

Дата публикации: 01.12.2021

DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_3

УДК 612.1/.8

НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ГОРНОКЛИМАТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НА ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Hospital №40, Saint Petersburg, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

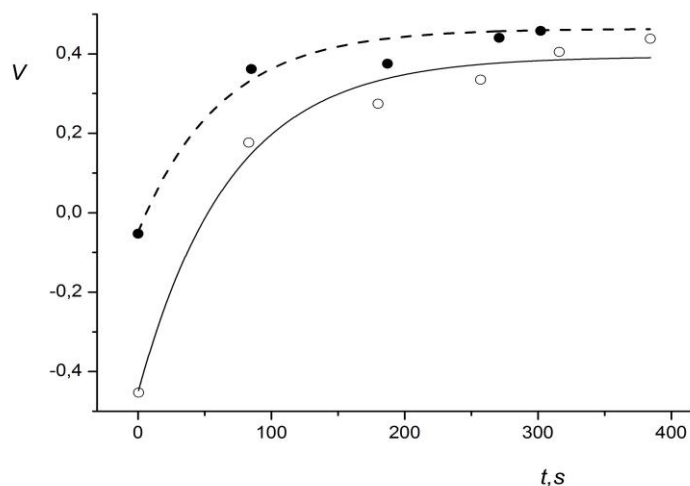


Рис. 1. Графическая интерпретация вегетативного обеспечения деятельности при выполнении испытуемой Г.И. (51) нагрузочных проб (стресс-тестов) до и после пребывания в среднегорье

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

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

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

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

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

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

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

Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Publication date: 01.12.2021

DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_3

UDC 612.1/.8

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

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

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Hospital № 40, Saint Petersburg, Russia

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

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

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

Introduction. Mountain climate effect is used in therapy and rehabilitation of a wide range of diseases and varies both in altitude (mountain sickness) and in the level of physical activity on different altitudes (combination of mountain sickness and hypoxia) [1-3]. Modern methods of the evidence-based medicine centered around probability estimations require a long-term gathering of a big amount of empirical data with a minimal heterogeneity, which is hardly achievable for mountain climate treatment exactly due to its high variability and combinations of factors of different intensity (thin clear air, ultraviolet, physical loads, cold etc.) [4-5].

Moreover, probability and statistical methods, including calculation of linear correlation coefficients according to Pearson or Spearman, do not allow evaluating such important parameters of a therapeutic effect as, for example, the rate of achieving key characteristics of homeostasis, which is an objective counterpart of health. It is also known that approximations of time series using linear functions in the course of increasing or decreasing variable often give inadequate results, i.e. infinite increases of substance concentrations or negative pressure values in case of their linear decrease. In order to avoid such errors (i.e. “bad infinity”), researchers use methods of approximating time series of empirical data using non-linear functions. Approximations of empirical data using the exponential function are often used in the biomedical field [6]. That is the reason the purpose of this study is

to review two successful applications of exponential approximation to conduct a comparative analysis of the mountain climate effect on the blood lipid profile and vegetative support of muscle activity [7-8].

Methods and organization. Empirical data on changes in the blood lipid profile and vegetative support of muscle activity was gathered during annual scientific and research expeditions “Himalayas 2009-2018” within the author project of Irina Arkhipova “Searching for lost knowledge” (c), aimed at supporting national science. Examinations of participants who were recruited in the format of Citizen Science took place before, during and after staying at the Himalayas’ middle altitude (Kullu valley, Himachal Pradesh, India), at an altitude of 2000 to 3500 meters above sea level. Blood collection for identifying the standard lipid profile was taken in 16 participants of both genders in the fasted state before and after their one-week stay in the “Himalayas 2009” expedition. We also used the data of other authors of mountain climate treatment of dislipoproteinemia, as well as the data of periodical hypobaric therapy that matched the stay of participants at given altitudes.

Vegetative support of muscle activity was studied in “Himalayas 2016 and 2017” expeditions, in which participants of both genders (n=13) performed gradually increasing echocardiographic load tests before and after staying at the Himalayas’ middle altitude (the same spot).

The Ethics committee of the Saint Petersburg State University (IRB00003875 – № 67, e-mail: irb@spbu.ru) approved the research. All participants signed an informed consent and answered all questions asked by the researchers.

Statistical processing and exponential approximation was performed using Fisher’s methods of least square and maximum likelihood, implemented in OriginPro 2019b (c) and Derive 5.05 (c) mathematical programs.

Results and discussion. To compare the rate of antiaterogenic changes, we used following calculation algorithm, following one of well-known usages of integral calculus [9]:

1. According to results of averaged changes of the lipid profile’s numeric values before, during and after staying in various conditions of reduced barometric pressure using the least square method (LSM), we performed the exponential approximation of changes in total cholesterol and cholesterol in high and low density lipoproteins using a following expression:

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

where X – a number of lipids, t – time, k and C – coefficients found by using the LSM.

2. To compare the rate of changes, we noted the first variable, physical meaning of which is the rate of the aforementioned expression.

3. Then we calculated a square of a certain integral of the first variable of the expression (1) with limits of integration of 0 to 29 (according to maximum duration of staying for 30 days from four compared options – Pyatigorsk resort, Kyrgyzstan resorts, hypobaric therapy and the Himalayas expeditions):

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

In order to give full information, we present a summary table (Table 1) of exponential models [7]:

Table 1

Summary table of exponential models of the Ce^{kt} type for changes of the total cholesterol, cholesterol of high-density (HDL) and low-density lipoproteins (LDL) (columns 2, 4, 6) and calculated numeric values of squares of specific intervals from their first variables in time with

integration limits of 0 to 29 (days) $\left(\int_0^{29} Cke^{kt} dt \right)^2$ (columns 3, 5, 7)

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

Contents of the table 1 serve as an evidence for the fact that combination of the mountain sickness, moderate physical loads and regular exposure to cold (4th row is the “Himalayas 2009” expedition) supports with the highest rate of the total cholesterol’s decrease, increase of the HDL cholesterol level and decrease of the LDL cholesterol level, which significantly exceeds changes in the lipid profile associated only with the mountain sickness (1st and 2nd rows – Pyatigorsk and Kyrgyzstan resorts) and adaptation to the hypobaric hypoxia (3rd row).

We applied the same algorithm to evaluate vegetative support of muscle activity before and after staying at an altitude of 2000-3700 m above sea level according to results of graduated load tests on the stationary bicycle [8]:

1. Based on results of direct measurements of blood pressure and pulse performed at each stage of the load test, we calculated pointwise values of the Kerdo index using the following expression:

$$V = 1 - \frac{dBP}{HR} \quad (2),$$

where dBP – diastolic blood pressure (mm of Hg), HR – heart rate (beats/min) [10].

2. Approximation with a suitable exponential expression $V(t)=A_1-A_2\cdot e^{-kt}$ with a subsequent quantitative assessment of vegetative control of the activity produced by the organism in case of standardized load tests before and after staying at a middle altitude was carried out using the Fisher's maximum likelihood method.

3. In order to compare vegetative control of the activity before and after the stay in middle altitude, we calculated a ratio of areas (integrals) of founded approximating exponentials on equal time intervals. Integration limits were set according to a shorter duration of the load test (in seconds), i.e. before staying at a middle altitude.

Table 2

Integral evaluation of vegetative control of the activity in the experimental group (51) when performing the standardized load test before and after staying at a middle altitude

1	2	3	4	5	6		7	8
Date	Time, s	dBp, mm of Hg	HR, beats/m in	Kerdo index	Coefficients of approximating exponential of the $V(t)=A_1-A_2\cdot e^{-kt}$ equation		Integral evaluation of vegetative control before (S ₁) and after (S ₂) staying at a middle altitude	S ₁ /S ₂
20.04.2017	0	60	57	-0,05			$S_1 = \int_0^{384} V(t) dt \approx 146,4$	≈1,6
	85	60	94	0,36				
	187	70	112	0,38	A ₁	0,46306		
	271	70	125	0,44	A ₂	0,51195		
	302	70	129	0,46	k	0,01624		
	384	70	146	0,52	p	0,00155		
11.05.2017	0	80	55	-0,45			$S_2 = \int_0^{384} V(t) dt \approx 128,5$	≈1,6
	87	80	97	0,18				
	189	80	110	0,27	A ₁	0,39181		
	270	80	120	0,33	A ₂	0,84068		
	332	80	134	0,40	k	0,01388		
	404	80	142	0,44	p	0,00219		

Note: dBp – diastolic blood pressure; HR – heart rate; A₁, A₂, k – approximating exponential coefficients; p – approximation significance according to the Fisher-Snedecor criterion, S₁ и S₂ – computational integrals (areas under the curve) in equal time intervals before and after staying in the mountains

In order to give full information, we present an example of integral evaluation of successful adaptation to altitude after one-week stay at an altitude of 2000-3700 above sea (Table 2 and fig. 1).

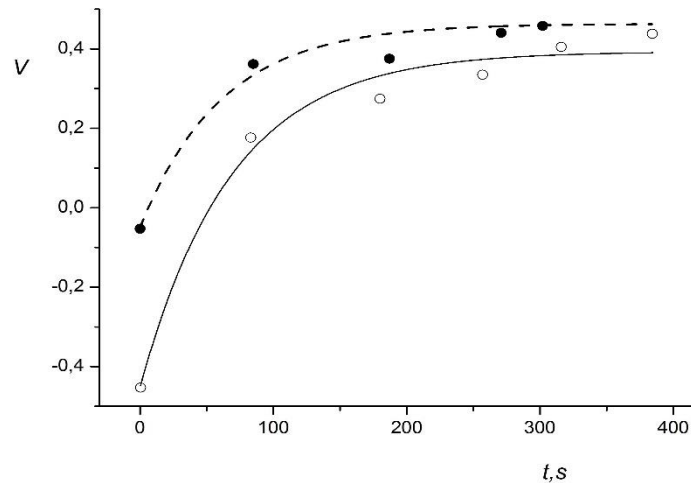


Fig. 1. Graphic interpretation of vegetative support of the activity when performing load tests by the experimental group (51) before and after staying at middle altitude

Note: X-axis – time (t) in seconds, Y-axis – the Kerdo index (V);

● initial values of the Kerdo index, revealed in case of performing the load test before staying at middle altitude;

- - - - approximating exponential before staying at middle altitude;

○ the Kerdo index values, revealed in case of performing the load test after staying at middle altitude;

— approximating exponential after staying at middle altitude.

The revealed ratio of areas – 1,6 (6th row of the table 2) shows that the vegetative support of physical activity of the experimental group after staying at an altitude shifted towards a decrease of sympathetic effects, which means that physiological value of a load (its ergotropic component) has reduced. On the fig.1 a decrease of the sympathetic tone is illustrated through the fact that the exponential that approximates pointwise assessments of the vegetative tone during standardized load test before staying at an altitude is located higher than the exponential that approximates results of the vegetative tone of the same load test after staying on the mountains. Moreover, despite the fact that in all participants who stayed at an altitude a time of achieving the submaximum (85%) HR as a response to the load test increased, as well as the maximal oxygen consumption, the vegetative control revealed opposite tendencies in healthy people and in people with cardiovascular pathologies. Results of the integral evaluation of the exponential approximation of the load test vegetative control show that after staying at an altitude of 2000-3700 m above sea level, adaptation (an adequate vegetative support of the activity) to loads occurred only in 10 of 13 participants, whose area under the corresponding exponential reduced after returning from the altitude of 200-3700 m.

Using the new method of the integral assessment of the activity with the Kerdo index contributed to revealing this regularity of the vegetative control as a

response to physical loads. Matching measurements of blood pressure and heart rate to pointwise moments of time in case of the standardized load test allowed carrying out an adequate exponential approximation with a subsequent comparison of the discovered analytical expressions of the vegetative control before and after staying at an altitude.

Conclusion. Using the exponential approximation to empirical data presented as time series allows gathering an additional physiological and/or clinically significant information, such as the speed of changes in examined characteristics or the physiological value of adaptation, which can be applied not only when evaluating the mountain climate treatment, but also in other fields of rehabilitation medicine, sports medicine and adaptation physiology.

Acknowledgements: The authors would like to thank Irina Vladimirovna Arkhipova – the general director of the “PHARAOH” history film studio who was the organizer and inspirational figure of the international scientific research expeditions to the Himalayas within her author project “Searching for lost knowledge” (c) aimed at supporting national science.

References

1. Aghadzhanyan N.A. Mountains and resistance of the organism / H.A. Agadzhanyan, M.M. Mirrakhimov // M.: Science. – 1970. – 184 p.
2. Berezovskij V.A. Physiological mechanisms of sanogenic effects of mountain climate / V.A. Berezovskij, V.G. Dejnega // Kiev: Scientific Thoughts. – 1988. – 223 p.
3. Mirrakhimov M.M. Mountain medicine / M.M. Mirrakhimov, P.N. Goldberg // Frunze: Kyrgyzstan. – 1978. – 184 p.
4. Eysenck H.J. Meta-analysis and its problems / H.J. Eysenck // BMJ. – 1994. – Vol. 24. – № 309(6957). – P. 789-792.
5. Lukina Yu.V. Systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods / Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2016. – Vol. 12. – № 2. – P. 180-185.
6. Murray J. Mathematical Biology / J. Murray // Moscow, Izhevsk: SIC "Regular and Chaotic Dynamics". Institute of Computer Research. – 2009. – Vol. 1. – 776 p.
7. Minvaleev R.S. Comparison of the rate of change in the lipid profile of human blood serum when climbing to the height of the middle mountains / R.S. Minvaleev // Human Physiology. – 2011. – Vol. 37. – № 3. – P. 103-108.
8. Minvaleev R.S. Vegetative support of muscle activity before and after staying at an altitude of 2000-3700 m above sea level / R.S. Minvaleev,

A.M. Sarana, S.G. Shcherbak, A.S. Glotov, O.S. Glotov, O.P. Mamaeva, N.E. Pavlova, O.A. Guseva, A.I. Ivanov, A.I. Levitov, D.T. Summerfield // Human Physiology. – 2018. – Vol. 44. – № 5. – P. 74-83.

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

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

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