

**СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И КОНТРОЛЯ ХОЛОДОВОЙ АСТМЫ**

В.А. КОСТРУБИНА, И.П. РУДНИЦКАЯ, В.А. КАРПИН, С.Н. РУСАК

*БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, Россия, 628400*

**Аннотация.** В рамках системного анализа проведена оценка метода предотвращения холодового бронхоспазма у больных бронхиальной астмой. Дана оценка эффективности лекарственной терапии. Установлено уменьшение расстояния между центрами псевдоаттракторов параметров легких у пациентов с холодовой астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, псевдоаттрактор, холодовая проба экофактор.

**SYSTEM ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS AND CONTROL OF COLD ASTHMA**

V.A. KOSTRUBINA, I.P. RUDNIZKAYA, V.A. KARPIN, S.N. RUSAK

*Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, Russia, 628408*

**Abstract.** As part of the system analysis, the method of preventing cold bronchospasm in patients with bronchial asthma was evaluated. The effectiveness of drug therapy is assessed. A decrease in the distance between the centers of pseudoattractors of lung parameters was found in patients with cold asthma.

**Key words:** bronchial asthma, pseudoattractor, cold test ecofactor.

**Введение.** Установлена значительная распространенность (на 18% выше, чем в РФ) бронхиальной астмы (БА) у населения, проживающего в условиях Севера. Увеличены показатели временной нетрудоспособности, инвалидизации, смертности в связи с особенностями течения бронхиальной астмы (БА). Формируется легочно-сердечной недостаточность. В Сургуте около 4 тысяч больных бронхиальной астмой. Из них у 14% больных отмечается холодовая форма БА, формирующаяся у приезжих жителей Севера.

Повреждение бронхолегочной системы в условиях высоких широт может происходить при дыхании воздухом с температурой от  $-40^{\circ}\text{C}$  до  $-55^{\circ}\text{C}$  и ниже. В настоящее время можно привести достаточно большое количество примеров экологической, «холодовой травмы» бронхолегочной системы, сопровождающиеся проявлением дезадаптации, холодового бронхиолита. Холодовая бронхиальная астма (ХБА) формируется через 2-6 лет у лиц в состоянии предболезни по неспецифическим заболеваниям легких

(НЗЛ) приезжающих на Север и характеризуется выраженными приступами удушья со «свистящими хрипами», снижением в 3-5 раз показателей функции дыхания (ФОВ1, МОС75 и др.) в отличии от других форм БА при выходе на открытый воздух при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-45^{\circ}\text{C}$  и ниже.

В связи с этим особенно актуальным становится разработка новых методов диагностики, лечения, диспансеризации, реабилитации больных ХБА в рамках системного анализа, динамики поведения псевдоаттракторов вектора состояния организма человека (ВСОЧ). Это связано с новым пониманием влияния экофакторов среды на динамику функциональных систем организма (ФСО), качества жизни населения, проживающего в условиях высоких широт РФ, поскольку динамика экофакторов урбанизированного Севера часто носит ярко выраженный хаотический режим [1-9].

До сих пор ничего не сделано, для того чтобы у подобного рода больных был поставлен правильный диагноз, не разработаны фармакологические меры защиты, предотвращающие «холодовые»

приступы удушья. Эта проблема является значимой не только для ХМАО-Югры, где холодный период года длится 7-9 месяцев, но и для других территорий высоких широт.

**Цель исследования.** В рамках истемного анализа оценить эффективность способа предотвращения холодового бронхоспазма, отека слизистой бронхов, приступы удушья у больных холодовой бронхиальной астмой на Севере.

**Объект и методы.** Под наблюдением было 14 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 67 лет и 25 больных Холодовой формой БА (в возрасте от 32 до 65 лет) со средней степенью тяжести БА (стадия обострения). У всех обследуемых до и после 30 минутной прогулки на открытом воздухе (при  $t$  от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-45^{\circ}\text{C}$ ) проводилось исследование спирографических показателей на аппарате «Masterlab».

Для предотвращения холодового бронхообструктивного синдрома у больных ХБА за 30 минут до выхода на открытый воздух (при  $t$  от  $-20$  до  $-35^{\circ}\text{C}$ ) использовались беродуал (вдоха) и симбикорт (2 вдоха); а при  $t$  от  $-36^{\circ}\text{C}$  до  $-45^{\circ}\text{C}$  беродуал (3 вдоха) + симбикорт (3 вдоха).

После применения фармакологической защиты от холода и повторной прогулки на открытом воздухе также проводилось исследование спирографических показателей.

У больных ( $n=25$ ) ХБА были проведены также холодовые пробы (при  $t=20^{\circ}\text{C}$  -  $45^{\circ}\text{C}$ ) с предварительной (2 вдоха) ингаляцией вентолина (2 вдоха) и отдельно, с предварительной ингаляцией одного беродуала (2 вдоха).

В работе были использованы биоинформационные методы в рамках новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС), которые основаны на анализе параметров псевдоаттракторов ВСОЧ, меняющихся под действием экофакторов, последний (ВСОЧ) базируется на сравнении параметров различных кластеров, представляющих биологические динамические системы (БДС). Эти методы основаны на идентификации объема

псевдоаттракторов ВСОЧ в фазовом пространстве [10-19]. Обработка данных по поведению псевдоаттракторов ВСОЧ в  $m$ -мерном фазовом пространстве состояний для больных ХБА производилась с использованием программы «Идентификация параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния биосистем в  $m$ -мерном фазовом пространстве» [1-9]. Также рассчитывались координаты в 4-х и 3-х мерном пространстве ВСОЧ до и после 2-х летней диспансеризации и реабилитации больных ХБА по следующим параметрам показателей:  $\text{ФОВ}_1 (X_1)$ ,  $\text{МОС}_{25} (X_2)$ ,  $\text{МОС}_{75} (X_3)$

Все данные показатели рассчитывались на ЭВМ. Определялись все интервалы изменения  $X$  3-м координатам; показатели асимметрии  $rX$  по каждой координате и по всем в общем, а также рассчитывался общий объем ( $Vx$ ) параллелепипеда (General  $V$  value), ограничивающего псевдоаттрактор.

#### **Результаты исследования.**

Исследования показали, что показатели  $\text{ФОВ}_1$  и  $\text{МОС}_{75}$  у больных ХБА (составляли соответственно:  $45,2 \pm 2,7$  и  $23,4 \pm 3,1\%$ Д) после ингаляции вентолином (2 вдоха по 200 мкг) существенно не изменились ( $p > 0,05$ ) по сравнению с таковыми после холодовой пробы (составляли:  $42,6 \pm 2,5$  и  $19,2 \pm 2,3\%$ Д) и оставались значительно ниже ( $p < 0,001$ ) исходных показателей ( $72,1 \pm 3,4$  и  $50,3 \pm 3,4\%$ Д). При этом показатели  $\text{ФОВ}_1$  и  $\text{МОС}_{75}$  у этих же больных после предварительной ингаляции беродуала (2 вдоха) и холодовой пробы (составляли  $52,8 \pm 2,6$  и  $32,2 \pm 2,9\%$ Д) значительно ( $p < 0,05$ ) превышали таковые после холодовой пробы, но не достигли уровня исходных показателей.

То есть, воздействие  $\beta$ -агонистов на  $\beta$ -рецепторы было вероятно не достаточным для купирования холодового бронхоспазма (ХБ) так как, по-видимому, в механизме холодового бронхоспазма больше задействованы холинергические рецепторы, чувствительные к беродуалу, что и обуславливало частичное купирование холодового бронхоспазма у больных ХБА. Указанные недостатки были

устранены посредством предварительных ингаляций 2-х вдохов (при  $t = -20 -35^{\circ}\text{C}$ ) и 3-х вдохов (при  $t = -36 -45^{\circ}\text{C}$ ) 2-х бронхолитиков с двойным действием (купирующим бронхоспазм и отек слизистой бронхов) беродуала и симбикорта (4,5/160 мкг). При этом используя дискриминантное уравнение  $d = 0,82 = \text{МОС75}$ , при  $d$  больше граничного значения 15,4 диагностируют ремиссию ХБА (отсутствие приступа удушья), при которой отмечается значительное повышение скоростных показателей ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что показатели ФОВ<sub>1</sub>, МОС75 (%Д) после холодной пробы значительно ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) достоверно снизились (соответственно: с  $74,6 \pm 3,2$  до  $63,2 \pm 2,8$  и с  $46,4 \pm 2,2$  до  $32,6 \pm 2,4$ ), после

предварительной ингаляции беродуала и симбикорта значительно ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) увеличились (соответственно до  $88,2 \pm 3,5$  и  $63,0 \pm 3,2$ ). При этом спирографические показатели после фармакологической защиты от холода у больных ХБА нормализовались и значительно ( $p < 0,05$ ) превышали таковые в исходном состоянии. При этом у пациентов в меньшей мере отмечалась одышка при ходьбе и не отмечались приступы удушья, т.е. после ингаляции 2-3 вдохов беродуала, симбикорта состояние больных приблизилось к ремиссии. Пациенты без ущерба для своего здоровья пребывали на открытом воздухе при температуре  $-20^{\circ}\text{C} - -45^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 1

**Изменения спирографических показателей у здоровых и больных холодной бронхиальной астмой до и после холодной пробы при температуре атмосферного воздуха ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) – ( $-45^{\circ}\text{C}$ ); после применения беродуала и симбикорта и повторной 30 минутной прогулки на открытом воздухе при температуре ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) – ( $-45^{\circ}\text{C}$ )**

| Показатели        | Здоровые<br>$n = 14$<br>(З) | Холодовая<br>бронхиальная<br>астма,<br>обострение<br>$n = 25$<br>(Б) | $p$ – между<br>здоровыми и<br>больными | Изменения по<br>сравнению с<br>исходными данными |
|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| ФОВ <sub>1</sub>  | 1. $105,0 \pm 3,2$          | 1. $74,6 \pm 3,1$                                                    | 1. $p < 0,001$                         | Между 2Б и 1Б*<br>снижение на 11,4%              |
|                   | 2. $104,4 \pm 3,4$          | 2. $63,2 \pm 2,8^*$                                                  | 2. $p < 0,001$                         | Между<br>3Б–2Б***<br>повышение на 35%            |
|                   |                             | 3. $88,2 \pm 3,5^*$                                                  | 3. $p < 0,05$                          | Между 3Б–1Б**<br>повышение на 13,6%              |
| МОС <sub>75</sub> | 1.                          | 1. $46,4 \pm 2,2$                                                    | 1. $p < 0,001$                         | Между 1Б–2Б**<br>снижение на 13,8%               |
|                   | 2.                          | 2. $32,6 \pm 2,4^*$                                                  | 2. $p < 0,001$                         | Между<br>3Б и 2Б***<br>повышение на 30,4%        |
|                   |                             | 3. $63,0 \pm 3,2^{***}$                                              | 3. $p (13 - 3Б) < 0,05$                | Между 3Б и 1Б***<br>повышение на 16,6%           |

Примечание: 1. Исходные показатели ФОВ<sub>1</sub>, МОС<sub>75</sub> – до прогулки на открытом воздухе при температуре  $-20^{\circ}\text{C} - -45^{\circ}\text{C}$ . 2. Показатели ФОВ<sub>1</sub>, МОС<sub>75</sub> после 30 минутной прогулки на открытом воздухе при температуре  $-20^{\circ}\text{C} - -45^{\circ}\text{C}$ . 3. Показатели ФОВ<sub>1</sub>, МОС<sub>75</sub> после повторной прогулки (при температуре  $-20^{\circ}\text{C} - -45^{\circ}\text{C}$ ) и предварительной ингаляции (2-3 вдоха) беродуала+симбикорта. Звездочками отмечены показатели достоверно отличающиеся от исходных данных. <sup>x</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>xx</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>xxx</sup> –  $p < 0,001$ .

В нашем способе используются оптимальные бронхолитики (беродуал и симбикорт) с двойным компонентом (в беродуал входят беротек и атровент, а в симбикорт – будесонид и форадил) и с двойным действием (снимают бронхоспазм и отек слизистой бронхов), в частности симбикорт содержит будесонид обладающий противовоспалительным

действием, уменьшающим холодовой отек слизистой бронхов. Разработанный способ предотвращает холодовой бронхоспазм, приступ удушья, позволяет получить ремиссию у пациентов холодовой астмой. Данный способ не требует изучения сложных иммунологических, биохимических исследований, прост в исполнении.

Таблица 2

**Результаты идентификации спирографических параметров псевдоаттракторов поведения ВСОЧ у больных после прогулки 30 мин (-20-45°C) и после холодовой пробы и фармакологической защиты. Здесь: X0 – ФОВ1, X1- МОС25, X2 – МОС75**

| Исходные                                                                                                                                                                                                                                                             | После прогулки(30 мин)                                                                                                                                                                                                                                               | После прогулки +<br>фармакологической<br>защиты                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Количество измерений N = 16<br>Размерность фазового пространства = 3<br>IntervalX0= 82<br>AsymmetryX0=0.0320<br>IntervalX1= 54<br>AsymmetryX1=0.0799<br>IntervalX2= 74<br>AsymmetryX2= 0.0101<br>General asymmetry value rX = 5.1040<br>General V value vX = 327 672 | Количество измерений N = 16<br>Размерность фазового пространства = 3<br>IntervalX0= 71<br>AsymmetryX0=0.0942<br>IntervalX1= 47<br>AsymmetryX1=0.1622<br>IntervalX2= 38<br>AsymmetryX2=0.0428<br>General asymmetry value rX = 10.2715<br>General V value vX = 126 806 | Количество измерений N = 15<br>Размерность фазового пространства = 3<br>IntervalX0= 50<br>AsymmetryX0= 0.12<br>IntervalX1= 43<br>AsymmetryX1= 0.13<br>IntervalX2= 46<br>AsymmetryX2= 0.09<br>General asymmetry value rX = 9.3205<br>General V value vX = 98 900 |

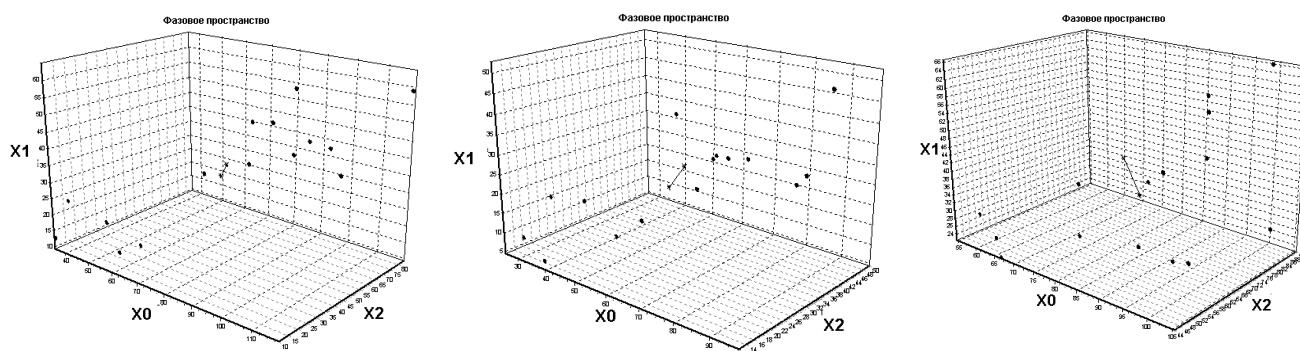


Рис.1. Положение псевдоаттракторов ВСОЧ у больных после прогулки 30 мин (-20-45°C) + на фоне фармакологической защиты. Здесь: X0 – ФОВ1, X1- МОС25, X2 – МОС75.

Результаты исключения отдельных признаков при сравнении исходных данных и после прогулки

|                    |                    |                  |               |              |
|--------------------|--------------------|------------------|---------------|--------------|
| Vx0 = 327 672.0000 | Vy0 = 126 806.0000 | dif=200 866.0000 | R0= 61.3009 % | Z0 = 27.4042 |
| Vx1 = 3 996.0000   | Vy1 = 1 786.0000   | dif1=2 210.0000  | R1= 55.3053 % | Z1 = 19.1912 |
| Vx2 = 6 068.0000   | Vy2 = 2 698.0000   | dif2=3 370.0000  | R2= 55.5372 % | Z2 = 24.7277 |
| Vx3 = 4 428.0000   | Vy3 = 3 337.0000   | dif3=1 091.0000  | R3= 24.6387 % | Z3 = 22.8523 |



Рис.2. Попарное расстояние между центрами двух псевдоаттракторов (исходных данных и после прогулки) – Z.

Результаты исключения отдельных признаков (X0 – ФОВ1, X1- МОС25, X2 – МОС75) спирографических показателей псевдоаттракторов при сравнении исходных данных и на фоне фармакологической защиты

|                    |                   |                  |               |              |
|--------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------|
| Vx0 = 327 672.0000 | Vy0 = 98 900.0000 | dif=228 772.0000 | R0= 69.8174 % | Z0 = 20.1835 |
| Vx1 = 3 996.0000   | Vy1 = 1 978.0000  | dif1=2 018.0000  | R1= 50.5005 % | Z1 = 16.4047 |
| Vx2 = 6 068.0000   | Vy2 = 2 300.0000  | dif2=3 768.0000  | R2= 62.0962 % | Z2 = 19.2567 |
| Vx3 = 4 428.0000   | Vy3 = 2 150.0000  | dif3=2 278.0000  | R3= 51.4453 % | Z3 = 13.2216 |

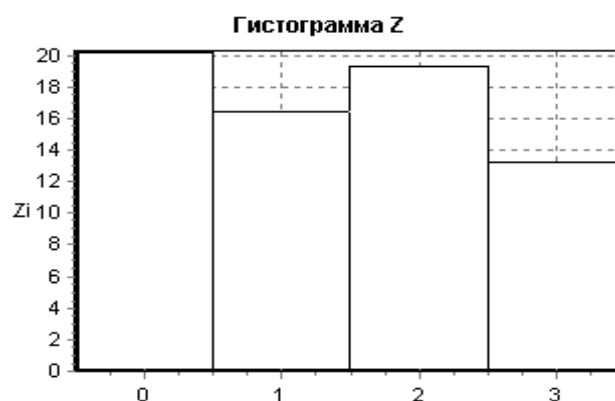


Рис. 3. Попарное расстояние между центрами двух псевдоаттракторов (исходных данных и после прогулки) – Z.

При анализе результатов идентификации спирографических параметров псевдоаттракторов поведения ВСОЧ у больных ХБА до и после холодовой пробы и на фоне фармакологической защиты в 3-х мерном пространстве (табл. 2) установлено, что общий объем (vX) фазового пространства увеличенный в исходном состоянии (327672,0) и после холодовой пробы (126806,0) значительно в 3,3 раза уменьшился после предварительной ингаляции беродуала и симбикорта и повторной холодовой пробой (до 98900,0). Это свидетельствовало (учитывая уменьшение расстояния между центрами [10-19] псевдоаттракторов) об эффективности фармакологической защиты

у больных ХБА от холода и свидетельствовало о приближении функциональной системы к упорядочению хаотического псевдоаттрактора и приближению анализируемых параметров к детерминированной динамике функциональной системы и организма в целом [19-27].

**Выводы.** Подтверждено уменьшение расстояния между геометрическими центрами псевдоаттракторов после фармакологической защиты. При этом наиболее информативным показателем был МОС75. При проведении холодовой пробы у больных ХБА: установлена низкая эффективность ингаляций вентолина и беродуала. Предварительная (перед выходом больных ХБА на открытый воздух

при  $t=20-45^{\circ}\text{C}$ ) ингаляция 2-х бронхолитиков с двойным действием (купирующим бронхоспазм и отек слизистой бронхов) беродуала и симбикорта (2-3 вдоха) является высокоэффективным способом защиты больных ХБА от холодовой травмы нормализующим показатели ФВД, предотвращающим приступы удушья у больных, в период холодовой пробы.

### Литература

1. Антонович Ж.В. Количественные критерии для оценки уровня контроля над бронхиальной астмой // Военная медицина. - 2010. - №1. - С.123-125.
2. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А., Моткина Е.В. Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.- 2008.- № 3.- С. 15-19.
3. Демко И. В., Гордеева Н. В., Петрова М. М., Артюхов И. П. Особенности клинической картины и лечения бронхиальной астмы, сочетающейся с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Терапевтический архив. - 2007. - Том 79, № 9. - С. 60-65.
4. Ильина Э.А., Ушаков В.Ф., Рудницкая И.П., Кострубина В.А. Особенности течения бронхиальной астмы с легочной артериальной гипертензией у больных пожилого возраста в условиях Севера // Вестник С.Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова. 2009. – №2/1. – С. 252.
5. Ушаков В.Ф., Шевченко О.В., Ильина Э.А., Рудницкая И.П., Кострубина В.А. Особенности течения «холодовой» формы бронхиальной астмы у лиц пожилого возраста и оптимизация программы диспансеризации в условиях высоких широт/ // Вестник С.Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова. 2009. – №2/1. – С. 263.
6. Ушаков В.Ф., Ильина Э.А., Шевченко О.В., Рудницкая И.П., Кострубина В.А. Эффективность диспансеризации больных бронхиальной астмой с легочной артериальной гипертензией пожилого возраста в условиях Севера // Вестник С.Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова. 2009. – №2/1. – С. 304.
7. Eskov V.V., Gazya G.V., Bashkatova Yu.V., Filatova O.E. Systems synthesis: environmental factors impact assessment in non indigenous women living in the North // *IOP Conf. Ser.: Earth Environ.* – 2022.– Sci. 981 032089DOI 10.1088/1755-1315/981/3/032089
8. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции *complexity*: монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2016. – 307 с.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О. Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем / Под ред. Хадарцева А.А., Розенберга Г.С. Тула: изд-во Тульское производственное полиграфическое объединение, 2017. – 596 с.
13. Пятин В. Ф., Еськов В.В. Может ли быть статичным гомеостаз? // Успехи кибернетики. – 2021.– Т. 2, №1. – С. 41-49.
14. Filatov M.A., Eskov V.M., Shamov K. A. The problem of ergodicity of biosystems // Scientific research of the SCO countries: Synergy and integration, Proceedings of the international Conference (April 20, Beijing, China 2022) – Pp.77-84. DOI 10.34660/INF.2022.48.77.121

15. Eskov V.V., Manina E.A., Filatov M.A., Gavrilenko T.V. Living systems' chaos: the problem of reduction in physics and biology // AIP Conference Proceedings 2647, 070031 (2022); <https://doi.org/10.1063/5.0106816>
16. Хадарцев А.А., Кухарева А., Воронюк Т.В., Волохова М.А., Музиева М.И. Нейровегетативный статус женщин севера РФ при дозированных нагрузках // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2023. – №1. – С.18-27. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-1-21-27
17. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Башкатова Ю.В. Медицинская и биологическая кибернетика: перспективы развития. // Успехи кибернетики. – 2020. – Т.1, №1. – С. 64-72.
18. Хадарцева К. А., Филатова О. Е. Новое понимание стационарных режимов биологических систем. // Успехи кибернетики. – 2022. – 3(3).– Стр. 92-101. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-10.
19. Газя Г.В., Газя Н.Ф., Еськов В.М. Проблема выбора инвариант в биокибернетике с позиции статистики // Успехи кибернетики. – 2022. – 3(4).– Стр. 102-109. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-4-12
20. Еськов В.В., Газя Г.В., Коннов П.Е. Фундаментальные проблемы биокибернетики из-за неустойчивости выборок биосистем // Успехи кибернетики. – 2022. – 3(4).– Стр. 110-122. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-4-13
21. Кухарева А.Ю., Еськов В.В., Газя Н.Ф. Гипотеза Эверетта и квантовая теория сознания // Успехи кибернетики. – 2023. – 4(1). – Стр. 65-71. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-1-09
22. Филатова О.Е., Филатов М.А., Воронюк Т.В., Музиева М.И. Квантовомеханический подход в электрофизиологии // Успехи кибернетики. – 2023. – 4(2). – Стр. 68-77. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-2-10
23. Еськов В.В., Газя Г.В., Кухарева А.Ю. Потеря однородности группы – вторая «великая» проблема биомедицины // Успехи кибернетики. – 2023. – 4(2). – Стр. 78-84. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-2-11
24. Заславский Б.Г., Филатов М.А., Еськов В.В., Манина Е.А. Проблема нестационарности в физике и биофизике. // Успехи кибернетики. – 2020. – Т. 1, №2. – С. 61–67.
25. Filatov, M.A., Kuhareva, A., Gazya, N.F., Voronyuk, T.V., Samoillenکو, I.S. Possibilities of Applying Entropy in Biomechanics // In: Silhavy, R., Silhavy, P. (eds) Artificial Intelligence Algorithm Design for Systems. Lecture Notes in Networks and Systems. CSOC 2024. – Vol. 1120. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-70518-2\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-031-70518-2_13)
26. Газя Г. В., Газя Н. Ф., Еськов В.В., Манина Е. А. Непредсказуемость и неопределенность создают реальную Complexity // Успехи кибернетики. – 2024– №5, Т.2–С. 97–102. DOI:10.51790/2712-9942-2024-5-2-11.
27. Еськов В.М., Филатов М. А., Воронюк Т. В., Мельникова Е. Г., Кухарева А. Ю. Проблема необратимости в квантовой механике и в живых системах // Успехи кибернетики. – 2024.– Т.5, №3 – С. 50–55. DOI: 10.51790/2712-9942-2024-5-3-06.

## References

1. Antonovich Zh.V. Kolichestvennyye kriterii dlya ocenki urovnya kontrolya nad bronhial'noj astmoj // Voennaya medicina. - 2010. - №1. - S.123-125.
2. Gel'cer B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Motkina E.V. Ocenka central'nogo arterial'nogo davleniya u bol'nyh bronhial'noj astmoj // Pul'monologiya.- 2008.- № 3.- S. 15-19.
3. Demko I. V., Gordeeva N. V., Petrova M. M., Artyuhov I. P. Osobennosti klinicheskoy kartiny i lecheniya bronhial'noj astmy, sochetayushcheysya s zabolevaniyami serdechno-sosudistoy sistemy // Terapevticheskij arhiv. - 2007. - Tom 79, № 9. - S. 60-65.
4. Il'ina E.A., Ushakov V.F., Rudnickaya I.P., Kostrubina V.A. Osobennosti techeniya bronhial'noj astmy s legochnoj

- arterial'noj gipertenziej u bol'nyh pozhilogo vozrasta v usloviyah Severa // Vestnik S.Peterburgskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii im. I.I. Mechnikova. 2009. – №2/1. – S. 252.
5. Ushakov V.F., Shevchenko O.V., Il'ina E.A., Rudnickaya I.P., Kostrubina V.A. Osobennosti techeniya «holodovoj» formy bronhial'noj astmy u lic pozhilogo vozrasta i optimizaciya programmy dispanserizacii v usloviyah vysokih shirot // Vestnik S.Peterburgskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii im. I.I. Mechnikova. 2009. – №2/1. – S. 263.
  6. Ushakov V.F., Il'ina E.A., Shevchenko O.V., Rudnickaya I.P., Kostrubina V.A. Effektivnost' dispanserizacii bol'nyh bronhial'noj astmoj s legochnoj arterial'noj gipertenziej pozhilogo vozrasta v usloviyah Severa // Vestnik S.Peterburgskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii im. I.I. Mechnikova. 2009. – №2/1. – S. 304.
  7. Eskov V.V., Gazya G.V., Bashkatova Yu.V., Filatova O.E. Systems synthesis: environmental factors impact assessment in non indigenous women living in the North // IOP Conf. Ser.: Earth Environ. – 2022. – Sci. 981 032089 DOI 10.1088/1755-1315/981/3/032089
  8. Eskov V.V. Matematicheskoe modelirovanie gomeostaza i evolyucii complexity: monografiya. Tula: Izdatel'stvo TulGU, 2016. – 307 s.
  9. Eskov V.V., Pyatin V.F., Filatova D.Yu. Bashkatova Yu.V. Haos parametrov gomeostaza serdechno-sosudistoj sistemy cheloveka / Samara: Izd-vo OOO «Porto-Print», 2018. – 312 s.
  10. Eskov V.V., Pyatin V.F., Shakirova L.S., Mel'nikova E.G. Rol' haosa v regulyacii fiziologicheskikh funkcij organizma / Pod red. A.A. Hadarceva. Samara: OOO «Porto-print», 2020. – 248 s.
  11. Eskov V.M., Galkin V.A., Filatova O.E. Complexity: haos gomeostaticeskikh sistem / Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: Izd-vo OOO «Porto-print», 2017. – 388 s.
  12. Eskov V.M., Galkin V.A., Filatova O.E. Konec opredelennosti: haos gomeostaticeskikh sistem / Pod red. Hadarceva A.A., Rozenberga G.S. Tula: izd-vo Tul'skoe proizvodstvennoe poligraficheskoe ob"edinenie, 2017. – 596 s.
  13. Pyatin V. F., Eskov V.V. Mozhet li byt' statichnym gomeostaz? // Uspekhi kibernetiki. – 2021. – T. 2, №1. – S. 41-49.
  14. Filatov M.A., Eskov V.M., Shamov K. A. The problem of ergodicity of biosystems // Scientific research of the SCO countries: Synergy and integration, Proceedings of the international Conference (April 20, Beijing, China 2022) – Pp.77-84. DOI 10.34660/INF.2022.48.77.121
  15. Eskov V.V., Manina E.A., Filatov M.A., Gavrilenko T.V. Living systems' chaos: the problem of reduction in physics and biology // AIP Conference Proceedings 2647, 070031 (2022); <https://doi.org/10.1063/5.0106816>
  16. Hadarcev A.A., Kuhareva A., Voronyuk T.V., Volohova M.A., Muzieva M.I. Nejrovegetativnyj status zhenshchin severa RF pri dozirovannyh nagruzkah // Slozhnost'. Razum. Postneklassika. – 2023. – №1. – S.18-27. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-1-21-27
  17. Eskov V.M., Pyatin V.F., Bashkatova Yu.V. Medicinskaya i biologicheskaya kibernetika: perspektivy razvitiya. // Uspekhi kibernetiki. – 2020. – T.1, №1. – S. 64-72.
  18. Hadarceva K. A., Filatova O. E. Novoe ponimanie stacionarnyh rezhimov biologicheskikh sistem. // Uspekhi kibernetiki. – 2022. – 3(3).– Str. 92-101. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-10.
  19. Gazya G.V., Gazya N.F., Eskov V.M. Problema vybora invariant v biokibernetike s pozicii statistiki // Uspekhi kibernetiki. – 2022. – 3(4).– Str. 102-109. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-4-12
  20. Eskov V.V., Gazya G.V., Konnov P.E. Fundamental'nye problemy biokibernetiki iz-za neustojchivosti vyborok biosistem // Uspekhi kibernetiki. – 2022. – 3(4).– Str. 110-122. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-4-13
  21. Kuhareva A.Yu., Eskov V.V., Gazya N.F. Gipoteza Everetta i kvantovaya teoriya

- soznaniya // Uspekhi kibernetiki. – 2023. – 4(1). – Str. 65-71. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-1-09
22. Filatova O.E., Filatov M.A., Voronyuk T.V., Muzieva M.I. Kvantovomekhanicheskij podhod v elektrofiziologii // Uspekhi kibernetiki. – 2023. – 4(2). – Str. 68-77. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-2-10
23. Eskov V.V., Gazya G.V., Kuhareva A.Yu. Poterya odnorodnosti gruppy – vtoraya «velikaya» problema biomeditsiny // Uspekhi kibernetiki. – 2023. – 4(2). – Str. 78-84. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-2-11
24. Zaslavskij B.G., Filatov M.A., Eskov V.V., Manina E.A. Problema nestacionarnosti v fizike i biofizike. // Uspekhi kibernetiki. – 2020. – T. 1, №2. – S. 61–67.
25. Filatov, M.A., Kuhareva, A., Gazya, N.F., Voronyuk, T.V., Samoillenko, I.S. Possibilities of Applying Entropy in Biomechanics // In: Silhavy, R., Silhavy, P. (eds) Artificial Intelligence Algorithm Design for Systems. Lecture Notes in Networks and Systems. CSOC 2024. – Vol. 1120. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-70518-2\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-031-70518-2_13)
26. Gazya G. V., Gazya N. F., Eskov V.V., Manina E. A. Nepredskazuemost' i neopredelennost' sozdayut real'nyu Complexity // Uspekhi kibernetiki. – 2024. – №5, T.2–S. 97–102. DOI:10.51790/2712-9942-2024-5-2-11.
27. Eskov V.M., Filatov M. A., Voronyuk T. V., Mel'nikova E. G., Kuhareva A. Yu. Problema neobratimosti v kvantovoj mekhanike i v zhivyh sistemah // Uspekhi kibernetiki. – 2024. – T.5, №3 – S. 50–55. DOI: 10.51790/2712-9942-2024-5-3-06.