжелыми металлами нарушения системы гемостаза	211
3.4.1. Влияние мелатонина на проявления токсической никелевой коагулопатии у экспериментальных животных ..	212
3.4.2. Влияние мелатонина на проявления токсической молибденовой коагулопатии у экспериментальных животных	221

4. Экспериментальный анализ применения витамина е для профилактики патогенных эффектов тяжелых металлов	224
4.1. Влияние витамина Е на гемодинамические эффекты интрагастрального поступления хрома и перекисное окисление липидов	224
4.2. Влияние витамина Е на почечные эффекты кадмия и перекисное окисление липидов	230
ГЛАВА III. ГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ. СОЦИАЛЬНО-ИСТОРИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ	241
1. Гелиогеофизические связи, как гигиенический фактор	241
2. Опыт использования алгебраической модели конструктивной логики в аналитических исследованиях	249
3. Основания применения методологии геофизики для разработки моделей социальных полей и ее результаты	254
ГЛАВА IV. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА И МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПОПУЛЯЦИОННОГО РИСКА	267
1. Место общей теории систем в оценке состояния здоровья лиц, проживающих в неблагоприятных экологических условиях	267
1.1. Представление древних о сложных системах	268
1.2. ОТС конца 19-го и начала 20-го веков	270
1.3. Представление ТХС и третьей парадигмы – новые перспективы ОТС	272
2. Математические способы оценки загрязненности территорий с заболеваемостью	277
2.1. Использование многомерных фазовых пространств	293
2.1.1. Математическая оценка заболеваний органов дыхания с позиции ТХС	293
2.1.1.1. Биоинформационный анализ динамики обращаемости по поводу обострения в зависимости от климатических факторов в регионе больных с микст-патологией	296
2.1.1.2. Обоснование эффективности усовершенствованной программы диспансеризации и реабилитации больных с микст-патологией с помощью биоинформационного анализа	300
2.1.1.3. Результаты применения оптимальной программы управления процессами диспансеризации и реабилитации в рамках биоинформационного анализа больных с микст-патологией с целью повышения показателей качества жизни	301
2.1.2. Математическая оценка заболеваний системы кровообращения	306
2.1.2.1. Основные показатели параметров артериального давления и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ в первые 48 часов с момента травмы	308

2.1.2.2. Влияние травматического воздействия на параметры системы регуляции АД и вегетативной нервной системы у больных АГ в первые 48 часов с момента травмы	310
2.1.2.3. Мониторинг поведения векторов состояния параметров артериального давления и ВНС у больных АГ с травмами в фазовом пространстве состояний	313
ГЛАВА V. ДИНАМИКА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ КАЧЕСТВЕННЫМИ И КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ	318
1. Метод сравнительной оценки территорий с техногенным загрязнением	318
2. Некоторые общие результаты комплексной оценки метеотехногенного воздействия на примере г. Сургута	324
3. Особенности состояний функциональных систем организма человека на Севере РФ и средней полосе	352
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	369
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	379

Научное издание

**МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА**

Монография