



ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ САНОГЕНЕЗА

Монография

Под общей редакцией
академика НАМН Украины
В. Н. Запорожана



Одесса
Одесский медуниверситет
2014



УДК 613.4:616-092.11
ББК 51.204
Ф 18

Авторы: В. Н. Запорожан, Л. А. Носкин, В. И. Кресюн,
Ю. И. Бажора, А. П. Романчук

Рецензенты: Г. М. Бутенко, директор института генетической
и регенеративной медицины НАМН Украины, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. НАН Украины и РАМН,
академик НАМН Украины,

А. Г. Резников, зав. отделом эндокринологии, репродукции
и адаптации Института эндокринологии и обмена веществ
им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. НАН, академик НАМН Украины,

А. Г. Румянцев, директор ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
д-р мед. наук, профессор, академик РАМН

*Печатается по решению Ученого совета
Одесского национального медицинского университета
Протокол № 1 от 31.08.2013 г.*

Факторы и механизмы саногенеза : монография / В. Н. За-
порожан, Л. А. Носкин, В. И. Кресюн [и др.] ; под ред. В. Н. За-
порожана. — Одесса : ОНМедУ, 2014. — 448 с.
ISBN 978-966-443-066-8

Коллективная монография — результат многолетнего творческого
сотрудничества отечественных и зарубежных ученых. Ее цель — озна-
комление медиков разных специальностей с современными приборно-
аналитическими средствами для полисистемного саногенетического
мониторинга и методологией его выполнения. Представлены примеры
использования полисистемного саногенетического мониторинга для
определения функциональной отягощенности конкретных заболеваний,
создания объективной экспертизы прогнозирования исходов бо-
лезни и оценки эффективности лечения.

Для научных и практических работников медицины. Может быть
полезна студентам-медикам.

УДК 613.4:616-092.11
ББК 51.204

ISBN 978-966-443-066-8

© В. Н. Запорожан, Л. А. Носкин,
В. И. Кресюн и др., 2014
© Одесский национальный медицинский
университет, 2014

От редактора

Идея создания настоящей коллективной монографии складывалась на протяжении почти 20 лет творческого сотрудничества специалистов различных научных ориентаций. Их объединяла общая цель создания методологий ранней предиктивной диагностики индивидуальной предрасположенности людей разного возраста и пола к тем или иным патологическим состояниям. Так, еще в 1996 г. нами была издана коллективная монография, посвященная перспективам использования молекулярно-биофизических методов в медицинской диагностике, — «Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине». В этой книге были изложены принципы только зарождавшихся методов генетической дактилоскопии, которая на сегодняшний день относится к числу рутинных методов диагностики. Позже была издана монография, обобщающая результаты внедрения лазерной корреляционной спектроскопии биологических жидкостей, позволяющей в экспрессном режиме устанавливать индивидуальную метаболическую отягощенность многих актуальных заболеваний (Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине, 2002). Наконец, в последнее десятилетие внимание было сосредоточено на широкомасштабной апробации компактных приборно-аналитических комплексов, позволяющих с прецизионной точностью анализировать индивидуальные варианты функциональной отягощенности сердечно-сосудистой, дыхательной и психомоторной систем, предопределяющих прогнозы большинства заболеваний. Генез коллективного творческого сотрудничества, ориентированного на совершенствование методов предиктивной диагностики, сопровождался не только расширением арсенала методических подходов, но и кристаллизацией представлений о точках приложения полисистемных функциональных индикаций.

Основная трудность в обсуждении перспектив предиктивной диагностики связана с тем, что в фундаментальной медицине за основу приняты представления о четкой дифференциации этиологической и патогенетической природы формирования патологических состояний. Валидность этих знаний нами не подвергается сомнениям. Однако основа предиктивных прогнозов должна опираться на

Факторы и механизмы саногенеза

учет индивидуальной предрасположенности к устанавливаемому патологическому процессу. Сам этот факт не отвергается фундаментальной медициной, а разногласия существуют только по самим принципам регистрации индивидуальной предрасположенности организма. Исходя из наших коллективных многолетних исследований, в основе индикации предрасположенности предлагается индивидуальный санотип. С общебиологических представлений, индивидуальный санотип генетически детерминирован, но фенотипическая выраженность определяется вариативностью регуляторных механизмов (эпигенетическая регуляция). В настоящее время изучение эпигенетических механизмов, определяющих экспрессию индивидуального генетического кода, находится в эпицентре бурного развития молекулярной геномной инженерии, но использование методологий санотипирования в задачах предиктивной медицинской диагностики пока еще находится на стадии широкомасштабных диагностических апробаций. В предлагаемой книге подводятся итоги коллективных многолетних апробаций в направлении совершенствования методов предиктивной диагностики.

Авторы, взявшие на себя ответственность в подведении итогов совместной работы с различными научными, научно-техническими и практическими коллективами Украины и России, не могут игнорировать этическую составляющую совместной работы, а именно личный вклад отдельных исследователей. Благодарим их за согласие участвовать в этом издании.

Авторы не претендуют на исчерпывающее изложение материала и не могут дать ответы на все вопросы, которые возникли в ходе исследований по данной проблеме. Понимая, что сложность исследуемого научного направления порождает суждения дискуссионного характера, мы готовы их обсуждать, а доброжелательные критические замечания учитывать в дальнейшей работе.

ВВЕДЕНИЕ

Авторский коллектив — ученые Одесского национального медицинского университета в содружестве с коллегами Южноукраинского национального педагогического университета им. К. Д. Ушинского и Санкт-Петербургского института ядерной физики им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский центр» — разрабатывает одну из самых древних (со времен Гиппократ) и самую современную комплексную фундаментальную проблему медицины: изучение природы механизмов управления процессами жизнеобеспечения (саногенетического статуса). При попытке создания обобщающей концепции саногенетической «обустроенности» организма мы столкнулись с рядом обстоятельств, объяснение которых возможно только на уровне углубленного изучения современных представлений о теориях общего познания в целом, о молекулярно-генетических основах управления процессами адаптации на уровне клетки и целостного организма, а также их трактовки с позиции обобщенных механизмов эволюционного процесса, степени их корреляции с постоянно изменяющимися факторами внешней и внутренней среды.

Понятно, что читатель, принадлежащий к медицинскому сообществу, которому, в первую очередь, адресовано это издание, в соответствии с уровнем своей общебиологической осведомленности, столкнется с трудностями в восприятии отдельных положений, изложенных в книге. В связи с этим мы часто ограничивались только формулировками определенных понятий без излишней подробной их аргументации. С другой стороны, в аргументации новых представлений о фундаментальных механизмах саногенеза часто использовались противоположные взгляды, которые доминируют в традиционных теориях детерминистских механизмов этиологии и патогенеза, а также в дифференциально-диагностических подходах.

Специалисту в данной области исследований очевидно, что фундаментальное обоснование таких процессов, как саногенетическая адаптация, эпигенетическая управляемость, конституциональность управляющих систем и их ошибочность, многие десятки лет находится в противоречии с принятыми детерминистскими взглядами Дарвиновского селектогенеза и представлениями о прямой генетической детерминации. Этим обосновывается необходимость краткого обсуждения положений номогенеза Берга — Гольдшмидта, механизмов эпигенетической

Факторы и механизмы сааногенеза

регуляции и принципиальной значимости заметного уровня ошибочности, необходимого для обеспечения адекватного адаптогенеза. Все это требуется для интерпретации основ сааногенеза.

Наконец, одна из целей этой книги — ознакомление медиков разных специальностей с современными приборно-аналитическими средствами для полисистемного сааногенетического мониторинга и методологий его выполнения. Важно то, что используемые при этом аналитические алгоритмы многочисленных параметров биологических показателей позволяют предельно автоматизировать процесс индикации и обеспечить их эксплуатацию буквально в режиме «у постели больного». При этом следует учитывать экономическую составляющую описываемых в книге подходов (хотя бы на экономии в необходимости создания специализированных диагностических центров). Кроме того, сам процесс мониторинга обследуемых лиц не нуждается в использовании часто дорогих реактивов. Портативность и простота управления программно-аппаратными комплексами дают возможность использовать их для объективной экспертизы терапевтического действия лекарственных средств, в коррекционно-реабилитационных мероприятиях, обследовании школьников и студентов, оценке адекватности подготовки к соревнованиям спортсменов, людей с ограниченными физическими возможностями и пр. Следует отметить, что основной упор при этом сделан не на решении технических задач, а на их биологической обоснованности и доступности методик для диагностических исследований.

Значительная часть книги посвящается частным примерам использования полисистемного сааногенетического мониторинга для определения функциональной отягощенности конкретных заболеваний, создания объективной экспертизы прогнозирования исходов болезни и оценки эффективности проводимой коррекции (лечения). На кафедрах Одесского национального медицинского университета информативность предложенных диагностических подходов изучается на протяжении многих лет в различных направлениях медицинской практики. Из-за ограничений объема настоящей книги мы вынуждены были привести только отдельные примеры. Значительная часть результатов научных исследований обобщена в ряде докторских и кандидатских диссертаций.

В заключение приведем известное наставление выдающегося исследователя XX в., лауреата Нобелевской премии Сент-Дьёрди: «Исследователь, вступающий в неизвестное, ни на что более не может рассчитывать, чем на ошибки, но ошибки зато почетные». Будем надеяться, что допущенные нами ошибки инициируют продуктивную критику и укрепят наше творческое сотрудничество.

Часть I

**САНОЛОГИЯ АДАПТОГЕНЕЗА
НА МОЛЕКУЛЯРНОМ И СУБМОЛЕКУЛЯРНОМ
УРОВНЯХ**

Глава 1

**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
УПРАВЛЕНИЯ САНОГЕНЕЗОМ**

**1.1. Концептуальные основы науки о здоровье
на молекулярном уровне**

В жизни общеупотребительным представлением о здоровье принята способность биообъекта, в обобщенном понятии, и человека, в частности, «не болеть». Очень доходчиво, очень простодушно, но недостаточно точно. И прежде чем объяснить допускаемую ошибку, целесообразно уточнить значение самого понятия «не болеть».

С момента развития человеческого общества стало совершенно очевидным, что не болеть организм конкретного человека в принципе не может, поскольку само проявление болезни есть не что иное, как сопротивляемость организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды.

Гиппократ утверждал (и до сих пор это находит все больше доказательств), что человек болеет только той болезнью, которой может болеть! Весь ход развития цивилизации служит ярчайшим доказательством правоты этого утверждения: на полях брани одни и те же увечья убивали одних, оставляли живыми (но с потерями) других и закаляли дух и тело третьих. Во времена вселенских эпидемий умирали одни, но закалялись (приобретали устойчивость) другие. Как мы видим, даже в предельно экстремальных условиях болезни и увечья играли роль и губителя, и целителя! В чем суть феномена болезни, которая одновременно предстает в столь противоположных ипостасях? Во многих философских трактатах эпохи Возрождения состояние болезни представлялось по аналогии с пожаром, что и легло в основу метафор: исчадие ада, вселенский пожар и др.

Но так же как эра Возрождения сменилась эрой Просвещения, а Просвещение сменилось эрой Реставрации, с той же закономерностью понятие пожара претерпело свои трансформации и сегодня обширные природные пожары уже не

Факторы и механизмы сааногенеза

предстают в лике вселенского исчадия, их рядят в шкуру возрождения жизни. Пожар человеческая мысль уже облагородила, а болезнь (близкий аналог) еще остается образом только страданий и мучений. И это несмотря на то, что еще в XIX в. возникли решительные возражения однобокому пониманию болезни: сначала использовали прививку малярии для лечения наиболее осложненных вариантов сифилиса (спирохета при высокотемпературных малярийных приступах погибала, а малярию к этому времени плохо или хорошо, но лечили хинином), а затем Луи Пастер начал иммунизацию против бешенства (то есть прививку относительно безопасными возбудителями болезней, так называемыми митигированными формами).

Вернемся к узаконенному определению здоровья как способности организма не болеть. Не кажется ли нашему читателю, что в бытующем определении здоровья бессмысленная (и, главное, неверная) игра слов? Состояние здоровья необходимо, чтобы не болеть, хотя сама болезнь часто необходима здоровью. При этом если болезнь не всегда враг здоровью, так чем же еще характеризуется состояние здоровья? Вернемся к утверждению ВОЗ, что здоровье — это гармония физического, психического и социального благополучия организма, обеспечивающая его способность не болеть. Оказывается, для того, чтобы не болеть (а, значит, и не сопротивляться), организму нужна гармония почти несовместимых благополучий.

Сначала разберемся со значением понятия благополучия на примере физического благополучия. Если под благополучием буквально понимать получение блага (это, скорее всего, и подразумевает формулировка ВОЗ), то для баскетболиста благом является высокий рост, для гимнаста — низкий, для штангиста — гипертрофированные (в народе называемые рельефными) мышцы, для марафонца — их должно быть немного, а для боксера — акромиальный череп и очень толстая скуловая кость. Как видим, что благо для одних, то беда для других!

В подобном состоянии и ситуация с социальным благополучием: европеец социально благополучен высоким экономическим цензом, араб — многоженством, а африканский абориген — красивой набедренной повязкой. Кстати, на уровне межличностных взаимоотношений попытки ввести единый ценз на социальное благополучие населяющих планету людей оканчиваются терактами и межэтническими стычками. К какому социальному благополучию склоняется содержание ВОЗа?

Надеемся, нам простят наш пафос в споре с туманными определениями, хотя бы в силу того, что в своем невосприятии мы не первопроходцы. Примером тому может служить альтернативное определение здоровья, сформулированное авторитетным физиологом академиком Г. Н. Крыжановским [9]: здоровье — это «состояние организма, обеспечивающее оптимальное выполнение его функций в необходимой мере для продуктивных отношений со средой».

В организме существуют специализированные системы, функция которых заключается в том, чтобы анализировать меняющуюся ситуацию внутри и вне организма и подстраивать последний на другой, желательно наиболее оптималь-

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления сааногенезом

ный, уровень взаимодействия. Из этой формулировки следует, что состояние здоровья прежде всего обеспечивается уровнем жертвенности функций, расходуемых на приспособление. Кстати, эти представления принципиально идентично срабатывают как при меняющихся условиях внешней (изменения климата, вредоносные воздействия, школьные трудности, социальные трансформации и др.), так и внутренней среды (те же болезни, рост и развитие органов и систем и пр.). Болезни, на наш взгляд, относительно здоровья играют не самую значительную и, в общем, соподчиненную роль и являются только одним из факторов перестройки механизмов здоровьеобеспечения (в силу чего эти механизмы будут обозначаться в дальнейшем как сааногенетические).

В данном разделе мы должны сделать одно вынужденное отступление. Желание предельной популяризации излагаемых нами вопросов требует минимизировать использование специализированных терминов. Но, несмотря на эти требования, без сааногенеза и сааногенетического статуса нам не обойтись. Поэтому мы подробнее остановимся на содержании этих терминов.

Сааногенез (от греч. саанос — здоровье, генез — происхождение) — дословно «происхождение здоровья». Сааногенетический статус — дословно «то или иное состояние здоровья». Сааногенетический мониторинг — тот или иной способ отслеживания состояния здоровья.

В литературе существует и другой термин здоровьеобеспечения — валеогенез (валео — то же здоровье, но в переводе с латыни). Вряд ли читателю интересны причины наших предпочтений термину «сааногенез». Существующую в литературе дискуссию о правомочности того или иного терминологического использования мы оставим без комментариев. Нас на использование термина «саанос» подвиг Гиппократ — грек и бесспорный основатель современной медицины. Скорее всего, приведенных аргументов достаточно, чтобы использовать термин «саанос».

Анализ общебиологической дискуссии показывает, что сначала философы, а затем другие представители естественных наук настояли на затейливом понятии, что назначение всего нарождающегося на Земле в том, чтобы обеспечить рождение другой жизни. Такой репродуктивный прагматизм в принципе сложно опровергаем. Но чтобы обеспечить биообъекту репродуктивную способность, кто-то должен корректировать сохранность этой потенции. Механизмы, стоящие на страже определенного порядка при осуществлении репродуктивной предназначенности, сами по себе в репродукции не участвуют. Так природа придумала прообраз отдела технического контроля (ОТК) со всеми его преимуществами и недостатками: то предельно скрупулезный, то расхлябанный, что в одинаковой мере как помогает, так и вредит.

Отдел технического контроля репродуктивного процесса — вот относительно зрительный аналог сааногенетических систем. Зачем же природе, по Дарвину достаточно рациональной, понадобилось еще на начальных стадиях эволюции живого (начиная от бактерий) отобрать и сохранить до вершины эволюции (человека) такие неоднозначные специализированные системы, которые в основном

Факторы и механизмы сааногенеза

предназначении (репродукции) непосредственного участия не принимают, но зато могут на него влиять самым противоположным способом. Мы уже сталкивались с противоположными ипостасями биологического процесса. Выбранная нами форма изложения не всем доступной биологической феноменологии заставляет нас обращаться не только к простым житейским ситуациям, но и к логике современной философской мысли.

В концепции сааногенеза исключительно важно подчеркнуть ту доказательную базу, которая определяет выбор между представлениями «рационального выбора» (дарвиновский селектогенез) и «непосредственной целесообразности» (номогенез Берга и Гольдшмидта).

Прежде чем обсудить перечисленные представления, необходимо представить читателям краткие сведения об участниках дискуссии. Вряд ли нуждается в представлении Ч. Дарвин, тем более что дискуссия уже проводилась не с ним, а с его «рьяными» апологетами, многие из которых считали себя «дарвинистами не в силу убеждений», а в силу «безопасного карьеризма» [6]. Поэтому представим только Льва Семеновича Берга (1876–1950) и Ричарда Гольдшмидта (1878–1958), крупных зоологов, живших хотя и одновременно, но в разных социальных эпохах. Сходства и различия в судьбах этих двух ученых приведенными обстоятельствами не исчерпываются. К дополнительным различиям надо отнести тот факт, что фундаментальный труд Л. С. Берга «Номогенез» увидел свет в 1922 г. в Петрограде в трудах Русского географического общества (в 1926 г. он был издан английским издательством в Лондоне с предисловием известного эволюциониста Д'Арси Томпсона), а труд Р. Гольдшмидта вышел значительно позже [23]. Более важно подчеркнуть общность двух судеб единой концепции — признание было достигнуто только спустя почти 40 лет [2].

Мы привели эти факты совсем не для того, чтобы подчеркнуть передовые позиции отечественной науки. Так как мы адресуемся к широкой аудитории, на приводимых примерах «продвижения передовых взглядов» хотели бы подчеркнуть чисто эпистемиологический (то есть познавательный) аспект развиваемой науки с ее особенностями как социального института (в целом изолированного от форм общественной социализации). Движущей силой социального института познаний является то, что отвергает он не только дилетантов. Более того, «дилетанты» в отдельных случаях приобретают быстрый и заслуженный авторитет (в качестве примера приведем пивовара и, мягко говоря, не любителя трезвого образа жизни А. Левенгука — основоположника научной микроскопии или авиатора Г. Хаунсфилда — лауреата Нобелевской премии, основоположника современной компьютерной томографии).

Парадокс ситуации в том, что социализованным институтом знаний отвергаются концепции тех исследователей, которые по своему научному рангу, конкретным достижениям, диапазону знаний входят в высшую когорту ученых своего времени. Именно так обстояло и с «Номогенезом» Берга. Есть все основания доверять мнению авторитетного генетика Н. Н. Воронцова [3]: «...бесспорно, что современное Л. С. (Бергу) общественное мнение в своей кри-

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

тике номогенеза было по научному уровню ниже Берга, и понадобилось более полувека для того, чтобы идея о существовании определенной направленности эволюции приобрела немало сторонников». Аналогичная (во многом) судьба была уготовлена и другим открытиям века: законам Г. Менделя и мобильным генам Б. Мак-Клинток.

Поиском выхода из тупика «социализованного института познаний» занимаются многие современные ученые-эпистемологи. Так, С. В. Мейен предлагает «принцип сочувствия», на основе которого освоение чужой точки зрения должно происходить не только дискурсивно, а путем постановки себя на место оппонента, «стремления проявить со-чувствие, со-интуицию». Это требует «усилий терпения, но отнюдь не агрессивной критики». Процесс познания «должен быть сопряжен с определенным этическим климатом в науке, с признанием необходимости сосуществования и конкурентных отношений множества гипотез, с признанием того, что рациональное исследование имеет свои границы и дает неполное знание». Нам представляется, что эта позиция в общей концепции познавательного процесса максимально близка к частным определениям роли «функциональных ошибок» в рамках саногенетической теории приспособлений, которая лежит в основе санологии. Вот почему нам и близка точка зрения Фейерабенда, что несовместимость гипотез вовсе не является их слабостью, ибо благодаря контрастам и альтернативным допущениям появляются новые стимулы для поиска более целостных концептов.

Напомним, что одно из величайших открытий XX в., осуществленное лауреатом Нобелевской премии Шарлем Де-Бройлем, как раз заключалось в том, что в объятия корпускулярной теории элементарных частиц была заключена ее строптивая конкурентка — «волновая теория».

Мы не будем более подробно анализировать парадоксы социального института познаний, а желающим предложим более углубленно ознакомиться с «концепцией личностного знания» М. Полани [15] и анализом глубоких аналогий между наукой и мифом П. Фейерабенда [7].

Возвращаясь к прерванной теме разночтений теорий Дарвина и Берга — Гольдшмидта, подчеркнем, что драматизм был связан не с Дарвином, а с его апологетами, которые искусственно приписали этой теории ценз «доминантного концепта», объясняющего все и вся. И так как в таком ракурсе он ближе всего напоминал концепты «социальной эволюции» Маркса, то и был принят за научную основу государственного марксизма-ленинизма. Напомним, что сам К. Маркс (как и Ч. Дарвин) не занимался оформлением доминантности своих учений (их страстность и убежденность в правоте — вещь обычная для ученого мира). Более того, Маркс (и это он многократно подчеркивал) занимался проблемой «пролиферации гипотез» (по Фейерабенду), стараясь со-интуитивно объединить метафизический материализм Фейербаха и диалектический идеализм Гегеля. Сегодня очевидно, что использованный при этом «принцип сочувствия» [12] привел к созданию гибрида, отравившего душу многим поколениям. Поэтому в нашей дискуссии мы не будем ссылаться на теории великого ученого, а только на основ-

Факторы и механизмы сапогенеза

ные выводы из «селектогенеза», принадлежащие в основном его соавторам (помня при этом, что различия между автором и соавтором не меньшие, чем между пением и сопением).

Дух сомнения в «небессмертии» учения Дарвина возник тогда, когда в 30-е годы XX ст. его адепты постарались трактовать возрождающуюся теорию хромосомной наследственности. Именно тогда Э. Майр (1974) к самой характерной черте синтеза дарвинистского концепта и генетики отнес «подтверждение всеобъемлющего значения естественного отбора» [11] (Майр — не Дарвин). Вот почему Л. Берг в своем «Номогенезе» дискутирует не с учением Дарвина (в его первоизданном виде), а с селектогенезом его последователей (он же и предложил обозначение этого направления, заметим, не дарвинизм, а селектогенез).

В чем же принципиальное различие двух эволюционных гипотез?

Дадим слово Л. Бергу: эволюция организмов — это развитие по твердым законам (номогенез), в отличие от эволюции путем случайностей, предполагаемых селектогенезом. Влияние борьбы за существование и естественного отбора в этом процессе имеет второстепенное значение.

В борьбе за существование естественный отбор только, видимо, случайный процесс, а дарвинизм исходит из того, что отбираются при этом эволюционно-состоявшиеся, полезные признаки. В концепции номогенеза предполагается способность живых форм к адаптации, что является не результатом отбора случайных полезных отклонений, а имманентным свойством живого (непосредственная целесообразность). Понятно, что основные сражения между селектогенезом и номогенезом происходили (и пока без окончательно установленного результата, происходят они и сегодня) на поле биологических принципов построения живого и его развития (онтогенез).

Нецелесообразно углубляться в фактологию того или иного учения, хотя основной вывод из представлений о непосредственной целесообразности мы подчеркнем: ***развивающийся организм не пассивная жертва взаимодействия со средой, а активная форма с программами саморегуляции.***

1.2. «Детерминизм признаков» и «насушная необходимость» — конкуренция взглядов в теории и практике современного естествознания

Прежде всего отметим, что мы, с позиций теории общего познания «плюрализма гипотез», в обсуждении вышеуказанных взглядов будем не столько опровергать их состоятельность, сколько попытаемся обосновать границы применимости каждого. Поэтому начнем с того, что понимается под обозначениями «детерминизм признаков» и «насушная необходимость» и почему, на наш взгляд, актуальна проблема их конкуренции.

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

Детерминистские признаки — признаки, с высокой (как правило, не менее 70–80 %) вероятностью прогнозирующие наличие патологического процесса, в силу чего они более известны как «этиопатогенетически сцепленные», «маркеры патологии».

Насущно необходимые признаки — признаки, сопутствующие многим патологическим процессам (и не только патологическим), поэтому их авторитетный ценз в сравнении с предыдущими резко снижен до уровня «неспецифических», «не дифференцирующих природу патологического процесса».

Многим может показаться, что сами определения предельно исключают какую-либо конкуренцию выявляемых признаков в проблеме прогностической диагностики. Поэтому необходимо объяснить, что понимается под обозначением «конкуренция взглядов».

Наша точка зрения по вопросу конкуренции взглядов полностью совпадает с мнением известного теоретика-методолога С. В. Мейена, который в предложенном для научного общения «принципе сочувствия» настаивал на признании «необходимости сосуществования *конкурентных отношений* множества гипотез, настаивал, что и рациональное исследование имеет свои границы и дает неполное знание».

Итак, по нашему мнению, под конкуренцией взглядов мы понимаем не борьбу различных концепций, а выстраивание взаимоотношений для рационального исследования.

Сначала сошлемся на мнение члена-корреспондента РАМН, проф. В. П. Пузырева (НИИ медицинской генетики РАМН): «Впечатляющие успехи в расшифровке геномов живых систем, включая геном человека, очевидные успехи в приложении достижений геномики для нужд практической жизни опасно сочетаются с геноманией, “генетическим детерминизмом”, претендующим на объяснение всей сложности структурно-функциональной организации живого».

Принятая за аксиому, кажущаяся привлекательность достижений детерминистской диагностики, хотя и входит в обычай «доказательной медицины», но во многом спорна. Спор вокруг «бесспорных принципов» — это не то же самое, что их отвержение, а, скорее, попытка подорвать их «царственную статью». И несмотря на мудрое предостережение А. С. Пушкина «К чему бесплодно спорить с веком? Обычай — деспот среди людей», современный уровень теории познания, в целом, и молекулярно-генетической методологии, в частности, предрасполагает к продуктивному спору с «веком» детерминистских положений.

Прежде всего отметим, что «ахиллесовой пятой» детерминистских признаков, прогнозирующих высокую вероятность того или иного процесса, является абсолютная необходимость в нормировании их от «нормативных» значений. Проблема эта не нова, и еще признанный патриарх молекулярной биологии Эрвин Чаргафф в «нормативной биологии» видел причину создания «скоротечных догм». Ссылка на Э. Чаргаффа тем более поучительна, поскольку его научный авторитет предельно высок благодаря открытию «правила Чаргаффа» (правило

Факторы и механизмы сааногенеза

детерминистской комплементарности пуринов и пиримидинов), позволившего Уотсону и Крику сформулировать эпохальную теорию двухнитевой структуры ДНК. И шляпу надо снять перед этим устремленным в будущее мыслителем-ученым, который открыл детерминистское правило структурной организации не чего иного, а гена, но добровольно отказался от догматизации «нормологической генетической структуры». И как в воду глядел в 40–50-летнее будущее. Не зря именно с Э. Чаргаффом часто солидаризируется другой патриарх XX ст., Нобелевский лауреат по литературе Бертран Рассел в своей «Истории западной философии», заслуженно именуемой «книгой века» [16].

Вообще догматический привкус большинства детерминистских учений так велик, что часто приводит (к счастью, не по воле своих гениальных создателей) к катастрофам поистине вселенского масштаба.

Приведем лишь наиболее многозначительный пример: стоило только достаточно известному физиологу растений К. А. Тимирязеву для популяризации (ох, уж эти попытки всеми быть признанными) учения Дарвина не допустить ни малейшего отхода от дарвинской ортодоксии, как будущий президент АН СССР ботаник В. Л. Комаров констатировал: «Дарвинизм победил безоговорочно», а бюро Президиума Комакадемии от 21 марта 1932 г. в директивном порядке заключило «... ученых-мракобесов, попов, социал-фашистов и пр., оголтело борющихся против Дарвинизма, извращающих и фальсифицирующих учение Дарвина...», после чего рупор партии газета «Правда» подытожила: «Рабочий класс, вооруженный марксистско-ленинской теорией, берет все подлинно научное в дарвинизме для борьбы за построение социализма». Ну кто в этих обстоятельствах обратился к Н. Бердяеву: «у русской радикальной интеллигенции выработалось идолопоклонническое отношение к самой науке. Когда русский интеллигент делался дарвинистом, то дарвинизм был для него не биологической теорией, подлежащей спору, а догматом, и ко всякому не принимавшему этот догмат, например, сторонникам Ламаркизма, возникало морально подозрительное отношение».

Поучительный генез догматических увещеваний мы проанализировали для того, чтобы дискуссию о конкуренции «детерминистских признаков» и «на-сущной необходимости» провести в фарватере концепций общей теории познаний, признающей за норму «все множество частично пересекающихся, актуально адекватных, но взаимно несовместимых теорий» (П. Фейерабенд). К тому же отметим, что детальный анализ современных представлений об общих принципах теории познания можно найти в трудах М. Полани и П. Фейерабенда, исключительно тактично дискутирующих с триумвиратом великих методологов науки середины ушедшего века: Карлом Раймондом Поппером (1907–1994), Томасом Самюэлем Куном (1922–1995) и Имре Лакатосом (1922–1974), которые во взаимной критике часто терялись в «объяснении широкого совпадения своих взглядов» (интересно в этом плане одно из замечаний Т. Куна: «... мне трудно в точности определить размер моего интеллектуального долга сэру Карлу, но я не сомневаюсь в том, что он есть») [10].

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

И, наконец, завершая краткий дискуссионный анализ о взаимодействии детерминистских и недетерминистских (насуточная необходимость) концептов, прежде чем перейти к фактологии компромисса двух обозначенных в заглавии подходов, нам бы хотелось согласиться с пожеланием биолога-теоретика и оригинального мыслителя Б. С. Кузина: «Написать свое сочинение так, чтобы ни одно выставленное мною положение не оказывало давления на читателя, не вынуждало его насильно соглашаться со мной. Одним словом, я хочу, чтобы мой труд оказал на читателя действие, не подобное английской соли, которая, если она уже принята, может дать только один эффект, а подобное хорошо подготовленному, обильному и разнообразному обеду, от которого всякий организм может взять то, что ему особенно по вкусу и по желудку, а ту часть, которая для него не удобоварима, спокойно извергнуть при легком и своевременно пришедшем стуле...».

1.3. Несостоятельность детерминистских взглядов на прогностическую эффективность генных мутаций

В современной практике диагностического прогнозирования валидность и высокая специфичность параметров мутационного процесса (по крайней мере, на уровне частот встречаемости хромосомных и хроматидных мутаций) занимает все больше внимания.

И естественно, неизбежным является подход к оценке их уровня относительно так называемого спонтанного (по степени отличий обсуждается вероятность прогноза).

Однако кроме нормировки получаемых различий, еще существует проблема с их однозначной функциональной интерпретацией.

Опять же, как мы обусловили выше, критическому осмыслению подвергнутся не все подходы, учитывающие хромосомные нарушения, а только те, которые пытаются интерпретировать прогноз на уровне относительно немного (в разы) превышающих спонтанный уровень. Так, не вызывает никакого сомнения строгость в предсказании болезни Дауна на основе обнаружения дополнительной 21-й хромосомы (трисомия 21-й хромосомы) или почти полная дисперсия хроматина в прогнозе прогерии, болезни Вернера, ксеродермы пигментозум, или анемии Фалькони. Нет сомнения и в безоговорочном опознании пола по X-хромосоме или о непредсказуемости сексуальной ориентации при дополнительных «с полом сцепленных» хромосомных вариантов.

Ниже мы еще обсудим проблематику детерминистских и стохастических воздействий на организм. Но пока, пользуясь в дальнейшем обоснованной терминологией, мы дискутируем с детерминистским способом интерпретации прогнозов повышенной мутабельности (как правило, грозных, до необоснованного канцерогенеза) в пределах так называемых стохастических событий.

Факторы и механизмы саногенеза

И опять же, забегая несколько вперед, конкуренцию (вернее, координацию) детерминистских и необходимых подходов мы будем рассматривать на уровне прогнозирования стохастических процессов.

Справедливости ради уточним, что для прогностической диагностики область стохастических эффектов наиболее предпочтительная. Ну, действительно, скажите на милость, какое значение для клинической медицины имеет прогноз последствий артериального давления свыше 200 мм рт. ст., дыхания Чейна — Стокса, мерцание желудочков и предсердий, зашкаливающих цифр глюкозы, мочевины, ярко визуализированных во всех органах метастазов и пр., строго прогнозирующих близкий летальный исход событий? На этом фоне только прогнозирование умеренной гипогликемии, уремии, гипопроотеинемии, гипо- или гипертензии, блокад сердца и прочих относительно ранних признаков становится принципиальным орудием профилактической и реабилитационной медицины, а от точности индивидуального прогноза зависит их эффективность.

Итак, сферу конкурентной способности детерминистских (специфических) и необходимых (неспецифических) подходов мы ограничиваем областью тех болезненных состояний, для которых прогноз должен быть строго индивидуализированным на самых ранних стадиях их инициации.

Для предсказательной диагностики риска генных мутаций и хромосомных, хроматидных aberrаций необходимо соотнести регистрируемый уровень со спонтанным (нормологически обозначенным). Отсюда возникает первый вопрос: константен ли уровень спонтанного мутирования или он испытывает резкие колебания не только от индивида к индивиду, а и в процессе жизни?

По крайней мере, фундаментальная молекулярная генетика на этот вопрос дает следующие ответы:

1. Вспышка мутаций происходит по отдельным локусам генома эукариот или по группе генов со сходным фенотипическим проявлением.
2. Вспышки мутаций могут быть локальными и глобальными.
3. Определенная вспышка продолжается от 7 до 11 лет.
4. Возможно возвращение «моды» на мутации определенного гена.
5. В основе некоторых вспышек мутаций часто находится не внешний фактор воздействия, а дизрегуляция при инвазии эндогенного транспозона.

Главное, что стабильные и нестабильные мутации, возникающие в период вспышек, связаны с активацией мобильных (регуляторных) элементов, способных к индукции внутригенных перестроек, и вносят наисущественнейший вклад в общую генетическую изменчивость.

При этом спонтанный мутационный процесс можно рассматривать как поэтапный процесс. «Сначала происходит активация факультативных элементов генома, которые наиболее чувствительны к слабым “немутагенным” воздействиям среды. Это может быть причиной генерализованного ответа генотипа на факторы внешней и внутренней среды, что приводит к возникновению генных и геномных мутаций» [4].

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

Мы специально процитировали дословно основной вывод из статьи «Вспышки мутаций и транспозоны в природных популяциях *Drosophyla melanogaster*», чтобы подчеркнуть следующее для нас важное обстоятельство: вариабельность мутагенеза предусмотрена физиологически адекватными механизмами регуляции геной архитектоники и часто является источником повышенной чувствительности даже к тем воздействиям, которые заранее можно отнести к немутагенным.

Одна из современных концепций — «Обобщенная концепция генома» (М. Д. Голубовский) дает представление о геноме как системе взаимодействующих информационно-макромолекул и существовании разных форм наследственной изменчивости (динамический способ хранения и передачи наследственной информации), естественным образом включает казавшиеся ранее частными (неканоническими) факты и явления. Этот процесс один из современных исследователей [25] назвал способностью наследственной системы «к естественной генетической инженерии». Генная инженерия (в буквальном назначении) предполагает за счет генетических пертурбаций (тех же мутаций) создание более устойчивых индивидуумов. Поэтому приведенный афоризм предполагает, что при детекции генетических изменений не до конца проглядывает промысел божий: это для того, чтобы ухудшить состояние организма (допустим, под влиянием какого-то измененного внутреннего фактора, например, болезни в не терминальной стадии) или повысить его устойчивость (к той же болезни).

Итак, с позиций фундаментальной генетики, распространенное мнение о прогностической роли повышенного уровня мутабельности как детерминистском заключении его негативного эффекта наталкивается, как минимум, на две неопределенности:

1. Как доказать, что уровень мутабельности повышается под влиянием экспортируемого состояния (если спонтанный уровень резко неустойчивый).
2. Как доказать предсказуемую «плохость» указанного критерия, если современный анализ явлений неканонической наследственной изменчивости еще далек от расшифровки механизмов таких феноменов в наследственной патологии человека, как клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность, плейотропия.

Более того, уже начинает обозначаться самостоятельность феноменов генетического импринтинга, инактивации X-хромосомы, экспансии тринуклеотидных повторов (вот где гениальная интуиция Э. Чаргаффа!), цитоплазматической наследственности в формировании новых форм болезней человека: митохондриальных, экспансии тринуклеотидных повторов, генетических болезней соматических клеток. И хотя практикующему врачу еще мало известны эти формы патологий, но уже такие распространенные заболевания, как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, по предполагаемой природе априорно относятся к так называемым дизрегуляциям генетической функции. И отсюда для их прогнозирования одних только параметров, устанавливающих причинность сопутствующей дизрегуляции, явно не хватит (тем более что причина в предельной

Факторы и механизмы сааногенеза

вариабельности процессов функциональной регуляции). Вот тогда мы и не обойдемся без альтернативных подходов, устанавливающих функциональный резерв систем неспецифической защиты организма, пока низведенных в ранг менее информативных методов прогностической диагностики.

Наконец, не ради достижения компромисса, а в силу научной интуиции совершенно точно можно утверждать, что методология установления резервных возможностей «неспецифической» резистентности индивидуального организма будет более эффективна в кооперации с детекцией условно детерминантных фенов.

Но это положение требует отдельного обсуждения.

1.4. Саногенез — система управления функциональными ошибками в процессе развития организма и его приспособления

В предыдущем разделе мы уделили основное внимание тем сложностям, которые возникают в попытках прогнозирования единственно предсказуемого (детерминистского) последствия как в процессе развития организма, так и в условиях его приспособления к меняющимся факторам внешней и внутренней среды. При этом, взяв за основу современные представления о молекулярных механизмах регуляции генных процессов, легко доказать, что на уровне отдельных клеток и целого организма существуют многочисленные системы, без функции которых не будет обеспечен процесс адаптации, но при их функционировании почти постоянно происходят события на грани ошибки.

Рассмотренная модель транспозонной регуляции — один из источников накапливающихся ошибок. На наш взгляд, особенно на уровне соматических клеток, где процессы транспонирования и рекомбинаций (гомо- и гетеро-), по крайней мере, заметно подавлены, ошибки могут возникать в процессе активации репарационных систем, систем теплового шока, систем, контролирующих уровень клеточной дифференцировки и включения программ гибели клеток. В фундаментальных направлениях генетики все эти процессы достаточно подробно изучены.

Для нас наиболее существенно то обстоятельство, что все без исключения изученные системы генного контроля имеют заметный уровень ошибочности, хотя и предназначены устранять ее. И подобная ситуация сохраняется при переходе от клеточного уровня на органнй и уровень целого организма, в котором источником ошибок служат системы иммунитета, гормональной регуляции, транспорта кислорода, нейросенсорного и кардиореспираторного управления и многие другие.

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

Причем по полной аналогии с генетическими системами, их задача — справиться с ошибками (например, инициированными болезнями), но они и сами по себе достаточно ошибочные.

Как следует из сказанного, организм зарождается, развивается, борется за приспособление (например, к болезням) и умирает в силу одного и того же сопутствующего процесса — формирования ошибки и борьбы с ней. При этом ошибку надо представлять в более расширенном плане: это не только морфометрические нарушения важных клеточных и общеорганизменных структур, но и ошибочные действия регуляторных систем (как вследствие их невключения, так и при избыточной напряженности).

В чем же биологический смысл жизни по принципу: ни дня без ошибки?

Этот вопрос не нов и занимал человечество многие века.

Напомним: в учении Дарвина основой был постулат, что без конца образующиеся ошибки (в процессе эволюции) дифференцируются на полезные и бесполезные, которые не закрепляются. Итак, согласно дарвинизму, в эволюционирующем биообъекте идет селекция возникающих ошибок, цель которой отобрать наиболее целесообразные («необходимая целесообразность» по цели). Вот почему в таком виде сформулированного эволюционного детерминизма, предполагающем единый верный путь развития, так легко нашли убежище все течения философско-политической мысли, домыслившие и единственно правильный социальный прогресс.

Но не будем снова возвращаться к этой теме, поскольку нас более волнует проблема биологической несостоятельности этой так долго господствующей идеи.

Последствия ошибок исключительно многовариантны. Одни и те же ошибки в одних случаях приводят к «полезным» исходам (например, к достаточной адаптации), в других — к «спорным» (например, отягощающим и не отягощающим компенсациям), а во многих случаях — к «плохим» исходам (например, к срыву адаптации, канцерогенной трансформации и летальности). Из изложенной системы взглядов следует, что сам факт констатации ошибок (основная задача детерминистской прогностической диагностики, устанавливающей специфическую природу патологического очага, то есть ошибки) далеко не всегда строго прогнозирует его исход. Из опыта клинической практики аргументов этому предположению бесконечное множество, но мы приведем лишь несколько, относящихся к наиболее значительным достижениям «доказательной» медицины.

Так, наличие онкомаркеров, активных теломераз, «патологических» цитокинов и других специфически сцепленных с онкогенезом признаков далеко не всегда гарантирует раковый исход; гиперхолестеринемия, гиполиппротеинемия высокой плотности и гиперлиппротеинемия низкой плотности — атероматозный исход; нарушения гистосовместимости в клетках родовой ткани — гестоз при беременности. Более простые и традиционные аргументы: гипертензия далеко не всегда гарантирует гипертоническую болезнь, гипергликемия — сахарный диабет, палочка Коха — туберкулез, микобактерии — дифтерийный миокардит и т. д.

Факторы и механизмы самогенеза

Итак, если прямая специфическая детекция ошибки не обладает достаточной прогностической эффективностью, то, видимо, этиопатогенетическая диагностика не вправе рассчитывать на абсолютную значимость в вопросах детекции тяжести течения патологического процесса.

Исходя из основ концепции номогенеза, насущная необходимость ошибки в том, что она включает ту или иную систему, ее контролируемую. Но сама включенная система не безгрешна и может сопровождаться другими ошибками, включающими другую систему, и т. д.

Как мы обсудим ниже, даже на клеточном уровне арсенал систем, контролирующих ошибки, исключительно велик, а на организменном уровне он еще больший. И все же выбор пути нельзя себе представлять случайным. В конкретной ситуации и в конкретных условиях включается тот, который: а) закодирован в генетическом аппарате; б) представляется функционально наиболее состоятельным.

Функция регуляторной системы и направление ее деятельности могут быть определены многочисленными биохимическими, биофизическими и другими путями. Поскольку одни и те же регуляторные системы регулируют различные ошибки, их функциональная компетентность относительно самих ошибок принципиально неспецифична, хотя функциональная добротность (состоятельность) в конечном счете и определит исход выявленной ошибки.

Итак, насущно необходимые признаки, вынесенные в заглавие раздела в качестве конкурентных «детерминистским признакам», являются признаками включенности тех или иных регуляторных систем, без дифференциации природы патологического процесса, по сути их иницирующего.

Таким образом, мы с определенным трудом, связанным с нелегким историко-эволюционным процессом в биологии и медицине, приблизились к пониманию проблемы конкуренции «детерминистских» (патоспецифичных) и «насущно-необходимых» (неспецифических) признаков в достижении успешности прогностической диагностики: использование специфической диагностики для установления группы риска предположительной этиологии с дальнейшим анализом неспецифических включенных процессов, устанавливающих степень индивидуального риска. Чаще всего последний подход обозначается как неспецифическая симптоматическая диагностика и рассматривается как второстепенный относительно первого.

После подробного обсуждения диагностической роли второго подхода в прогрессе предсказательной диагностики мы все же должны уточнить, что понятия «неспецифическая» и «симптоматическая» ни в коей мере не применимы к обсужденному подходу.

Неспецифичность

Задача обсуждаемого подхода — определить специфику и добротность систем, включающихся в регуляцию сформировавшейся ошибки (настаиваем на понятии регуляции, а не на ликвидации ошибки, ибо, как мы обсудили выше, возможны варианты закрепления и нагромождения новых ошибок). Поэтому относительно

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

поставленных задач данный подход вряд ли соответствует обозначению «неспецифический».

Симптоматичность

Обычно симптомами обозначаются проявления патогенных процессов. Задача обсуждаемого подхода — установление степени функциональной достаточности регуляторных систем, участвующих в процессах «здоровьеобеспечения» как на клеточном, так и организменном уровне. Творение здоровья имеет давно известное в медицине обозначение — саногенез.

Вот почему представляется более обоснованным первый методический подход обозначать как этиоспецифичную маркерную диагностику патологического процесса, а второй — как саногенетическую полифункциональную диагностику систем приспособления (адаптогенез) к патологическому процессу.

Возвращаясь к проблеме высокой индивидуальной вариабельности прогнозов на основе саногенетических исследований, необходимо подчеркнуть, что ее природа определяется индивидуальным генотипом, поскольку все системы саногенеза генетически детерминированы.

Поэтому для саногенетической диагностики вполне приемлемо и более краткое обозначение — санотипирование, которое к тому же исходит из традиций, заложенных основоположником науки о здоровье — Гиппократом, убедительно доказавшим высоко выраженную неоднозначность предрасположенности к болезням у лиц с различным психотипом, нейротипом и различной конституцией.

Резюмируя сказанное, мы можем кратко сформулировать следующий обоснованный принцип прогностической диагностики преморбидных, ранних и нозологически уточненных болезненных состояний: на основе этиопатогномоничной (детерминистской) диагностики устанавливается группа риска (по предсказуемому патологическому следу), а затем на основе санотипирования осуществляется прогноз устойчивости (или чувствительности) к идентифицированному риску.

Далее мы рассмотрим многие приложения такого подхода относительно различных практико-ориентированных направлений медицины, гигиены и физического воспитания. Но пока мы хотели бы кратко остановиться на перспективах использования этого подхода в предсказуемом будущем предиктивной биологии в целом: генетически детерминированные варианты развития, старения и заболевания.

Предсказуемость будущего следует из бурно развиваемых методологий детекции генетических ошибок, устанавливаемых уже на уровне пренатального развития. Но пока возможности пренатальной диагностики ограничены достаточно редко встречаемыми, так называемыми моногенными болезнями, исключительно многочисленными (многие тысячи), но, к счастью, составляющие малые проценты от остальных более актуальных заболеваний. Мы не склонны к согласию с популистским мироощущением многих экологов, которые предрекают рост числа опасных моногенных детерминистских патологий в ближайшем будущем. Пока есть больше оснований считать, что рост вариантов таких предрешенных состояний (часто оканчивающихся смертью плода) связан с успехами методов

Факторы и механизмы саногенеза

их детекции. Но при всех обстоятельствах в обоснованном прогнозе полигенных заболеваний без уточняющего саногенетического мониторинга перспектива точного прогнозирования не очень отчетлива. Вместе с тем, к полигенным патологиям относятся онкологические заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы, болезни мозга (уже легко предсказуемая напасть самых цивилизованных сообществ), иммунной системы, гормональной и т. д. Мы перечислили только те, для которых генная природа уже предполагается на основе серьезных аргументов. Пожалуй, только травматизм, катаклизмы человеческой нетерпимости и издевательства пока еще не входят в этот список (и то, большая устойчивость одних индивидуумов и высокая поражаемость других также может оказаться генного происхождения).

Еще в 80-х годах прошлого века на одной из зимних школ по молекулярной генетике, проводимой институтом ядерной физики РАН, один из авторитетнейших ее участников (кажется, это был Фазиль Искандер) обронил интересную метафору: «Гены генами, а связи связями!!!»

Какой гениальный прогноз?!

Всего один поучительный пример. Есть такая система генов, которая контролирует так называемый ренин-ангиотензиногенный каскад, от функциональной достаточности которого зависит ни много ни мало, а судьба всей системы кровообращения. Уже идентифицированы отдельные мутации в нем (в частности, в проангиотензиногене II), приводящие к определенным фиксированным нарушениям в этом каскаде. И вот, лиц, несущих этот испорченный ген, начали наблюдать и обнаружили, что несколько чаще (в сравнении с теми, у кого нет такого нарушения) обнаруживаются гипертонии, атеросклерозы, инфаркты, тромбозы и т. д. Само понятие «несколько (даже заметно достоверно) чаще» предполагает, что немало среди этих лиц и тех, у кого генный дефект остается без фиксированных последствий. Итак, у конкретного индивидуума устанавливают дефектный ген. Что можно ему спрогнозировать на ближайшее будущее? Как мы видим, набор вариантов очень велик — вплоть до благоприятных прогнозов. А ведь стоимость выбора наиболее для него вероятного варианта очень высока: все перечисленные мыслимые последствия профилактизируются принципиально разными способами. Вот вам и проблема, озаглавленная: «Гены — генами, а связи — связями!»

После установления гена необходимо приступить к установлению связей. А как это можно сделать?

Наиболее адекватно проанализировать все основные регуляторные системы кровообращения и установить среди них те, которые в наибольшей степени функционально необустроены. На этой основе строить более обоснованный прогноз и подбирать адекватные профилактические мероприятия. ***Установление вариантов обустроенности (подчеркиваем — индивидуальных) регуляторных функций — это и есть задача санотипирования.***

Примеров, аналогичных приведенному, в проблематике полигенных заболеваний превеликое множество и везде окончательный вердикт может быть обоснован на основе санотипирования.

1.5. Современные представления о нарушениях регуляции функциональных систем как основе большинства актуальных заболеваний

Задачей приводимого ниже анализа литературы является желание проследить (в том числе и в историческом аспекте) ту динамику фундаментальной медицины, которая обеспечила «спиралеобразный» путь развития от функционально-детерминистских взглядов до эпохи зарождения науки, к блестящим достижениям этиопатогенетических механизмов в конце XIX — середине XX в., и в какой-то степени вспять к проблематике дисрегуляторных состояний — к концу XX в. Смена направлений предопределяла новые требования к техническим средствам диагностики: от требований предельной специфичности и чувствительности для задач дифференциации этиопатогенетических нозологий (апогей — современные достижения рентген-, ультразвук-, нейтрон-, позитрон-, ЯМР-томографий) до многофакторной оценки ранних дисрегуляторных состояний, лежащих в основе большинства актуальных заболеваний (70–80 % по разным источникам). Как нам представляется, апогей в этих направлениях еще не достигнут, в силу чего, несмотря на актуальную перспективу, доверие к ним еще уступает тому, которое принадлежит вышеупомянутым достижениям. Вместе с тем, по нашему мнению, не борьба за лидерство должна обеспечить успех полисистемным функциональным диагностикам, а их **правильная сочетаемость, основанная на дифференциации задач: диагностика причинных факторов патологий с целью детекции соответствующих групп риска (прерогатива первых) и выяснение уровня опасности в тех или иных группах риска (прогнозируемой тяжести соответствующей патологии) по степени модифицированности механизмов защиты (прерогатива вторых)**. Именно с целью доказательства необходимой дифференциации задач мы предприняли экскурс в современное состояние двух наиболее актуальных патологических процессов — онкогенеза и атерогенеза, являющихся основной причиной гибели цивилизованных сообществ. Проблематика будет рассмотрена на уровне взаимоотношений, инициирующих (этиологических) и промотирующих (способствующих) вкладов в общую структуру злокачественных образований и атеросклероза.

Несмотря на то обстоятельство, что принцип индивидуального развития был сформулирован еще на заре становления медицины, наиболее впечатляющие результаты были достигнуты в изучении причинных факторов патологий на популяционном уровне. И только с конца прошлого столетия, в первую очередь благодаря бурному развитию экспрессных методов диагностики причинных факторов патологий (маркеров патологий), вновь возникла необходимость вернуться к основополагающим системным принципам развития индивидуального организма как целостной функциональной динамической системы. Необ-

Факторы и механизмы сааногенеза

ходимость такого поворота была обусловлена тем обстоятельством, что при идентификации даже строго специфических маркеров патологии индивидуальный прогноз той или иной формы заболевания был не определен.

На теоретическом уровне причина ненадежности индивидуального прогноза последствий строго идентифицированных маркеров патологий достаточно очевидна и связана с индивидуальными особенностями формирования систем, обеспечивающих устойчивость (или чувствительность) организма к идентифицируемому причинному фактору.

Назначение этих систем с позиций классической физиологии состоит в том, чтобы в процессе индивидуального развития, в том числе в условиях постоянного взаимодействия с внешними и внутренними факторами, быть потенциально способными инициировать патологический след, обеспечить в приемлемой степени динамичный гомеостаз организма, то есть динамичную поддержку постоянства внутренней среды.

Теория гомеостаза в общем виде была сформулирована еще во второй половине XIX в., а с позиций биофизической концепции физиологических механизмов индивидуального развития представлена в работах Бауэра, Пригожина, Аршавского и др. Динамический гомеостаз является «существеннейшей качественной чертой живых систем, призванной обеспечивать состояние их неравновесности, и устойчиво поддерживаемой работой составляющих его структур — работой, направленной против перехода их в состояние равновесия» [1]. Постулирование свойственной только живым системам подобной «структурной энергии» — одна из крупнейших заслуг Э. С. Бауэра.

Краткий исторический экскурс необходим для того, чтобы подчеркнуть достаточную традиционность и теоретическую целесообразность исследований, направленных на изучение индивидуальной вариабельности систем, обеспечивающих состояние «динамичной неравновесности» (негэнтропийные состояния). Вместе с тем, в плане практической реализации индивидуальных вариантов «динамичной неравновесности» более чем за вековую историю развития данных представлений методических достижений было немного.

Так, отличающиеся безапелляционной простотой взгляды Э. С. Бауэра, сформулированные в положении: «Общее количество калорий, которое может быть превращено организмом в течение всей его жизни, зависит исключительно от свободной энергии яйцевой клетки и пропорционально последней», подверглись почти сразу критике другого крупнейшего авторитета биохимии и физиологии — О. Мейергофа, указывающего на отсутствие разницы теплот сгорания мертвого и живого белка (если таковая и существует, то она не превышает 0,02 %). Не получили экспериментального подтверждения и выводы из теории Пригожина, предполагавшего, что развитие организма в целом как процесс характеризуется непрерывным снижением удельных величин интенсивности метаболизма и, тем самым, снижением интенсивности производства энтропии. Этому предположению противоречат факты, устанавливающие непрерывное увеличение интенсивности метаболизма на единицу массы диффе-

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

ренцирующегося организма в эмбриогенезе [24], хотя в антенатальном развитии млекопитающих (по данным непрямой калориметрии) отмечается постепенное снижение интенсивности теплопродукции [19–21], как и на самых ранних стадиях развития зародышей [22]. В вопросах идентификации системных принципов индивидуального развития экспериментальные возражения встретили не только сами прямые методы определения энергозатрат, но и связанные с ними более простые в методическом плане измерения морфометрических параметров развивающегося организма.

Так, казалось бы, незыблемые принципы поверхности М. Рубнера, устанавливающие энергетические правила поверхности, исходили из того, что уровни регуляции биологической термодинамики, как и любого банального физиологического процесса в организме, являются ничем иным, как следствием текущего во времени соотношения между массой и поверхностью тела. При идентификации роли скелетной мускулатуры, то есть роли соответствующих форм двигательной активности, было поставлено под сомнение правило Рубнера и сформулировано уточняющее энергетическое правило скелетных мышц [цит. по 1].

В том или ином варианте предложенное индивидуальное функциональное типирование в определенной степени используется и в настоящее время, но чаще не как детерминистский параметр, а как удельная шкала измерений особенностей регуляции других жизненно важных регуляторных систем организма.

Мы кратко остановились только на традиционных исходных подходах в попытках обосновать индивидуальную изменчивость организма. Подчеркнем при этом, что основные сложности возникали не с проблемами методической воспроизводимости, а с неадекватностью моносистемных идентификаций в общей проблематике системного типирования исследуемого организма.

Проблема моносистемного типирования многократно усложняется в задачах прогнозирования предрасположенности организма к патогенным экзо- и эндогенным факторам. На основе классических энергообеспечивающих регуляторных систем возможно предсказать чувствительность организма к тем или иным факторам достаточно приблизительно. Так, правила поверхности и энергообеспеченности отдельных стадий онтогенеза предполагают определенную степень чувствительности к актуальным заболеваниям и внешним антропогенным воздействиям в так называемых понятиях сенситивных возрастных периодов (большая чувствительность развивающихся молодых организмов) и атипичных телосложений (избыточные и недостаточные рост и вес). И даже в этих случаях надежный индивидуальный прогноз далеко не всегда однозначен.

Современные представления об этиопатогенезе большинства актуальных заболеваний и интоксикаций, как правило, предполагают в механизме фиксации патологического следа лишь определенный вклад инициирующих воздействий (этиологических факторов) на фоне вклада промотирующих (способствующих) сигналов. Последние определяются исключительно разнообразным регуляторным разбалансом многих систем организма, что может быть установлено только при многофакторных и полисистемных исследованиях.

Факторы и механизмы саногенеза

Ограничимся примером, относящимся к наиболее часто встречаемой патологии — атеросклерозу. К конечному, необратимому патологическому субстрату — атероматозу — приводит целая цепь сдвигов в гомеостазе организма, сочетание которых отличается исключительной вариабельностью (а в конечном варианте — различной степенью отягощенности для организма). Промотирующими сигналами к развитию атеросклероза являются нарушения в регуляции: поглощения клетками эндотелиальной системы полиеновых (высокомолекулярных) жирных кислот (гиперхолестеринемия на фоне повышенного уровня апо-В₁₀₀ и липопротеидов низкой плотности с низким уровнем липопротеидов высокой плотности); структуры плазматических мембран (интолерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, микроальбуминурия); гуморальной иммунной системы с сопутствующим высоким потенциалом воспаления (следствия компенсаторного синтеза триеновых кислот и эйкозаноидов); межклеточных дифференцирующих сигналов (цитокиновых систем) на фоне активации перекисного окисления апо- и ненасыщенных липидов и модификации иммунных комплексов; периферического кровообращения [17].

Как следует из перечисленных событий, предложенные для клинической практики простые моносистемные методы диагностики предрасположенности организма к развитию атеросклероза (скрининг холестерина в крови, липопротеидов, артериальной гипертензии и пр.) не могут считаться прогностически абсолютно надежными. В этом плане только объективно полученные сведения о полисистемном статусе организма являются необходимым условием надежного прогнозирования тех или иных направлений дизрегуляций, а значит, риска предрасположенности к патологической дизрегуляции.

Таким образом, задача полисистемного мониторинга здоровьеобеспечивающего (саногенетического) потенциала организма может быть решена путем создания программно-инструментального комплекса, позволяющего идентифицировать индивидуальную функциональную достаточность организма на основе функциональной сцепленности основных здоровьеобеспечивающих систем организма.

1.6. Молекулярные нарушения регуляции систем в предикации злокачественных трансформаций

Не меньше оснований к пониманию ключевой роли дизрегуляторных событий в окончательном формировании инвалидизирующего (и мортализирующего) организм патологического процесса мы находим и в современных представлениях об онкогенезе. Дополнительный наш интерес к этой проблеме связан с тем, что с наибольшей обстоятельностью изучена молекулярная природа дизрегуляторных процессов (промотирующих механизмов) на клеточном и внутриорганном уровнях. И хотя в наших исследованиях преимущественно решались проблемы

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

инструментальной детекции дизрегуляторных вариантов на общеорганизменном уровне, пройти мимо уже сегодня насущной проблемы клеточных и тканевых механизмов функциональной дизрегуляции мы не могли. На наш взгляд, актуальность поставленных задач принципиально возрастает, когда заранее определено направление будущих исследований.

На примере онкогенного процесса можно продемонстрировать тот факт, что потенциал раковой трансформации реализуется не как результат отбора «случайных» признаков, а является генетически запрограммированным механизмом многоступенчатых процессов клеточной саморегуляции, таких как: минимизация мутаций, регуляция клеточного цикла, апоптоза (программа гибели клеток), клеточного старения и иммортализации (бессмертия), дифференцировки, реакции различных управляющих сигналов (протоонкогены), межклеточных взаимодействий, контроля целостности генома и прочих механизмов онтогенетического развития стволовых, пролиферирующих и соматических клеток [5]. И даже в том случае, когда дизрегуляция перечисленных жизнеобеспечивающих процессов оканчивается злокачественной трансформацией в отдельных тканях, раковая отягощенность всего организма еще не предрешена, ибо процесс накопления трансформантов находится под контролем разнообразных общеорганизменных саногенетических регуляторных систем, например, эндокринных, иммунокомпетентных, нейротерморегуляторных, кислородообеспечивающих и пр.

Сложность взаимодействия регуляторных систем на всех уровнях достаточно часто сопровождается в той или иной степени выраженной дизрегуляцией. Высокая частота выявлений дизрегуляторных феноменов подчеркивает обоснованность современного тезиса: «проблема канцерогенеза не в том, чтобы установить причину заболеваемости раком, а в том, чтобы понять, почему подавляющее число людей не болеют раком!!!». С позиций клеточной саморегуляции (читай клеточного саногенеза), канцерогенез — один из составляющих онтогенеза, часто сопровождающийся неблагоприятным исходом. Вот почему накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что онкогенез с большим основанием можно отнести к дизрегуляторным патологиям. С позиций концепций научного познания в целом, использующих «принципы плюралистичности и пролиферации гипотез», **современный уровень понимания канцерогенеза полностью исключает понятие раковой болезни как отклонения от нормы**. Выше мы уже подробно обсуждали проблему неадекватности нормологических методов (имеется в виду популяционная норма) для оценки выраженности полифункциональных флюктуаций. Это полностью соответствует понятию нормы в обобщенных положениях теорий о «процессах познания», в которых норма образуется «всеми множеством частично пересекающихся флюктуально адекватных, но взаимно несовместимых теорий» [18]. В молекулярной генетике сегодня господствует понятие о норме реакции генотипа, образуемой «вариативным множеством фенотипов в разных условиях развития» [4].

Итак, норма, с современных позиций познания в приложении к взаиморегулируемым процессам, не может быть оформлена в прокрустово ложе строго ограни-

Факторы и механизмы саногенеза

ченных однопараметровых значений. Более обоснованно представлять норму как некое адекватное состояние на данный момент и отнесенное к данному субъекту, обеспечивающее наиболее устойчивое функциональное поле. С этих позиций канцерогенез рассматривается как проявление «горячих точек» (check points) в управлении клеточной саморегуляции. Именно молекулярной генетике мы обязаны тем, что основные ее усилия в последние 10–15 лет были сосредоточены на изучении исключительно вариабельного механизма координации «клеточного информационного процессинга — свойства клеток непрерывно собирать и анализировать информацию об ее внутреннем состоянии и внешней среде, «принимая решения» о росте, движении и дифференциации». Не зря в 2001 г. Нобелевской премии были удостоены авторы работ, обосновывающих авторегуляторные механизмы контроля клеточного деления (запрограммированная система клеточной смерти, или апоптоз).

С изложенных (саногенетических по духу) позиций, злокачественная трансформация — это принятое решение саморегуляторных систем клетки, процесса совершенно адекватного ее функциональному состоянию на момент принятия решения (так же и другие варианты решения: дифференцироваться, раздифференцироваться, пролиферировать, мортализироваться (обессмертиться) или погибнуть).

Как мы видим, центральное положение теории саногенеза на общеорганизменном уровне принципиально выполнимо и на клеточном: ключевая роль check points в инициации решения к дизрегуляции, направление которой и обеспечит конечный результат принятого решения. Наука о канцерогенезе отличается исключительным разнообразием в поиске природы check points. Поэтому на примере изученности основных достижений мы будем подчеркивать следующее непреложное обстоятельство: все без исключения события, предрасполагающие к канцерогенезу, сами по себе не привнесенные из вне причинные (этиологические) факторы болезни (рака), и являются участниками вариативно устроенных авторегулируемых процессов.

В предложенном ниже обзоре центральных достижений в области изучения молекулярных механизмов канцерогенеза мы основное внимание уделим тем вопросам и проблемам, которые невозможно решить с позиций избирательных детерминистских взглядов. Они все время предполагают необходимость саморегуляторного выбора.

Для запуска программы раковой трансформации нужно одновременное сочетание от 2–3 до 7–10 событий, что уже само по себе предполагает выбор той или иной дизрегуляции и утверждает положение, что разнообразные факторы только потенциально предполагают, но не детерминируют злокачественную трансформацию. Именно с этим обстоятельством связан тот общеизвестный факт, что наследственные заболевания, сопровождающиеся близким к 100 % канцерогенезом (ксеродерма пигментозум, анемия Фалькони и некоторые другие), встречаются исключительно редко и характеризуются критически выраженной деструкцией генома.

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

К сожалению, рассмотренные ниже факты относятся только к уровню клеточного канцерогенеза, поскольку на общеорганизменном уровне детектировать варианты дизрегуляторных состояний достаточно сложно. Именно с целью преодоления этих сложностей нами предполагается использование комплексной саногенетической экспертизы, детектирующей вариативность индивидуального организменного гомеостаза, как меры, предрасполагающей к дизрегуляторным нарушениям и на клеточном уровне.

Фактология канцерогенной дизрегуляции саногенеза на клеточном уровне

К важнейшим свойствам неопластической клетки, приобретенным в ходе опухолевой прогрессии и обеспечивающим злокачественный рост, относятся:

- отсутствие репликативного старения (иммортализация);
- ослабление индукции апоптоза;
- стимуляция неоангиогенеза;
- изменение морфологии (локомоции), инвазия и метастазирование;
- блокирование клеточной дифференциации;
- генетическая нестабильность;
- самодостаточность в пролиферативных сигналах;
- нечувствительность к ростсупрессирующим сигналам.

Понятно, что столь политропный процесс дизрегуляции не осуществим единым каскадом событий. Вместе с тем, наличие только одного (или нескольких) признаков неопластической трансформации не обеспечит конечный результат канцерогенеза. Поэтому модификация касается одновременно многих регуляторных систем, определяющих и регуляцию клеточного цикла, цитокин-сопряженную систему ростигибирующих воздействий, сигнальные пути рецепции ростовых факторов, контролирующих размножение и движение клеток, регуляцию теломерного механизма репликативного «старения» клеток, модификацию каспазного механизма индукции апоптоза (а также митохондриальные пути индукции апоптоза), многоступенчатый механизм генетической нестабильности (накопление мутаций и других генетических изменений). Естественно, возникает вопрос: как же в клетке обеспечивается столь осложненная программа канцерогенеза? Ответ таков: с достаточно невысокой вероятностью, часто достаточно постепенно и в строго контролируемых условиях взаимодействия со многими факторами внешней и внутренней среды. ***Собственно говоря, канцерогенез — это целесообразная биологическая расплата систем саногенеза за их несбалансированные непомерные усилия в обеспечении функциональной адаптации клеток в процессе онтогенеза или в условиях меняющейся среды обитания.***

Факторы и механизмы саногенеза

Идентификация онкогенов

В ракурсе политропного канцерогенеза мы не будем рассматривать предельно решенную проблему о механизмах ассоциации вирусного и клеточного геномов как на уровне ДНК, так и на посттранскрипционном уровне (на уровне РНК). Для нас важен вывод о том, что *вирусные онкогены представляют собой измененные варианты нормальных клеточных протоонкогенов*. Более того, оказалось, что провирус способен активировать протоонкогены, не включаясь в клеточный генетический материал.

Хотя на сегодняшний день известно немногим более 100 различных протоонкогенов (из примерно 50 000 функционально активных генов клетки), это количество приближено к естественному пределу, определяемому ключевыми точками известных биохимических процессов в клетках, среди которых выделяют 9 классов:

1. Факторы роста.
2. Тирозинкиназы.
3. Некиназные рецепторы.
4. G-белки, ассоциированные с мембранами.
5. Белки, связывающие комплексы Rho/Rac.
6. Цитоплазматические сериновые протеазы.
7. Цитоплазматические активаторы супрессии.
8. Факторы транскрипции.
9. Негативный регулятор апоптоза.

Подчеркнем, что научная классификация онкогенов пока отсутствует, а приведенное распределение осуществлено в соответствии с известными функциями белков, кодируемых их клеточными гомологами — протоонкогенами. Отметим, что перечисленные белковые продукты представляют собой важнейшие компоненты контроля и осуществления метаболических сигналов в клетке.

Именно это обстоятельство определило точку зрения о том, что рак является генетическим заболеванием, вызванным изменениями в протоонкогенах (генах-супрессорах), что выражается на молекулярном уровне нарушением системы передачи сигналов в клетке.

Повреждения, затрагивающие потенциальные онкогены, могут быть двух типов:

- в половых клетках, и тогда они могут наследоваться и представлять семейные формы рака;
- в соматических клетках, и тогда они не наследуются, но определяют трансформацию именно той клетки, которая их приобретает. Большинство известных раков относится к данному типу.

С позиции детерминистских взглядов, накопленный пласт фактов по онкогенезу представляет, на наш взгляд, достаточно идиллическую картину канцерогенеза в целом: известен иницирующий фактор (протоонкоген), механизм его

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

интеграции (в хромосомы или в транскрипты), функциональная сцепленность с процессами сигнального управления клеточным метаболизмом и, наконец, экспериментально воспроизводимая модель раковой трансформации на клеточных дифференцированных линиях.

С другой стороны, на поверхность всплывают вопросы, не совсем соответствующие просто устроенным детерминистским взглядам на механизм онкогенной трансформации:

1. Почему существует оптимум (предел) экспрессии онкогенных детерминант, приводящих к злокачественной трансформации клеток?

2. Почему клетки не «терпят» экспрессии двух и более онкогенов, каждый из которых может быть достигнут в результате сильного действия одного фактора, вследствие накопления нескольких менее сильных факторов?

3. Почему при выборе клетками одного онкогена активность других подавляется?

4. Почему при «параллельной» избыточности экспрессии подобных генов клетка гибнет, а не трансформируется?

5. Почему для «защиты» от гибели используются различные молекулярные механизмы: метилирование генов, кодирующая избыточность факторов трансформации, делеция этих факторов, дезагрегация соответствующих белков, расщепление иРНК в результате действия механизма РНК-интерференции и др.?

6. Почему в трансформации клеток, индуцированных определенным фактором, не участвуют факторы сходного типа (одного и того же семейства онкогенов)?

Нам представляется, что при упрощенном детерминистском взгляде на проблему причинной сцепленности онкогенов с канцерогенезом можно задать эти вопросы, но не ответить на них. Решение этих проблем лежит в плоскости инвариантных механизмов саногенетической адаптогенности в процессе включения в канцерогенез других генетических программ, определяющих функции опухолевых супрессоров и мутаторных генов.

Опухолевые супрессоры, мутаторные гены

Термином опухолевые супрессоры (другие названия: антионкогены, рецессивные опухолевые гены) принято обозначать гены, инактивация функций которых ведет к возникновению и/или прогрессии новообразований [8]. Мутаторными называют гены, нарушение функций которых тем или иным способом увеличивает темп возникновения мутаций и/или других генетических изменений.

Сразу отметим, что феноменологически установлена существенная скоррелированность опухолевых супрессоров и мутаторных генов с такими канцерогенными феноменами, как синдром Ли — Фраумени, большинство спорадических опухолей, наследственные меланомы, ретинобластомы, остеосаркомы, наследст-

Факторы и механизмы саногенеза

венный спорадический рак прямой кишки, ювенильный гемартроматозный полипоз желудка и кишечника, наследственный рак желудка, синдром фон Хиппеля — Линдау, опухоль Вильмса, болезнь Коудена и многие другие наследственные онкологически отягощенные состояния. Напомним, что все перечисленные опухолевые трансформации относятся к редко встречаемым с преимущественной модификацией половых клеток и составляют ничтожный процент от ненаследуемых раковых трансформаций соматических клеток.

Неоднозначность детерминистских влияний мутаций супрессорных генов на канцерогенез лучше всего иллюстрируется на примере функциональной значимости белка Р-53 в нетрансформируемых клетках (напомним, что именно мутация в этом гене с наибольшей степенью предрасполагает ко многим видам наследственного канцерогенеза).

Многие исследователи функции белка Р-53 задают закономерный вопрос: от чего зависит выбор судьбы клеток при активации Р-53?

Перечислим доказанные варианты его функциональной значимости:

— дифференцирует свой физиологический ответ в зависимости от типа клеток: в нормальных фибробластах вызывает остановку клеточного цикла, а в лимфоцитах — апоптоз;

— при увеличении степени его активации повышается вероятность апоптоза;

— регулирует активность сигнального пути рRb-E2F (опухолевый супрессор);

— избирательно трансактивирует проапоптотические гены за счет его связывания с белками семейства ASPP (супрессоры части случаев рака молочной железы);

— группой мишеней белка Р-53 являются гены, регулирующие морфологию и миграцию клеток (семейства рассеивающих факторов), а также ген из семейства эпидермальных факторов роста (важно, что продукты всех этих генов — одновременно и митогены, и мотогены);

— под контролем Р-53 находятся гены хемокина, гладкомышечного α -актина, коллагенов III и VII типов, ингибитор плазминогена (PAI-1);

— Р-53 при этом репрессирует гены фибронектина и металлопротеиназы 1-го типа;

— очень важна его роль в регуляции ангиогенеза;

— через систему HIF-1 (гипоксически индуцированный фактор) изменяет экспрессию генов, контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз, определяя резистентность клеток к гипоксии.

Нет смысла усложнять картину функциональной полиотропности гена Р-53, тем более что выявлено еще несколько десятков генов-мишеней Р-53 (например, каталитической субъединицы теломеразы и белков репертуара той или иной дифференциации).

Такой сложный сочлененный функциональный модуль одного из наиболее активных супрессоров канцерогенеза явно подчеркивает, что и сам процесс опухолевой супрессии включается в механизм канцерогенеза не в качестве прямого его детерминатора, а в качестве разобщающего саногенез промотора.

Цитокины и опухолевые клетки

Если бы природа не придумала цитокины, то клетка бы потеряла ориентацию своего развития от избыточности поступающей к ней информации. Роль цитокинов на системном уровне выполняют гормоны, которые так же, как и растворимые в межклеточном пространстве цитокины, действуют на клетку дистально, соединяясь со специфичным рецептором. И хотя гормоны продуцируются строго специализированными железами, а цитокины секретируются в межклеточное пространство самими клетками (в зависимости от достигнутой цитодифференциации цитокины разные), сходство их реализуемого механизма (связывание со специфическим дистально расположенным рецептором) столь очевидно, что многие могут быть одновременно классифицированы и как гормоны, и как цитокины (например, эритропоэтин — гормон роста). Близким механизмом характеризуются и значительное число мембрано-связывающих молекул, но они не секретируются в среду и действуют только при межклеточных контактах.

В основном своем механизме сложный каскад передачи команды на единственный транскрипционный фактор, включающий только нужные гены в нужное время, предполагает обеспечение строгого регламента или метаболической активации, или пролиферации, или включение апоптоза и т. д. И все же сложно устроенный каскад усвоения регулирующих сигналов сам по себе является *не столько источником ошибок* в передаче сигналов, сколько *непрогнозируемых последствий* этих ошибок. Отсюда и попытки прямым способом исправить эти ошибки (например, путем добавления правильного цитокина) часто приводят к противоположному эффекту.

Для нас успехи и разочарования исследований по цитокиновой регуляции являются примером потому, что проблемами адаптогенеза (а именно это главное направление в действии цитокинов) нельзя управлять только с позиций «замены изношенных деталей».

В условиях естественного износа одного из компонентов цитокинового каскада происходит согласованная подстройка других. Поэтому реальная коррекция возможна только с использованием комплекса «саногенетически-направленных» мероприятий.

Механизмы активации клеточной гибели

Для запуска механизма клеточной гибели необходимо функционирование многокомпонентного белкового комплекса, называемого в литературе DISK-комплексом. Конечная цель — активировать каспазу из прокаспазного состояния, которая и организует дезорганизацию генетического аппарата клетки. Однако исключительно быстрое образование DISK-комплекса (в считанные секунды после получения сигнала с участием вышеобсужденных цитокинов) ставит остро

Факторы и механизмы саногенеза

вопрос об осуществлении механизмов контроля апоптоза. Выяснилось, что несколько этапов в передаче сигнала клеточной гибели могут быть заблокированы в результате ассоциации специализированных белковых ингибиторов с компонентами комплекса, что предотвратит запуск апоптоза вследствие случайной агрегации рецептора смерти и т. д. Описаны и другие варианты срыва программы клеточной гибели, например, за счет белка с-FLIP, ингибирующего самоактивацию прокаспазы, или после агрегации внеклеточных доменов рецептора смерти под действием цитокина, и ряд других достаточно многочисленных вариантов.

Оказалось, что опухолевые клетки не имеют избирательности на уровне экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли, и в этом случае другой рецептор TNFR 1 (рецептор фактора некроза опухоли 1), экспрессирующийся в больших количествах практически на всех клетках, передает сигнал не только к апоптозу, но и к активации транскрипционных факторов, которые в зависимости от типа и статуса клетки могут способствовать активации, пролиферации или дифференциации, а также защите клетки от апоптоза. Приведенный пример наглядно иллюстрирует тот факт, что **канцерогенез — это один из добровольных выборов клетки, обеспеченный условиями ее саморегуляции**. Собственно говоря, и современные исследователи апоптоза приходят к аналогичному заключению, утверждая, что «проблема избирательности действия лигандов инструктивного апоптоза на опухолевые клетки может решаться только на определении статуса сопряженных систем передачи сигнала» [13].

Роль теломеразы в канцерогенезе

Теломераза осуществляет достройку 3'-конца G-богатой цепи теломеры (концевой участок линейной хромосомы), в результате чего образуется достаточно длинный 3'-конец, по которому достраивается комплементарная цепь.

Было установлено, что соматические клетки лишены теломеразной активности и их теломеры укорачиваются как в процессе онтогенеза, так и при культивировании *in vitro*. В иммортальных (в том числе половых) клетках теломеразная активность есть и их теломеры не укорачиваются.

Мы не будем останавливаться на всей сложности организации теломерных участков, но укажем на четыре отличных, в сравнении с другими участками, свойства:

- 1) исключительно многочисленные нуклеотидные повторы;
- 2) исключительно вариабельна их длина;
- 3) всегда G-обогащены;
- 4) обладают самой необычной конформацией, существенно влияющей на функционирование всей клетки.

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

Когда к 2003 г. накопилось более 1000 публикаций, обобщенный результат не выглядел оптимистичным: «огромные усилия, потраченные на изучение теломеразной активности как раннего маркера опухолей, свидетельствуют, что теломеразная активность не может являться самодостаточным признаком для диагностики ранних стадий канцерогенеза» (Е. Е. Егоров).

Главная причина недостаточной информативности теломеразного теста в том, что теломеразная активность тесно связана с уровнем пролиферативной активности (а не с законченным переходом в злокачественную трансформацию). При переходе в пролиферативный покой теломеразная активность падает.

Таким образом, бурно развивающаяся область канцерогенеза на сегодняшний день имеет пока один достаточно позитивный результат: отсутствие теломеразной активности в морфометрически детектируемых опухолях прогнозирует благоприятный исход, вплоть до спонтанного регресса.

В плане обсуждаемой нами саногенетической концепции особого внимания заслуживают два предостерегающих вывода:

1. Лечение опухолей ингибиторами теломеразы вызовет уменьшение пролиферативного потенциала стволовых клеток, что может выразиться в их преждевременном старении и снизит регенераторный потенциал организма.

2. Чрезвычайное укорачивание теломер (при длительном ингибировании теломеразы) приведет к потере теломерами функций защиты от теломерных обменов. Это вызовет множественные изменения кариотипа, что будет способствовать быстрому появлению устойчивости к предложенному методу лечения рака.

В который раз мы сталкиваемся с тем фактом, что попытка детерминированного влияния на интимные механизмы канцерогенеза приводит к невосполнимым дизрегуляторным последствиям в других системах динамического гомеостаза, и при этом не только не достигается ожидаемый вариант лечения основного патологического следа, но нередко возникает противоположное непрогнозируемое осложнение.

Итак, на клеточном уровне мы рассмотрели ряд механизмов канцерогенеза, достижения, в области которых предполагали развитие надежной ранней диагностики рака и патогномичной эффективной терапии. Во всех без исключения случаях конечный результат в обоих направлениях не складывался в ожидаемом виде.

На наш взгляд, основная причина этого — исключительная сосредоточенность исследований на выявлении детерминистского пути организации патологического процесса без учета тех многочисленных межсистемных ассоциаций, под контролем которых находятся многие другие сочетанные функции, определяющие устойчивость организма к формируемому патологическому следу.

Вот почему нам представляется очевидным, что будущий успех лежит на пути создания принципиально более полисистемного анализа, приближенного к индивидуальному прогнозу специфики адаптогенеза, обеспечиваемого разными способами устроенным саногенетическим функциональным балансом.

1.7. Эпигенетическая регуляция механизмов адаптации в динамике воздействия фармакологических средств

В традиционном варианте экспертиза фармакодинамики строится на мониторинге концентрации лекарственных препаратов в крови реципиента и в отслеживании основных реакций органов-мишеней на их введение. В настоящее время накопились достаточно многочисленные возражения такому упрощенному подходу, который, прежде всего, игнорирует крайне выраженную индивидуальную реактивность. Классическим примером сказанному служат представления о резистентности к гормонам, впервые развитые еще на заре эндокринологии в работах Albright et al. (1942) при описании псевдогипопаратиреоза.

Позже различные эндокринопатии были обнаружены относительно альдостерона (псевдогипоальдостеронизм), андрогенов (тестикулярная феминизация) и прогестерона (псевдонедостаточность желтого тела).

Приведенные примеры наглядно иллюстрируют то обстоятельство, что строгая аргументированность эндокринной недостаточности, основанная на прямой детекции гормона, представляется предельно недостаточной в прогнозе реализации эффекта гиперкортиколизма. Проблема в том, что гомеостаз глюкокортикоидов регулируется сложной системой отрицательной обратной связи. В основном своем направлении кортизол, секретируемый надпочечниками под действием АКТГ, угнетает секрецию АКТГ (из передней доли гипофиза) и основных его регуляторов — кортикотропин-рилизинг-гормона и аргинин-вазопрессина (из мелкоклеточных нейронов гипоталамуса). Но при этом кортизол подавляет активность нескольких супрагипоталамических центров (гиппокамп и миндалин), участвующих в тонкой регуляции системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. В случае когда вся система гипоталамус-гипофиз и указанные супрагипоталамические центры находятся в активированном состоянии, имеет место увеличение секреции АКТГ и кортизола при сохранении их суточного ритма, но при этом развивается резистентность к глюкокортикоидам. Скорее всего, это предполагает, что повышенное содержание кортизола в крови обеспечивает адекватную компенсацию генерализованной резистентности органов-мишеней к глюкокортикоидам, с чем и связано то обстоятельство, что у большинства таких пациентов отсутствуют клинические признаки недостаточности кортизола. Однако избыточная секреция АКТГ вызывает повышенное образование не только кортизола, но и промежуточных продуктов стероидогенеза, обладающих сользадерживающей (минералокортикоиды) и (или) андрогенной активностью. Появление этих веществ в крови вызывает проявление патофизиологических симптомов, близких по мотивам к тем, которые встречаются при повышении в крови кортизола, дезоксикортикостерона и кортикостерона: гипертензия и гипокалиемический алкалоз.

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саноогенезом

Вместе с тем, иногда альтернативно, а иногда одновременно встречается повышенное содержание стероидов с более слабой андрогенной активностью (А-андростендион, дегидроэпиандростерон, сульфат дегидроэпиандростерон), но тем не менее вызывающих гиперандрогению, влияющую на кожу и половую систему.

На фоне описанного сценария у женщин, страдающих резистентностью к глюкокортикоидам, могут наблюдаться прыщавость, облысение по мужскому типу, гирсутизм, нарушение менструального цикла, олиго- или ановуляция и бесплодие. У мужчин избыточная секреция андрогенов в раннем возрасте может вызывать преждевременное половое созревание, а в зрелом возрасте нарушение сперматогенеза и бесплодие, связанные, очевидно, с подавлением надпочечниковыми андрогенами секреции фолликулостимулирующего гормона через механизм отрицательной обратной связи.

В целом, случаи, когда биохимические признаки резистентности к глюкокортикоидам не сопровождаются клиническими проявлениями, достаточно нередкие. К тому же семейные обследования выявили предельно широкий спектр клинических проявлений — от полного отсутствия симптомов до их сильной выраженности. Более того, зависимость степени резистентности к глюкокортикоидам и клиническая картина заболеваний не скоррелированы даже у членов одной и той же семьи: у всех членов семьи артериальное давление и концентрация калия в крови были нормальными, у мужчин клинические признаки заболевания и вовсе отсутствовали, а у женщин симптомы заболевания были преимущественно связаны с избыточным образованием надпочечниковых андрогенов.

Приведенный материал мы выбрали на том основании, что механизм генерализованной, но неполной резистентности к глюкокортикоидам изучен на биохимическом, молекулярном и геномных уровнях с предельной на сегодняшний день обстоятельностью. И даже достигнутый уровень обстоятельности не позволяет утверждать, что существует унифицированный способ прогнозирования эффективности эндокринной коррекции. Так, несмотря на высокотехнологический уровень, достигнутый в идентификации различных видов резистентности к глюкокортикоидам (на основе комплексных биохимических и генетических методик), до сегодняшнего дня не достигнута принципиальная возможность мониторинга резистентности даже среди популяций, отягощенных хронической усталостью, легкой гипертензией, гиперандрогенией и другими манифестирующими признаками [7]. Существуют лишь единичные данные о распространенности данного дисрегуляторного варианта среди лиц, отягощенных дисфункцией надпочечников. По имеющимся данным, истинная генерализованная резистентность к глюкокортикоидам была обнаружена только у 7 из 420 обследованных с симптомами гирсутизма и хронической усталости (1,8 %). Вот почему особый интерес будут представлять приобретенная и негенерализованная резистентность в связи с необходимостью фармакологической коррекции у больных СПИДом, у больных астмой, устойчивой к глюкокортикоидам, при

Факторы и механизмы саногенеза

ревматоидных артритов, а также депрессивных расстройств и опухолях гипофиза, секретирующих АКТГ. Задача осложняется по мере того, когда экспертиза резистентности к глюкокортикоидам осуществляется на наиболее ранних, доклинических (преморбидных) стадиях развития патологии.

Основная трудность связана с тем, что в каждом конкретном случае критерии оценки формирующейся резистентности необходимо строго дифференцировать как проявления или развивающейся дисгармонии, или включения альтернативных компенсирующих процессов, или сопутствующей, относительно нейтральной самоорганизации.

Понятно, что адекватный выбор может быть определен только на основе динамичного полифункционального обследования, позволяющего наиболее объективно устанавливать уровни дизрегуляторных состояний цельного организма. А то, что дизрегуляторные варианты необходимо дифференцировать в каждом конкретном наблюдении, подтверждается современным уровнем знаний о множественных механизмах гормональных дизрегуляций.

Принципиально важно учитывать тот факт, что молекулярные механизмы гормональных дизрегуляций (то есть функции их рецепторов и пострецепторного поведения гормонального сигнала) встречаются значительно чаще, чем молекулярные нарушения синтеза гормонов [14]. Так, гиперфункция ТТГ наиболее часто ассоциирована с изменением структуры гена его рецептора, а реализация патологической дизрегуляции сопровождается гиперфункцией тиреоидных клеток щитовидной железы. При нарушениях в генах рецептора ТТГ синтезируемые к данному полипептиду антитела теряют свою специфичность до такой степени, что могут быть и стимулирующими, и ингибирующими, вызывая при этом достаточно разнообразные варианты аутоиммунных тиреоидитов.

Подобная функциональная непредсказуемость связана с тем обстоятельством, что процессы иммунодифференцированности в конечном фенотипическом выражении отражают многоэтапные варианты сцепленности отдельных функций. Выше мы уже приводили пример тому, как структурные нарушения в гене, определяющем резистентность к тирозину, приводят к предельно разнообразным функциональным последствиям, характер которых даже в пределах одной семьи несопоставим.

Надо отметить, что выраженной персонификации функций соответствует так называемый генетический полиморфизм, связанный с тем, что в пределах одного генетического локуса (полноразмерной копии, транскрибирующей белок) отдельные аллели (отдельные фрагменты, как правило, в регуляторных или интронных участках генетического локуса) могут отличаться друг от друга. В том случае, когда частота наиболее часто встречающегося в локусе аллеля меньше 99 %, такой локус обозначается как «полиморфный». При этом, **в подавляющем большинстве случаев идентифицируемые аллельные различия, определяющие функциональную специфичность, все же не ассоциируются с болезнями, в силу чего устанавливаемый генетический полиморфизм обозначается как «нейтральный»**. Хорошо известным примером нейтрального поли-

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

морфизма служит генетический локус в хромосоме 9 человеческого генома, кодирующий гликозилирующий фермент, который определяет группы крови. Существенно реже генетический полиморфизм сцеплен с наследственными болезнями. Так, например, у одного из 25 представителей европеоидной расы определяется мутация в гене, локализованном в хромосоме 7, сцепленная с муковисцидозом (практически неизлечимая форма фиброзного перерождения соединительных тканей); у одного из десяти представителей европеоидной расы идентифицируется мутантная аллель в хромосоме 6, ассоциируемая с гемахроматозом (практически неизлечимая форма перерождения кроветворной системы). В приведенных примерах необходимо особенно обратить внимание на то, что **частота выявления межаллельного генетического полиморфизма, даже ассоциированного с определенными тяжелыми болезнями, практически несопоставима с частотами возникновения данных болезней**. Это лишний раз подчеркивает то обстоятельство, что функциональная дисперсия предельно персонифицированная, даже на уровне генетического кода, исключительно редко приводит к той функциональной дизрегуляции, которая определяет формирование стойкого патологического следа. Мы не будем останавливаться на вопросах методической оснащенности для детекции предельно распространенного ДНК-полиморфизма по всему геному, основанной на определении сцепленности в позиционном клонировании. Отметим только, что достигнутые успехи явились логическим развитием классических генетических представлений: в конце XIX в. Грегор Мендель установил, что при половом размножении аллели отдельных локусов, как правило, сегрегируют независимо друг от друга (второй закон Менделя). Через 40 лет Бэтсон усомнился в незыблемости этого закона, установив при изучении парных признаков их заметную сцепленность. После открытия линейного порядка расположения генов в хромосомах и двухкопийного их набора (гомологичные хромосомы) возникшие противоречия удалось разрешить: в процессе мейоза происходит случайное распределение локусов отдельных хромосом в возникающих гаметах, приводящие к независимой сегрегации признаков у потомков (2-й закон Менделя выполним); и все же локусы, расположенные близко друг от друга в одной хромосоме, имеют заметную тенденцию оставаться «сцепленными» во время гаметогенеза (процесс образования гамет), и поэтому признаки, обусловленные этими локусами, косегрегируют в семьях (дополнение Бэтсона). Локусы, удаленные друг от друга настолько, что наблюдается их независимая сегрегация, обозначаются как сингенные в дополнение к сцепленным.

Небольшой исторический экскурс нам понадобился для того, чтобы подчеркнуть ведущую роль функциональной сцепленности различных процессов, определяющих характер наследования в целом. Поэтому не удивителен тот факт, что анализ сцепленности генов проводится с помощью детекции генетической гетерогенности. Напомним, что и развиваемый нами подход полифункционального санотипирования строит критериальную оценку уровня функциональной разобщенности на дисперсии регистрируемых параметров.

Факторы и механизмы саногенеза

Итак, основным запускающим механизмом экстрагируемого (или вводимого) в русло крови биологически активного препарата является его тропность к соответствующим рецепторам, полиморфизм генов которых в подавляющем числе случаев определяет разнообразные варианты тканевой специфичности. Наиболее удобным подходом для детекции функционально значимых детерминант на рецепторе является методика сайтнаправленного мутагенеза [7]. Конечный этап идентификации функциональной способности рецептора в связывании соответствующего лиганда и в генерировании соответствующего сигнала — еще недавно сложная, но в настоящее время достаточно рутинная процедура трансляции модифицированного мутацией рецептора в культуру клеток, не содержащих подобного рецептора. Возможно, мы еще станем свидетелями тому, что специфичность, предсказуемая на основе сайтспецифичного мутагенеза, станет основным тестом, объективно прогнозирующим как персонифицированную эффективность препаратов, так и возможные побочные эффекты, связанные с частичной или полной неспецифичностью. Но пока выбор адекватных модифицированных мутаций в силу осложненного генного полиморфизма настолько затруднен, что даже хорошо отлаженная методика идентификации рецепторных доменов не является доступной для рутинной фармакологической практики.

Вместе с тем, бесспорно доказанный механизм рецепторной детерминации функционального эффекта вводимых биопрепаратов подстегивает поиск других вариантов фармакологических экспертиз, учитывая конкретные условия функционального полиморфизма, а не обобщающие положения его эффективности. Собственно говоря, **фармакология будущего — это строгая оценка индивидуальной биологической реактивности под действием вводимых препаратов**. Бесспорность этого положения подтверждается всем известным регламентом, который для каждого препарата определяет не только его лечебный эффект, но и предупреждает о возможной неадекватности и сопутствующих осложнениях.

Обобщая изложенные выше достижения молекулярной генетики в детализации сложных, многоэтапных механизмов управления адаптационными потенциалами, можно считать доказанным, что подавляющее большинство событий включается в процесс «биологической инженерии» в силу бесконечно меняющихся условий их взаимодействий. При этом априорно можно утверждать, что на уровне целого организма процессы адаптогенеза будут еще более многоэтапными и многокомпонентными, так как в процессе принимают участие многосистемные специализированные системы, назначенность которых — минимизировать ущерб, допущенный регуляторными срывами на клеточном уровне. К таким системам относится клеточный иммунопоэз, обеспечивающий коррекцию иммунной защиты организма на всех этапах его функционирования. Наш интерес к данной проблеме был обусловлен тем обстоятельством, что достижения в изучении эпигенетической регуляции клеточного иммунопоэза позволяют проиллюстрировать возможности полисистемной саногенетической детекции,

Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом

обеспечивающие обоснованный выбор индивидуальных вариантов эффективной противоопухолевой вакцинации.

К сожалению, существующая научная коллаборация на сегодняшний день не обладает достаточным собственным опытом в разработках указанного направления. Вместе с тем, в ближайшей перспективе мы планируем комплексные исследования иммунокомпетентного адаптогенеза в различных клинических задачах. Основой успешности планируемых исследований мы считаем то обстоятельство, что в нем примут участие уже авторитетные в данном направлении исследователи из Санкт-Петербургского института ядерной физики (М. В. Филатов, зав. лабораторией молекулярной цитологии). По достигнутой договоренности, мы включили в нашу монографию предложенный ими раздел.

Список литературы

1. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития: основы негэнтропийной теории онтогенеза / И. А. Аршавский. – М. : Наука, 1982. – 270 с.
2. Берг Л. С. Труды по теории эволюции / Л. С. Берг. – Л. : Наука, 1977. – 387 с.
3. Воронцов Н. Н. Развитие эволюционных идей в биологии / Н. Н. Воронцов. – М. : Прогресс – Традиция, 1999.
4. Голубовский М. Д. Век генетики: эволюция идей понятий / М. Д. Голубовский. – СПб. : Борей Арт., 2000 – 244 с.
5. Заридзе Д. Г. Эпидемиология и этиология злокачественных новообразований / Д. Г. Заридзе // Канцерогенез ; под ред. Д. Г. Заридзе. – М. : Медицина, 2004. – С. 29–86.
6. Колчинский Э. И. В поисках советского «союза» философии и биологии / Э. И. Колчинский. – СПб. : Наука, 1999. – 68 с.
7. Клонирование и регуляция генов рецепторов гликопротеидных гормонов / Л. Д. Кон, Т. Бан, Ф. Окаджима [и др.] // Молекулярная эндокринология ; под ред. В. Д. Вайнтрауба. – М. : Медицина, 2003. – С. 130–151.
8. Копнин Б. М. Основные свойства неопластической клетки и базовые механизмы их возникновения / Б. М. Копнин // Канцерогенез ; под ред. Д. Г. Заридзе. – М. : Медицина, 2004. – С. 86–103.
9. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология / Г. Н. Крыжановский. – М. : РИТ-ЭКСПРЕСС, 2000. – 96 с.
10. Кун Т. Структура научных революций / Т. Кун. – К. : Port-royal, 2001. – 228 с.
11. Майр Э. Популяции, виды, эволюция / Э. Майр. – М. : Мир, 1974. – 465 с.
12. Мейен С. В. Принцип сочувствия: размышления об этике и научном познании / С. В. Мейен. – М. : ГЕОС, 2006 – 210 с.
13. Недоспасов С. А. Механизмы активации программируемой клеточной гибели через Рецепторы смерти / С. А. Недоспасов, И. Н. Лаврик // Канцерогенез ; под ред. Д. Г. Заридзе. – М. : Медицина, 2004. – С. 168–179.

Факторы и механизмы саеногенеза

14. *Оппенгеймер Д. Г.* Общий обзор действия тиреоидных гормонов in vivo / Д. Г. Оппенгеймер, Г. Л. Шварц, К. А. Стрейт // Молекулярная эндокринология ; под ред. В. Д. Вайнтруба. – М. : Медицина, 2003. – С. 241–262.
15. *Полани М.* Личностное знание / М. Полани. – М. : Прогресс, 1985. – 197 с.
16. *Рассел Б.* История западной философии / Б. Рассел. – Новосибирск : Изд-во Новосиб. ун-та, 2001. – 526 с.
17. *Титов В. Н.* Первичный и вторичный атеросклероз и атеротромбоз / В. Н. Титов. – Тверь : Изд-во ТРИАДА, 2008, – 344 с.
18. *Фейерабенд П.* Избранные труды по методологии науки / П. Фейерабенд. – М. : Прогресс, 1986. – 274 с.
19. *Barcroft J.* Reseachers on prenatal life / J. Barcroft. – Oxford : Blackwell, 1947. – 77 p.
20. *Brody S.* Bioenergetics and growth / S. Brody. – N. Y., 1945. – 173 p.
21. *Dawes G.* The increase in oxygen constumption on the lamb after birth / G. Dawes, J. Mott // J. Physiol. – 1959. – Vol. 146. – P. 295–315.
22. *Fridhandler L.* Development changes in the respiratory activity of rabbit ova / L. Fridhandler, E. Hafez // Exp. Cell. Res. – 1957. – Vol. 13. – P. 132–139.
23. *Goldschmidt R. B.* Evolution as viewed by one geneticist / R. B. Goldschmidt // American Sci. – 1952. – Vol. 40. – P. 84–98.
24. *Romijin C.* Fetal heat production in the fove / C. Romijin, W. Lokhorst // J. Physiol. – 1960. – Vol. 150 – P. 232–249.
25. *Shapiro J.* Natural genetic engineering in evolution / J. Shapiro // Genetica. – 1992. – Vol. 86. – P. 99–111.

Глава 2
**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
АДАПЦИОННОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУНОГЕНЕЗА
В ДИНАМИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ТРАНСФОРМАЦИЙ**

**2.1. Современные подходы
к эффективной противоопухолевой иммунотерапии**

Практические онкологи свидетельствуют, что при применении имеющихся в настоящий момент методов и препаратов для лечения онкологических больных редко можно рассчитывать на позитивный результат более чем в 20–30 % случаев. Это справедливо даже для максимально гомогенных групп больных, имеющих опухоли сходного гистогенеза. Причем сложно прогнозировать, какие именно пациенты дадут позитивный ответ при использовании данного метода терапии.

Необходима определенная смена концептуального взгляда на природу злокачественных опухолей, и она формируется в результате большого числа работ последних десятилетий. Становится очевидным, что ключевой момент злокачественной трансформации — это снятие присущих нормальным клеткам многоклеточных организмов ограничений на изменчивость генетического материала. Результатом изменчивости являются различные нарушения во взаимодействии клетки и организма. Накопление такого рода изменений приводит к возникновению вариантов клеток, способных обходить ограничения, накладываемые на их размножение различными клеточными, тканевыми и организменными факторами, а также определенными видами терапевтических воздействий. Именно поэтому генетические изменения, приводящие к канцерогенезу, относительно случайны и происходят среди большого набора генов, которые могут принимать участие в формировании опухолей (в настоящее время известно более 250 онкогенов и антионкогенов). Возникающие при этом опухоли, даже сходного гистогенеза, не являются абсолютно одинаковыми и могут существенно различаться по чувствительности к тому или иному виду терапии. В известном смысле можно говорить об индивидуальности каждого случая онкологического заболевания. Оптимальной стратегией борьбы с опухолью следует считать выявление слабых мест кон-

Факторы и механизмы саногенеза

кретной опухоли и подбор адекватных терапевтических приемов. Огромный опыт лечения опухолей с использованием самых разнообразных подходов определенно свидетельствует о невозможности без специального исследования прогнозировать чувствительность опухоли к данному виду терапии. В свете вышеизложенного, существенным является решение двух следующих задач:

1. Обнаружение возможно большего числа слабых мест опухолей, которые делают их потенциально чувствительными к каким-либо внешним факторам, и разработка на этой основе новых терапевтических подходов с тем, чтобы существенно расширить арсенал противоопухолевых средств.

2. Создание методик, позволяющих до начала лечения определять, какие из имеющихся терапевтических методик могут быть эффективны у данного больного.

Одним из важнейших подходов такого рода, с развитием которого связываются определенные надежды, является иммунотерапия.

Фундаментальные достижения иммунологической науки за последние 30 лет привели к созданию и неожиданно быстрому внедрению в клиническую практику принципиально новых подходов и методов терапии онкологических заболеваний. Результаты, подтвержденные убедительными статистическими данными, уже дали полное право на существование в онкологии таким методам терапии, как интерферонотерапия, вакциноотерапия, лечение ИЛ-2, применение колоний-стимулирующих факторов при коррекции токсической миелосупрессии.

В настоящее время ни у кого не возникает сомнений, что заболевание раком связано с нарушением иммунной системы, точнее, иммунологического надзора против онкогенных вирусов или аномальных клеток. Сейчас в онкологии в основе стратегии лечения рака заложен принцип «комплементарной онкотерапии» [113], который подразумевает взаимоусиливающее лечебное действие существующих традиционных и иммунологических методов с учетом этиопатогенетической значимости каждого. Присутствуя на всех этапах противоопухолевого лечения, иммунотерапия выполняет различные задачи:

1. Базисная иммунотерапия опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта.

2. Снижение побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии:

- лечение миелосупрессии;
- лечение иммуносупрессии;
- коррекция общетоксического действия;
- антиоксидантный эффект.

3. Профилактика рецидивов опухоли и возникновения новых других опухолей.

4. Профилактика и лечение сопутствующих инфекционных осложнений (вирусные, бактериальные и грибковые инфекции).

История иммунотерапии онкологических заболеваний начинается с того момента, когда W. Coley (1891) впервые предпринял попытки лечения больных раком вытяжками из культур стрептококка: в результате у некоторых больных рост

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

опухоль подавлялся, а часть больных погибала от кахексии, не связанной с новообразованием. Именно тогда возникло предположение о губительном воздействии на опухоль факторов, появляющихся в ответ на введение бактериальных вытяжек. O'Malley et al. (1962) в опытах на мышах доказали, что геморрагические некрозы в опухолях после введения бактериального липополисахарида обусловлены действием какого-то промежуточного фактора, который появляется в сыворотке крови в ответ на инъекцию липополисахарида. Сыворотка крови приобретает способность убивать опухолевые клетки при введении другим мышам. Carswell E. et al. (1975) открыли и описали медиатор, обладающий токсическим действием на клетки опухолей, и назвали его фактором некроза опухоли. В 1981 г. Национальный институт по изучению рака (США) начал широкомасштабную научную программу по исследованию биологических методов в лечении рака. Была разработана трехступенчатая методика оценки эффективности методов онкобиотерапии, на основании чего подробно изучена эффективность существующих способов биотерапии рака и определены основные направления для создания новых методов лечения.

Роль иммунной системы в возникновении и развитии злокачественных опухолей уже не оспаривается. Это подтверждается существованием редких спонтанных регрессий опухолей различного типа, а также относительно высокой концентрацией иммунокомпетентных клеток в злокачественных опухолях и высоким риском развития злокачественных новообразований у людей, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу трансплантации органов и тканей.

Противоопухолевый иммунитет формируется за счет механизмов врожденного и адаптивного иммунитета (по типу защиты от вирусов и микробов). Иммунная система осуществляет контроль за генетической целостностью организма, за его соматическими клетками, а в случае появления измененных клеток они элиминируются.

Важными клетками в формировании иммунного ответа являются НК-клетки, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки (ДК) [233]. НК-клетки могут лизировать опухолевые клетки без предварительной иммунизации, и их воздействие не ограничено узнаванием специфических антигенных детерминант на поверхности мембраны. Дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты формируют специфический иммунный ответ, ДК, макрофаги и В-лимфоциты способны представлять опухолевый антиген Т-лимфоцитам. Как система гетерогенных антигенпрезентирующих клеток, морфология, фенотип и функции ДК претерпевают значительные изменения в процессе дифференцировки из гематopoэтических CD34⁺-клеток — предшественников костного мозга. На первом этапе незрелые ДК циркулируют в крови, затем проникают в периферические ткани, где приобретают способность к захвату и процессингу антигенов, в дальнейшем они могут быть активированы и мигрируют в лимфатические узлы, где презентуют пептидные фрагменты антигенов с молекулами I и II классов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) Т-лимфоцитам, индуцируя иммунный ответ. Экспериментально было доказано костномозговое происхождение ДК из стволовых CD34⁺-клеток. Разра-

Факторы и механизмы саногенеза

ботаны методы получения и экспансии ДК *ex vivo* из клеток CD34⁺, а также из моноцитов периферической крови под влиянием определенных цитокинов, что открывает широкие перспективы для применения ДК в качестве естественных «адьювантов» в иммунотерапии онкологических заболеваний.

Среди антигенпредставляющих клеток (АПК) ДК обладают наибольшей способностью активировать «покоящиеся» Т-клетки и цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ). Они экспрессируют на своей поверхности в достаточном количестве костимулирующие молекулы, необходимые для запуска противоопухолевого иммунного ответа. Некоторые исследователи считают, что Т-клетки могут активироваться только тогда, когда антиген представлен дендритными клетками. Такие клетки способны подходить к клеткам опухоли, захватывать антигены опухоли и активировать Т-киллеры, минуя поддержку Т-хелперов [179]. Получают ДК путем культивирования моноцитов периферической крови с ИЛ-4 и ГМКФ. Затем дендритным клеткам подается антигенный материал, приготовленный из опухоли больного (как правило, лизат опухоли) или синтетические антигены. Нагруженные опухолевыми антигенами ДК вводятся внутрикожно. Исследования показали эффективность методики с использованием ДК в эксперименте с животными, которым были интракраниально имплантированы глиомы. Уникальность функции ДК определяется и их способностью к интернализации, процессингу и презентации антигенов наивным Т-лимфоцитам, то есть клеткам, ранее не подвергавшимся воздействию данного антигена. Другие АПК данной способностью не обладают. После активации Т-клетки начинают продуцировать цитокины — ИЛ-2, IFN, TNF и экспрессировать стимуляторные молекулы — CD40-лиганды, которые играют ключевую роль в усилении специфического противоопухолевого иммунного ответа. Далее ЦТЛ пролиферируют и поражают опухолевые клетки, несущие МГКГ, содержащие узнаваемые антигены. Процесс пролиферации ЦТЛ регулируется цитокинами, секретлируемыми Т-хелперами. В-лимфоциты продуцируют опухолево-специфические антитела, играющие роль в иммунном ответе.

До сих пор не вполне понятны причины, по которым опухолевые клетки избегают иммунного ответа. Иммунная резистентность может объясняться несколькими причинами, среди которых наиболее важные: а) уменьшение экспрессии молекул ГКГ 1-го класса на мембране опухолевой клетки; б) продукция иммуносупрессивных факторов опухолевыми клетками, такими как TGF, ИЛ-10, простагландинов, опухолевых антигенов, фактора роста эндотелия, протеаз, Fas-лиганд и др.; в) презентация опухолевых антигенов вне связи с костимуляторными сигналами (молекулы класса В-7), ведущая к толерантности опухолеспецифических Т-лимфоцитов [194].

Почему иммунная система не справляется со злокачественно трансформируемыми клетками и нуждается в помощи извне? Проблема заключается в природе самой опухоли и закономерностях опухолевого роста:

1) опухоль происходит из тканей организма и ее отличие (степень чужеродности) от здоровых клеток не столь значительно, чтобы вызвать выраженный им-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

мунный ответ, а опухоль-ассоциированные антигены обладают слабой иммуногенностью в отличие от антигенов бактерий или вирусов;

2) в формирующейся опухоли действует механизм отбора клеток, способных наиболее эффективно противодействовать системе иммунного надзора, что поддерживает выживание злокачественных клеток и содействует формированию их клона;

3) растущая опухоль угнетающе влияет на иммунитет и оказывает токсическое действие на организм больного;

4) добавляется иммунодепрессивный эффект противоопухолевой химиотерапии и лучевой терапии.

Многие злокачественные опухоли способны экспрессировать Fas-лиганд — молекулу на клеточной поверхности, которая связывается с Fas-рецептором, имеющимся практически на всех клетках, включая Т-лимфоциты, атакующие опухолевые клетки. Взаимодействие Fas-лиганда с клетками, несущими Fas-рецепторы, ведет к гибели последних. Обычно ЦТЛ используют этот механизм для борьбы с клетками-мишенями, однако ситуация меняется, и опухоль начинает атаковать Т-лимфоциты их же оружием. Опухоли также могут секретировать различные цитокины, ведущие к подавлению иммунного ответа. Наиболее изученным иммуносупрессивным цитокином, секретируемым многими опухолями, в частности, глиомами, является трансформирующий ростовой фактор бета (tumor growth factor β). Среди других цитокинов и ростовых факторов, ответственных за иммуносупрессию в опухолях, рассматриваются интерлейкин 10, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста эндотелия сосудов [176].

Опухолевые клетки глиом могут быть разрушены и уничтожены эффекторными клетками при использовании, по крайней мере, двух механизмов: перфорин-индуцированного лизиса клетки и Fas/Fas-Ligand путем активизации апоптоза опухолевых клеток [107]. Различные субпопуляции глиом имеют разную экспрессию Fas. Наличие Fas-экспрессии всегда ассоциируется с чувствительностью глиомы к клеточно-опосредованному иммунному ответу.

Рядом авторов [258] показано, что у пациентов с глиомами наблюдается депрессия клеточного звена иммунного ответа по сравнению со здоровыми людьми, а именно, подавленная пролиферативная способность мононуклеаров периферической крови при стимуляции их митогенами, такими как фитогемагглютинин. Кроме того, лимфоциты периферической крови проявляют дефекты в экспрессии IL-2 и рецептора IL-2, что обнаруживается после стимуляции *in vitro* [185]. Известно, что 30–40 % глиом имеют мононуклеарную инфильтрацию (в большинстве это Т-лимфоциты), при этом наблюдаются отличия в рецепторах этих лимфоцитов и лимфоцитов периферической крови. Возможно, это говорит о существовании в глиомах определенного специфического клона лимфоцитов [146]. Некоторые исследователи предполагают, что инфильтрация глиом Т-клетками и моноклональными фагоцитами свидетельствует о противоопухолевой функции этих клеток и ассоциируется с более длительной выживаемостью пациентов, хотя убедительных

Факторы и механизмы саногенеза

данных о включении этих клеток в специфический противоопухолевый иммунный ответ не представлено [18]. Kuprner M. C. [119] считает, что Т-клетки могут участвовать в открытии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и в проникновении клеток иммунной системы в мозговое вещество, но степень их инфильтрации не коррелирует с выживаемостью, более того, в участках опухоли с выраженной Т-клеточной инфильтрацией некроз клеток опухоли был меньше [193]. Среди клеток иммунной системы, инфильтрирующих опухоль, выделяют макрофаги и клетки микроглии и соотношение их в разных глиомах не одинаково: преобладают клетки микроглии, имеющие способность к миграции в мозге вплоть до другого полушария. Способность глиомы использовать регуляторные клетки иммунной системы для своего роста может объяснить, почему выраженная клеточная инфильтрация в опухоли в ряде случаев не препятствует прогрессии опухоли. Это может быть обусловлено локальной секрецией клетками глиомы иммуносупрессивных факторов, поддерживающих рост опухоли. Наиболее важными (во всяком случае, лучше изученными) являются TGF- β — супрессор лимфоцитарной пролиферации и деактиватор макрофагов, простагландин E, ингибирующий Т-клеточный ответ [25]. При этом TGF- β является аутокринным регулятором роста глиомы и образования сосудов опухоли, то есть регулятором озлокачествления опухоли, а локальная секреция глиомой IL-10 может вызвать иммуносупрессию или «свернуть» иммунитет к преимущественно гуморальному ответу [185]. Клетки глиомы способны продуцировать IL-6 и IL-8, но при этом рецепторов к этим интерлейкинам опухолевые клетки не содержат [235]. Предполагается, что указанные интерлейкины могут оказывать влияние на клетки иммунной системы.

Таким образом, в настоящее время исследования сфокусированы на развитии новых терапевтических подходов с целью преодоления иммунной резистентности. Потенциальные возможности неспецифической иммунотерапии с использованием IL-2, IFN, лимфокин-активированных киллерных клеток (ЛАК), тумор инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) ограничены высокой стоимостью этого лечения, серьезными побочными эффектами и относительно невысоким уровнем объективного эффекта. Поэтому современные исследования сосредоточены на поиске более специфичной иммунотерапии [118].

2.2. Иммунологический надзор за злокачественным перерождением. Возможности иммунотерапии и потенциальный прогресс иммунологических технологий

События, приводящие к возникновению злокачественно трансформированных клонов клеток, появление которых основано на мутационных изменениях в определенном наборе генов, судя по всему, достаточно часто происходят в организме в течение жизни. Во всяком случае, они случаются много чаще, чем раз-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

вивается действительно полноценное онкологическое заболевание. Человеческий организм содержит около 10^{13} клеток, учитывая их непрерывное деление и гибель, за время жизни образуется примерно $10^{13} \times 10^3 = 10^{16}$ клеток. Принимая во внимание, что не более чем 10 % людей заболевает онкологическими заболеваниями, можно сказать, что вероятность возникновения события, которое приведет к раку, составляет около 1 на 10^{17} в расчете на клеточное деление, порождающее новую клетку [245]. Это означает, что явления, приводящие к реальному возникновению злокачественной опухоли, чрезвычайно редки. Много более редки, чем любые ошибки и мутационные события, случающиеся при поддержании и воспроизводстве генетической информации, которые происходят с частотой порядка 10^{-6} на клеточное деление. Таким образом, оказывается, что возникновение клонов злокачественно трансформированных клеток в организме совершенно недостаточно для возникновения онкологического заболевания. Действительно, детальное исследование тканей людей, умерших от причин, не связанных с онкологией, во многих случаях обнаруживает небольшие очаги неопластического роста, что, однако, в большинстве случаев не приводит к реальному развитию болезни [85; 148; 157].

Определенно, это связано с тем, что на уровне целого организма существуют защитные механизмы, препятствующие развитию злокачественных новообразований. Некоторые из них связаны с внутриклеточными событиями, такими как «онкогенный стресс», возникающий при неадекватной активации онкогенов. Это ведет к стимулированию событий, обычно сопряженных с повреждениями ДНК, что реализуется в запрограммированной клеточной гибели (имеющей место либо в виде прямого апоптоза, либо в виде преждевременного клеточного старения). Другие же основаны на узнавании иммунной системой трансформированных клеток.

Остались в прошлом представления о невозможности узнавания иммунной системой большинства злокачественных опухолей. Еще недавно дискутировавшийся вопрос о том, может ли иммунная система быть эффективной в борьбе с возникающими онкологическими процессами, сегодня решен однозначно и положительно. Несмотря на происхождение многих опухолевых антигенов из собственных компонентов организма, возникновение противоопухолевого иммунитета сегодня стало общепринятой концепцией [58; 59; 70; 91]. Это узнавание может быть основано на экспрессии аномальных молекул либо чужеродных для данного типа клеток, либо возникающих в результате мутаций. Кроме того, как стало ясно в последнее время, иммунная система может узнавать трансформированные клетки, основываясь на их аномальном поведении, связанном с возникающим при трансформации онкогенным стрессом [261].

Существуют аргументы за и против существенной роли иммунной системы в контроле канцерогенеза и роста злокачественных опухолей. Противники роли противоопухолевого иммунитета в ранних работах отмечали, что частота спонтанных и вызванных канцерогенами раков сходна у иммунокомпетентных и иммунодефицитных мышей [218; 219].

Факторы и механизмы саногенеза

Высказывалось много аргументов, указывающих на то, что раковые клетки не обладают соответствующими «сигналами опасности», необходимыми чтобы оповестить иммунную систему о присутствии чужих клеток [141]. С другой стороны, утверждалось, что иммунная система игнорирует развивающиеся опухоли по причине их слишком близкого сходства с нормальными клетками, из которых они происходят [170]. Более того, существуют указания на то, что связанные с активностью иммунной системы воспалительные реакции могут облегчать злокачественную трансформацию клеток и провоцировать рост опухолей [11; 110]. Однако, начиная с 1990-х годов, стали интенсивно накапливаться экспериментальные данные, определенно указывающие на существенную роль иммунной системы в контроле опухолевого роста. В частности, особой важности продукции интерферона-гамма в этом процессе [52; 81; 109; 198; 206; 207; 217; 240].

Инфильтрация раков CD4⁺ Th1 лимфоцитами, продуцирующими IFN- γ и CD8⁺ ЦТЛ, ассоциируется с более благоприятным прогнозом для пациентов со злокачественными опухолями различной этиологии [42; 43; 71; 155; 167; 187; 234]. Замечательно, что тип инфильтрирующей опухоль лимфоцитов и плотность инфильтрации даже более надежный прогностический критерий, чем стадия патологического прогрессирования опухолей и уровень экспрессии онкогенов [83; 181].

По сегодняшним представлениям, стрессовые воздействия могут сделать иммуногенной даже абсолютно нормальную клетку, как это происходит при аутоиммунных заболеваниях. А ведь опухолевые клетки постоянно находятся в состоянии повышенного стресса. Однако остается вопрос о потенциальной эффективности этого процесса. В какой мере иммунная система способна препятствовать прогрессии злокачественных опухолей? Каковы существенные моменты, определяющие ее эффективность? Важность ответа на этот вопрос связана не только с чисто академическим интересом. Иммуноterapia злокачественных опухолей становится прогрессирующей технологией с нарастающим и возможно весьма значительным потенциалом. Получение новых знаний в области иммунологии и онкологии дает возможность пошагово увеличивать эффективность этой технологии и существенно расширить, пока еще относительно скромные, возможности этого вида терапии.

Основные надежды противоопухолевой иммунотерапии сегодня связаны с развитием технологии ДК и приготавливаемых на их основе терапевтических вакцин. Этот подход уже сегодня дает, несомненно, позитивные результаты в модельных системах на животных и позволяет говорить об определенных, хотя пока еще довольно ограниченных, успехах в его клиническом применении. В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть некоторые вновь открывшиеся особенности биологии ДК и их взаимодействия с опухолевыми клетками, которые могли бы, при адекватном использовании, существенно расширить возможности иммунотерапии злокачественных новообразований.

Дендритные клетки — это профессиональные АПК, которые играют ключевую роль в инициации и поддержании иммунного ответа. Они регулируют как врож-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

денный (макрофаги, гранулоциты, натуральные киллеры), так и адаптивный (Т- и В-лимфоциты) иммунитет [13; 188], способны захватывать потенциальный антигенный материал из своего окружения, мигрировать через афферентный лимфоток в лимфатические узлы и там представлять его Т-лимфоцитам, инициируя тем самым иммунный ответ или толерантность к данному набору антигенов. Представление соответствующим образом процессированных белковых и липидных антигенов осуществляется через классические (ГКГ 1-го и 2-го типов) и неклассические (СD1) антиген-представляющие молекулы. Природа Т-клеточного ответа, вызванного ДК, зависит от сигналов, которые последние получают от окружающих клеток. При столкновении с патогенами или другими молекулами, которые воспринимаются как безусловные сигналы опасности (цитокины, продукты поврежденных тканей, активированные клетки врожденного иммунитета), ДК подвергаются процессу активации и приобретают способность к запуску иммунного ответа [15; 29; 30; 134].

Важным свойством ДК является то, что они могут эффективно представлять захваченный пептидный антиген не только через ГКГ2, как это происходит в случае с другими АПК, но и через ГКГ1, в результате процесса, который называется перекрестным представлением [3; 88]. Эта способность может быть критически важна для индукции противоопухолевого иммунного ответа. Поскольку сами по себе раковые клетки не способны выполнять функцию адекватного представления антигенов иммунной системе, защитный противоопухолевый иммунитет целиком зависит от специализированных АПК, из которых наиболее значимыми являются ДК [93]. В добавок к адаптивному иммунитету, ДК способны активировать лимфоидные клетки врожденного иммунитета, такие как натуральные киллеры (НК) [64]. Благодаря своей способности регулировать различные аспекты иммунного ответа, ДК представляют собой мощный инструмент для создания противоопухолевых вакцин.

Вакциноterapia злокачественных опухолей с использованием технологии ДК — одно из ярких бурно развивающихся направлений борьбы с онкологическими заболеваниями. Центры, использующие такой подход, появляются и в России. Однако устойчивого мнения медицинского сообщества относительно этого способа лечения еще не сложилось. Вполне понятно, что введение новых подходов в такой традиционно консервативной области, как медицина, должно встречать определенное настороженное отношение. Кроме того, такого рода технологии не просты в исполнении и требуют от исполнителей достаточной подготовки в области иммунологии и клеточной биологии, опирающейся на мировой опыт, накопленный в этой области. В связи с этим нам кажется, что людям, сталкивающимся с онкологическими проблемами, как медикам, так и потенциальным пациентам, было бы небезынтересно знать, что происходит в этой области мировой медицинской практики.

Принятая на сегодня основа методологии вакцин на основе ДК, вкратце, состоит в том, что нагруженные антигенами ДК используются как вакцины для провоцирования и усиления иммунного ответа к антигенам опухолевых кле-

Факторы и механизмы самогенеза

ток. Многочисленные исследования на мышах показали, что ДК, несущие раковые антигены, обладают как профилактической, так и терапевтической противоопухолевой активностью. Иммуногенность антигенов, представленных ДК, продемонстрирована на онкологических больных и больных с хронической ВИЧ-инфекцией. Доказано, что вакцины, основанные на ДК, в принципе могут работать. Несмотря на это, потенциальная степень эффективности терапевтической вакцинации против рака остается предметом дискуссий. Это связано с тем, что при реальном клиническом использовании наблюдаются лишь достаточно ограниченные успехи в индукции регрессии опухолей. **Однако сегодня вопрос не в том, работают вакцины на основе ДК или нет, а в том, как ориентировать дальнейшие изыскания по более точному определению иммунологических и клинических параметров, которые позволили бы увеличить эффективность вакцинации** [16]. Существующие в настоящее время результаты стимулируют к созданию разнообразных вариантов вакцин на основе ДК с тем, чтобы добиться возможно большей иммунологической и клинической эффективности. Поэтому кажется, что предложения по стандартизации протоколов противоопухолевой вакцинации с ДК преждевременны, так как оптимальный типготавливаемых *in vitro* ДК, пригодных для вакцинации, еще предстоит определить.

Существует два главных пути дифференцировки в направлении ДК:

1) миелоидный путь с двумя подвидами: клетки Лангерганса, которые обнаруживаются в многослойных эпителиях, таких как кожа, и интерстициальные ДК, найденные в других тканях;

2) лимфоидный путь, дающий плазмоцитоидные ДК, секретирующие большое количество интерферонов альфа и бета при вирусной инфекции.

При приготовлении вакцин ДК получают обычно либо из CD34 гематопоэтических предшественников, либо из моноцитов периферической крови. Моноциты могут дифференцироваться или в макрофаги, исполняющие, главным образом, роль мусорщиков, или в ДК, которые нацелены на индукцию специфического иммунного ответа. Различные цитокины склоняют дифференцировку моноцитов в ДК с различным фенотипом и функциями. Так, моноциты, которые после активации с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) сталкиваются с интерлейкином-4, становятся IL-4-ДК. Напротив, после встречи с интерфероном альфа, фактором некроза опухолей-альфа или интерлейкином-15, активированные моноциты дифференцируются в ИФН α -ДК, TNF-ДК или IL-15-ДК соответственно. Каждая из этих разновидностей ДК имеет как общие, так и особенные биологические функции, которые определяются уникальной комбинацией поверхностных молекул и секретируемым набором цитокинов. Например, тогда как IL-4-ДК являются гомогенной популяцией незрелых клеток, в которой отсутствуют клетки со свойствами клеток Лангерганса, TNF-ДК являются гетерогенными и включают как несущие CD1a клетки Лангерганса, так и CD14 интерстициальные ДК. *In vitro* показано, что клетки Лангерганса и интерстициальные ДК, полученные из культур CD34 гематопоэтических пред-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

шественников, различаются по их способности активировать лимфоциты. Большинство протоколов использует ИЛ-4 ДК в качестве вакцин, однако оказалось, что ИЛ-15 ДК более эффективные индукторы антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, хотя способность этих двух разновидностей ДК стимулировать CD4 Т-лимфоциты примерно одинакова. ИФН α -ДК также эффективны в индукции специфического иммунного ответа. Интерстициальные ДК вызывают дифференцировку незрелых В клеток в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, тогда как клетки Лангерганса являются специфическими эффективными активаторами цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов. Они также различаются по набору секретируемых ими цитокинов. Так, только интерстициальные ДК продуцируют иммуносупрессирующий ИЛ-10. Различные ДК играют критическую роль в определении характера иммунного ответа, который они индуцируют. Одни могут праймировать наивные CD4 хелперные Т-лимфоциты в направлении продукции Th1 цитокинов, обуславливающих преимущественно клеточный тип иммунного ответа, в ходе процессов, вовлекающих ИЛ-12. Другие, напротив, праймируют CD4 Т-клетки в направлении продукции Th2 цитокинов, способствующих преимущественно гуморальному типу иммунного ответа.

Направление, в котором ДК ориентируют созревание Т-лимфоцитов, зависит также от сигналов, получаемых ДК. Например, индукция секреции ИЛ-12 и поляризация созревания Т-лимфоцитов в Th1 хелперы наблюдается, когда ДК обрабатываются липополисахаридами из *Escherichia coli*, напротив, отсутствие продукции ИЛ-12 и поляризация в Th2 направлении происходит при экспозиции с липополисахаридами из *Porphyromonas gingivalis*. У человека активация полученных из моноцитов ДК с помощью CD40 лиганда вызывает Th1 клеточный ответ через механизм, зависящий от ИЛ-12, тогда как активация плазмоцитоподобных ДК с помощью ИЛ-3 и CD40 лиганда ведет к Th2 ответу. Таким образом, как тип ДК, так и характер активирующих сигналов важны для поляризации Т-клеток. Это является существенным параметром в вакцинации против рака, так как Th1 иммунный ответ (связанный с секрецией интерферона-гамма) желателен, в то время как Th2 иммунный ответ рассматривается как нежелательный.

Другой существенный момент заключается в том, что **ДК способны не только индуцировать иммунный ответ, но и вызывать иммунную толерантность**. Незрелые ДК представляют тканевые антигены Т-лимфоцитам при отсутствии соответствующих костимуляторных сигналов, что может приводить к анергии Т-клеток или к их гибели, последние могут также превратиться в регуляторные клетки, секретирующие цитокин ИЛ-10. Это иммуносупрессивное влияние незрелых ДК может быть преодолено за счет активации с помощью антител к CD40, при этом происходит экспрессия большого числа костимуляторных молекул. Но и это еще не все, даже зрелые ДК, обладающие необходимыми костимулирующими сигналами, могут вносить вклад в периферическую толерантность за счет стимулирования клональной экспансии регуляторных Т-клеток CD4CD25.

Факторы и механизмы саногенеза

Незрелые ДК функционируют, главным образом, как захватывающие антиген клетки, тогда как зрелые — играют роль АПК. *In vivo* созревание ДК связано с миграцией из периферических тканей в лимфоидные органы. Это сопровождается потерей способности к эндоцитозу, увеличением экспрессии костимуляторных молекул, таких как CD40, CD58, CD80 и CD86, изменениями в морфологии и лизосомальном компартменте, а также изменениями в экспрессии ГКГ. Незрелые ДК — это слабые иммуногены, могущие вызывать иммунологическую толерантность. Напротив, зрелые ДК индуцируют функционально совершенные цитотоксические CD8 Т-клетки и поляризуют CD4 Т-лимфоциты в направлении продукции интерферона-гамма. «Золотой стандарт» в индукции созревания ДК — использование коктейля провоспалительных цитокинов (IL1-бета, TNF, IL-6 и простагландин E2). Оказалось, однако, что комбинация IL1-бета и TNF с интерферонами альфа и гамма дает потенциально более активные ДК. Поэтому важно выявить стимулы, которые максимально эффективны в индукции цитотоксических опухоль-специфических лимфоцитов, но не приводят к индукции регуляторных Т-клеток. Есть основания полагать, что лиганды для Toll-подобных рецепторов в сочетании с сигналом через CD40 могут существенно усилить функцию ДК.

Еще один существенный фактор для ДК вакцинации — миграция ДК от места введения в лимфоидную систему. Отслеживание меченых ДК показало, что только малая часть (менее 1 %) внутрикожно введенных ДК мигрирует быстро в региональные лимфатические узлы. У мышей соответствующая подготовка места введения предварительной инъекцией TNF заметно увеличивала как миграцию ДК в лимфоузлы, так и величину CD4 Т-клеточного ответа. Внутрикожная инъекция ДК и инъекция в лимфатические узлы способствовала Th1 иммунному ответу, но неполяризованный и преимущественно гуморальный иммунный ответ наблюдался при внутривенном введении.

Важным фактором является также частота вакцинации. Часто используемые варианты вакцинации осуществляются 3–5 раз в течение 3–6 нед. с последующим повторением через 2–3 мес. Это связано с тем, что за 2–3 мес. большая часть пациентов обычно теряет специфические для опухолевых антигенов Т-лимфоциты из периферической крови. Как и в случае хронических вирусных инфекций, со временем наблюдается истощение специфических Т-лимфоцитов, происходящее от хронической презентации антигена, и их реактивация через вакцинацию будет требовать определенного временного графика.

Существеннейший компонент технологии — загрузка ДК опухолевыми антигенами. Наиболее часто используется искусственная загрузка ГКГ 1-го и 2-го типов на поверхности клеток пептидами, полученными из определенных антигенов. Однако имеющийся опыт склоняет к тому, что загрузка ДК общими антигенными препаратами, полученными из опухолевой ткани, которые подвергаются естественному процессингу и селекции эпитопов в ходе их переработки ДК, может улучшить эффективность. Стратегия загрузки может включать использование рекомбинантных белков или экзосом, трансдукцию ДК ви-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

русными векторами, трансфекцию ДК плазмидной ДНК или РНК, загрузку иммунными комплексами или использование способности ДК к перекрестному праймированию, то есть возможности представлять пептиды из фагоцитированных раковых клеток в комплексе с ГКГ1 (также как и ГКГ2) молекулами.

Как уже отмечалось выше, эффективность иммунотерапии, достигаемая в результате большинства существующих протоколов, оставляет желать лучшего. В связи с этим представляется важным отметить ряд новых фактов, касающихся регулирования иммунного ответа и функционирования ДК, которые потенциально могли бы позволить увеличить эффективность иммунотерапии. Эффективность ДК в запуске противоопухолевого иммунитета может быть существенно ограничена. Во-первых, представление антигена неактивированными (незрелыми) ДК, при отсутствии необходимых вспомогательных сигналов, приводит к толерантности [87; 215]. Во-вторых, природа специфического Т-клеточного ответа может быть различна для разных стимулов, вызывающих активацию ДК. Некоторые из активационных стимулов могут быть недостаточными, чтобы вызвать защитный Т-клеточный иммунный ответ [65; 68; 69; 213].

Существенным моментом является также то, что ДК способны не только эффективно стимулировать хелперные и цитотоксические Т-лимфоциты, но и генерировать регуляторные Т-клетки *in vivo* и *in vitro*. Причем не только незрелые ДК способны к активации Т-регуляторов, продуцирующих IL-10 [51; 106], но и будучи активированными, они могут запускать антиген-специфические FoxP3CD4CD25 Т-регуляторные лимфоциты [17; 220; 221; 252]. Регуляторные клетки, как стало широко известно в последние годы, обуславливают специфичную для данных антигенов супрессию иммунного ответа. Способность ДК индуцировать появление Т-регуляторных клеток значительно усиливается цитокинами, такими как TGF β и IL-10 [130; 137]. Возрастающее число доказательств указывает на важную роль Т-регуляторов как препятствий на пути противоопухолевого иммунитета [263].

Важнейший аспект индукции противоопухолевого иммунного ответа — взаимодействие ДК с погибающими клетками. При этом существенную роль играют молекулярные сигналы, исходящие от погибающих клеток [184]. Условно они могут быть обозначены: «найди меня», «съешь меня» и «не подходи, или не ешь меня» [50]. Роль первых играют растворимые факторы, например, лизофосфатидилхолин. Они вызывают миграцию фагоцитов к гибнущим клеткам [123]. Сигналы «съешь меня» обычно связаны с мембранами. Они узнаются фагоцитами и провоцируют поглощение апоптотических клеток. Эти сигналы связаны с составом поверхностных фосфолипидов, характеризуются экспозицией фосфатидилсерина, изменением поверхностного заряда клеток и экспрессией ряда специфических молекул [61; 63]. Ряд рецепторов, экспрессирующихся на незрелых ДК, таких как $\alpha v \beta 5$ интегрин, рецепторы комплемента и CD36, видимо, вовлечены в захват компонентов апоптотических клеток [3; 4; 62]. Описано несколько молекул, которые играют роль мостов, связывающих фосфатидилсерин и рецеп-

Факторы и механизмы саногенеза

торы на ДК, в частности, глобулин Е8 из жирной фракции молока, узнающий ав интегринами [2], Gas-6 и белок S, взаимодействующие с Мег тирозинкиназой [103], коллективное семейство узнающих молекул (такие как С1q, маннозосвязывающие лектины, сурфактантный белок D), которые могут связываться с калретикулином, находящимся в комплексе с CD91 или LRP низкой плотности [115; 161; 236]. Сигнал «не ешь меня» может быть критичен для предотвращения захвата клеток, которые уже несут позитивные привлекающие сигналы, такие, например, как ретикулин [75]. К этим негативным сигналам относятся CD47 и CD31 [34]. Таким образом, поглощение погибающих клеток требует не только наличия положительных сигналов, но и отсутствия отрицательных.

Пути узнавания и захвата умирающих клеток не уникальны для ДК, сходные пути работают и в других фагоцитах, в частности в макрофагах. Однако ДК существенно отличаются в последующих способах процессинга антигена, представлении его на поверхности клеток и способности стимулировать узнающие его Т-лимфоциты [227]. Благодаря этому, иммунологические последствия захвата антигена ДК и макрофагами принципиально различаются. Одно из критических различий — отличие в лизосомальном протеолизе фагоцитированных антигенов [46; 47; 226, 246]. В то время как макрофаги содержат высокий уровень лизосомных протеаз и быстро деградируют захваченные белки, ДК демонстрируют ограниченный протеолиз, что способствует сохранению антигенов и их представлению клеткам иммунной системы. Кроме того, ДК способны к перекрестной презентации, при которой захваченные экзогенные антигены загружаются не в ГКГ2, как в других антиген-представляющих клетках, а в ГКГ1. Это дает им возможность активировать не только CD4 хелперные Т-лимфоциты, но и цитотоксические CD8 [3; 4; 89]. Однако сам по себе захват потенциального антигенного материала не обязательно ведет к иммунному ответу. Более того, как правило, этого не происходит. Гибель опухолевых клеток постоянно имеет место при обычном развитии опухолей и не только благодаря терапевтическим воздействиям, но и в результате неблагоприятных условий, связанных с гипоксией, недостатком питательных веществ или ростовых факторов. Традиционно считается, что апоптотическая гибель клеток не вызывает воспалительных реакций и проходит незаметно для иммунной системы [53; 61; 63; 188; 216; 241].

По существу, это необходимое условие развития и существования организма. ***Развитие и функционирование любого организма сопровождается массовой гибелью составляющих его клеток. Если бы в каждом случае это сопровождалось иммунным ответом, то существование такой живой системы было бы попросту невозможно.*** Поэтому регулирование иммунного ответа к погибающим клеткам — жизненно важный механизм для любого живущего организма.

Дендритные клетки играют центральную роль в инициации иммунного ответа, и их функция зависит от появления связанных с гибелью клеток про- или антииммуногенных стимулов. Такие стимулы появляются на поверхности погибающих клеток и делают их привлекательными или непривлекательными для ин-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

дукции иммунной реакции. События, обычно сопровождающие апоптотическую гибель клеток, могут превращать их в толерогенные [203]. Транслокация фосфатидилсерина из внутреннего во внешний слой плазматической мембраны — один из важнейших сигналов, который предотвращает нежелательный иммунный ответ. Фосфатидилсерин способствует захвату апоптотических клеток макрофагами, а не ДК и стимулирует продукцию иммуносупрессивных цитокинов TGF β и IL-10.

Более детальное изучение вопроса показывает, однако, что при определенных условиях преапоптотические клетки могут приобретать ряд характеристик плазматической мембраны, которые делают их иммуногенными [3; 4; 15; 36; 158–160; 260].

Важно, чтобы захват погибающих опухолевых клеток сопровождался активацией ДК, которая будет определять наличие и тип иммунного ответа. В связи с этим процессом важны несколько рецепторов, включая рецепторы комплемента, Fc рецепторы, тег семейство протеинкиназ, лектиновые рецепторы и TLR рецепторы. Стимуляция некоторых из них, таких как тег, рецептор комплемента 3, CD36 и ингибиторные FcR, способствует возникновению толерантности к захваченным антигенам [21; 117; 204; 238].

Недавно была установлена роль тег рецепторных тирозинкиназ (тег/Axl/Tyro3) в гомеостатической регуляции АПК. Мыши, у которых отсутствовали все три эти киназы, развивали гиперактивные ДК и макрофаги, что приводило к интенсивной пролиферации лимфоцитов и системной аутоиммунности [129]. Селективное подавление ингибиторных FcR рецепторов связано с ДК активацией [49; 108]. Лектиновые рецепторы С-типа (CLR) представляют собой семейства Са-зависимых лектинов со сходным доменом, узнающим углеводы. Несколько членов CLR-семейства экспрессируется на миелоидных клетках, в том числе на ДК: маннозный рецептор, DEC-205, DCSIGN, Dectin-1 [182]. Взаимодействие лигандов с этими рецепторами может вести к возникновению толерантности и к подавлению созревания ДК [22; 77; 78; 87].

Напротив, Toll-подобные рецепторы (TLR) и активирующие FcR способствуют иммуногенности. Toll-подобные рецепторы представляют собой существенные компоненты врожденного иммунитета, которые узнают различные, связанные с патогенами молекулы [6; 143]. Современные данные наводят на мысль, что TLR — это не просто рецепторы фагоцитоза, так как предотвращение их функции не предотвращает захват фагоцитируемых частиц [73, 97]. Сигнал через TLR может влиять на слияние фагосом с лизосомами и эндосомами, то есть на процесс, который принято обозначать как созревание фагосом [28]. Получение TLR-сигнала может драматически увеличивать представление антигенов в комплексе с ГКГ [26–28]. Фагосомы, которые не связаны с TLR, не способны процессировать I α — инвариантный белок, необходимый для загрузки пептидов в ГКГ2, и не накапливают зрелых ГКГ2 димеров. Вызванное TLR повышение представления антигена имеет крайне существенное значение для получения противоопухолевых вакцин. Конъюгация TLR-лигандов с антигеном повышает возможности генерации Т-клеточного ответа [248].

Факторы и механизмы саногенеза

Дополнительно (к происходящим через клеточные рецепторы) взаимодействие с погибающими клетками может быть связано с изменением набора выделяемых цитокинов, которые могут влиять на характер иммунного ответа. Например, апоптотические клетки могут подавлять секрецию IL-12 [112]. Фагоцитирование апоптотических клеток может также приводить к продукции иммуносупрессирующих цитокинов, таких как TGFb [62, 90]. Напротив, фагоцитоз инфицированных микробами клеток ведет к воспалительному ответу, сопряженному с продукцией фактора некроза опухолей TNF, IL-1 и IL-6. Продукция цитокинов может иметь серьезное влияние на природу Т-клеточного ответа. Так, TGFb и IL-10 могут стимулировать образование регуляторных клеток и, как следствие, иммуносупрессию [130; 137].

С другой стороны, погибающие клетки могут освобождать молекулы, вызывающие воспалительные реакции. Описана так называемая связанная с повреждениями молекулярная модель поведения гибнущей клетки (damage-associated molecular pattern — DAMPs), существо которой состоит в освобождении внутриклеточных молекул: оказываясь во внеклеточной среде, они будут провоцировать воспаление [141]. К ним относятся HMGB1 [190], HSPs [208], метаболиты пуринов (мочевая кислота), компоненты матрикса (гиалуронат и гепаран сульфат) [191; 200].

TLRs и рецепторы к прогрессивно гликозилированным продуктам, вероятно, играют роль в опознавании DAMPs. Рецепторы, подобные нуклеотид олигомеризирующему домену (nucleotide oligomerization domain-like receptors — NLRs), представляют собой семейство рецепторов, которые позволяют клеткам хозяина быстро отвечать на вторжение некоторых патогенных микроорганизмов [121]. Некоторые из этих рецепторов (например, sryourgin/NALP3) также могут узнавать эндогенные, вызванные повреждениями сигналы, такие как мочевая кислота [139].

Особую роль играет HMGB1 белок, хорошо известный своими провоспалительными свойствами [190]. Внутри клетки HMGB1 представляет собой негистоновый, связанный с хроматином белок, который влияет на транскрипцию и другие ядерные функции. Вне клеток он оказывается либо в результате секреции клетками, участвующими в воспалительной реакции [243], либо в результате пассивного освобождения из погибающих клеток [190]. Вне клетки HMGB1 является сильным индуктором воспалительной реакции, действующим через связывание с целым рядом рецепторов (RAGE, TLR2 или TLR4) [172; 186]. Этот белок рассматривается в качестве индуктора иммунного ответа против умирающих раковых клеток. Однако, видимо, не любой способ освобождения из клеток HMGB1 будет способствовать противоопухолевому иммунному ответу. Так, обнаружилось, что клетки, погибшие в результате некроза, оказались неиммуногенными [72; 186]. В то же время было найдено, что раковые клетки, которые подвергаются апоптотической гибели *in vitro* в ответ на обработку антрациклинами, вызывают сильный противоопухолевый иммунный ответ у инъецированных сингенных мышей [36]. Важно, что иммуногенность этих

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

умирающих опухолевых клеток неразрывно связана с освобождением HMGB1 белка, связывающегося с TLR4 на ДК и контролирующего инициацию иммунного ответа через процессинг и презентацию опухолевых антигенов [6]. Помимо взаимодействия с TLR2 и TLR4, HMGB1 в комбинации с собственной ДНК клеток может стимулировать продукцию интерферона-альфа через связывание с TLR9 [104; 225].

Появление в плазматической мембране белков теплового шока HSP70 и HSP90 также может приводить к иммуногенности клеток. Эти белки играют важную роль в так называемой перекрестной презентации антигенных пептидов, в результате чего захваченные АПК опухолевые антигенные пептиды экспонируются не только через ГКГ 2-го типа, но и через ГКГ 1-го типа [22; 54; 192; 214].

Дендритные клетки узнают HSP70-пептидные комплексы через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) в сочетании с CD14 [8; 9]. Присутствующие на поверхности подвергшихся стрессу и умирающих клеток HSP могут также взаимодействовать с CD40 и рецепторами-мусорщиками LOX-1 и SR-A. HSP90 связывается с CD91-рецептором на APC [23]. Такое узнавание приводит к секреции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-6 и GM-CSF) и, как следствие, — к активации иммунной системы [127; 244]. Анализ злокачественных опухолей человека обнаружил, что многие из них несут HSP-молекулы, связанные с плазматической мембраной [201]. Более того, экспрессия HSP возрастает при различных стрессовых воздействиях [76]. Эти результаты указывают на то, что состояние стресса облегчает узнавание иммунной системой злокачественно трансформированных клеток, таким образом, вызывая их элиминацию.

Другой внутриклеточный белок, который в стрессовой ситуации оказывается связанным с плазматической мембраной и может провоцировать иммунный ответ, — это Са-связывающий белковый шаперон — калретикулин (calreticulin CRT). Появление CRT на поверхности погибающих апоптозом клеток необходимо для их последующего эффективного фагоцитирования макрофагами и ДК. Наличие поверхностного CRT существенно для возникновения противоопухолевого иммунного ответа, так как блокирование его специфическими антителами или подавление его экспрессии короткими интерференционными РНК (siRNA) может резко снижать иммуногенность опухолевых клеток [158–160]. Напротив, адсорбция на поверхности клеток рекомбинантного CRT драматически повышает иммуногенность апоптотических клеток. Важно отметить, что иммуногенная роль CRT реализуется при его связывании с поверхностью живых клеток. Будучи добавленным к клеточным лизатам, он не способен увеличивать иммуногенность. Вероятно, основная его роль в индукции иммуногенности связана со стимуляцией поглощения раковых клеток дендритными.

При гибели клеток они могут освобождать некоторые агенты, которые способны провоцировать воспалительные реакции. Это могут быть упомянутые выше HSP или мочевая кислота [24; 139; 200].

Факторы и механизмы саногенеза

Появление сигналов, которые вызывают иммуногенность опухолевых клеток, может быть связано не только с внешними стрессами, но и с ключевыми молекулами, обеспечивающими реакцию клеток на повреждения ДНК (ATM — ataxia telangiectasia mutated и p53), элементами стрессового ответа эндоплазматического ретикулума (фосфорилирование эукариотического фактора инициации 2а, которое имеет место при аномальном накоплении в эндоплазматическом ретикулуме неправильно уложенных белков) и элементами собственно апоптотического ответа, связанного с активацией каспаз [224].

Тот факт, что в зависимости от характера гибели клетки она может стать иммуногенной или нет, позволяет под новым углом взглянуть на эффективность различных видов химиотерапии и их сочетаемости с иммунотерапией. Антрациклины, но не митомицин С делают клетки иммуногенными [36; 260]. Растущее количество работ указывает на то, что иммуногенность погибающих клеток может быть связана с их способностью активировать ДК [158–160, 210–212]. Раковые клетки, убитые ингибитором протеасом — бортезомибом (bortezomib), в отличие от убитых гамма-радиацией или дексаметазоном, способны активировать ДК [210–212]. Активационным стимулом в данном случае, видимо, является появление на поверхности убитых клеток белка теплового шока HSP90. В других случаях такую роль играет другой белок теплового шока — калретикулин (calreticulin) [158–160].

Возрастание иммуностимулирующей активности в результате индукции белков теплового шока гипертермией отмечено в ряде работ [124; 140; 199]. Это согласуется с данными, демонстрирующими, что появление на поверхности клеток белков теплового шока может способствовать развитию аутоиммунитета [45; 133]. В этой связи важной находкой является то, что некоторые виды химиотерапии индуцируют иммуногенную форму клеточной гибели, что увеличивает эффективность их действия. Это позволяет рассматривать химиотерапию и иммунотерапию не как обязательных антагонистов, а как потенциальных синергично действующих партнеров в терапии злокачественных новообразований [120].

Получая различные сигналы, ДК интегрируют их, генерируя окончательное решение, направленное на иммуногенность или на толерантность. Существенную роль в этом играют несколько сигнальных путей, в частности Jak-STAT и NF- κ B, наряду с сигналами, происходящими от TLR [92; 196; 222]. Критический в этом отношении, по всей видимости, Jak-STAT путь. Если он реализуется через STAT3 активацию, то это, как правило, приводит к развитию толерантности [40]. Альтернативно активация сигналов, связанных с интерферонами 1-го типа (IFN type1) и STAT1, будет склонять ситуацию в пользу индукции иммунитета. Однако общая ситуация может оказаться достаточно сложной и зависеть от силы сигналов, наличия дополнительных сигналов и исходного состояния клеток [92]. Как и в случае Т-лимфоцитов, разные типы ДК могут вызывать различные функциональные ответы при взаимодействии с погибающими клетками [14].

Требования иммуногенной или толерогенной презентации антигенов могут отличаться для различных типов ДК. Так, поглощение апоптотических клеток

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

мышинными лимфоидными ДК приводит к продукции интерферонов 1-го типа и запуску CD4 и CD8 Т-клеточных ответов к антигенам, происходящим из умирающих клеток [105]. Напротив, миелоидные ДК поглощают апоптотические клетки, но не вызывают иммунного ответа, если это не сопровождается сигналами от интерферонов 1-го типа, появление которых инициируется через TLR рецепторы.

Различающиеся типы ДК существуют и у человека. Грубо можно разделить все ДК на плазматоцитоподобные и миелоидные [202], которые, в свою очередь, могут подразделяться на более частные подтипы, отличающиеся по ряду свойств. В коже человека обнаруживаются две разновидности миелоидных ДК: клетки Лангерганса (LC) в эпидермисе и интерстициальные ДК (intДК) в дерме [232]. Клетки со сходными фенотипическими и функциональными профилями могут быть получены путем культивирования с гранулоцит-макрофаг колониестимулирующим фактором роста (GM-CSF) и фактором некроза опухолей (TNF) гематопоэтических клеток предшественников CD34 [37]. Эти разновидности клеток различаются по ряду биологических функций. IntDC, но не LC экспрессируют неспецифические эстеразы [37]. Это весьма существенно, так как различие в энзиматической активности приводит к различию в наборе пептидов, которые будут представлены Т-лимфоцитам в комплексе с ГКГ. Только intДК, но не LC экспрессируют IL-10 и вызывают дифференцировку наивных В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgM [55]. Они эффективны в стимулировании, главным образом, CD4 фолликулярных хелперных клеток.

В то же время, LC особенно эффективны в активации высокоактивных цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов. Таким образом, можно полагать, что intДК специализируются на индукции в основном гуморального иммунного ответа, тогда как LC являются основоположниками клеточной иммунности, которая и требуется для противоопухолевого ответа.

Функциональные различия свойственны также ДК, полученным из моноцитов, которые представляют собой наиболее доступный и удобный источник получения ДК *in vitro*. Свойства этих клеток будут различаться в зависимости от цитокинов, использованных для их получения. Когда активированные GM-CSF моноциты подвергаются действию IL4, то получают так называемые IL4-DC [183]. Когда же они вместо этого обрабатываются интерфероном альфа (IFN α), тимусным стромальным лимфопоэтином (TSLP), фактором некроза опухолей (TNF) или интерлейкином 15 (IL-15), то будут дифференцироваться в ДК с отличающимися функциональными свойствами и обозначаться как IFN-DC, TSLP-DC, TNF-DC или IL15-DC соответственно [80; 147; 169; 209]. Из них IFN-DC и IL15-DC аналогичны LC и в наибольшей степени способны эффективно активировать специфические противоопухолевые цитотоксические клетки [56].

Хотя основное внимание уделяется взаимодействию ДК с погибающими опухолевыми клетками, оказалось, что они могут взаимодействовать и с живыми клетками опухоли. Дендритные клетки могут приобретать антиген от живых клеток в результате процесса, называемого "nibbling" — покусывание [85; 86]. Однако

Факторы и механизмы саногенеза

прямое взаимодействие с опухолевыми клетками может превращать ДК в толерогенную клетку, секретирующую TGF β , который ведет к образованию регуляторных CD4CD25 Т-лимфоцитов и к антигенспецифической иммуносупрессии [79]. В ряде случаев такое взаимодействие может способствовать развитию опухоли.

Было показано, что раки молочной железы способны инструктировать ДК на индукцию CD4 Т-клеток, секретирующих IL-13, что способствует прогрессии опухоли через нежелательную поляризацию ДК [10]. Однако иммуногенный способ гибели сам по себе может быть совершенно недостаточным для формирования противоопухолевого иммунитета. Это может быть, в частности, связано с тем, что микроокружение опухоли может существенно модифицировать функционирование иммунной системы за счет присутствия Т-клеточных регуляторов или иммуносупрессивных цитокинов (VEGF, IL-10, TGF- β), а также миелосупрессорных клеток [263; 264].

Проблема заключается в том, что узнавание опухолевых антигенов иммунной системой не всегда приводит к эффективной защите от опухолевого роста. Было многократно продемонстрировано, что прогрессия заболевания может происходить на фоне высокого уровня антительного и клеточного иммунного ответа против антигенов, представленных на опухолевых клетках. Известно значительное разнообразие способов, с помощью которых опухоли уходят от иммунологического контроля. Сам факт наличия у злокачественных опухолей механизмов противодействия иммунологическому надзору, безусловно, доказывает существование последнего [57–60; 82; 111; 205; 262].

Это может происходить через снижение узнаваемости иммунной системой, связанной с потерей антигенных детерминант за счет утраты экспрессии генов, кодирующих сильные антигены, либо потерю белков ГКГ, представляющих эти антигены специфически узнающим Т-лимфоцитам, либо через потерю функций внутриклеточного процессинга антигенов, необходимого для получения антигенных пептидов и их загрузки в ГКГ первого типа. Другой путь может быть связан с возрастанием устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическому действию иммунной системы через активацию антиапоптотических механизмов, включающих, в частности, увеличение экспрессии проонкогенного транскрипционного фактора STAT3 и антиапоптотического белка BCL-2. Приобретение всех этих изменений, несомненно, обусловлено комбинацией, присущей злокачественно трансформированным клеткам генетической изменчивости и иммуноселекции. Противодействие иммунологическому контролю может также достигаться установлением в микроокружении опухолей иммуноподавляющих условий [177].

Опухоли могут создавать такие условия, продуцируя иммуносупрессивные цитокины, такие как васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF, vascular endothelial growth factor), трансформирующий ростовой фактор-бета (TGF- β , transforming growth factor- β), галектины, индоламин 2,3-диоксигеназу (IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase) или рекрутируя регуляторные клетки иммунной системы, которые осуществляют иммуносупрессию.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и миелоидные супрессорные клетки (MDSC, myeloid-derived suppressor cells) представляют собой два главных типа иммуносупрессорных лейкоцитов, которые играют существенную роль в подавлении противоопухолевого иммунного ответа. Treg представляют собой субпопуляцию CD4⁺ Т-лимфоцитов, постоянно экспрессирующих CD25 молекулы и транскрипционный фактор Foxp3. При стимуляции они подавляют функцию специфичных для опухолевых клеток Т-лимфоцитов через секрецию цитокинов IL-10 и TGF- β , экспрессию на своей поверхности негативных регуляторов иммунного ответа CTLA-4, PD-1 и PD-L1, а также через потребление IL-2, необходимого для поддержания функции ЦТЛ.

MDSC составляют гетерогенную группу миелоидных предшественников и незрелых миелоидных клеток, которые препятствуют выполнению лимфоцитами их функций через продукцию TGF- β , удаление из окружающей среды аминокислот: аргинина, триптофана или цистеина, требующихся для нормального функционирования Т-лимфоцитов, а также через нитрирование (присоединение нитрогруппы NO₂) Т-клеточных рецепторов или хемокинных рецепторов на специфических к опухолевым антигенам Т-лимфоцитах.

По причине способности злокачественных опухолей вырабатывать успешную стратегию для того, чтобы преодолеть естественные и искусственно вызванные иммунологические способы подавления опухолевого роста, эффективная иммунотерапия должна качественно и количественно увеличивать дееспособность эффекторных клеток иммунной системы и преодолевать вызванные опухолями иммуносупрессивные механизмы. И такие подходы появляются. Так, многообещающим является использование моноклональных антител, блокирующих на Т-лимфоцитах сигнальные молекулы, негативно регулирующие иммунный ответ, такие как CTLA4 и PD-1 [116; 175]. Полученный на их основе лекарственный препарат ипилимумаб (ipilimumab, также известный как MDX-010 или MDX-101), продающийся под названием Ервой (Yervoy), показывает эффективность при различных онкологических заболеваниях. Недавние клинические испытания антител, блокирующих CTLA-4, продемонстрировали существенное увеличение выживаемости пациентов, получавших соответствующее лечение. Этот успех стимулирует интерес к блокированию других мишеней, вызывающих иммуносупрессию, таких как IDO, TGF- β , Treg, MDSC.

Понимание конкретных механизмов снижения действенности противоопухолевого иммунного ответа может позволить существенно повысить эффективность иммунотерапии. Один из путей, используемых опухолями для защиты от действия иммунной системы, связан с повышенной активностью индоламин 2,3-диоксигеназы (Indoleamine 2,3-Dioxygenase, IDO) — фермента, катализирующего катаболизм триптофана: IDO катализирует начальный шаг, определяющий скорость разрушения триптофана. Количество этого фермента возрастает в различных опухолях в ответ на действие интерферона-гамма, то есть в ответ на действие того

Факторы и механизмы саногенеза

самого цитокина, который существует для провоцирования противоопухолевого клеточного иммунного ответа. Истощение запасов триптофана в микроокружении опухоли и прилежащих лимфатических узлах, наряду с появлением токсических продуктов его распада, переводит эффекторные Т-лимфоциты в неактивное состояние и превращает ДК из иммуноактивирующих в иммуносупрессивные. Голодающие по триптофану Т-лимфоциты теряют способность пролиферировать и останавливаются в G1 фазе клеточного цикла [152]. Они становятся более чувствительными к апоптозу, вызванному через Fas-рецепторы [124]. Кроме того, повышенная активность IDO вынуждает наивные Т-клетки дифференцироваться в провоцирующие анергию регуляторные Т-лимфоциты, имеющие молекулярные маркеры: CD4+CD25+FoxP3+ [153].

Метаболиты триптофана, включающие кинуренин, хинолиновую и пиколиновую кислоты, токсичны для CD8 Т-лимфоцитов и ответственных за индукцию клеточного иммунитета CD4 Th1 Т-лимфоцитов [67; 156].

Эти метаболиты, однако, не имеют токсического эффекта в отношении CD4 Th2-лимфоцитов, обуславливающих активацию гуморального иммунитета [250; 251].

Дендритные клетки отвечают на низкий уровень триптофана увеличением экспрессии ингибиторных рецепторов ILT3 и ILT4, а также фактора роста опухоли-бета (TGF- β 1), что придает этим клеткам иммуносупрессивные свойства [32].

Обращение иммуносупрессивного фенотипа ДК может быть достигнуто через действие IL-6 и антител, связывающихся с CD28. Это ведет к связыванию IDO с супрессором цитокинового сигнала 3 (SOCS3) с последующей протеосомной деградацией этого комплекса [165].

Как это часто бывает, ***опухолевые клетки используют для своих нужд механизм, который в норме служит для других целей. В частности, в обычном развитии IDO используется при беременности для предотвращения повреждающего действия иммунной системы матери на развитие эмбриона, несущего отцовские антигены, которые могут восприниматься иммунной системой матери как чужеродные.*** Так, в экспериментах на мышах было продемонстрировано, что при подавлении функции IDO происходит спонтанное отторжение эмбрионов, несущих аллогенные гены. В то же время эмбрионы, полученные от сингенных отцов, не отторгаются [154]. Нормальная физиологическая роль IDO связана также с регуляцией иммунного ответа на поверхности слизистых оболочек в желудочно-кишечном тракте и легких [41; 138].

Эксперименты на животных моделях так же, как и наблюдения над пациентами, подвергающимися иммунотерапии, демонстрируют, что индукция IDO в поствакцинальный период приводит к гашению иммунного ответа, вызванного вакцинами, основанными на ДК [166; 231; 249]. Увеличение экспрессии IDO связано с худшим исходом многих онкологических заболеваний [31; 44; 98–101].

Таким образом, активация противоопухолевого иммунного ответа, связанная с индукцией интерферона-гамма (IFN- γ), будет сопровождаться последующим,

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

вызванным им увеличением активности IDO, что, в свою очередь, ведет к катаболизму триптофана и сопряженной с этим процессом иммуносупрессии [151]. На основании этого, разработка лекарственных препаратов, подавляющих активность IDO, рассматривается как одно из приоритетных направлений клинической иммунотерапии [39]. Предклинические исследования указывают на то, что подавление IDO может задерживать рост опухолей, повышать эффективность вакцин на основе ДК и действовать синергично с химиотерапией. В настоящее время исследуется противоопухолевая активность D-1- и L-1-метил-триптофана. В качестве потенциальных лекарственных средств предложены также другие специфические ингибиторы IDO, такие как INCB024360 (a hydroxyamidine), ebselen, methyl-thiohydantoin и 1-methyl-tryptophan (1-MT)-tirapazamine [15; 114; 135; 223].

Другой способ подавления противоопухолевого иммунного ответа может быть связан с появлением на опухолевых или инфильтрирующих опухоль клетках иммунной системы белкового комплекса HLA-G [5], представляющего собой неклассический вариант ГКГ 1-го типа. В отличие от высокополиморфных молекул классического ГКГ1, молекулы HLA-G демонстрируют ограниченный полиморфизм, представленный 43 известными аллелями.

Основная его функция сводится к индукции иммунологической толерантности за счет подавления активности различных иммунокомпетентных клеток. Этот супрессирующий эффект достигается за счет прямого связывания растворимых или локализованных на поверхности клеток HLA-G с различными ингибиторными рецепторами, такими как: CD85, присутствующем на лимфоидных и миелоидных клетках, и ILT-4 (CD85d), наличествующем на ДК, макрофагах и моноцитах. Кроме того, иммуноглобулин-подобный рецептор киллерных клеток (KIR, killer cell immunoglobulin-like receptor) 2DL4/p49 (CD158d), экспрессирующийся на натуральных киллерах (NK), также является рецептором для HLA-G [38; 66; 74; 136; 253]. Через взаимодействие с этими рецепторами достигается индукция и поддержание толерантности на различных стадиях иммунного ответа. В нормальных физиологических условиях экспрессия HLA-G ограничена клетками трофобласта и эмбриональных тканей, а у взрослых — иммунопривитированными органами, такими как роговица глаза, тимус, островки поджелудочной железы, предшественники эндотелиальных клеток и эритробласты [35].

С его экспрессией связано ограничение контролирующих возможностей иммунной системы, необходимое для нормального функционирования этих тканевых образований. Вполне резонно полагать, что экспрессия HLA-G на клетках злокачественных опухолей также обуславливает защиту последних от действия иммунной системы. Этот иммуносупрессирующий вариант нетипичного ГКГ1 часто обнаруживается в меланомах [94; 173; 174], раках кожи, карциномах легких, аденокарциномах простаты, раках мочевого пузыря, глиомах, карциномах яичника и эндометрия, раках молочной железы, желудка, толстого кишечника и почки. Видимо, экспрессия HLA-G потенциально может наблюдаться в любых раках

Факторы и механизмы саногенеза

[7; 19; 95; 96; 102; 122; 126; 132; 144; 168; 254; 256]. При этом уровень экспрессии может варьировать от 0 до 100 %. Доля клеток опухоли, несущих HLA-G, не имеет решающего значения для индукции иммунологической толерантности. Так, в глиомах наличие 10 % положительных по HLA-G клеток ведет к существенному подавлению потенциального иммунного ответа [247]. HLA-G существует в нескольких вариантах, считываемых с 7 альтернативно сплайсированных мРНК, которые кодируют 4 связанных с клеточными мембранами и 3 секретируемые, растворимые изоформы. Кроме того, HLA-G может появляться в среде за счет протеолитического сбивания с поверхности клеток находящихся на них форм [171]. Клетки иммунной системы, такие как ДК и макрофаги, также могут при некоторых обстоятельствах экспрессировать этот иммуносупрессирующий сигнал [230; 242]. HLA-G на АПК могут подавлять функцию CD4 Т-лимфоцитов и вызывать их дифференцировку в Т-регуляторные клетки [128].

Наряду с этим прямым эффектом подавление иммунной системы может происходить и непрямым способом. В основе его лежит представление пептидов, происходящих из белков HLA-G, через другой неклассический ГКГ 1-го типа HLA-E. Этот молекулярный комплекс может взаимодействовать с ингибирующим рецептором CD94/NKG2A на NK и Т-лимфоцитах и подавлять иммунологические реакции. Кроме того, секретируемые формы HLA-G могут вызывать апоптотическую гибель активированных CD8 ЦТЛ и NK. При анализе образцов опухолевых тканей в большинстве случаев HLA-G обнаруживается на клетках опухоли, но не на клетках окружающей здоровой ткани. Существует корреляция между наличием этого иммуносупрессирующего начала и результатами клинического прогноза. HLA-G появляется с большей частотой на агрессивных базально-клеточных карциномах в сравнении с неагрессивными [229]. В колоректальных раках HLA-G обнаруживается в 64,6 % и служит неблагоприятным прогностическим фактором [254].

При раках мочевого пузыря часто существует значительное увеличение его экспрессии в случаях метастатической инфильтрации в простату.

Известно, что 71 % первичных раков желудка несут HLA-G, и этот признак сопряжен с более коротким временем выживаемости. Для раков пищевода эта встречаемость достигает 90,9 % и также связана с плохим прогнозом [256; 257]. Исследования *in vitro* показывают, что клетки меланом, глиом, раков яичников, легких и почек, будучи трансфицированы генами, экспрессирующими HLA-G, становятся устойчивыми к лизису NK и ЦТЛ [132; 195]. Наличие повышенного уровня растворимых HLA-G может служить для диагностических целей в качестве онкомаркера. Концентрация этих форм HLA-G часто значительно возрастает при онкологических заболеваниях, таких как меланома, глиома, карциномы молочной железы и яичника [178].

Увеличение экспрессии гена HLA-G под воздействием различных факторов может происходить как на уровне мРНК, так и на уровне ее трансляции. Наиболее эффективные активаторы этого процесса — ИФН, IL-10 и фактор ингибиро-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

вания лейкемии (LIF, leukemia inhibitory factor) [12; 150]. Связь между экспрессией HLA-G и секрецией IL-10 была выявлена для многих опухолей [229; 230].

Интерфероны часто используются в терапии для увеличения иммуногенности некоторых раков, в частности меланом и почечных карцином. Однако параллельно это может приводить к возрастанию уровня связанных с клеточными мембранами и растворимых HLA-G [228; 242]. Этот процесс может контролироваться, так как секретлируемые клетками меланом экзосомы содержат HLA-G [180].

Обнаружено также, что экспрессия HLA-G может быть повышена прогестероном и полностью подавлена его антагонистом RU486 [255]. Это дает возможность полагать, что гормональный статус может модифицировать возможности иммунологического контроля опухолей. Данная возможность подтверждается ассоциацией между HLA-G экспрессией и статусом рецепторов к эстрогену и прогестерону в раках молочной железы. Подавление экспрессии HLA-G в присутствии антагонистов прогестерона может быть дополнительным молекулярным механизмом, с помощью которого эти агенты улучшают иммунный статус пациента. Экспрессия HLA-G может осуществляться также на уровне специфичных микроРНК (miRNA). МикроРНК представляют собой семейство эндогенных малых (около 22 нуклеотидов длиной), не кодирующих белок РНК, которые регулируют экспрессию генов, вызывая разрушение узнаваемых ими матричных РНК и подавляя их трансляцию в белок [20]. Недавно было продемонстрировано, что один из видов микроРНК — miR152 подавляет экспрессию HLA-G, что делает клетки чувствительными к лизису NK [259].

Потенциально специфичные к HLA-G микроРНК могут использоваться для понижения уровня экспрессии HLA-G и тем самым для предотвращения ее иммуноподавляющего влияния.

Еще одним способом преодоления действия HLA-G может быть связывание их специфическими антителами, которые препятствовали бы их функционированию. Преодолеть иммуноподавляющее действие можно за счет активирующего эффекта других сигнальных молекул. Так, многие раки становятся привлекательными для атаки иммунной системы благодаря повышенной экспрессии вызванных стрессом молекул. Одним из таких сигналов является M1C-A, молекула, экспрессия которой селективно включается при различных раках. Существует баланс между активирующими сигналами от M1C-A и ингибирующими от HLA-G, что, в частности, было показано для лизиса клеток меланомы натуральными киллерами [145].

Привлекает внимание еще один путь, приводящий к иммуносупрессии в опухолевом микроокружении, связанный с наличием на Т-клетках аденозинэргических рецепторов (A2AR).

Основная физиологическая задача этого механизма состоит в том, чтобы защищать ткани во время воспалительных реакций от избыточного повреждения клетками иммунной системы. Возникающая в этих обстоятельствах гипоксия тканей приводит к увеличению концентрации внеклеточного аденозина, который через A2AR запускает сигнал, тормозящий эффекторные функ-

Факторы и механизмы саногенеза

ции Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты, активированные в присутствии избытка аденозина, отличаются от Т-клеток, активированных в нормальных условиях. Хотя они сохраняют способность к пролиферации, их цитотоксические функции и продукция ИФН-гамма существенно снижаются. Такая реакция ограничивает интенсивность воспалительных процессов и предотвращает повреждение нормальных тканей. Однако сходный механизм может позволить злокачественным новообразованиям избегать противоопухолевого иммунного ответа. Измерения концентрации кислорода обнаруживают состояние хронической гипоксии в опухолевых тканях [84; 237]. Соответствующий этому возрастающий градиент концентрации аденозина наблюдается от периферии к центру опухолей. Повышенная концентрация аденозина может приводить к внутриопухолевой иммуносупрессии. В подтверждение этого мыши, дефицитные по A2AR, успешно отторгают опухоли, которые обычно убивают мышей дикого типа [163]. Лекарственные препараты, которые блокируют гипоксия – аденозинергический сигнальный путь, могут преодолевать иммуносупрессию и повышать воспалительные реакции. Так, антагонист A2AR рецептора ZM241385 существенно повышал вызванные воспалительной реакцией повреждения тканей [162].

Интересно, что существуют простые натуральные антагонисты аденозиновых рецепторов, к которым относится, в частности, кофеин, способный в относительно невысоких концентрациях усиливать воспалительные реакции. Такой эффект может способствовать преодолению иммуносупрессивных состояний и усилить эффект противоопухолевой терапии [164].

Резюмируя обрисованную здесь картину непростых взаимоотношений между иммунной системой и пытающимися уклониться от ее контроля злокачественными новообразованиями, представляется возможным сделать ряд заключений.

1. Вся совокупность полученных данных определенно указывает на то, что иммунная система может играть существенную роль в предотвращении возникновения и прогрессии злокачественных опухолей.

2. Онкологические заболевания центральной нервной системы, несмотря на определенные ограничения функционирования иммунологического надзора в этой части организма, также могут предотвращаться или сдерживаться посредством активации иммунного ответа.

3. Технология терапевтических клеточных вакцин на основе ДК представляет собой перспективный путь повышения эффективности борьбы с самыми различными онкологическими заболеваниями.

4. Имеющиеся на сегодняшний день иммунотерапевтические подходы, несмотря на определенно доказанную действенность, еще далеки от своих потенциальных возможностей.

5. Более глубокое понимание молекулярно-клеточных механизмов регулирования иммунного ответа и взаимодействия компонентов иммунной системы со злокачественными опухолями может позволить существенно повысить возможности борьбы с последними.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

6. Существенная вариабельность злокачественных опухолей и способов их противостояния иммунологическому надзору будет требовать индивидуального подхода к иммунотерапии злокачественных образований, основанного на более детальной индивидуальной характеристике возникших новообразований.

Выше мы уже подчеркивали то обстоятельство, что наш интерес к проблематике клеточного иммунитета продиктован желанием развивать данное направление в общей тематике изучения эпигенетических механизмов адаптогенеза. Приведенный обзор, на наш взгляд, достаточно обосновал актуальность планируемых исследований.

Вместе с тем, перспективы в достижении результатов должны опираться на выбор конкретных методологий планируемых исследований. В этой связи мы сочли уместным познакомить читателей с теми методическими подходами, которые будут использоваться в наших совместных исследованиях.

2.3. Метод специфической противоопухолевой иммунотерапии как составная часть комплексного лечения злокачественных опухолей

Современная эра онкоиммунологии началась с момента открытия опухолевых антигенов и разработки методов формирования специфического иммунного ответа против них. Этот подход лежит в основе создания противоопухолевых вакцин, с которыми связаны перспективы существенного повышения эффективности противоопухолевой иммунотерапии. Основное отличие противоопухолевых вакцин состоит в том, что их использование для профилактики невозможно из-за многочисленности различных видов опухолей и непредсказуемости их появления. Применение целесообразно только для максимальной индукции иммунного ответа на уже существующую опухоль.

Попытка индукции противоопухолевого иммунного ответа с помощью активной специфической иммунотерапии у пациентов со злокачественными глиомами была предпринята W. H. Wool (1960), а затем J. T. Grace (1961) путем имплантации опухолевой ткани под кожу бедра. Такие попытки привели к росту опухоли в местах имплантации и в региональных лимфатических узлах. Но у некоторых пациентов отмечались отторжение опухолевого имплантата и положительная иммунная кожная реакция замедленного типа на лизат опухоли. Рандомизированное исследование показало, что продолжительность жизни у пациентов, получавших подкожные инъекции облученных опухолевых клеток, была больше, чем в контрольной группе. Активная специфическая иммунотерапия (АСПИ) является одним из стратегических направлений в исследованиях по преодолению толерантности противоопухолевых Т-лимфоцитов или повышению активности Т-клеток, обладающих низким сродством к антигенам, экспрессируемым опухолевыми клетками. Одна из приоритетных задач в области противоопухолевой вакцинации — обеспечение АПК опухолево-специфичными антигенами. Эти ан-

Факторы и механизмы самогенеза

тигены подразделяются на 3 категории: 1) специфические опухолевые антигены, экспрессируемые одним видом опухолевых клеток; 2) антигены, экспрессируемые несколькими видами опухолей; 3) тканево-специфичные дифференцировочные антигены, характерные для нормальных тканей, из которых развивается опухоль. Эти антигены могут быть продуктами онкогенов, эмбриональными протеинами, идиотипичными иммуноглобулинами.

Пептидные вакцины, рекомбинантные вирусные вакцины, вакцины на основе аминокислотных последовательностей, ДК-вакцины — это некоторые из наиболее перспективных направлений, изучаемых в рамках I–II фазы клинических испытаний. Следует отметить, что Всемирный конгресс онкологов, состоявшийся в Рио-де-Жанейро (1998), выделил создание вакцин как одно из трех наиболее перспективных направлений в онкологии (наряду с разработкой технологии создания моноклональных противоопухолевых антител и фактором питания как профилактики онкологических заболеваний). Недостаток антиген-специфичных вакцин заключается в том, что на данном этапе используются только идентифицированные опухолевые антигены, в то время как важное значение могут иметь антигены, идентифицировать которые пока не удастся. Преодолеть эту проблему могут вакцины, полученные на основе опухолевых клеток и содержащие весь спектр опухолевых ассоциированных антигенов.

Вакцинация — это способ создания активного иммунитета с помощью введения свободного или представленного различными носителями и клетками антигена. Необходимое условие при этом — способность к правильной иммунной реакции у пациента на вакцину (отсутствие иммунодефицита, правильное распознавание и презентация клетками иммунной системы антигена). Другой термин — иммунизация — имеет более широкое понятие и подразумевает возможность создания не только активного, но и пассивного иммунитета. К противоопухолевым вакцинам относят только те методы иммунотерапии, которые приводят к созданию у пациента специфического активного противоопухолевого иммунитета или противовирусного иммунитета к онкогенным вирусам (табл. 1).

Противоопухолевые вакцины содержат опухоль-ассоциированные антигены (ОАА), которые стимулируют образование цитотоксических антител и активацию ЦТЛ. Иммуногенные ОАА могут быть ассоциированы целыми или лизированными опухолевыми клетками, а также получены из них в частично или полностью очищенном виде. За последнее десятилетие открыто множество ОАА человека. Применение генетических и биохимических подходов позволило идентифицировать три класса таких антигенов, большую часть которых составляют пептиды, презентруемые Т-клеткам АПК, HPL-молекулами. Первый класс включает ОАА, экспрессируемые клетками опухолей различных гистологических типов, но они отсутствуют в клетках нормальных тканей (за исключением тканей с ограниченным доступом иммунной системы, таких, например, как семенники). Во второй класс выделены антигены, специфичные исключительно для меланомы и нормальных меланоцитов. Третий класс — антигены, возникающие в результате уникальных точечных мутаций в генах, экспрессирующие

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

Таблица 1

Базисная иммунотерапия опухолей

Вид базисной иммунотерапии	Противоопухолевые вакцины
Активная	
Специфическая	Вакцины из инактивированных или модифицированных опухолевых клеток, опухолевые клеточные экстракты, очищенные или рекомбинантные опухолевые антигены, идиотипы, вирусные или бактериальные гены-векторы, внедряемые в опухоль
Неспецифическая	БЦЖ, «Имурон», интерфероны, интерлейкины, левамизол, препараты гормонов тимуса и др.
Комбинированная	Сочетание вакцинотерапии с цитокинами или неспецифическими иммуностимуляторами
Пассивная	
Специфическая	Антитела, чистые или конъюгированные с лекарственными средствами, пролекарствами, токсинами или радиоизотопами; биоспецифичные антитела; Т-клетки, ДК
Неспецифическая	ЛАК-терапия, цитокины (IL-1, IL-2, ФНО, интерфероны), лектины, белки теплового шока
Комбинированная	ЛАК-терапия в сочетании с биоспецифичными антителами

в различных тканях. Список ОАА, распознаваемых ЦТЛ, постоянно пополняется.

Наиболее простой способ изготовления вакцин — использование интактных инактивированных опухолевых клеток (ОК) — аутологических (клетки опухоли больного, для которого и готовится вакцина) либо аллогенных (от разных пациентов). Клетки инактивируют ионизирующим излучением. Другой способ изготовления вакцин методически более сложен и заключается в получении экстрактов из ОК [189]. Преимуществом этих вакцин является то, что они не требуют инактивации облучением, а отдельные компоненты клеток, в том числе белки, более адекватны, нежели интактные ОК, для фагоцитирования и процессинга макрофагами, что может приводить к амплификации иммунного ответа. На сегодняшний день изготавливают вакцины на основе отдельных компонентов опухолевой клетки — пептидов, белков, полисахаридов и др.

Эффективность противоопухолевых вакцин можно усилить путем повышения иммуногенности опухолевых антигенов, что достигается различными методами химической модификации при помощи гаптенов, модификации непатогенными вирусами и бактериями, трансфекции генов, кодирующих продукцию иммуностимулирующих цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др. [197].

Казалось бы, найденные способы целенаправленного усиления антигенности ОК, стимуляции адаптивного иммунитета должны приводить к развитию цито-

Факторы и механизмы саногенеза

токсической противоопухолевой реакции. Однако усиление антигенности — лишь часть решения этого вопроса, поскольку существуют и другие проблемы. Опухоль характеризуется не только множественностью антигенов, но и повышенной мутационной активностью с тенденцией к дальнейшему усилению признаков злокачественности. Этот процесс сопровождается постоянным изменением антигенного спектра, и можно заведомо предполагать появление новых, недостаточно изученных антигенов. В таких условиях остается важнейшим оптимальный выбор антигена (или группы антигенов), предназначенного для создания искусственной вакцины. Здесь очевидное преимущество сохраняется за аутовакцинами, содержащими весь спектр антигенов, против которых предполагается выработать иммунный ответ, в том числе индивидуальные и стадийспецифические антигены, отличающие развитие опухолевого процесса конкретного больного.

Клиническая онкология имеет на сегодняшний день большой опыт применения противоопухолевых вакцин. С 1987 по 1996 гг. в Нидерландах проводилось рандомизированное исследование по изучению эффективности адьювантной активной специфической иммунотерапии у 254 больных с I–II стадией рака толстой кишки и было продемонстрировано 40 % уменьшение риска развития рецидива у всех пациентов, которые получали АСИ. У больных с III стадией рака этот показатель улучшался незначительно [239]. В США разработана и успешно применяется вакцина, основанная на модификации аутологичных опухолевых клеток у больных с меланомой: вакцина инициирует уникальные реакции — развитие воспаления и рассасывания отдельных очагов метастазирования меланомы. В нашей стране исследования, направленные на создание аутовакцин, проводились более 30 лет, первые данные о результатах использования таких вакцин в клинической практике получены еще в начале 80-х годов [1].

В настоящее время не остается сомнений, что мобилизация потенциала иммунной системы может эффективно подавлять рост злокачественных опухолей и препятствовать их возникновению. Существовавшие ранее представления об иммунной привилегированности ЦНС вследствие наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и недоступности опухолей мозга действию иммунной системы (такое мнение было обусловлено опытами на животных Medawar (1948), в которых аллогенный трансплантат в мозге не отторгался) не нашли подтверждения. Во-первых, ГЭБ может быть легко проницаемым в сосудах опухолей; во-вторых, оказалось, что активированные лимфоциты, в отличие от покоящихся, способны мигрировать в ЦНС и осуществлять иммунологический контроль — в головном мозге были обнаружены и Т-лимфоциты, и антигены главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, выяснилось, что некоторые глиальные клетки могут осуществлять функции АПК, что определенно указывает на активность иммунной системы в ЦНС. Признание факта, что иммунный ответ возможен в ЦНС, имеет важное значение для онкологии.

Дендритные клетки — это профессиональные АПК иммунной системы, которые способны как стимулировать, так и подавлять иммунный ответ. Использо-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

вание иммунорегуляторного потенциала ДК многообещающе для лечения онкологических заболеваний, аутоиммунных болезней и предотвращения отторжения трансплантатов. Клинические испытания показывают, что вакцины на основе ДК могут вызывать противоопухолевый иммунный ответ у онкологических больных.

Технология иммунотерапии на основе ДК дает возможность получать *in vitro* из клеток-предшественников значительные количества этих профессиональных АПК.

Вакцины на основе ДК представляют собой изолированные ДК, нагруженные антигеном, таким, например, как антигены, связанные с ОК. При введении пациенту такие ДК должны мигрировать в лимфатические узлы и вызывать специфичный для введенного антигена Т-клеточный иммунный ответ. Первое сообщение о клинических испытаниях вакцин на основе ДК появилось в 1996 г.

Сегодня значительное число вакцин на основе ДК используется для стимуляции иммунного ответа против различных раков. В 2003 г. было уже более 60 различных клинических исследований по их использованию для лечения онкологических заболеваний. Сегодня количество такого рода работ с трудом поддается оценке. Количество ссылок в PubMed с ключевыми словами «терапия и дендритные клетки» достигает 14 тыс.

В апреле 2010 г. противоопухолевая вакцина на основе ДК впервые была одобрена (United States Food and Drug Administration) для широкого клинического применения в лечении рака простаты.

Целый ряд клинических испытаний использования вакцин на основе ДК для лечения глиальных опухолей проводится в настоящее время.

В основе появления этой технологии лежит открытие факта, что значительное количество ДК можно получить из моноцитов периферической крови или CD34-клеток-предшественников. В большинстве клинических испытаний используются более легко доступные моноциты в качестве источника для получения ДК. При культивировании с ГМ-КСФ в сочетании с IL-4 или некоторыми другими цитокинами (IL-15, интерферон-альфа) эти клетки развиваются в незрелые ДК за 3–5 дней. В дальнейшем, используя различные провоспалительные стимулы, можно вызвать их созревание. Для того чтобы быть эффективными АПК, ДК должны нести на поверхности главные комплексы гистосовместимости 1-го и 2-го типов (ГКГ1 и 2), нагруженные соответствующими антигенами. Это может быть достигнуто несколькими путями. Незрелые ДК могут сами поглощать белки из добавленных к ним в системе *in vitro* лизатов опухолевых клеток, подвергать их протеолитическому расщеплению и представлять на поверхности в комплексе с ГКГ1 и ГКГ2. Можно прямо связать готовые иммуногенные пептиды определенной длины с ГКГ на поверхности ДК. Еще один путь состоит в том, чтобы инъецировать в ДК белки или мРНК, полученные из опухолей. В этом случае белки, несущие опухолевые антигенные детерминанты, будут синтезироваться прямо в ДК и после протеолитического расщепления появляться на поверхности клеток в комплексе с ГКГ.

Факторы и механизмы саногенеза

Наиболее простой и эффективный способ введения дендритных вакцин — внутрикожная инъекция. Дендритные клетки, нагруженные антигенным материалом, должны сами мигрировать в ближайшие лимфатические узлы, для того чтобы вызвать иммунный ответ. Однако незрелые ДК мигрируют существенно хуже, чем зрелые. Увеличение миграции может быть достигнуто за счет использования провоспалительных цитокинов или агентов, вызывающих их продукцию. Дендритные клетки также могут активироваться активированными Т-лимфоцитами за счет продукции последними CD40 лиганда, действующего на рецепторы на поверхности ДК. Активацию ДК через TLR-рецепторы могут осуществлять и различные лиганды микробного происхождения. Активация ДК крайне существенна для индукции иммунного ответа, так как ДК без активации могут вызывать обратный эффект, связанный с появлением толерантности к данному антигену.

Не все виды опухолей в равной мере чувствительны к иммунотерапии. Эффективность иммунотерапии с помощью вакцин на основе ДК продемонстрирована для фолликулярной В лимфомы, меланомы, метастатических опухолей почки, карциномы простаты. Список онкологических заболеваний, при которых данный вид иммунотерапии полезен, очевидно, будет расширен при дальнейших клинических испытаниях.

В ходе проведенных нами исследований на ограниченном контингенте больных с поздними стадиями онкологических заболеваний позитивные результаты получены для анапластических астроцитом и глиобластом, то есть опухолей, для которых возможности общепринятых методов лечения весьма ограничены.

Процедура приготовления вакцин на основе ДК достаточно сложна и многокомпонентна. По мере накопления знаний о существенных моментах в регуляции иммунного ответа конкретный протокол иммунотерапии может подвергаться изменениям с целью достижения большей эффективности. Нами предложен протокол, который продемонстрировал определенную терапевтическую полезность. Однако не вызывает сомнения, что дальнейшее его совершенствование может существенно повысить эффективность иммунотерапии.

2.4. Противоопухолевая иммунотерапия с использованием дендритных клеток

Теоретические обоснования эффективности иммунной терапии злокачественных образований приобретают вес только после испытания в клинической практике.

В Российском научно-исследовательском институте нейрохирургии им. проф. А. Л. Поленова совместно с Петербургским институтом ядерной физики им. Б. П. Константинова разработан оригинальный способ лечения злокачественных опухолей на основе аутологичных ДК, заключающийся в па-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

раллельном использовании эндоцитоза при соинкубации опухолевых антигенов с ДК и принудительного введения внутрь клеток с помощью электропорации. Существенным отличием от аналогов является также сочетание представления антигена с помощью ДК с неспецифической активацией лимфоцитов.

Новизна метода подтверждена Патентом на изобретение № 2192263 «Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга», приоритет от 17.08.2000 по заявке № 200122041. Существенно отметить, что предлагаемый способ лечения, по существу, является вариантом аутогемотерапии, так как вводимый препарат представляет собой комбинацию компонентов крови данного больного в сочетании с инактивированными фрагментами его опухоли.

Приготовление противоопухолевой вакцины

Способ осуществляется следующим образом. Во время хирургической операции выделяют фрагмент опухоли не менее 2 см³, содержащий живые ОК, в котором, по возможности, отсутствуют нормальные и некротизированные ткани. Данный фрагмент опухоли помещают в стерильный физиологический раствор и передают в лабораторию для изготовления антигенного материала в течение первых суток после оперативного вмешательства. Далее он подвергается препарированию для удаления частей, содержащих относительно нормальную ткань.

В тех случаях, когда предполагается параллельное получение культуры ОК, образец опухоли помещается в питательную среду ДМЕМ/F12, содержащую 10 % сыворотки крови, а также органический буфер NEPES и антибиотики (левомицетин, рифампицин, амфотерицин В).

Получение культуры ОК позволяет иметь более чистый, не загрязненный нормальными клетками, опухолевый материал, который может быть размножен. Кроме того, это даст возможность проводить дополнительные исследования по характеристике чувствительности клеток к различного рода терапевтическим воздействиям.

Для приготовления антигена фрагмент опухоли облучают γ -лучами в дозе 200 Гр и механически размельчают. Полученные ОК отмывают физиологическим раствором, помещают в небольшой объем физиологического раствора (в 10 раз превышающий объем опухолевой массы) и разрушают путем изменения рН раствора 11,5 с последующим понижением до 6,5. Такая обработка приводит к разрушению и растворению (лизису) клеточных мембран в высоких рН с последующим переходом в нерастворимое состояние многих компонентов клетки при понижении рН. Нерастворимые компоненты могут быть удалены центрифугированием. Альтернативный вариант получения опухолевого лизата предполагает трехкратное замораживание и оттаивание суспензии ОК. При этом происходит их разрушение. Полученный таким образом экстракт белков используют как антиген для представления ДК.

Факторы и механизмы саногенеза

Перед каждым этапом лечения проводят забор 40–60 мл периферической крови больного в шприц, содержащий раствор гепарина из расчета 50 ЕД/мл. Кровь должна поступать на обработку не позднее 36 ч после забора. Из взятой крови выделяют моноциты, которые культивируются в течение 4 дней в среде RPMI1640 с добавлением 10 % человеческой сыворотки, полученной от доноров с IV группой крови. Выделение моноцитов и лимфоцитов осуществляется путем центрифугирования на ступенчатом градиенте фиколл-урографина (плотность раствора 1,077 г/мл) с последующим прикреплением моноцитов к поверхности культуральных флаконов. Для индукции созревания ДК в среду добавляются ростовые факторы: ГМКСФ, 3000 ЕД/мл (могут быть использованы фармакологические препараты «Лейкомакс» и «Сарграмостим») и интерлейкин 4–500 ЕД/мл (IL-4). Интерлейкин 4, в свою очередь, может быть заменен на интерлейкин 15 или интерферон-альфа. Получающиеся при этом ДК, как минимум, не уступают полученным с использованием IL-4. На 4–5-й день к ДК добавляют приготовленный из опухоли данного больного антигенный материал. В этот же день для дополнительного усиления захвата ДК антигенный материал вводят внутрь полученных ДК с помощью электрического разряда (электропорация). С этой целью к суспензии ДК добавляется 1/20 объема лизата опухолевых клеток. Вслед за этим проводится электропорация в следующем режиме: напряжение 300 В, расстояние между электродами 5 мм, продолжительность импульса 250 мкс. Нами использовался электропоратор фирмы Eppendorf.

Для индукции полного созревания ДК после добавления антигена к ним добавляется кондиционированная среда, полученная от культивирования аутологичных мононуклеаров, либо фактор некроза опухолей-альфа (1000 ЕД/мл), либо следовые количества бактериального липополисахарида (0,2 мкг/мл).

Типичная морфология получающихся ДК представлена на рис. 1.

Подтверждением получения в результате приготовления истинных ДК служили следующие критерии:

- рост в неприкрепленном к субстрату состоянии (в отличие от макрофагов, которые плотно прикрепляются к субстрату);
- наличие характерной морфологии ДК, несущих множественные отростки;
- появление значительного количества поверхностных маркеров, свойственных ДК (HLA-DR, HLA-ABC, CD80, CD83), определяется с помощью флуоресцентного микроскопа или техники проточной цитофлуориметрии (рис. 2).

Возрастание интенсивности экспрессии соответствующих маркеров, определяемое по увеличению интенсивности флуоресценции, однозначно указывает на то, что мы имеем дело с истинными ДК.

Параллельно с приготовлением ДК подготавливаются активированные лимфоциты, полученные из той же порции крови. Для этого из 20 мл крови с помощью центрифугирования в градиенте плотности выделяются мононукле-

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

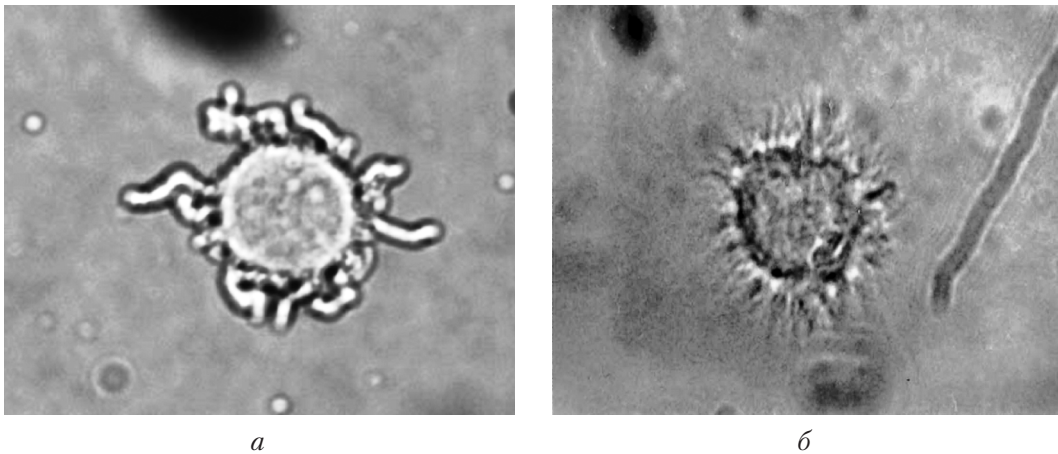


Рис. 1. Общий вид дендритных клеток (а, б)

арные лейкоциты. Они активируются к пролиферации с помощью фитогемагглютиниана (20 мкг/мл), как при стандартной реакции бласт-трансформации лимфоцитов. Цель процедуры — активировать возможно большее число Т-лимфоцитов при преимущественной стимуляции Th1-клеточного пути иммунного ответа. Одновременно измеряется доля активированных клеток, то есть оценивается способность лимфоцитов данного больного отвечать на митогенные стимулы. Точное измерение осуществляется методом проточной цитометрии.

Иммунологический статус пациентов в результате проводимой иммунотерапии оценивался с использованием реакции бласттрансформации Т-лимфоцитов. Изучалась способность Т-лимфоцитов периферической крови отвечать пролиферацией на воздействие фитогемагглютинином. Для этого выделенные из периферической крови мононуклеарные лейкоциты инкубировались в течение 4 сут. при 37 °С в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % человеческой сыворотки и 10 мкг/мл фитогемагглютиниана Р. Измеряя долю активированных фитогемагглютинином лимфоцитов, мы оценивали потенциальную готовность иммунной системы отвечать на антигенную стимуляцию пролиферацией Т-лимфоцитов.

Оценка доли поделившихся за время инкубации клеток проводилась с помощью техники проточной цитофлуорометрии. При этом была использована методика, основанная на гашении флуоресценции, связывающегося с клеточной ДНК красителя Hoechst 33258, за счет включившегося в ДНК при репликации бромдезоксигуанидина (Kroll W., 1984; Kubbies M., 1985). На графиках по оси абсцисс показана интенсивность флуоресценции связанного с клеточной ДНК красителя Hoechst 33442, по оси ординат — количество клеток с данной интенсивностью флуоресценции (см. рис. 2). Относительные площади пиков на гистограммах соответствуют долям клеток с разным содержанием ДНК, то есть находящихся в



Факторы и механизмы саногенеза

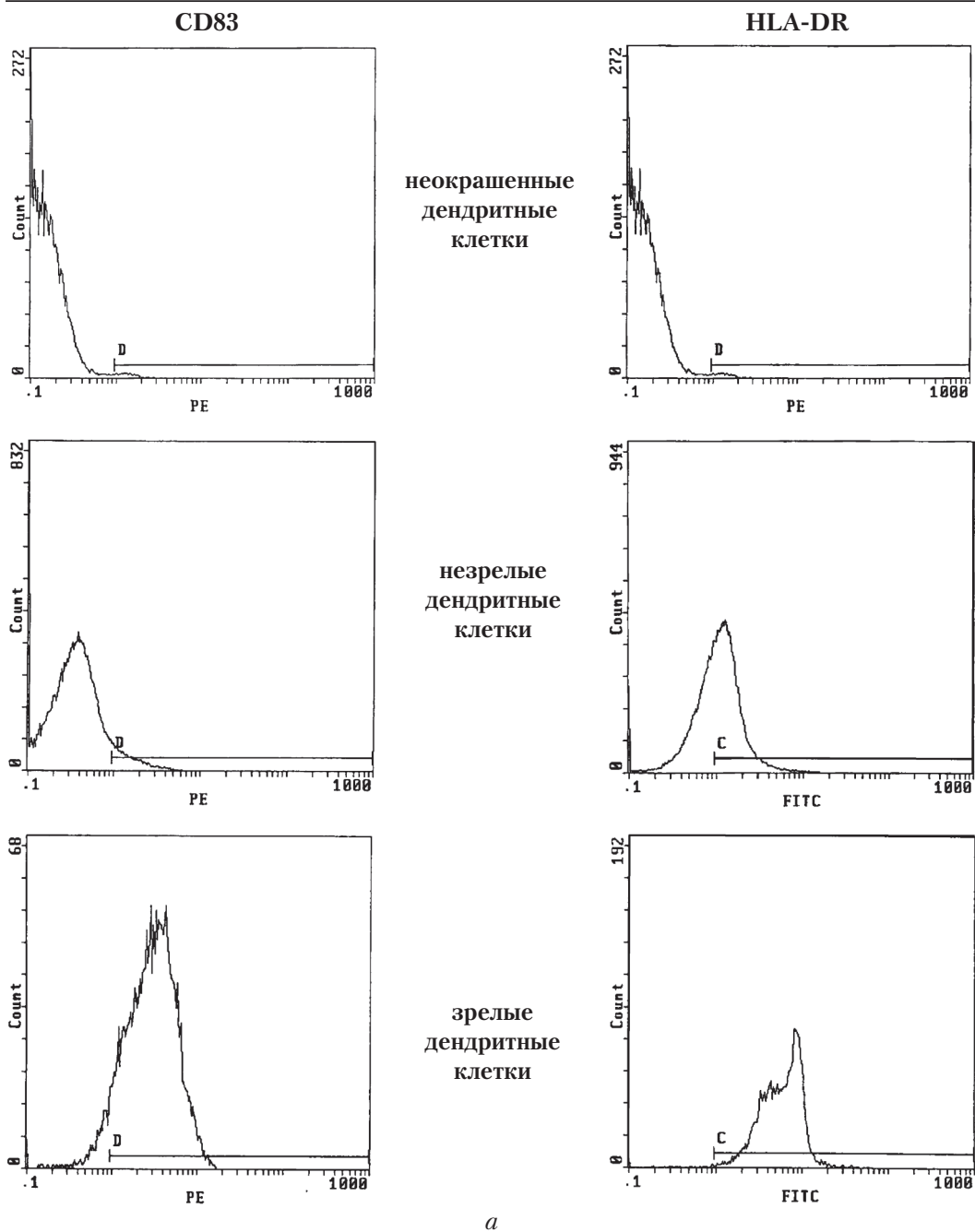
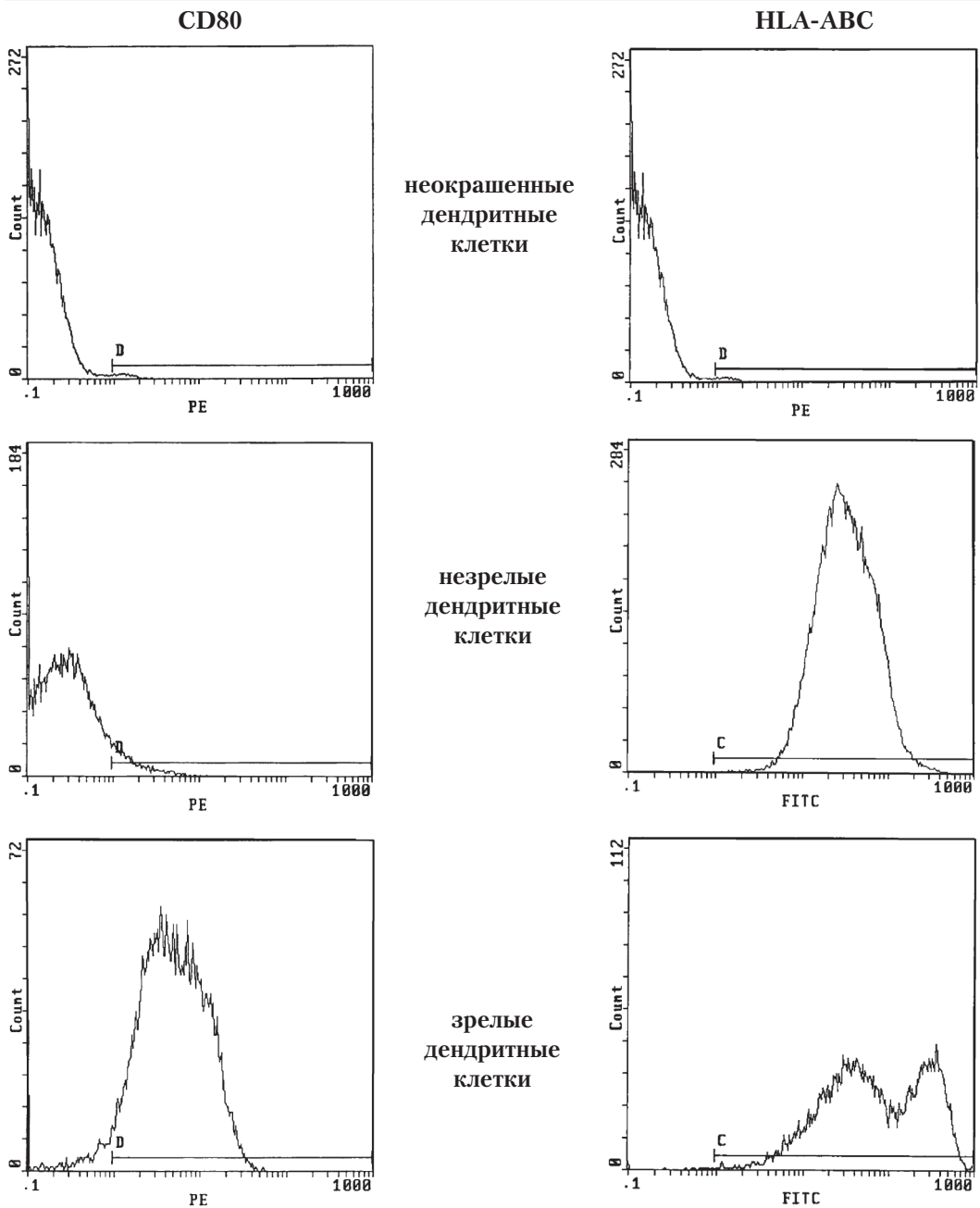


Рис. 2. Определение поверхностных маркеров дендритных клеток (*a, б*). Протоцитометрические гистограммы, демонстрирующие распределение созревающих дендритных клеток по интенсивности экспрессии специфичных для них поверхностных маркеров: *a* — левая колонка для CD63, правая колонка для ГКГ 2-го типа (HLA-DR); *б* — левая колонка для CD80, правая колонка для ГКГ 1-го типа (HLA-ABC). Во всех



Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...



б

колонках: сверху — необработанные мечеными антителами клетки, представляющие собой негативный контроль, в середине — незрелые дендритные клетки, окрашенные флуоресцентно мечеными антителами к соответствующим маркерам, внизу — аналогично окрашенные зрелые дендритные клетки. По оси абсцисс: интенсивность флуоресценции в условных единицах, по оси ординат — количество клеток

Факторы и механизмы саногенеза

разных фазах клеточного цикла. Площадь наибольших пиков соответствует доле клеток, находящихся вне деления (G1 фазе клеточного цикла). Пик слева от него представляет собой долю разделившихся клеток. Эти клетки включили бромдезоксиуридин в ходе предшествующего синтеза ДНК и поэтому обладают менее интенсивной флюоресценцией. В результате на проточно-цитофлуориметрической гистограмме такие клетки после деления образуют «пик» левее (ближе к началу координат), чем непролиферирующие клетки (см. рис. 2). Доля клеток, попавших в этот пик, позволяет оценить долю клеток, поделившихся за время инкубации с бромдезоксиуридином. Далеко не все Т-лимфоциты отвечают на стимуляцию фитогемагглютинином даже у нормальных здоровых доноров. Наши измерения показали, что доля делящихся лимфоцитов обычно составляет 25–40 %. У нейроонкологических больных, особенно подвергшихся хирургическому лечению, химиотерапии или лучевой терапии, часто наблюдается значительная иммуносупрессия и доля активируемых Т-лимфоцитов становится минимальной (рис. 3, *а*). Вакцинация ДК в сочетании с активированными лимфоцитами приводит к существенному увеличению доли пролиферирующих Т-лимфоцитов, которая не только сравнивается с таковой для нормальных, здоровых доноров (рис. 3, *б*), но при повторных вакцинациях может существенно превышать ее (рис. 3, *в*).

Введение вакцины пациенту

На 6-е сутки больному паравертебрально в межлопаточной области вводят ДК, нагруженные опухолевыми антигенами в количестве $5 \cdot 10^5$ – 10^7 и активированные лимфоциты в количестве 10^7 . Объем вводимой суспензии составляет

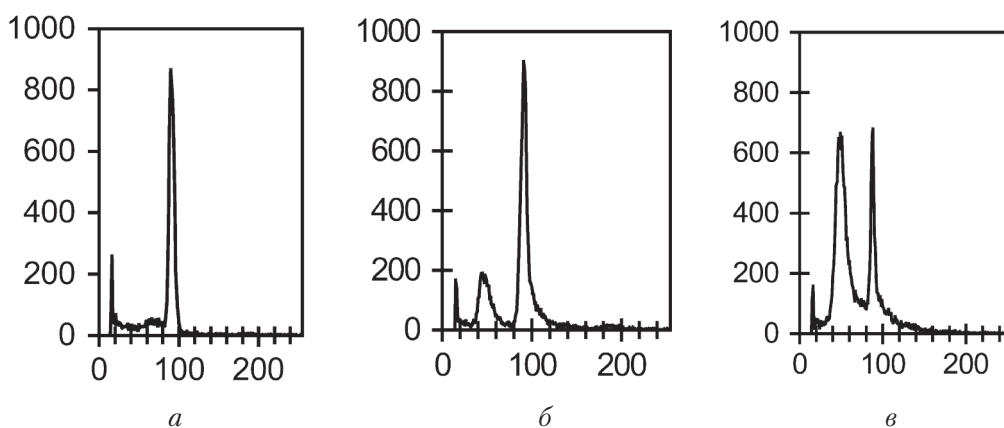


Рис. 3. Реакция бласт-трансформации Т-лимфоцитов у нейроонкологических больных и здоровых доноров: *а* — у оперированных пациентов, получивших химиотерапию, лучевое лечение; *б* — у здоровых доноров; *в* — после повторных курсов специфической противоопухолевой иммунотерапии. По оси абсцисс: интенсивность флюоресценции в условных единицах; по оси ординат: количество клеток

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

1–2 мл. Введение осуществляется внутривожно в виде «лимонной корочки» в 2 или 3 точки. Курс лечения — 21 день и включает в себя 3 инъекции. Повторение курса проводится каждые 2–3 мес.

Проведение указанного способа лечения возможно в сочетании с лучевой терапией. В случае проведения химиолечения забор крови осуществляется в день химиотерапии, но до введения химиотерапевтического агента. После забора крови проводится химиотерапия по принятой методике, а затем на 6-й день — введение полученных ДК. Такой подход позволяет, с одной стороны, избежать инактивирующего действия химиопрепаратов на вводимые клетки иммунной системы, а с другой — защищает организм от иммуносупрессирующего действия химиотерапии.

Возможные реакции при проведении специфической противоопухолевой иммунотерапии:

- гиперемия кожи в местах инъекций ДК и активированных лимфоцитов;
- локальная мышечная болезненность в области инъекций;
- общая гипертермия от субфебрильных цифр (чаще) до 39 °С (редко) и только в день инъекции.

Данные реакции, как правило, не требовали специального лечения, за исключением высокой гипертермии, когда однократно назначалась ацетилсалициловая кислота в дозе 0,5 г внутрь.

Эффективность индуцированного иммунного ответа против антигенов опухоли оценивается по появлению реакции гиперчувствительности замедленного типа при внутривожном введении комплексного опухолевого антигена, а также по способности отдельных Т-лимфоцитов продуцировать интерферон-гамма в ответ на стимулирование антигеном (реакция ELISPOT). Преодоление иммуносупрессивных состояний, часто наблюдающихся у онкологических больных, оценивалось по восстановлению способности Т-лимфоцитов пролиферировать в ответ на неспецифическую стимуляцию фитогемагглютинином.

Оценка результатов лечения проводилась как с помощью абсолютных, так и относительных показателей, включающих периодическое тестирование состояния опухоли с помощью компьютерной томографии, изучение продолжительности жизни больного с момента постановки диагноза, анализ интервалов между повторными операциями, осуществляемыми по жизненным показаниям, оценку состояния больного по шкале Карновского.

Предлагаемый подход, безусловно, может быть применен и при лечении злокачественных новообразований другого тканевого происхождения. Хотя имеющиеся у нас данные по иммунотерапии поздних стадий шейки матки, рака почки и рака молочной железы недостаточны, чтобы делать обобщающие выводы (ввиду малости выборки), отсутствие на этом этапе работы очевидно негативных случаев наряду с наличием явно положительных долгосрочных (более 5 лет) наблюдений говорит об очевидной целесообразности применения иммунологического подхода.

Список литературы

1. *Затула Д. Г.* Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет / Д. Г. Затула. – К. : Наукова думка, 1985. – 213 с.
2. *The opsonin MFG-E8 is a ligand for the alphavbeta 5 integrin and triggers DOCK180-dependent Rac1 activation for the phagocytosis of apoptotic cells* / S. Akakura, S. Singh, M. Spataro [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2004. – Vol. 292. – P. 403–416.
3. *Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via alphavbeta5 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes* / M. L. Albert, S. F. Pearce, L. M. Francisco [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188. – P. 1359–1368.
4. *Albert M. L.* Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs / M. L. Albert, B. Sauter, N. Bhardwaj // *Nature.* – 1998. – Vol. 392. – P. 86–89.
5. *Biology of HLA-G in cancer: a candidate molecule for therapeutic intervention?* / L. Amiot, S. Ferrone, H. Grosse-Wilde, B. Seliger // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2011. – Vol. 68. – P. 417–431.
6. *Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy* / L. Apetoh, F. Ghiringhelli, A. Tesniere [et al.] // *Nature Med.* – 2007. – Vol. 13, N 9. – P. 1050–1059.
7. *Selective expression of HLA-G in malignant and premalignant skin specimens in kidney transplant recipients* / S. Aractingi, J. Kanitakis, S. Euvrard [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 106. – P. 232–235.
8. *HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine* / A. Asea, S. K. Kraeft, E. A. Kurt-Jones [et al.] // *Nat Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 435–442.
9. *Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4* / A. Asea, M. Rehli, E. Kabingu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 15028–15034.
10. *Breast cancer instructs dendritic cells to prime interleukin 13-secreting CD4+ T cells that facilitate tumor development* / C. Aspod, A. Pedroza-Gonzalez, M. Gallegos [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 1037–1047.
11. *Balkwill F.* Inflammation and cancer: back to Virchow? / F. Balkwill, A. Mantovani // *Lancet.* – 2001 Feb 17. – Vol. 357 (9255). – P. 539–545.
12. *Leukemia inhibitory factor (LIF) stimulates the human HLA-G promoter in JEG3 choriocarcinoma cells* / A. M. Bamberger, S. Jenatschke, H. M. Schulte [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 3932–3936.
13. *Immunobiology of dendritic cells* / J. Banchereau, F. Briere, C. Caux [et al.] // *Annu Rev. Immunol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 767–811.
14. *Dendritic cells: controllers of the immune system and a new promise for immunotherapy* / J. Banchereau, S. Paczesny, P. Blanco [et al.] // *Ann NY AcadSci.* – 2003. – Vol. 987. – P. 180–187.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

15. *Banchereau J.* Dendritic cells and the control of immunity / J. Banchereau, R. M. Steinman // *Nature*. – 1998. – Vol. 392. – P. 245–252.
16. *Banchereau J.* Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer / J. Banchereau, A. K. Palucka // *Nature Reviews/Immunology*. – 2005, April. – Vol. 5. – P. 296–306.
17. *Expansion* of FOXP3^{high} regulatory T cells by human dendritic cells (DCs) in vitro and after DC injection of cytokine matured DCs in myeloma patients / D. Banerjee, M. V. Dhodapkar, E. Matayeva [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – P. 2655–2661.
18. *Monocyte* tumoricidal activity and tumor necrosis factor production in patients with malignant brain tumors / B. P. Barna, L. R. Rogers [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.* – 1991. – Vol. 33. – P. 314–318.
19. *Characterization* of human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in endometrial adenocarcinoma / B. F. Barrier, B. S. Kendall, K. L. Sharpe-Timms, E. R. Kost // *Gynecol Oncol*. – 2006. – Vol. 103. – P. 25–30.
20. *Bartel D. P.* MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D. P. Bartel // *Cell*. – 2004. – Vol. 116. – P. 281–297.
21. *Complement* receptor 3 ligation of dendritic cells suppresses their stimulatory capacity / E. M. Behrens, U. Sriram, D. K. Shivers [et al.] // *J Immunol*. – 2007. – Vol. 178. – P. 6268–6279.
22. *Binder R. J.* Heat shock protein-chaperoned peptides but not free peptides introduced into the cytosol are presented efficiently by major histocompatibility complex I molecules / R. J. Binder, N. E. Blachere, P. K. Srivastava // *J Biol Chem*. – 2001. – Vol. 276. – P. 17163–17171.
23. *Binder R. J.* Essential role of CD91 in re-presentation of gp96-chaperoned peptides / R. J. Binder, P. K. Srivastava // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2004. – Vol. 101. – P. 6128–6133.
24. *Binder R. J.* The heat-shock protein receptors: some answers and more questions / R. J. Binder, R. Vatner, P. Srivastava // *Tissue Antigens*. – 2004. – Vol. 64. – P. 442–451.
25. *Inflammatory* leukocytes associated with increased immunosuppression by glioblastoma multiforme / K. L. Black, K. Chen, D. P. Becker, J. E. Merrill // *J. Neurosurg*. – 1992. – Vol. 77. – P. 120–126.
26. *Blander J. M.* On regulation of phagosome maturation and antigen presentation / J. M. Blander, R. Medzhitov // *Nat Immunol*. – 2006. – Vol. 7. – P. 1029–1035.
27. *Blander J. M.* Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors / J. M. Blander, R. Medzhitov // *Science*. – 2004. – Vol. 304. – P. 1014–1018.
28. *Blander J. M.* Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells / J. M. Blander, R. Medzhitov // *Nature*. – 2006. – Vol. 440. – P. 808–812.
29. *Efficient* targeting of protein antigen to the dendritic cell receptor DEC-205 in the steady state leads to antigen presentation on major histocompatibility complex

Факторы и механизмы саногенеза

class I products and peripheral CD8⁺ T cell tolerance / L. Bonifaz, D. Bonnyay, K. Mahnke [et al.] // J Exp Med. – 2002. – Vol. 196. – P. 1627–1638.

30. *In vivo* targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination / L. C. Bonifaz, D. P. Bonnyay, A. Charalambous [et al.] // J Exp Med. – 2004. – Vol. 199. – P. 815–824.

31. *Prognostic* value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cells / G. Brandacher, A. Perathoner, R. Ladurner [et al.] // Clin Cancer Res. – 2006. – Vol. 12. – P. 1144–1151.

32. *Tryptophan* deprivation induces inhibitory receptors ILT3 and ILT4 on dendritic cells favoring the induction of human CD4₊CD25₊Foxp3₊ T regulatory cells / M. Brenk, M. Scheler, S. Koch [et al.] // J Immunol. – 2009. – Vol. 183. – P. 145–154.

33. *Boosting* antitumor responses of T lymphocytes infiltrating human prostate cancers / V. Bronte, T. Kasic, G. Gri [et al.] // J Exp Med. – 2005. – Vol. 201. – P. 1257–1268.

34. *Apoptosis* disables CD31-mediated cell detachment from phagocytes promoting binding and engulfment / S. Brown, I. Heinisch, E. Ross [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 418. – P. 200–203.

35. *Beyond* the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule / E. D. Carosella, B. Favier, N. Rouas-Freiss [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 4862–4870.

36. *Caspasedependent* immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death / N. Casares, M. O. Pequignot, A. Tesniere [et al.] // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202. – P. 1691–1701.

37. *GM-CSF* and TNF- α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells / C. Caux, C. Dezutter-Dambuyant, D. Schmitt, J. Banchereau // Nature. – 1992. – Vol. 360. – P. 258–261.

38. *Inflammatory* cells infiltrating human colorectal carcinomas express HLA class II but not B7-1 and B7-2 costimulatory molecules of the T-cell activation / P. Chauv, M. Moutet, J. Faivre [et al.] // Lab Invest. – 1996. – Vol. 74. – P. 975–983.

39. *Cheever M. A.* Twelve immunotherapy drugs that could cure cancers / M. A. Cheever // Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 222. – P. 357–368.

40. *A critical* role for Stat3 signaling in immune tolerance / F. Cheng, H. W. Wang, A. Cuenca [et al.] // Immunity. – 2003. – Vol. 19. – P. 425–436.

41. *Induction* of IDO-1 by immunostimulatory DNA limits severity of experimental colitis / M. A. Ciorba, E. E. Bettonville, K. G. McDonald [et al.] // J Immunol. – 2010. – Vol. 184. – P. 3907–3916.

42. *Model* predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression / W. H. Clark Jr., D. E. Elder, D. Guerry 4th [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1989, Dec 20. – Vol. 81 (24). – P. 1893–1904.

43. *Prognostic* value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma / C. G. Clemente, M. C. Mihm Jr., R. Bufalino [et al.] // Cancer. – 1996, Apr 1. – Vol. 77 (7). – P. 1303–1310.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

44. *Indoleamine* 2,3-dioxygenase activity of acute myeloid leukemia cells can be measured from patients' sera by HPLC and is inducible by IFN-gamma / S. Corm, C. Berthon, M. Imbenotte [et al.] // *Leuk Res.* – 2009. – Vol. 33. – P. 490–494.
45. *Cell surface expression of heat shock protein gp96 enhances cross-presentation of cellular antigens and the generation of tumor-specific T cell memory* / J. Dai, B. Liu, M. M. Caudill [et al.] // *Cancer Immun.* – 2003. – Vol. 3. – P. 1.
46. *Enhancing immunogenicity by limiting susceptibility to lysosomal proteolysis* / L. Delamarre, R. Couture, I. Mellman, E. S. Trombetta // *J Exp Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 2049–2055.
47. *Differential lysosomal proteolysis in antigen-presenting cells determines antigen fate* / L. Delamarre, M. Pack, H. Chang [et al.] // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P. 1630–1634.
48. *Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer* / S. Della Bella, M. Gennaro, M. Vaccari [et al.] // *Br J Cancer.* – 2003. – Vol. 89. – P. 1463–1472.
49. *Selective blockade of inhibitory Fc gamma receptor enables human dendritic cell maturation with IL-12p70 production and immunity to antibody-coated tumor cells* / K. M. Dhodapkar, J. L. Kaufman, M. Ehlers [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 2910–2915.
50. *Dhodapkar M. V. Interactions of tumor cells with dendritic cells: balancing immunity and tolerance Cell Death and Differentiation* / M. V. Dhodapkar, K. M. Dhodapkar, A. K. Palucka. – 2008. – Vol. 15. – P. 39–50.
51. *Antigen specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells* / M. V. Dhodapkar, R. M. Steinman, J. Krasovsky [et al.] // *J Exp Med.* – 2001. – Vol. 193. – P. 233–238.
52. *Enhanced in vivo growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors* / A. S. Dighe, E. Richards, L. J. Old, R. D. Schreiber // *Immunity.* – 1994 Sep. – Vol. 1 (6). – P. 447–456.
53. *Impaired circulating myeloid DCs from myeloma patients* / T. H. Do, H. E. Johnsen, E. Kjaersgaard [et al.] // *Cytotherapy.* – 2004. – Vol. 6. – P. 196–203.
54. *Glycoprotein 96 can chaperone both MHC class I- and class II-restricted epitopes for in vivo presentation, but selectively primes CD8+ T cell effector function* / A. D. Doody, J. T. Kovalchin, M. A. Mihalyo [et al.] // *J Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 6087–6092.
55. *Dendritic cells directly modulate B cell growth and differentiation* / B. Dubois, J. M. Bridon, J. Fayette [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 1999. – Vol. 66. – P. 224–230.
56. *IL-15-induced human DC efficiently prime melanoma-specific naive CD8+ T cells to differentiate into CTL* / P. Dubsy, H. Saito, M. Leogier [et al.] // *Eur J Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 1678–1690.
57. *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape* / G. P. Dunn, A. T. Bruce, H. Ikeda [et al.] // *Nat Immunol.* – 2002, Nov. – Vol. 3 (11). – P. 991–998.
58. *Dunn G. P. The three Es of cancer immunoediting* / G. P. Dunn, L. J. Old, R. D. Schreiber // *Annu Rev Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 329–360.

Факторы и механизмы саногенеза

59. *Dunn G. P.* The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting / G. P. Dunn, L. J. Old, R. D. Schreiber // *Immunity*. – 2004, Aug. – Vol. 21 (2). – P. 137–148.
60. *Immune-mediated* dormancy: an equilibrium with cancer / M. W. Teng, J. B. Swann, C. M. Koebel [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84 (4). – P. 988–993.
61. *The role* of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes / V. A. Fadok, D. L. Bratton, S. C. Frasch [et al.] // *Cell Death Differ.* – 1998. – Vol. 5. – P. 551–562.
62. *Fadok V. A.* Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences / V. A. Fadok, D. L. Bratton, P. M. Henson // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 957–962.
63. *Macrophages* that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF / V. A. Fadok, D. L. Bratton, A. Konowal [et al.] // *J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 890–898.
64. *Ferlazzo G.* NK cell compartments and their activation by dendritic cells / G. Ferlazzo, C. Munz // *J Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 1333–1339.
65. *Identification* of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte-macrophage colony-stimulation factor-based antitumor vaccine / P. Filipazzi, R. Valenti, V. Huber [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2546–2553.
66. *Fons P.* Soluble HLA-G1 inhibits angiogenesis through an apoptotic pathway and by direct binding to CD160 receptor expressed by endothelial cells / P. Fons // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – P. 2608–2615.
67. *Tryptophan-derived* catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase / G. Frumento, R. Rotondo, M. Tonetti [et al.] // *J Exp Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 459–468.
68. *The linkage* of innate to adaptive immunity via maturing dendritic cells in vivo requires CD40 ligation in addition to antigen presentation and CD80/86 costimulation / S. Fujii, K. Liu, C. Smith [et al.] // *J Exp Med.* – 2004. – Vol. 199. – P. 1607–1618.
69. *Gabrilovich D.* Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects / D. Gabrilovich // *Nat Rev Immunol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 941–952.
70. *Immune* resistance orchestrated by the tumor microenvironment / T. F. Gajewski, Y. Meng, C. Blank [et al.] // *Immunol Rev.* – 2006. – Vol. 213. – P. 131–145.
71. *Type, density, and location* of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome / J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo [et al.] // *Science*. – 2006, Sep 29. – Vol. 313 (5795). – P. 1960–1964.
72. *Necrotic* tumor cell death in vivo impairs tumor-specific immune responses / J. Gamrekashvili, C. Kruger, von Wasielewski R. [et al.] // *J Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 1573–1580.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

73. *Collaborative* induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2 / B. N. Gantner, R. M. Simmons, S. J. Canavera [et al.] // *J Exp Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 1107–1117.

74. *Gao G. F.* Classical and nonclassical class I major histocompatibility complex molecules exhibit subtle conformational differences that affect binding to CD8alpha-alpha / G. F. Gao // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 15232–15238.

75. *Cell-surface* calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through transactivation of LRP on the phagocyte / S. J. Gardai, K. A. McPhillips, S. C. Frasch [et al.] // *Cell.* – 2005. – Vol. 123. – P. 321–334.

76. *Dual* function of membrane-bound heat shock protein 70 (Hsp70), Bag-4, and Hsp40: protection against radiation-induced effects and target structure for natural killer cells / M. Gehrmann, J. Marienhagen, H. Eichholtz-Wirth [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2005. – Vol. 12. – P. 38–51.

77. *Self-* and nonself-recognition by C-type lectins on dendritic cells / T. B. Geijtenbeek, S. J. van Vliet, A. Engering [et al.] // *Annu Rev Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 33–54.

78. *Mycobacteria* target DC-SIGN to suppress dendritic cell function / T. B. Geijtenbeek, S. J. van Vliet, E. A. Koppel [et al.] // *J Exp Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 7–17.

79. *Tumor* cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation / F. Ghiringhelli, P. E. Puig, S. Roux [et al.] // *J Exp Med.* – 2005. – Vol. 202. – P. 919–929.

80. *Human* dendritic cells activated by TSLP and CD40L induce proallergic cytotoxic T cells / M. Gilliet, V. Soumelis, N. Watanabe [et al.] // *J Exp Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 1059–1063.

81. *Regulation* of cutaneous malignancy by gammadelta T cells / M. Girardi, D. E. Oppenheim, C. R. Steele [et al.] // *Science.* – 2001, Oct 19. – Vol. 294 (5542). – P. 605–609.

82. *Hahn W. C.* Rules for making human tumor cells / W. C. Hahn, R. A. Weinberg // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1593–1603.

83. *Harach H. R.* Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study / H. R. Harach, K. O. Franssila, V. M. Wasenius // *Cancer.* – 1985, Aug 1. – Vol. 56 (3). – P. 531–538.

84. *Harris A. L.* Hypoxia: a key regulatory factor in tumor growth / A. L. Harris // *Nat Rev Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 38–47.

85. *Dendritic* cells acquire antigens from live cells for cross-presentation to CTL / L. A. Harshyne, S. C. Watkins, A. Gambotto, S. M. Barratt-Boyes // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 3717–3723.

86. *A role* for class A scavenger receptor in dendritic cell nibbling from live cells / L. A. Harshyne, M. I. Zimmer, S. C. Watkins, S. M. Barratt-Boyes // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 2302–2309.

87. *Dendritic* cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo / D. Hawiger, K. Inaba, Y. Dorsett [et al.] // *J Exp Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 769–779.

Факторы и механизмы саногенеза

88. *Crosspresen-tation*, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens / W. R. Heath, G. T. Belz, G. M. Behrens [et al.] // *Immunol Rev.* – 2004. – Vol. 199. – P. 9–26.
89. *Heath W. R.* Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity / W. R. Heath, F. R. Carbone // *Annu Rev Immunol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 47–64.
90. *Henson P. M.* Apoptotic cell removal in development and tissue homeostasis / P. M. Henson, D. A. Hume // *Trends Immunol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 244–250.
91. *Houghton A. N.* Cancer antigens: immune recognition of self and altered self / A. N. Houghton // *J Exp Med.* – 1994. – Vol. 180. – P. 1–4.
92. *Crosstalk* among Jak-STAT, Toll-like receptor, and ITAM-dependent pathways in macrophage activation / X. Hu, J. Chen, L. Wang, L. B. Ivashkiv // *J Leukoc Biol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 237–243.
93. *Role* of bone marrow-derived cells in presenting MHC class I-restricted tumor antigens / A. Y. C. Huang, P. Golumbek, M. Ahmadzadeh [et al.] // *Science.* – 1994. – Vol. 264. – P. 961–965.
94. *Ibrahim E. C.* Analysis of HLA antigen expression in benign and malignant melanocytic lesions reveals that upregulation of HLA-G expression correlates with malignant transformation, high inflammatory infiltration and HLA-A1 genotype / E. C. Ibrahim // *Int J Cancer.* – 2004. – Vol. 108. – P. 243–250.
95. *Altered* pattern of major histocompatibility complex expression in renal carcinoma: tumor-specific expression of the nonclassical human leukocyte antigen-G molecule is restricted to clear cell carcinoma while up-regulation of other major histocompatibility complex antigens is primarily distributed in all subtypes of renal carcinoma / E. C. Ibrahim, Y. Allory, F. Commo [et al.] // *Am J Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 501–508.
96. *Tumor-specific* upregulation of the nonclassical class I HLA-G antigen expression in renal carcinoma / E. C. Ibrahim, N. Guerra, M. J. Lacombe [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 6838–6845.
97. *Tumour-released* exosomes and their implications in cancer immunity / M. Ierol, R. Valentil, V. Huberl [et al.] // *Cell Death and Differentiation.* – 2008. – Vol. 15. – P. 80–88.
98. *Indoleamine 2,3-dioxygenase* expression predicts impaired survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy / T. Inaba, K. Ino, H. Kajiyama [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2010. – Vol. 117. – P. 423–428.
99. *Role* of the immunosuppressive enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase in the progression of ovarian carcinoma / T. Inaba, K. Ino, H. Kajiyama [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 115. – P. 185–192.
100. *Inverse* correlation between tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival / K. Ino, E. Yamamoto, K. Shibata [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 2310–2317.
101. *Indoleamine 2,3-dioxygenase* is a novel prognostic indicator for endometrial cancer / K. Ino, N. Yoshida, H. Kajiyama [et al.] // *Br J Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – P. 1555–1561.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

102. *Ishigami S.* HLA-G expression in gastric cancer / S. Ishigami // *Anticancer Res.* – 2006. – Vol. 26. – P. 2467–2472.
103. *Promotion* of the uptake of PS liposomes and apoptotic cells by a product of growth arrest-specific gene, gas6 / Y. Ishimoto, K. Ohashi, K. Mizuno, T. Nakano // *J Biochem (Tokyo).* – 2000. – Vol. 127. – P. 411–417.
104. *A novel* role for HMGB1 in TLR9-mediated inflammatory responses to CpG-DNA / S. Ivanov, A. M. Dragoi, X. Wang [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 1970–1981.
105. *Efficient* T-cell activation via a Toll-Interleukin 1 Receptor-independent pathway / E. Janssen, K. Tabet, M. J. Barnes [et al.] // *Immunity.* – 2006. – Vol. 24. – P. 787–799.
106. *Induction* of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells / H. Jonuleit, E. Schmitt, G. Schuler [et al.] // *J Exp Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 1213–1222.
107. *Fas* and perforin pathways as major mechanisms of cell mediated cytotoxicity / D. Kagi, F. Vignaux, B. Ledermann [et al.] // *Science.* – 1994. – Vol. 265. – P. 528–530.
108. *Kalergis A. M.* Inducing tumor immunity through the selective engagement of activating Fc receptors on dendritic cells / A. M. Kalergis, J. V. Ravetch // *J Exp Med.* – 2002. – Vol. 195. – P. 1653–1659.
109. *Demonstration* of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice / D. H. Kaplan, V. Shankaran, A. S. Dighe [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1998, Jun 23. – Vol. 95 (13). – P. 7556–7561.
110. *NF-kappaB* in cancer: from innocent bystander to major culprit / M. Karin, Y. Cao, F. R. Greten, Z. W. Li // *Nat Rev Cancer.* – 2002, Apr. – Vol. 2 (4). – P. 301–310.
111. *Khong H. T.* Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes / H. T. Khong, N. P. Restifo // *Nat Immunol.* – 2002, Nov. – Vol. 3 (11). – P. 999–1005.
112. *Kim S.* Transcriptional suppression of interleukin-12 gene expression following phagocytosis of apoptotic cells / S. Kim, K. B. Elkon, X. Ma // *Immunity.* – 2004. – Vol. 21. – P. 643–653.
113. *Klaschka F.* Oral enzymes – New approach to cancer treatment: immunological concepts for general and clinical practice / F. Klaschka // *Complementary cancer treatment.* – Grafelfing, Germany : Forum-Med.-Verl.-Ges, 1996. – P. 15–19.
114. *Hydroxyamidine* inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase potently suppress systemic tryptophan catabolism and the growth of IDO-expressing tumors / H. K. Koblisch, M. J. Hansbury, K. J. Bowman [et al.] // *Mol Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9. – P. 489–498.
115. *Korb L. C.* C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited / L. C. Korb, J. M. Ahearn // *J Immunol.* – 1997. – Vol. 158. – P. 4525–4528.
116. *Korman A. J.* Checkpoint blockade in cancer immunotherapy / A. J. Korman, K. S. Peggs, J. P. Allison // *Adv Immunol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 297–339.

Факторы и механизмы саногенеза

117. *Apoptotic* cell thrombospondin-1 and heparin-binding domain lead to dendritic-cell phagocytic and tolerizing states / A. Krispin, Y. Bledi, M. Atallah [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – P. 3580–3589.

118. *Kruit W. H. J.* The role of abortive immunotherapy in solid cancers / W. H. J. Kruit, G. Storer // *Neth. J. Med.* – 1997. – Vol. 50. – P. 47–68.

119. *Kuppner M. C.* Immunohistological and functional analyses of Lymphoid infiltrates in human glioblastomas / M. C. Kuppner, M. F. Hamou, N. de Tribolet // *Cancer Res.* – 1988. – Vol. 48. – P. 6926–6932.

120. *Lake R. A.* Immunotherapy and chemotherapy – a practical partnership / R. A. Lake, B. W. Robinson // *Nat Rev Cancer*. – 2005. – Vol. 5. – P. 397–405.

121. *Caspase-1* inflammasomes in infection and inflammation / M. Lamkanfi, T. D. Kanneganti, L. Franchi, G. Nunez // *J Leukoc Biol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 220–225.

122. *Differential* expression of human leukocyte antigen-G (HLA-G) messenger RNAs and proteins in normal human prostate and prostatic adenocarcinoma / D. K. Langat, J. Sue Platt, O. Tawfik [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2006. – Vol. 71. – P. 75–86.

123. *Apoptotic* cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal / K. Lauber, E. Bohn, S. M. Krober [et al.] // *Cell*. – 2003. – Vol. 113. – P. 717–730.

124. *Tryptophan* deprivation sensitizes activated T cells to apoptosis prior to cell division / G. K. Lee, H. J. Park, M. Macleod [et al.] // *Immunology*. – 2002. – Vol. 107. – P. 452–460.

125. *Lee K. P.* Heat shock protein-based cancer vaccines / K. P. Lee, L. E. Raez, E. R. Podack // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2006. – Vol. 20. – P. 637–659.

126. *Specific* activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer / S. LeFebvre, M. Antoine, S. Uzan [et al.] // *J Pathol.* – 2002. – Vol. 196. – P. 266–274.

127. *Functional* domains of HSP70 stimulate generation of cytokines and chemokines, maturation of dendritic cells and adjuvanticity / T. Lehner, Y. Wang, T. Whittall [et al.] // *Biochem Soc Trans.* – 2004. – Vol. 32 (Part 4). – P. 629–632.

128. *HLA-G1-expressing* antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4+ T cells / J. LeMaout, I. Krawice-Radanne, J. Dausset [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2004. – Vol. 101. – P. 7064–7069.

129. *Lemke G.* Macrophage regulation by Tyro 3 family receptors / G. Lemke, Q. Lu // *Curr Opin Immunol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 31–36.

130. *The role* of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells / M. K. Levings, R. Bacchetta, U. Schulz, M. G. Roncarolo // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 129. – P. 263–276.

131. *Treatment* of intracranial gliomas with bone marrow-derived dendritic cells pulsed with tumor antigens / L. M. Liau, L. B. Keith, R. M. Prins [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1999. – Vol. 90. – P. 1115–1124.

132. *Clinical* relevance and functional implications for human leukocyte antigen-g expression in non-small-cell lung cancer / A. Lin, C. C. Zhu, H. X. Chen [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2010 Sep. – Vol. 14 (9). – P. 2318–2329.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

133. *Cell* surface expression of an endoplasmic reticulum resident heat shock protein gp96 triggers MyD88-dependent systemic autoimmune diseases / B. Liu, J. Dai, H. Zheng [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 15824–15829.
134. *Innate* NKT lymphocytes confer superior adaptive immunity via tumor-capturing dendritic cells / K. Liu, J. Idoyaga, A. Charalambous [et al.] // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202. – P. 1507–1516.
135. *Selective* inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1) effectively regulates mediators of anti-tumor immunity / X. Liu, N. Shin, H. K. Koblish [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115. – P. 3520 – 3530.
136. *Lopez-Botet M.* How do NK cells sense the expression of HLA-G class Ib molecules? / M. Lopez-Botet, F. Navarro, M. Llano // Semin Cancer Biol. – 1999. – Vol. 9. – P. 19–26.
137. *Dendritic* cells with TGFbeta1 differentiate naive CD4+CD25- T cells into islet-protective Foxp3+ regulatory T-cells / X. Luo, K. V. Tarbell, H. Yang [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2007. – Vol. 104. – P. 2821–2826.
138. *Der p 1* suppresses indoleamine 2, 3-dioxygenase in dendritic cells from house dust mite-sensitive patients with asthma / K. Maneechotesuwan, V. Wamanuttajinda, K. Kasetsinsombat [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2009. – Vol. 123. – P. 239–248.
139. *Gout-associated* uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome / F. Martinon, V. Petrilli, A. Mayor [et al.] // Nature. – 2006. – Vol. 440. – P. 237–241.
140. *Increased* expression of inducible HSP70 in apoptotic cells is correlated with their efficacy for antitumor vaccine therapy / D. Masse, F. Ebstein, G. Bougras [et al.] // Int J Cancer. – 2004. – Vol. 111. – P. 575–583.
141. *Matzinger P.* Tolerance, danger, and the extended family / P. Matzinger // Annu Rev Immunol. – 1994. – Vol. 12. – P. 991–1045.
142. *Mediavilla-Varela M.* Indoleamine 2,3-Dioxygenase. Is It an Immune Suppressor? / M. Mediavilla-Varela, S. Antonia // The Cancer Journal. – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 354–359.
143. *Medzhitov R.* Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // Nat Rev Immunol. – 2001. – Vol. 1. – P. 135–145.
144. *Human* leukocyte antigen-G is expressed in advanced-stage ovarian carcinoma of high-grade histology / C. Menier, S. Prevot, E. D. Carosella, N. Rouas-Freiss // Hum Immunol. – 2009. – Vol. 70. – P. 1006–1009.
145. *MICA* triggering signal for NK cell tumor lysis is counteracted by HLA-G1-mediated inhibitory signal / C. Menier, B. Riteau, E. D. Carosella, N. Rouas-Freiss // Int J Cancer. – 2002. – Vol. 100. – P. 63–70.
146. *T-cell* receptor V-gene usage in neoplasms of central nervous system. A comparative analysis in cultured tumor infiltration and peripheral blood T-cell / A. Merlo, L. Filgueira, M. Zuber [et al.] // J. Neurosurg. – 1993. – Vol. 78. – P. 630–637.
147. *Interleukin 15* skews monocyte differentiation into dendritic cells with features of Langerhans cells / M. Mohamadzadeh, F. Berard, G. Essert [et al.] // J Exp Med. – 2001. – Vol. 194. – P. 1013–1020.

Факторы и механизмы саногенеза

148. *Montie J. E.* The significance of cancer after renal transplantation / J. E. Montie // *J. Urol.* – 1979. – Vol. 122, N 3. – P. 298–299.
149. *Adenocarcinoma* of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer / J. E. Montie, D. P. Wood Jr., J. E. Pontes [et al.] // *Cancer.* – 1989 Jan 5. – Vol. 63 (2). – P. 381–385.
150. *IL-10* selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes / P. Moreau, F. Adrian-Cabestre, C. Menier [et al.] // *Int. Immunol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 803–811.
151. *Chronic* inflammation that facilitates tumor progression creates local immune suppression by inducing indoleamine 2,3 dioxygenase / A. J. Muller, M. D. Sharma, P. R. Chandler [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 17073–17078.
152. *GCN2* kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase / D. H. Munn, M. D. Sharma, B. Baban [et al.] // *Immunity.* – 2005. – Vol. 22. – P. 633–642.
153. *Expression* of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes / D. H. Munn, M. D. Sharma, D. Hou [et al.] // *J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 280–290.
154. *Prevention* of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism / D. H. Munn, M. Zhou, J. T. Attwood [et al.] // *Science.* – 1998. – Vol. 281. – P. 1191–1193.
155. *CD8+* T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer / Y. Naito, K. Saito, K. Shiiba [et al.] // *Cancer Res.* – 1998, Aug 15. – Vol. 58 (16). – P. 3491–3494.
156. *Synthesis* and biological activity of 1-methyl-tryptophan-tirapazamine hybrids as hypoxia-targeting indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors / H. Nakashima, Y. Uto, E. Nakata [et al.] // *Bioorg Med Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 8661–8669.
157. *Breast* cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies / M. Nielsen, J. L. Thomsen, S. Primdahl [et al.] // *Br J Cancer.* – 1987, Dec. – Vol. 56 (6). – P. 814–819.
158. *Calreticulin* exposure is required for the immunogenicity of g-irradiation and UVC light-induced apoptosis / M. Obeid, T. Panaretakis, N. Joza [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2007. – Vol. 14. – P. 1848–1850.
159. *Ecto-calreticulin* in immunogenic chemotherapy / M. Obeid, T. Panaretakis, N. Joza [et al.] // *Immunol Rev.* – 2007 (in press).
160. *Calreticulin* exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death / M. Obeid, A. Tesniere, F. Ghiringhelli [et al.] // *Nat Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 54–61.
161. *C1q* and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells / C. A. Ogden, A. de-Cathelineau, P. R. Hoffmann [et al.] // *J Exp Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 781–795.
162. *Ohta A.* Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage / A. Ohta, M. Sitkovsky // *Nature.* – 2001. – Vol. 414. – P. 916–920.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

163. A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells / A. Ohta, E. Gorelik, S. J. Prasad [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 13132–13137.
164. *Ohta A.* The adenosinergic immuno-modulatory drugs / A. Ohta, M. Sitkovsky // Curr Opin Pharmacol. – 2009. – Vol. 9 (4). – P. 501–506.
165. *SOCS3* drives proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and antagonizes IDO-dependent tolerogenesis / C. Orabona, M. T. Pallotta, C. Volpi [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 20828–20833.
166. *Enhancement* of dendritic cell-tumor fusion vaccine potency by indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase inhibitor, 1-MT / X. Ou, S. Cai, P. Liu [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2008. – Vol. 134. – P. 525–533.
167. *Effector* memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer / F. Pages, A. Berger, M. Camus [et al.] // N Engl J Med. – 2005, Dec 22. – Vol. 353 (25). – P. 2654–2666.
168. *Lung* macrophages and dendritic cells express HLA-G molecules in pulmonary diseases / C. Pangault, G. Le Fricc, S. Caulet-Maugendre [et al.] // Hum Immunol. – 2002. – Vol. 63. – P. 83–90.
169. *Interferon-alpha* and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor differentiate peripheral blood monocytes into potent antigen-presenting cells / R. L. Paquette, N. C. Hsu, S. M. Kiertscher [et al.] // J Leukoc Biol. – 1998. – Vol. 64. – P. 358–367.
170. *Pardoll D.* Does the immune system see tumors as foreign or self? / D. Pardoll // Annu Rev Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 807–839.
171. *Soluble* HLA-G generated by proteolytic shedding inhibits NK-mediated cell lysis / G. M. Park, S. Lee, B. Park [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2004. – Vol. 313. – P. 606–611.
172. *High* mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors / J. S. Park, F. Gamboni-Robertson, Q. He [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. C917–C924.
173. *Paul P.* Heterogeneity of HLA-G gene transcription and protein expression in malignant melanoma biopsies / P. Paul // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 1954–1960.
174. *Paul P.* HLA-G expression in melanoma: a way for tumor cells to escape from immunosurveillance / P. Paul // Proc Natl Acad Sci USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 4510–4515.
175. *Blockade* of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies / K. S. Peggs, S. A. Quezada, C. A. Chambers [et al.] // J Exp Med. – 2009, Aug 3. – Vol. 206 (8). – P. 1717–1725.
176. *Rabinovich G. A.* Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells / G. A. Rabinovich, D. Gabrilovich, E. M. Sotomayor // Annu Rev Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 267–296.

Факторы и механизмы саногенеза

177. *Mice* bearing late-stage tumors have normal functional systemic T cell responses in vitro and in vivo / S. Radoja, T. D. Rao, D. Hillman, A. B. Frey // J Immunol. – 2000, Mar 1. – Vol. 164 (5). – P. 2619–2628.

178. *HLA-G* in B-chronic lymphocytic leukaemia: clinical relevance and functional implications / V. Rebmann, H. Nuckel, U. Duhrsen, H. Grosse-Wilde // Semin Cancer Biol. – 2007. – Vol. 17. – P. 430–435.

179. *Dendritic* cell maturation is required for initiation of the immune response / M. Reisingo, C. Winzler, D. Delia [et al.] // J. Leucocyte Biol. – 1997. – Vol. 61. – P. 415–421.

180. *Exosomes* bearing HLA-G are released by melanoma cells / B. Riteau, F. Faure, C. Menier [et al.] // Hum Immunol. – 2003. – Vol. 64. – P. 1064–1072.

181. *Robert D.* Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion / D. Robert, J. Lloyd, J. Mark // Science. – 2011. – Vol. 331. – P. 1565–1570.

182. *Myeloid* C-type lectins in innate immunity / M. J. Robinson, D. Sancho, E. C. Slack [et al.] // Nat Immunol. – 2006. – Vol. 7. – P. 1258–1265.

183. *Generation* of mature dendritic cells from human blood: an improved method with special regard to clinical applicability / N. Romani, D. Reider, M. Heuer [et al.] // J Immunol Meth. – 1996. – Vol. 196. – P. 137–151.

184. *Immunogenicity* of apoptotic cells in vivo: role of antigen load, antigen-presenting cells, and cytokines / A. Ronchetti, P. Rovere, G. Iezzi [et al.] // J Immunol. – 1999. – Vol. 163. – P. 130–136.

185. *Roszman T.* Modulation of T-cell function by gliomas / T. Roszman, I. Elliott, W. Brooks // Immunology Today. – 1991. – Vol. 12. – P. 370–374.

186. *HMGB1* is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells / P. Rovere-Querini, A. Capobianco, P. Scaffidi [et al.] // EMBO Rep. – 2004. – Vol. 5. – P. 825–830.

187. *Intraepithelial* CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer / E. Sato, S. H. Olson, J. Ahn [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2005, Dec 20. – Vol. 102 (51). – P. 18538–18543.

188. *A blast* from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses / J. Savill, I. Dransfield, C. Gregory, C. Haslett // Nat Rev Immunol. – 2002. – Vol. 2. – P. 965–975.

189. *Savill J.* Corpse clearance defines the meaning of cell death / J. Savill, V. Fadok // Nature. – 2000. – Vol. 407. – P. 784–788.

190. *Scaffidi P.* Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation / P. Scaffidi, T. Misteli, M. E. Bianchi // Nature. – 2002. – Vol. 418. – P. 191–195.

191. *Hyaluronan* fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2 / K. A. Scheibner, M. A. Lutz, S. Boodoo [et al.] // J Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 1272–1281.

192. *Stress* proteins and immunity mediated by cytotoxic T lymphocytes / H. Schild, D. Arnold-Schild, E. Lammert, H. G. Rammensee // Curr Opin Immunol. – 1999. – Vol. 11. – P. 109–113.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

193. *Cytokines* and immunoregulatory molecules in malignant glial neoplasms / J. Schneider, F. M. Hofman, M. L. J. Apuzzo, D. R. Hinton // *J. Neurosurg.* – 1992. – Vol. 77. – P. 265–273.
194. *Sedlacek H. H.* Vaccination for treatment of tumors: a critical comment / H. H. Sedlacek // *Crit. Rev. Oncogenesis.* – 1994. – Vol. 5 (6). – P. 555–587.
195. *Seliger B.* Structure, expression and function of HLA-G in renal cell carcinoma / B. Seliger, G. Schlaf // *Semin Cancer Biol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 444–450.
196. *Apoptotic* cells induce Mer tyrosine kinase-dependent blockade of NF-kappaB activation in dendritic cells / P. Sen, M. A. Wallet, Z. Yi [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – P. 653–660.
197. *High-dose* granulocytemacrophage colony-stimulating factor-producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells / P. Serafini, R. Carbley, K. A. Noonan [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 6337–6343.
198. *IFNgamma* and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity / V. Shankaran, H. Ikeda, A. T. Bruce [et al.] // *Nature.* – 2001, Apr 26. – Vol. 410 (6832). – P. 1107–1111.
199. *Hyperthermia* enhances CTL cross-priming / H. Shi, T. Cao, J. E. Connolly [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 2134–2141.
200. *Shi Y.* Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells / Y. Shi, J. E. Evans, K. L. Rock // *Nature.* – 2003. – Vol. 425. – P. 516–521.
201. *Global* profiling of the cell surface proteome of cancer cells uncovers an abundance of proteins with chaperone function / B. K. Shin, H. Wang, A. M. Yim [et al.] // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 7607–7616.
202. *Shortman K.* Mouse and human dendritic cell subtypes / K. Shortman, Y. J. Liu // *Nat Rev Immunol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 151–161.
203. *Apoptotic* cells at the crossroads of tolerance and immunity / M. Skoberne, A. S. Beignon, M. Larsson, N. Bhardwaj // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 259–292.
204. *The apoptotic-cell* receptor CR3, but not alphavbeta5, is a regulator of human dendritic-cell immunostimulatory function / M. Skoberne, S. Somersan, W. Almodovar [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 947–955.
205. *Smyth M. J.* Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity / M. J. Smyth, G. P. Dunn, R. D. Schreiber // *Adv Immunol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 1–50.
206. *Differential* tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells / M. J. Smyth, K. Y. Thia, S. E. Street [et al.] // *J Exp Med.* – 2000, Feb 21. – Vol. 191 (4). – P. 661–668.
207. *Perforin-mediated* cytotoxicity is critical for surveillance of spontaneous lymphoma / M. J. Smyth, K. Y. Thia, S. E. Street [et al.] // *J Exp Med.* – 2000, Sep 4. – Vol. 192 (5). – P. 755–760.

Факторы и механизмы саногенеза

208. *Primary* tumor tissue lysates are enriched in heat shock proteins and induce the maturation of human dendritic cells / S. Somersan, M. Larsson, J. F. Fonteneau [et al.] // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 4844–4852.

209. *Human* epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP / V. Soumelis, P. A. Reche, H. Kanzler [et al.] // *Nat Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 673–680.

210. *Bortezomib* enhances dendritic cell (DC) mediated induction of immunity to human myeloma via exposure of cell surface heat shock protein 90 on dying tumor cells: therapeutic implications / R. Spisek, A. Charalambous, A. Mazumder [et al.] // *Blood.* – 2007, Jun 1. – Vol. 109. – P. 4839–4845.

211. *Spisek R.* Towards a better way to die with chemotherapy: role of heat shock protein exposure on dying tumor cells / R. Spisek, M. V. Dhodapkar // *Cell Cycle.* – 2007; in: press.

212. *Frequent* and specific immunity to the embryonal stem cell-associated antigen SOX2 in patients with monoclonal gammopathy / R. Spisek, A. Kukreja, L. C. Chen [et al.] // *J Exp Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 831–840.

213. *Sporri R.* Inflammatory mediators are insufficient for full dendritic cell activation and promote expansion of CD4⁺ T cell populations lacking helper function / R. Sporri, C. Reis e Sousa // *Nat Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 163–170.

214. *Heat* shock proteins come of age: primitive functions acquire new roles in an adaptive world / P. K. Srivastava, A. Menoret, S. Basu [et al.] // *Immunity.* – 1998. – Vol. 8. – P. 657–665.

215. *Dendritic* cell function in vivo during the steady state: a role in peripheral tolerance / R. M. Steinman, D. Hawiger, K. Liu [et al.] // *Ann NY Acad Sci.* – 2003. – Vol. 987. – P. 15–25.

216. *The induction* of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells / R. M. Steinman, S. Turley, I. Mellman, K. Inaba // *J Exp Med.* – 2000. – Vol. 191. – P. 411–416.

217. *Suppression* of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma / S. E. Street, J. A. Trapani, D. MacGregor, M. J. Smyth // *J Exp Med.* – 2002, Jul 1. – Vol. 196 (1). – P. 129–134.

218. *Stutman O.* Immunodepression and malignancy / O. Stutman // *Adv Cancer Res.* – 1975. – Vol. 22. – P. 261–422.

219. *Stutman O.* Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice / O. Stutman // *Science.* – 1974, Feb 8. – Vol. 183 (124). – P. 534–536.

220. *Infected* site-restricted Foxp3⁺ natural regulatory T cells are specific for microbial antigens / I. J. Suffia, S. K. Reckling, C. A. Piccirillo [et al.] // *J Exp Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 777–788.

221. *CD25⁺ CD4⁺ T* cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes / K. V. Tarbell, S. Yamazaki, K. Olson [et al.] // *J Exp Med.* – 2004. – Vol. 199. – P. 1467–1477.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

222. *Apoptotic* cells inhibit LPS-induced cytokine and chemokine production and IFN responses in macrophages / I. Tassioulas, K. H. Park-Min, Y. Hu [et al.] // *Hum Immunol.* – 2007. – Vol. 68. – P. 156–164.

223. *Terentis A. C.* The selenazal drug ebselen potently inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase by targeting enzyme cysteine residues / A. C. Terentis, M. Freewan // *Biochemistry.* – 2010. – Vol. 49. – P. 591–600.

224. *Cell Death and Differentiation* / A. Tesniere, T. Panaretakis, O. Kepp [et al.] – 2008. – Vol. 15. – P. 3–12.

225. *Toll-like* receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE / J. Tian, A. M. Avalos, S. Y. Mao [et al.] // *Nat Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 487–496.

226. *Activation* of lysosomal function during dendritic cell maturation / E. S. Trombetta, M. Ebersold, W. Garrett [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 1400–1403.

227. *Trombetta E. S.* Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo / E. S. Trombetta, I. Mellman // *Annu Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 975–1028.

228. *Soluble* human leukocyte antigen-G serum level is elevated in melanoma patients and is further increased by interferon-alpha immunotherapy / S. Ugurel, V. Rebmann, S. Ferrone [et al.] // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 369–376.

229. *Urosevic M.* HLA-G in skin cancer: a wolf in sheep's clothing? / M. Urosevic, R. Dummer // *Hum Immunol.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1073–1080.

230. *HLA-G* protein up-regulation in primary cutaneous lymphomas is associated with interleukin-10 expression in large cell T-cell lymphomas and indolent B-cell lymphomas / M. Urosevic, J. Willers, B. Mueller [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 609–617.

231. *Dendritic* cell subsets in childhood and in children with cancer: relation to age and disease prognosis / J. Vakkila, A. W. Thomson, K. Vettenranta [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol. 135. – P. 455–461.

232. *Valladeau J.* Cutaneous dendritic cells / J. Valladeau, S. Saeland // *Semin Immunol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 273–283.

233. *Van der Eertwegh A. J. M.* Immunological functions and in vivo cell-cell interactions of T-lymphocytes in the spleen / A. J. M. van der Eertwegh, W. J. A. Boersma, E. Claassen // *Crit. Rev. Immunol.* – 1992. – Vol. 11. – P. 337–380.

234. *Favorable* outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T-lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression / I. S. van Houdt, B. J. Sluijter, L. M. Moesbergen [et al.] // *Int J Cancer.* – 2008, Aug 1. – Vol. 123 (3). – P. 609–615.

235. *Van Meir E. G.* Cytokines and tumor of the central nervous system / E. G. Van Meir // *Glia.* – 1995. – Vol. 15. – P. 264–288.

236. *Role* of surfactant proteins A, D, and C1q in the clearance of apoptotic cells in vivo and in vitro: calreticulin and CD91 as a common collectin receptor complex / R. W. Vandivier, C. A. Ogden, V. A. Fadok [et al.] // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – P. 3978–3986.

237. *Vaupel P.* Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome / P. Vaupel, A. Mayer // *Cancer Metastasis Rev.* – 2007. – Vol. 26. – P. 225–239.

Факторы и механизмы саногенеза

238. *Opsonization* of apoptotic cells by autologous iC3b facilitates clearance by immature dendritic cells, down-regulates DR and CD86, and up-regulates CC chemokine receptor 7 / I. Verbovetski, H. Bychkov, U. Trahtemberg [et al.] // *J Exp Med*. – 2002. – Vol. 196. – P. 1553–1561.

239. *Active* specific immunotherapy for human colon cancer: a randomized trial / J. B. Vermor Ken, A. M. E. Claesse, H. van Tinteren [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 345–350.

240. *Natural* innate and adaptive immunity to cancer / M. D. Vesely, M. H. Kershaw, R. D. Schreiber, M. J. Smyth // *Annu Rev Immunol*. – 2011, Apr 23. – Vol. 29. – P. 235–271.

241. *Immunosuppressive* effects of apoptotic cells / R. E. Voll, M. Herrmann, E. A. Roth [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 390. – P. 350–351.

242. *Expression* analysis of classic and non-classic HLA molecules before interferon alfa-2b treatment of melanoma / S. N. Wagner, V. Rebmann, C. P. Willers [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 220–221.

243. *HMG-1* as a late mediator of endotoxin lethality in mice / H. Wang, O. Bloom, M. Zhang [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 285. – P. 248–251.

244. *Stimulation* of Th1-polarizing cytokines, C-C chemokines, maturation of dendritic cells, and adjuvant function by the peptide binding fragment of heat shock protein 70 / Y. Wang, C. G. Kelly, M. Singh [et al.] // *J Immunol*. – 2002. – Vol. 169. – P. 2422–2429.

245. *Weinberg R. A.* The biology of cancer / R. A. Weinberg. – N. Y. : Garland Science. Tylor and Fracis Group, 2007. – P. 796.

246. *Antigen-processing* machinery in human dendritic cells: up-regulation by maturation and down-regulation by tumor cells / T. L. Whiteside, J. Stanson, M. R. Shurin, S. Ferrone // *J Immunol*. – 2004. – Vol. 173. – P. 1526–1534.

247. *Wiendl H.* A functional role of HLA-G expression in human gliomas: an alternative strategy of immune escape / H. Wiendl // *J Immunol*. – 2002. – Vol. 168. – P. 4772–4780.

248. *Toll-like* receptor agonists influence the magnitude and quality of memory T cell responses after primeboost immunization in nonhuman primates / U. Wille-Reece, B. J. Flynn, K. Lore [et al.] // *J Exp Med*. – 2006. – Vol. 203. – P. 1249–1258.

249. *Dendritic* cell based antitumor vaccination: impact of functional indoleamine 2,3-dioxygenase expression / M. Wobser, H. Voigt, R. Houben [et al.] // *Cancer Immunol Immunother*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1017–1024.

250. *Indoleamine* 2,3-dioxygenase in lung dendritic cells promotes Th2 responses and allergic inflammation / H. Xu, T. B. Oriss, M. Fei [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105. – P. 6690–6695.

251. *IDO*: a double-edged sword for T(H)1/T(H)2 regulation / H. Xu, G. X. Zhang, B. Ciric [et al.] // *Immunol Lett*. – 2008. – Vol. 121. – P. 1–6.

252. *Direct* expansion of functional CD25+ CD4+ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells / S. Yamazaki, T. Iyoda, K. Tarbell [et al.] // *J Exp Med*. – 2003. – Vol. 198. – P. 235–247.

Глава 2. Эпигенетическая регуляция адапционного...

253. *Yan W. H.* Residues Met76 and Gln79 in HLA-G alpha1 domain involve in KIR2DL4 recognition / W. H. Yan, L. A. Fan // *Cell Res.* – 2005. – Vol. 15. – P. 176–182.

254. *Human* leukocyte antigen G expression: as a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer / S. R. Ye, H. Yang, K. Li [et al.] // *Mod Pathol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 375–383.

255. *Yie S. M.* Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element / S. M. Yie, R. Xiao, C. L. Librach // *Hum Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 2538–2544.

256. *Expression* of human leukocyte antigen G (HLA-G) correlates with poor prognosis in gastric carcinoma / S. M. Yie, H. Yang, S. R. Ye [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2721–2729.

257. *Expression* of HLA-G is associated with prognosis in esophageal squamous cell carcinoma / S. M. Yie, H. Yang, S. R. Ye [et al.] // *Am J Clin Pathol.* – 2007. – Vol. 128. – P. 1002–1009.

258. *Young H. F.* Inhibition of cell-mediated immunity in patients with brain tumors / H. F. Young, R. Sakalas, A. M. Kaplan // *Surg. Neurology.* – 1976. – Vol. 5. – P. 19–23.

259. *Serum* sHLA-G levels: a useful indicator in distinguishing colorectal cancer from benign colorectal diseases / C. B. Zhu, C. X. Wang, X. Zhang [et al.] // *Int J Cancer.* – 2011, Feb 1. – Vol. 128 (3). – P. 617–622.

260. *Immune* response against dying tumor cells / L. Zitvogel, N. Casares, M. O. Pequignot [et al.] // *Adv Immunol.* – 2004. – Vol. 84. – P. 131–179.

261. *Zitvogel L.* The immune response against dying tumor cells: avoid disaster, achieve cure / L. Zitvogel, G. Kroemer // *Cell Death and Differentiation.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1–2.

262. *Zitvogel L.* Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion / L. Zitvogel, A. Tesniere, G. Kroemer // *Nat Rev Immunol.* – 2006, Oct. – Vol. 6 (10). – P. 715–727.

263. *Zou W.* Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance / W. Zou // *Nat Rev Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – P. 263–274.

264. *Zou W.* Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy / W. Zou // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 295–307.

Глава 3
**МАГНИТНОЕ ПОЛЕ
КАК ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР:
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ**

Необходимость включения данного обзора в проблематику исследования эпигенетических механизмов регуляции саногенеза обоснована тем обстоятельством, что электромагнитный статус с самого раннего периода зарождения жизни на Земле во многом предопределял характеристики эволюционных преобразований. Другими словами, фактор электромагнитных воздействий не совсем подходит на роль повреждающих агентов, хотя бы в силу того обстоятельства, что он непрерывный участник развития биообъектов. Несмотря на бесспорность подобного утверждения, уже более 100 лет большинство исследователей пытаются определить патогенную составляющую электромагнитных воздействий в отрыве от их биорегуляторных потенций. Однако именно с этих позиций представляется возможность изучать интимные механизмы адаптации, поскольку постоянно воздействующие электромагнитные поля определяют вариабельность развития организмов на всех стадиях.

В этом направлении интересно обсудить биорегуляторную роль магнитных флуктуаций на генетическом уровне, на основе которой предполагается возможность прогнозирования различных по природе экологических аномалий, включая эпидемиологические, эволюционные, климатические и другие глобальные процессы в биосфере.

В начале XX в. русский ученый А. Л. Чижевский предположил наличие взаимосвязи некоторых биологических явлений на Земле с циклами солнечной активности [7]. Механизмы такой взаимосвязи не выяснены до сих пор. К настоящему времени предложено немало гипотез, объясняющих данный феномен, но все они нуждаются в теоретическом обосновании либо доказательствах.

За последнее десятилетие накоплено много данных, указывающих на существование биорегуляторных эффектов электромагнитного поля (ЭМП) и свидетельствующих о возможности влияния слабого магнитного поля на экспрессию генома в некоторых типах клеток [56; 72; 81]. Интригующе выглядит тот факт, что изменения в экспрессии генома и другие биологические последствия способны вызвать магнитное поле, энергия которого в локусе воздействия на несколько порядков уступает энергии хаотического теплового движения атомов и молекул. Указанные явления требуют теоретического осмысления и выяснения фунда-

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

ментальных механизмов, лежащих в их основе. В настоящей работе мы предлагаем оригинальную теорию, раскрывающую механизм влияния магнитного, в частности, геомагнитного поля на картину экспрессии генов в любом живом существе, вводя понятие «физическая эпигенетика».

Поскольку характеристики геомагнитного поля зависят от солнечной активности, предложенный механизм способен объяснить феномен влияния циклов солнечной активности на биосферу (включая влияние солнечной активности на эпидпроцесс при некоторых инфекциях), на течение сердечно-сосудистых и других заболеваний. Исследования в данной области могут быть полезными для эпидемиологии и терапии, для медицинской и биотехнологической индустрии, а также для уточнения экологических прогнозов. В целях обоснования представленной концепции будут рассмотрены следующие вопросы:

- электромагнитная природа ряда регуляторных сигналов и механизмов их трансмиссии в живом организме;
- теоретические предпосылки биорегуляторных эффектов магнитного поля;
- вероятные акцепторы магнитного поля в генетическом аппарате клетки;
- сигнальные пути, способные осуществить биорегуляторную (включая гено-регуляторную) функцию электромагнитных полей;
- предлагаемый механизм регуляторного влияния циклических изменений активности геомагнитного поля на биологические процессы.

3.1. Природа регуляторных сигналов в живых системах

При углубленном изучении многих биологических явлений обнаруживается, что электромагнитные взаимодействия играют в них ключевую роль. Например, регуляторные сигналы водителя ритма (пейсмейкера) в большинстве случаев имеют электромагнитную природу: сердцебиение, дыхание, перистальтические движения кишечника — все эти циклы существуют благодаря генерации и передаче электрических и химических сигналов в соответствующих нейронных цепях. Существует также множество других биологических процессов, где регуляторная функция ЭМП важна, хотя и не столь хорошо изучена. В качестве примера можно привести влияние ЭМП на процессы клеточной дифференцировки [81], на рост нервных волокон, миграцию клеток, пространственную ориентацию делящихся клеток и интенсивность процессов деления, от чего зависит активность репаративных процессов [56], и т. д. В отчете Международного проекта “BioInitiative” [72] содержится справедливое утверждение: «Люди — это биоэлектрические системы. Деятельность нашего сердца и мозга регулируется внутренними биоэлектрическими сигналами». В то же время, окружающая среда буквально пронизана ЭМП естественного и искусственного происхождения. Главные источники естественных ЭМП — это атмосферное электричество, геомагнитное поле Земли и его периодические колебания, вызванные

Факторы и механизмы сааногенеза

взаимодействием указанного поля с потоками плазмы «солнечного ветра». Появляется все больше оснований утверждать, что воздействия внешних ЭМП могут влиять на ход фундаментальных биологических процессов. По-видимому, не существует такой нижней границы напряженности ЭМП, при которой утрачивалась бы его способность к биовоздействию [19].

Столь важная роль электромагнитных взаимодействий в процессах жизнедеятельности живых организмов имеет четкое физическое обоснование. Действительно, любое, даже самое сложное проявление жизни представляет собой последовательность взаимодействий, биосигналов и ответных реакций. А науке известно всего 4 типа взаимодействий, причем два из них (сильное и слабое ядерные взаимодействия) в процессах биорегуляции, по-видимому, не участвуют, поскольку диапазон их действия не превышает границ атомного ядра. Ввиду того, что участие ядерных реакций в биологических процессах пока не доказано, остается лишь 2 типа взаимодействий, потенциально способных быть движущей силой всех проявлений жизни, это — гравитационное и электромагнитное взаимодействия. Причем роль гравитационных сил в процессах взаимодействия между биомолекулами, клетками, органами или живыми существами ничтожно мала по очевидным причинам. Таким образом, все теоретические предпосылки указывают на ведущую роль электромагнитных сил в процессах жизнедеятельности и биорегуляции. В современной литературе появляется все больше научных данных, подтверждающих этот тезис [56; 57; 61; 78; 88].

Следует заметить, что влияние Солнца на биосферу также имеет электромагнитную природу:

— в самом очевидном случае — это солнечный свет (электромагнитные волны), который имеет решающее значение для существования жизни на Земле и обуславливает циркадные ритмы жизнедеятельности биосистем;

— менее очевидные, но не менее значимые регуляторные воздействия на биосферу и ее обитателей оказывают потоки заряженных частиц солнечной плазмы (так называемого солнечного ветра), вызывающие возмущения геомагнитного поля и обуславливающие периодичность ряда биологических процессов с длительным периодом (месяцы и годы);

— также стоит упомянуть влияние магнитного поля Солнца на магнитосферу Земли и медленно изменяющуюся микроволновую эмиссию солнечной короны.

3.2. Теоретические предпосылки и научные подтверждения биорегуляторных эффектов слабых магнитных полей

Биорегуляторный потенциал ЭМП с определенными параметрами изучается и используется в медицине на протяжении многих лет [2; 19; 56; 86; 87]. Генетические исследования, проведенные за последние годы на различных клеточных культурах, предоставили убедительные доказательства влияния магнитных и электромагнитных полей на экспрессию отдельных генов. Указанный эф-

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

фект наблюдался при воздействии на клетки как статических полей, так и переменных полей ультранизкой частоты и радиоволнового диапазона [53; 54] (табл. 2, воспроизводится с разрешения д-ра К. Меркер). Представленные результаты получены при сравнительном изучении экспрессии генов и пока не были подтверждены другими методами.

Таблица 2

Обобщенные результаты исследований по изучению генетических эффектов электромагнитного поля радиочастотного и ультранизкочастотного диапазонов [54]

Клеточная линия	Тип клеток	Параметры воздействия	Продукты, кодируемые генами, экспрессия которых подвержена влиянию ЭМП (по типам биологического эффекта)			
			Стресс	Рост	Пролиферация	Дифференцировка
ES-1	Фибробласты	СНЧ ЭМП – 24 ч	Актин	АТФ синтаза	Гистон H3	Коллаген
				Цитохром оксидаза		Декорин
				Фактор элонгации трансляции 1		Протеогликан 2
				Рибосомальные белки		Интегрины
						Пептид SPARC
		Актин				
HL-60	Клетки лейкемии	РЧ ЭМП – 24 ч	Цитокиновый рецептор CRL2	Фактор транскрипции E2F	Белок CDC6	Белок CD84
				Фактор элонгации трансляции 1		
U937	Лимфома	РЧ ЭМП – 1 ч		Бета-галактозидаза	Тубулин	Белок CD84
				Енолаза 1		
				Фруктозо-1,6-дифосфатаза		
				Рибосомальные белки		
EA.hy926	Эндотелиальные клетки	РЧ ЭМП – 1 ч	Актиновые стрессовые волокна	Рибосомальные белки		Актин
				Фактор элонгации трансляции 1		Ламинин
				Фактор элонгации трансляции Tu		

Факторы и механизмы саногенеза

Изучение механизмов указанных генетических эффектов представляет большой научный и практический интерес. Наиболее сложным и многообещающим является изучение механизмов биорегуляторных эффектов слабых магнитных и электромагнитных полей, поскольку в данном случае мы имеем дело не с тепловыми, а с информационными эффектами воздействия физических полей на живую материю [3; 72]. Иными словами, сверхслабое поле не вызывает нагрева ткани, но зато способно изменить активность сигнальных путей, управляющих жизнедеятельностью клетки и всего организма (подобно тому, как слабый сигнал электромагнитного ключа зажигания управляет работой двигателя). Экспериментальные и эпидемиологические данные, равно как и теоретические рассуждения, позволяют предположить, что биологические (в том числе генетические) эффекты ЭМП обусловлены в первую очередь его магнитной составляющей благодаря повышенной способности магнитного поля проникать через биологические ткани и большинство известных материалов [35; 85]. Поэтому ниже рассматриваются возможные механизмы биорегуляторных эффектов именно слабых магнитных полей.

Несмотря на значительное количество исследований в данной области, первичный биорецептор электромагнитных сигналов низкой интенсивности, равно как и структура сигнальных путей, последовательность событий между восприятием физического сигнала и физиологическим ответом организма остаются невыясненными.

К настоящему времени предложено несколько гипотез для объяснения указанных механизмов [34; 53; 56; 70; 77]. Теоретически как электрические, так и магнитные сигналы низкой интенсивности способны вызвать нетепловые биологические эффекты: электрическое поле может воздействовать на заряженные молекулы, поверхности биомембран и электрические диполи биомолекул, а магнитное поле может взаимодействовать с магнитными диполями электронных спинов неспаренных электронов, которые присутствуют в парамагнитных молекулах, ионах металлов и ион-радикалах [1]. Есть основания полагать, что именно электроны играют ведущую роль в механизмах биорегуляторных эффектов слабых магнитных полей, поскольку электроны — непосредственные участники любой биохимической реакции, и магнитное поле способно влиять на поведение электрона благодаря наличию у последнего магнитного дипольного момента [63].

До последнего времени существовало три основных гипотезы, объясняющих механизмы биорегуляторных эффектов слабых магнитных полей:

- 1) «мембранная гипотеза», согласно которой мембрана клетки — это первичный биологический приемник магнитного поля. При этом воздействие магнитного поля вызывает перераспределение и изменение активности мембранных белков и ионных каналов (например, Ca^{2+} -каналов), что сопровождается изменением мембранного электрического потенциала. Однако указанная гипотеза не проясняет первичный механизм влияния магнитного поля на мембраноассоциированные белки;

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

2) «свободнорадикальная гипотеза» предполагает, что механизм магниточувствительности у живых организмов связан с явлением увеличения времени жизни (стабилизацией) свободных радикалов в магнитном поле. Это приводит к увеличению концентрации свободных радикалов в клеточных компартментах и соответствующим биологическим эффектам, включая активацию некоторых сигнальных путей [77];

3) гипотеза ионного резонанса [47; 49] предполагает сочетание влияния на биосистему слабого статического магнитного поля (например, геомагнитного) и ЭМП резонансной частоты.

Полагают также, что потенциальная способность ЭМП управлять процессами в живой природе обусловлена существованием явлений электронного парамагнитного резонанса и ядерного магнитного резонанса, что рассматривается в работах [6; 34]. По мнению Е. Я. Фурса, электроны и ядра, обладающие магнитным моментом, представляют собой «магнитные антенны» в любой биосистеме, включая человека. Они способны воспринимать и излучать электромагнитную энергию избирательно, в зависимости от частоты поля (ν) и гиромагнитного отношения (γ). Автор резюмирует: «Слабые магнитные и электромагнитные поля низкой частоты легко управляют спиновой динамикой ядер и электронов. Геомагнитное поле задает магнитное «смещение» для всех биохимических процессов в живой материи на Земле. Но, что самое удивительное, живые организмы никак не защищены от полей и волн, удовлетворяющих условию резонанса» [6].

Несмотря на существование указанных гипотез, механизмы влияния магнитного поля на генетический аппарат клетки до настоящего времени не раскрыты. Разработанная нами теория эпигенетических эффектов магнитного поля [89] опирается на современные достижения магнитно-спиновой химии и молекулярной генетики, в частности — на предложенный К. Schulten et al. механизм биологической магниторецепции, основанный на явлении влияния магнитного поля на спиновую динамику радикальных пар [74]. Начнем с краткого обзора известных физико-химических принципов, лежащих в основе предлагаемой теории.

Радикальные пары и реакции с их участием как потенциальные химические сенсоры магнитного поля

Радикалы — это частицы (ионы, молекулы и атомы, за исключением металлов), имеющие неспаренный электрон на внешней орбитали. Радикалы обладают парамагнитными свойствами и, как правило, высокой реакционной способностью. Для образования радикалов часто требуются затраты энергии (например, воздействие тепла, света или ионизирующего излучения). Радикалы могут формироваться попарно. Пара радикалов, образованная из одного диамагнитного предшественника, называется сдвоенной, или геминальной радикальной, парой (geminate pair). Радикальные пары — это короткоживущие промежуточные продукты реакций. Как известно, электрон имеет такие векторные характеристики,

Факторы и механизмы самогенеза

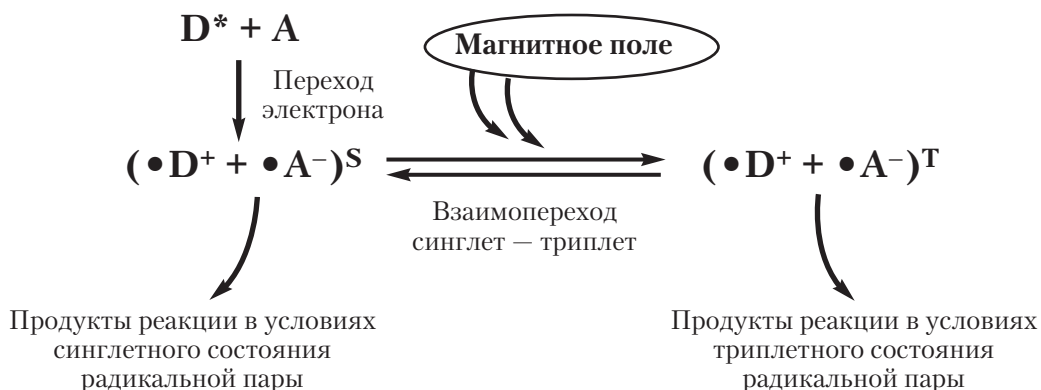


Рис. 4. Схема реакции с участием радикальных пар и зависимым от магнитного поля выходом продуктов реакции. Перенос электрона с молекулы-донора (D) на молекулу-акцептор (A) приводит к образованию радикальной пары. Внешнее магнитное поле влияет на взаимопревращение (переход) между синглетным и триплетным состояниями радикальной пары (Рисунок из работы [70], с изменениями.)

как спин и магнитный момент. Спин электрона S равняется $1/2$ и обозначается символами \uparrow или \downarrow в зависимости от его направления. Спины неспаренных электронов в радикалах, образующих радикальную пару, могут быть либо противоположно направленными ($\uparrow\downarrow$, синглетное состояние — S, суммарный спин равняется нулю), либо одинаково направленными ($\uparrow\uparrow$, триплетное состояние — T, суммарный спин равен единице).

Радикальные пары обладают уникальными свойствами: поскольку каждый электронный спин характеризуется магнитным моментом, то магнитные поля (и внутриатомного происхождения, и внешние) оказывают влияние как на химические свойства S- и T-состояний, так и на их взаимопревращения (рис. 4). Следовательно, минимально достаточное условие того, чтобы химическая реакция с участием радикальных пар была зависимой от внешнего магнитного поля, — чтобы одно из состояний радикальной пары (например S) позволяло прохождение указанной реакции, а другое состояние (например T) блокировало реакцию [71].

Механизм влияния магнитного поля на реакции с участием радикальных пар

Первые наблюдения влияния внешнего магнитного поля на радикальные реакции и его физическая интерпретация были проведены Р. З. Сагдеевым и соавт. (1972) [5]. Механизм восприятия магнитного поля биосистемами, основанный на особенностях реакций с участием радикальных пар, был впервые предложен

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

Шультеном и соавт. (1978) [74]. Согласно указанному механизму, влияние магнитного поля на реакции с участием соединений, содержащих радикальные пары, обусловлено его воздействием на синглет-триплетные переходы в спин-коррелированных радикальных парах, что может существенно изменять кинетику реакции и выход тех или иных продуктов реакции. Дело в том, что переход синглетного состояния радикальной пары в триплетное обычно имеет характер динамических осцилляций. Частота осцилляций зависит как от индукции внешнего магнитного поля (следствие эффекта Зеемана), так и от специфических особенностей самих радикалов, таких как константа сверхтонкого взаимодействия с магнитным моментом ядра и гиромагнитный множитель [43]. Поэтому сверхслабые и Зеемановские взаимодействия (а следовательно, внешнее магнитное поле) способны влиять на выход продуктов реакции в разных реакционных каналах. Указанный феномен, а именно зависимость выхода продукта реакции от силы внешнего магнитного поля в реакциях с участием нейтральных радикалов, ион-радикалов, радикальных пар и пр., используется в таком современном методе исследований, как MARY-спектроскопия (MARY – Magnetically Affected Reaction Yields) [39].

Уникальной особенностью энзимных реакций с участием радикальных пар является то, что даже незначительные изменения в спиновой динамике, индуцированные слабым магнитным полем (индукцией в микротесла), могут заметно повлиять на ход реакции вследствие изменения активности фермента, содержащего радикальную пару [29; 42]. Слабое магнитное поле может оказать особо значительный эффект в том случае, когда химические реакции описываются нелинейными кинетическими уравнениями. Влияние магнитного поля на ход реакции проявляется сильнее в вязких растворах (например, в растворах мицелл).

Итак, слабое магнитное поле и его вариации способны влиять на ход определенных химических реакций с участием радикальных пар, что позволяет рассматривать содержащие радикальные пары соединения, в особенности ферменты, в качестве химических и потенциально биологических сенсоров магнитного поля [17].

3.3. Акцепторы магнитного поля в генетическом аппарате клетки и чувствительные к магнитному полю сигнальные пути

Для подтверждения и изучения геном-регуляторных эффектов магнитного поля очень важно идентифицировать непосредственный акцептор магнитного поля в геноме и его роль в генетическом механизме. Согласно нашей теории, слабое магнитное поле способно индуцировать определенные генетические эффекты благодаря существованию магниточувствительного репрессора факторов транскрипции. Речь идет о белке из семейства криптохромов/фотолиаз. Участие криптохромов (CRY) в ответных реакциях биосистемы на изменения магнитного

Факторы и механизмы сааногенеза

поля было продемонстрировано в экспериментах на растении *Arabidopsis thaliana* [8], однако механизмы такого влияния оставались неясными. Было высказано предположение о том, что если даже растения, для которых реакция на магнитное поле не имеет очевидного приспособительного значения, способны воспринимать его, значит и другие виды, содержащие в своей структуре CRY, возможно, чувствительны к параметрам магнитного поля благодаря наличию указанного белка [38]. Новое убедительное подтверждение данного тезиса было получено в экспериментах по сравнительному изучению магнито-зависимых реакций у дрозофил: у интактных мух, насекомых с выключенным геном *Cry* и у трансгенных насекомых, несущих человеческий ген *hCry2* [32]. Оказалось, что «выключение» гена *Cry* приводило к утрате магнито-чувствительности, а возмещение утраченного белка человеческим *hCRY2* восстанавливало магнито-чувствительность (зависимые от внешнего магнитного поля поведенческие реакции) у дрозофил. Указанные результаты доказывают непосредственное участие CRY в механизмах восприятия живыми организмами слабых магнитных полей и поднимают вопрос о влиянии параметров магнитного поля (в частности, геомагнитного поля) на поведенческие реакции и биологические функции у человека.

Криптохромы — древние регуляторные белки, восприимчивые к электромагнитным излучениям и постоянному магнитному полю

Криптохромы представляют собой флавопротеины с молекулярной массой от 50 до 70 кДа и присутствуют практически в любых живых организмах: бактериях, растениях, клетках насекомых и животных [51]. До последнего времени CRY были в основном известны как фоторецепторы голубого света. Они состоят из двух нековалентно связанных хромофоров: редоксактивного флавин аденин динуклеотида (FAD) и светопоглощающего кофактора. Идентификация нового класса криптохромов (cryptochrome DASH) в составе бактерий и растений позволила предположить, что CRY появились в составе живых существ очень давно — до разделения последних на эукариоты и прокариоты [18].

В 2000 г. возникло предположение о том, что криптохромы могут содержать магнито-чувствительные радикальные пары [70]. Считается, что активация либо ингибирование функциональной активности CRY вызывается конформационным изменением в активном центре протеина, что влияет на его взаимодействие со следующим звеном сигнального каскада [51; 67]. Получены новые данные относительно непосредственных механизмов влияния магнитного поля на функциональную активность CRY [80]. Разработанная указанными авторами теория представлена на рис. 5, где S1 и S2 — неспаренные электронные спины, которые прецессируют в локальном магнитном поле, образованном наложением внешнего магнитного поля В на собственные магнитные поля I1 и I2 ядерных спинов указанных двух радикалов. Относительная ориентация

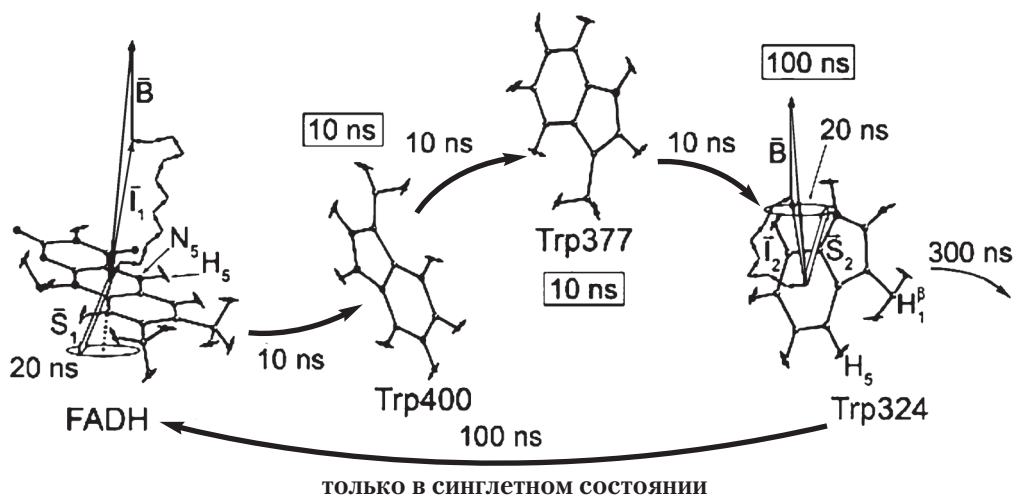


Рис. 5. Схема влияния магнитного поля на радикальные пары, формирующиеся между FADH (восстановленный флавинадениндуклеотид) и триптофаном в активном сайте молекулы CRY. Пояснения в тексте (Рисунок из работы [80].)

спинов постоянно изменяется вследствие их прецессии. Прецессионное движение спинов постоянно нарушает их взаимную ориентацию, вызывая синглетно-триплетные переходы, что предопределяет и лежит в основе эффектов магнитного поля. Обратный перенос электронов от триптофана на FADH гасит активное состояние криптохрома. Однако указанный обратный перенос может происходить только при условии нахождения электронных спинов в синглетном состоянии, и такая зависимость от спина позволяет внешнему магнитному полю B влиять на активацию криптохрома [80].

Следует подчеркнуть, что участок взаимодействия с FADH на спиралевидном фрагменте молекулы CRY, где и наблюдаются индуцированные магнитным полем эффекты, является активным центром молекулы CRY.

Что нам известно о локализации и функционировании CRY в эукариотической клетке и в масштабах организма? Установлено, что CRY экспрессируются в большинстве органов и тканей почти всех известных живых организмов на Земле и при этом локализуются преимущественно в клеточном ядре [51]. Отдельно следует отметить локализацию криптохромов в клетках эндокринных желез, в фибробластах и в супраоптическом ядре гипоталамуса, которое является центральным регулятором суточной периодичности функционирования всех органов и тканей организма — циркадных ритмов.

Особый интерес вызывает тот факт, что функция CRY непосредственно связана с процессами регуляции экспрессии клеточного генома: указанные протеины относятся к группе репрессоров транскрипции [21; 90]. Среди уже известных функций CRY — регуляция процессов роста и развития у растений и регуляция,

Факторы и механизмы саэнгенеза

настраивание циркадных ритмов функционирования живых организмов [71]. Они являются неотъемлемой составной частью «главного циркадного осциллятора» — водителя ритма, биологических часов в мозгу животных и играют ведущую роль в регуляции, настройке циркадного ритма экспрессии генома (!) [9; 20]. Как известно, упомянутая система контроля циркадных ритмов способствует адаптации живых организмов к изменяющимся условиям окружающей среды (имеются в виду физические и другие факторы среды обитания) в течение жизни. Поэтому для животных — носителей мутаций в белке CRY — характерны серьезные проблемы как на поведенческом, так и на молекулярном уровнях [44].

У растений CRY выполняет функцию рецептора световых волн в голубой и ультрафиолетовой частях спектра, индуцируя при этом сигналы, влияющие на морфогенез растения. Предполагается, что эволюционные предшественники CRY — это светоактивируемые ферменты репарации ДНК-фотолиазы [51]. По-видимому, фермент репарации ДНК (фотолиаза) в процессе эволюции приобрел функцию регуляции транскрипции. Имеющиеся данные свидетельствуют, что функциональная активность CRY может проявляться и вне зависимости от воздействия света [82].

Криптохром-зависимые сигнальные пути и биологические эффекты

Итак, одно направление научных исследований демонстрирует важнейшие регуляторные функции CRY как на геномном, так и на клеточном и организменном уровнях, а другое — изучает способность магнитного поля (включая геомагнитное) влиять на функциональную активность CRY. У нас возникла идея объединить указанные два направления и продемонстрировать биорегуляторные, геном-регуляторные потенциалы магнитного поля как своеобразного эпигенетического фактора, воздействующего на организм посредством поистине убиквитарных для живой природы протеинов семейства криптохромов. Для достижения указанной цели необходимо проследить потенциально криптохром-зависимые сигнальные пути и соответствующие возможные биологические эффекты изменения функциональной активности CRY.

Недавно были раскрыты некоторые механизмы влияния CRY на экспрессию генов. Схема взаимодействия CRY с важнейшими регуляторными белками клетки представлена на рис. 6. Как оказалось, у дрозофил CRY взаимодействует с протеинами PER и TIM, которые являются ключевыми элементами так называемого циркадного комплекса. Причем указанное взаимодействие зависит как от условий освещенности, так и от температуры окружающей среды и опосредует соответствующие поведенческие реакции насекомых на изменение внешних условий [44]. У млекопитающих CRY ингибирует активность гетеродимера CLOCK/BMAL1 — белкового комплекса, который контролирует экспрессию сотен генов, включая гены-регуляторы циркадного ритма: *Per* и *Tim* [21; 90]. Счи-

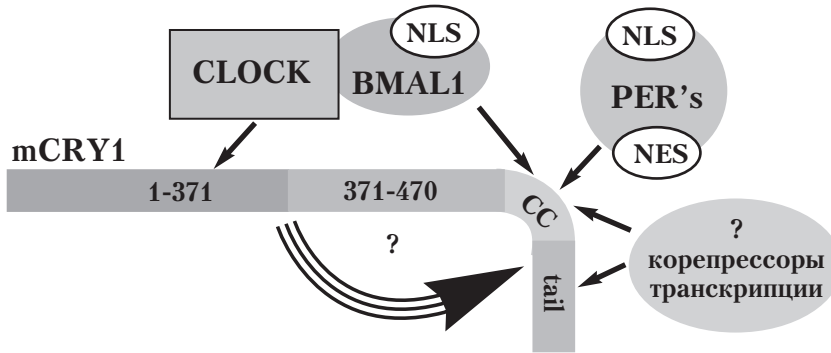


Рис. 6. Схема взаимодействия молекулы CRY с важнейшим фактором транскрипции и регулятором клеточного цикла — гетеродимером CLOCK/BMAL1, а также с корепрессорами транскрипции и протеином PER (Рисунок из работы [21].)

тается, что суточные ритмы изменения множества физиологических функций организма поддерживаются благодаря ритмической экспрессии соответствующих генов, координируемой комплексом CLOCK/BMAL1 [66]. В результате недавних крупномасштабных исследований было детально изучено влияние мутаций в белках CRY1 и CRY2 на функциональную активность указанных биомолекул, в частности, на взаимодействие с белком BMAL1 и регуляцию транскрипции генов циркадного комплекса [27]. При этом была еще раз подтверждена важная роль CRY1 и CRY2 в регуляции многочисленных функций и систем организма, подконтрольных генетическому аппарату «биологических часов». Авторы упомянутого исследования предлагают изучить возможности влияния на функции организма с помощью направленных мутаций в гене *Cry* либо синтетических пептидных ингибиторов, способных связываться с CRY1 и CRY2. Предложенная нами концепция эпигенетических эффектов магнитного поля открывает возможности достижения аналогичных результатов путем целенаправленного изменения параметров внешнего магнитного поля среды обитания.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют об участии CRY в регуляции разнообразных адаптивных реакций у живых существ, включая циркадные ритмы изменения множества физиологических функций, реакции на изменение температуры и освещенности окружающей среды.

Согласно данным литературы, CRY1 и CRY2 присоединяются к протеину BMAL1 вблизи его С-конца [46], то есть в участке, описанном как сайт взаимодействия BMAL1 с коактиватором транскрипции CBP (CREB — binding protein), который проявляет активность гистон-ацетилтрансферазы. Существует мнение, что CRY способны регулировать циркадный ритм экспрессии генов путем периодического нарушения взаимодействия CLOCK/BMAL1 с гистон-ацетилтрансферазой (НАТ), что приводит к нарушению доставки НАТ к специфическим промоторам и, следовательно, к торможению экспрессии соответствующих генов,

Факторы и механизмы саэнгенеза

участвующих в поддержании циркадных ритмов [30]. Позднее были получены данные, указывающие на то, что CRY может тормозить транскрипцию генов опосредованно: путем изменения функции циркадного регулятора CLOCK/BMAL1 на противоположную и превращения его из активатора транскрипции в репрессор транскрипции [45]. Мы предлагаем дальнейшее развитие указанной концепции, учитывая зависимость функциональной активности криптохромов от параметров магнитного поля, в котором они находятся. Таким образом, предлагается рассматривать CRY в качестве первичного «эпигенетического сенсора» магнитного поля или, иными словами, магниточувствительного компонента эпигенетического механизма регуляции экспрессии генов (рис. 7). Как рассматривалось выше, внешнее магнитное поле при определенных условиях способно изменять функциональную активность CRY. В соответствии с вышесказанным, это может привести либо к нарушению взаимодействия CRY с гетеродимером CLOCK/BMAL1 и восстановлению функций последнего в качестве активатора транскрипции (см. рис. 7, *в*), либо — к усилению опосредованного влияния CRY в качестве репрессора транскрипции (на рисунке не показано).

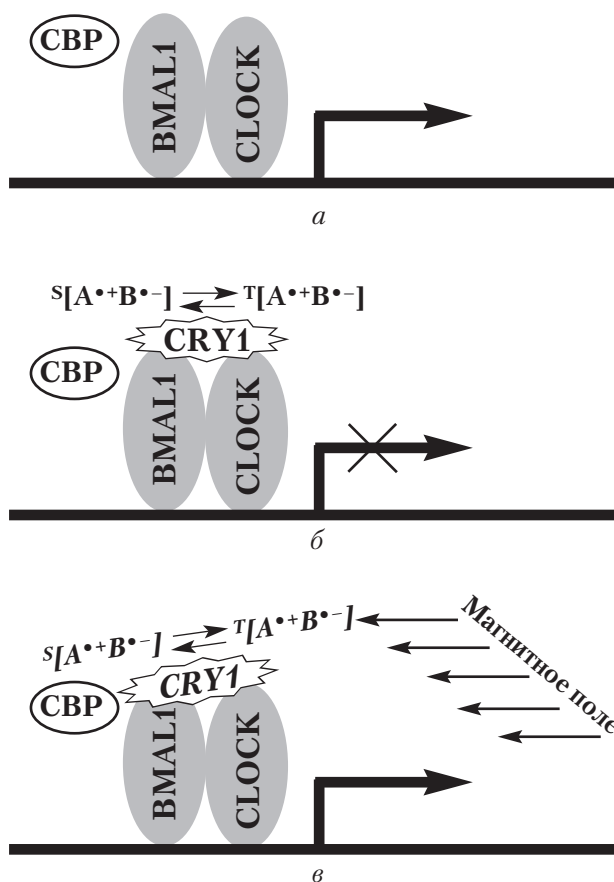


Рис. 7. Предлагаемый механизм влияния магнитного поля на экспрессию генов посредством магниточувствительного белка CRY: *а* — гетеродимер CLOCK/BMAL1 функционирует в качестве активатора транскрипции; *б* — взаимодействие CRY1 с транскрипционным комплексом CLOCK/BMAL1 вызывает инверсию функции последнего, превращая его в репрессор транскрипции; *в* — модуляция функциональной активности CRY под влиянием внешнего магнитного поля приводит к восстановлению функции активатора транскрипции у гетеродимера CLOCK/BMAL1; CBP — коактиватор транскрипции CREB-связывающий протеин

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

Предложенный механизм позволяет объяснить такие, казалось бы, странные явления, как нарушение циркадных ритмов у людей и лабораторных животных в условиях воздействия электромагнитного поля сверхнизкой частоты (ЭМП СНЧ) [24; 69] и заметное повышение транскрипционной активности в клетках, подвергнутых воздействию ЭМП СНЧ [36]. Авторами [24, 69] регистрировалось также увеличение содержания матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и изменения в количественном соотношении синтезируемых белков как результат влияния ЭМП СНЧ на клетки. Важная особенность влияния магнитного и электромагнитного полей на транскрипцию специфических генов — зависимость наблюдаемого эффекта от напряженности поля, частоты и времени воздействия (феномен частотных и амплитудных «оконов») [52; 84]. Все указанные особенности могут быть объяснены с позиций предложенной теории, рассматривающей CRY в качестве магниточувствительного компонента главного циркадного осциллятора.

Имеются основания полагать, что комплекс CLOCK/BMAL1/CRY1 способен функционировать в качестве активного репрессора транскрипции, препятствуя активации промоторных участков ДНК различными «нециркадными» факторами транскрипции. К такому выводу пришли авторы [45], анализирувавшие участие комплекса CLOCK/BMAL1/CRY1 в суточных вариациях чувствительности нормальных клеток и тканей к токсическому воздействию противоопухолевых препаратов. Отсюда следует, что разработка методов направленной модификации активности данного комплекса может открыть перспективы снижения побочных эффектов химио- и лучевой терапии. Согласно нашей теории, такого эффекта можно достичь при помощи комбинированного воздействия на пациентов магнитным полем и светом голубой части спектра в определенном режиме.

По данным других авторов [41], культивация клеток в условиях воздействия статического магнитного поля с заданными параметрами приводит к значительному уменьшению содержания мРНК для фактора транскрипции ALF1 и гистона H3.3A в нейронах гиппокампа.

Таким образом, разработка методик использования магнитно-светового воздействия для модуляции активности генов, прямо либо опосредованно зависящих от функционирования CRY и циркадного транскрипционного комплекса, очень важна для медицины, поскольку указанный комплекс физических факторов способен влиять на клеточный гомеостаз и функционирование клетки посредством изменения экспрессии множества регуляторных факторов, управляющих процессами транскрипции, трансляции, пролиферации, дифференцировки, созревания, поддержания жизнедеятельности и пр.

Итак, можно сделать заключение, что CRY являются уникальным компонентом живых систем, сочетающим в себе биосенсорные и биорегуляторные функции. Они служат своего рода посредниками между живой природой и окружающей физической средой, обеспечивая возможность живых существ реагировать на магнитное и электромагнитное поля, а также подстраивать биологические часы под суточные и другие ритмы изменения физических факторов среды обитания.

Факторы и механизмы саногенеза

Свидетельства и возможные механизмы влияния магнитного поля на Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути

Поскольку мы анализируем причины геном-регуляторных эффектов слабого магнитного поля, нельзя не упомянуть наиболее известные из ранее разработанных концепций, объясняющих механизмы указанного явления.

Большинство авторов в качестве основной мишени магнитных влияний на клеточный геном рассматривают ионы и ионные каналы клеточных мембран. Наиболее часто в качестве элемента, реагирующего на слабые магнитные поля, рассматриваются ионы Ca^{2+} и Ca^{2+} -зависимые механизмы регуляции транскрипции [10]. И это неудивительно, поскольку ионы кальция — это один из самых универсальных сигналов, используемых природой для управления различными биологическими процессами. В механизмах регуляции транскрипции Ca^{2+} отводится одна из центральных ролей [59]. Известно несколько протеинов — ключевых регуляторов различных транскрипционных путей, которые способны воспринимать и «расшифровывать» сигналы Ca^{2+} [15; 60]. Установлено, что транскрипция генов цитокинов в Т-лимфоцитах также происходит при непосредственном участии ионов Ca^{2+} [73]. Современные представления о возможных механизмах влияния ЭМП СНЧ на Ca^{2+} -зависимые пути передачи сигналов в клетке отображены на схеме (рис. 8).

Несмотря на имеющиеся экспериментальные данные и гипотезы, механизм влияния магнитного поля низкой интенсивности на Ca^{2+} -опосредованные сигнальные пути окончательно не выяснен. При рассмотрении данного вопроса одной из возможных точек приложения действия магнитного поля считается клеточная мембрана, поскольку экспериментально установлено, что как постоянное, так и переменное магнитное поле различной интенсивности способны вызывать изменения трансмембранного потенциала [65]. А изменения трансмембранного потенциала вполне вероятно влекут за собой изменение функциональной активности так называемых вольтаж-зависимых кальциевых каналов. И действительно, исследователи обнаружили многократное усиление поступления ионов Ca^{2+} в клетку в условиях воздействия ЭМП СНЧ [23]. Предполагают, что гиперполяризация плазматической мембраны под влиянием магнитного поля может запускать сигнальный каскад, обуславливающий явление угнетения апоптоза опухолевых клеток в магнитном поле [65]. И все же непосредственная точка приложения действия магнитного поля на мембраны клетки окончательно не выяснена. Возможно, такой первичной мишенью воздействия магнитного поля и ЭМП являются мембрано-ассоциированные ферменты. Изменение их активности в условиях воздействия магнитного поля показано в работе [22].

При изучении влияния ЭМП на функциональную активность ионов кальция обращает на себя внимание зависимость наблюдаемого эффекта от частоты электромагнитных колебаний. Например, было показано, что электромагнитное излучение радиочастотного диапазона вызывает изменения активности Ca^{2+} только

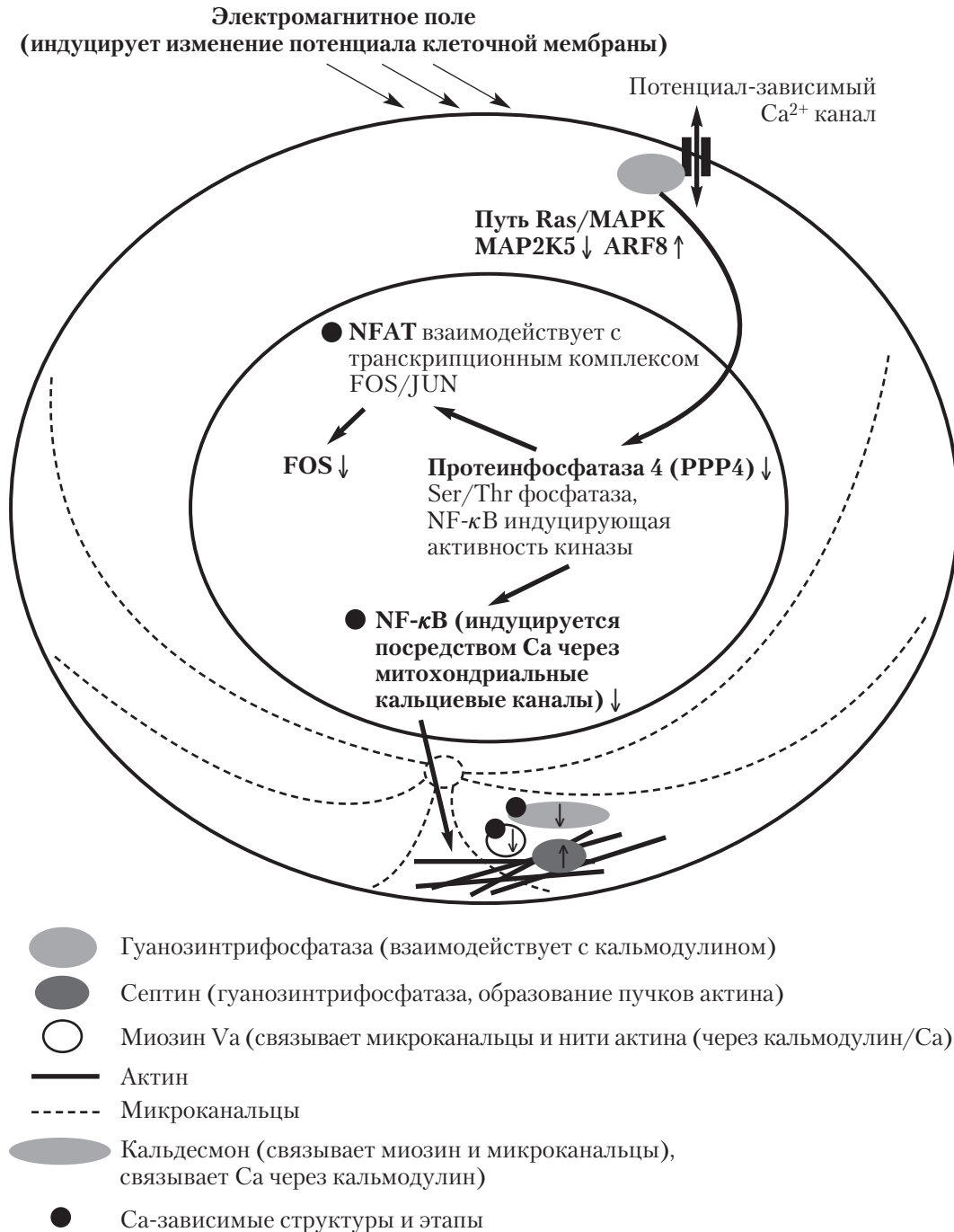


Рис. 8. Схема, отражающая современные представления о возможных механизмах влияния ЭМП СНЧ на Ca^{2+} -зависимые пути передачи сигналов в клетке (Рисунок из работы [55], с изменениями.)

Факторы и механизмы сааногенеза

при условии амплитудной модуляции сигнала со строго определенной частотой: эффект наблюдался при частоте модулирующего сигнала 6; 9; 11; 16 и 20 Гц и не наблюдался при частоте модуляции 0,5; 3; 25 и 35 Гц [11]. Впоследствии было установлено, что ориентация исследуемой модели относительно геомагнитного поля и интенсивность внешнего магнитного поля в районе проведения эксперимента влияют на наблюдаемый эффект. Этот факт и некоторые другие наблюдения послужили основанием для разработки так называемой ион-резонансной модели биологического действия ЭМП [11; 47; 49; 50].

Следует заметить, что некоторые иммунологические и генетические эффекты воздействия магнитного и электромагнитного полей коррелировали с изменением внутриклеточной концентрации либо скорости трансмембранного транспорта ионов Ca^{2+} . Например, воздействие статического магнитного поля на иммунные клетки приводило к снижению их фагоцитарной активности, торможению митогенного ответа лимфоцитов на конканавалин А и активации процессов апоптоза в тимоцитах, причем все это сопровождалось изменением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} [31]. А воздействие ЭМП СНЧ индуцировало изменения как скорости репликации ДНК, так и скорости поглощения ионов кальция стимулированными лимфоцитами [26]. Указанные факты рассматриваются в качестве свидетельства влияния магнитного поля на Ca^{2+} -зависимые механизмы регуляции транскрипции [83].

Таким образом, Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути представляют собой одну из возможных мишеней геном-регуляторных эффектов магнитного и электромагнитного полей. Однако непосредственные механизмы наблюдаемых явлений окончательно не выяснены. Они могут быть связаны и с феноменом ионного циклотронного резонанса, и с изменением трансмембранного потенциала клеточной мембраны под влиянием ЭМП. Но возможно, что регистрируемые изменения являются вторичными и развиваются в результате изменения профиля экспрессии клеточных генов по причине модуляции магнитным полем активности CRY и циркадного транскрипционного комплекса.

3.4. Медико-биологические аспекты генорегуляторных эффектов магнитного поля

Вышеизложенные факты и концепции заставляют с большим вниманием рассматривать возможные биологические последствия влияния магнитного и электромагнитного полей на живые организмы, включая человека, и на биосферу в целом. Достаточно вспомнить, например, неоднократно отмечавшиеся негативные эффекты для здоровья человека, вызванные магнитными бурями в периоды всплесков солнечной активности [4]. В качестве иллюстрации опишем наши представления о возможной последовательности молекулярных событий в ответ

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

на изменение параметров внешнего магнитного поля и сопутствующие эффекты со стороны иммунной и гормональных систем организма.

Известно, что ключевую роль в механизмах иммунного ответа играют белки семейства NF- κ B, функционирующие как факторы транскрипции и присутствующие в клетках большинства организмов, начиная от насекомых и заканчивая человеком. Фактор транскрипции NF- κ B контролирует экспрессию более чем 150 генов, регулирующих иммунный ответ, клеточный цикл, процессы апоптоза и другие клеточные реакции. Отсюда понятно, почему нарушения функции NF- κ B приводят к развитию аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований и снижают устойчивость организма к инфекциям. Начальным этапом сигнальных путей с участием NF- κ B является его высвобождение из комплекса с ингибиторным белком I κ B в цитоплазме и перемещение в ядро клетки, где он связывается со специфическими последовательностями в промоторных или энхансерных участках многих генов-мишеней, кодирующих провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, интерферон, индукторы апоптоза и прочие биологически активные молекулы [14; 40].

Может ли магнитное поле влиять на функциональную активность NF- κ B и других регуляторов иммунного ответа? Изложенные в предыдущих разделах сведения позволяют представить несколько потенциально возможных механизмов такого влияния (рис. 9). Во-первых, следует отметить, что гены, кодирующие протеины семейства NF- κ B, находятся под контролем циркадного транскрипционного комплекса CLOCK/BMAL1/CRY1 [16], чья активность, как указывалось выше, чувствительна к параметрам внешнего магнитного поля благодаря уникальным свойствам CRY (см. рис. 6). Во-вторых, известно, что комплекс CLOCK/BMAL1 способен ацетилировать специфический регион клеточного рецептора глюкокортикоидных гормонов (ГР), модулируя таким образом его функциональную активность в качестве трансактиватора, что выражается в регуляции скорости транскрипции множества ГР-респонсивных генов и в изменении интенсивности соответствующих физиологических реакций [62]. Именно это является одной из причин суточных колебаний активности глюкокортикоидных гормонов и обуславливает потенциальную способность магнитного поля контролировать функциональную активность указанных гормонов и выраженность соответствующих стрессовых, иммунологических, адаптационных и психологических реакций в организме.

Помимо всего изложенного, было установлено, что относительное содержание так называемого СВР (CREB-связывающего протеина) в клеточном ядре влияет на функциональный антагонизм между NF- κ B и ГР [58]. В то же время СВР связывается с BMAL1 в участке, тесно прилегающем к сайту связывания CRY. Отсюда можно предположить, что изменение активности CRY под влиянием внешнего магнитного поля способно отразиться на взаимодействии СВР с BMAL1 и, следовательно, на относительном содержании свободного СВР в ядре. А это, в свете сказанного, повлияет на баланс между провоспалительными (NF- κ B) и иммуносупрессивными (ГР) сигналами в тканях организма.

Факторы и механизмы саеногенеза



Рис. 9. Предполагаемые механизмы влияния магнитного поля на экспрессию генома и биологические системы организма

Суммируя сказанное, можно утверждать, что циркадный транскрипционный комплекс CLOCK/BMAL1/CRY1 способен прямо либо косвенно влиять на функционирование практически любой ткани и органа посредством регуляции активности NF-κB-зависимых, глюкокортикоид-зависимых и других сигнальных путей.

Еще один возможный механизм влияния магнитного поля на секрецию биологически активных соединений обусловлен способностью комплекса CLOCK/BMAL1/CRY1 активно ингибировать транскрипцию «нециркадных» генов. Например, индукция NF-κB-зависимых генов в ответ на стресс будет более эффективной в условиях (период суток и параметры внешнего магнитного поля), когда комплекс CLOCK/BMAL1 функционирует как активатор транскрипции и не блокирует активность других факторов транскрипции. И наоборот, когда комплекс CLOCK/BMAL1/CRY1 функционирует как активный репрессор транскрипции, активация NF-κB-зависимых генов будет тормозиться. Таким образом, выраженность реакции организма на стресс зависит от функциональной актив-

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

ности CRY, которая, в свою очередь, может определяться параметрами внешнего магнитного поля.

Биорегуляторные потенции магнитного и электромагнитного полей, в том числе их способность влиять на экспрессию «нециркадных» генов, убедительно продемонстрированы в целом ряде работ [28; 37; 45; 53–55; 64; 81]. Есть сообщения о влиянии ЭМП на функции иммунных клеток [76]. У мышей, длительное время находящихся под воздействием слабого ЭМП с определенными параметрами, наблюдалось снижение содержания лейкоцитов, в частности лимфоцитов и моноцитов, а также эритроцитов в крови [12]. Причем интенсивность магнитной составляющей в указанных экспериментах не превышала 5 мкТл, что в несколько раз меньше интенсивности геомагнитного поля. У людей длительное воздействие ЭМП СНЧ (50 Гц, 0,2–6 мкТл) сопровождалось заметным снижением относительного содержания лимфоцитов и их Т-хелперной субпопуляции, при этом возрастало содержание естественных киллеров. Среди других последствий указанного длительного воздействия ЭМП СНЧ наблюдался рост нейровегетативных расстройств: ускорение физической утомляемости, увеличение количества психастенических симптомов, повышение раздражительности и более частое развитие депрессивных состояний [13]. В макрофагах, подвергавшихся воздействию СНЧ магнитного поля, регистрировались существенное усиление фагоцитарной активности и повышение выработки IL-1b и свободных радикалов [33].

Приведенные факты и рассуждения указывают на способность магнитного поля модулировать картину экспрессии генома и физиологические реакции практически любого живого организма.

Изложенные материалы относительно биорегуляторных возможностей магнитного поля позволяют рассмотреть с новых позиций перспективы использования магнитного поля с определенными характеристиками в терапевтических целях. Например, сигнальные пути и реакции, контролируемые фактором NF-κB, играют важную роль при многих заболеваниях человека. Увеличение экспрессии NF-κB вызывает патологию иммунологической реактивности, наблюдаемую при целом ряде заболеваний (артриты, астма, септические состояния и др.), либо сопровождает ее. Имеются свидетельства важной роли NF-κB в процессах канцерогенеза, особенно на ранних стадиях развития опухоли; этот же фактор является ключевым медиатором устойчивости опухоли к химиотерапии [68]. Следовательно, подавление активности NF-κB могло бы затормозить пролиферацию опухолевых клеток, повысить их чувствительность к химиотерапии и запустить процессы апоптоза. Поэтому неудивительно пристальное внимание исследователей и фармацевтических фирм к разработке ингибиторов транскрипционных факторов семейства NF-κB и их использованию для лечения онкологических и хронических воспалительных заболеваний [48]. В свете сказанного, возможность разработки терапевтических методик с использованием магнитного поля для регуляции экспрессии и активности протеинов Rel/NF-κB/IκB, основываясь на магниточувствительности функционально активного сайта CRY, представляется чрезвычайно перспективной.

Факторы и механизмы сааногенеза

Способность магнитного поля регулировать процессы транскрипции и соответствующие физиологические процессы недавно нашла очередное успешное применение в клинике. А именно, воздействие ЭМП СЧ стали с успехом применять для стимуляции ангиогенеза и других репаративных процессов при раневых повреждениях. При этом наблюдается стимулирующее влияние ЭМП СЧ на экспрессию рецептора вазо-эндотелиального фактора роста (VEGF) [28]. Другими исследователями [81] обнаружено, что магнитное поле СЧ активирует экспрессию генов *GATA-4* и *Nkx-2.5*, способствующих дифференцировке стволовых клеток в кардиомиоциты и усиливает экспрессию гена продинорфина в эмбриональных стволовых клетках мышцы. Указанные генетические эффекты играют ключевую роль при формировании новых кардиомиоцитов из стволовых клеток, что открывает перспективы использования магнитного поля как для активации репаративных процессов в миокарде в клинике, так и для направленной дифференцировки стволовых клеток с целью получения тканей сердца в биотехнологических лабораториях.

Приятно отметить, что предложенная нами теория эпигенетических эффектов магнитного поля при посредническом участии магниточувствительных белков-репрессоров транскрипции *CRY* [89] цитируется в новейших зарубежных руководствах по биофизике [75] и, по-видимому, стимулировала интерес к данной проблеме во всем мире. Например, было проанализировано возможное участие криптохромов в стрессорных реакциях организма человека на геомагнитные бури [25], изучены молекулярно-генетические механизмы, ответственные за функциональную активность *CRY* как регуляторов суточных ритмов активности систем организма [27], обнаружена способность криптохромов человека выполнять функцию биосенсора магнитного поля и восстанавливать магнитоиндуцируемые поведенческие реакции у дрозофил с «выключенным» геном *Cry* [32].

Итак, жизнедеятельность подавляющего большинства живых организмов может зависеть от параметров внешнего магнитного поля благодаря магниточувствительности некоторых важнейших биорегуляторных механизмов, в том числе биологических часов и кальций-зависимых сигнальных путей. В частности, функция белков *CRY*, регулирующих активность транскрипционного комплекса *CLOCK/BMAL1*, чувствительна к воздействию слабого магнитного поля вследствие образования в активном центре указанного белка так называемых радикальных пар. Поэтому активность главного циркадного транскрипционного комплекса и экспрессия сотен зависимых от него генов может модулироваться при изменении параметров геомагнитного поля и под влиянием других внешних магнитных полей. Таким образом, магнитное поле при определенных условиях способно влиять на фундаментальные биологические процессы в живых системах, что подтверждает концепцию биоинформационной и биорегуляторной функции ЭМП. Учитывая тот факт, что главным «дирижером» параметров геомагнитного поля являются процессы на Солнце, изложенные в данной главе материалы можно рассматривать в качестве еще одного подтверждения гениальных идей А. Л. Чижевского об электромагнитной природе коммуникаций между про-

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

странственно разобщенными элементами единой системы, включающей Солнце и биосферу Земли.

Представленные нами данные обосновывают возможность использования магнитного поля для модификации профиля экспрессии генома в различных типах клеток, включая стволовые клетки, без привлечения молекулярно-генетических методов и фармпрепаратов. Таким образом, предложенный механизм биорегуляторного воздействия магнитного поля открывает новые перспективы и молекулярные мишени для разработки оригинальных биотехнологических, терапевтических и профилактических методов, включая таковые противоэпидемической направленности.

Согласно данным Центра по изучению космической погоды (Space Weather Prediction Center NOAA/SWPC), очередной максимум солнечной активности приходился на 2013 г. [79]. Исходя из вышесказанного, это означает, что в настоящий период и до 2015 г. возмущения солнечной активности и сопутствующая динамика геомагнитного поля способствуют глобальным генетическим и иммунологическим изменениям в популяциях человека и других обитателей Земли, что может иметь определенные медико-биологические последствия, включая повышение риска возникновения и распространения эпидемических заболеваний. Отсюда становится очевидной необходимость активации исследований по изучению биорегуляторных эффектов магнитного поля и поиску методов нейтрализации неблагоприятного влияния геофизических факторов на человека и биосферу.

На основе проведенного анализа накопленных научных данных и разработанной нами теории представляется возможным сформулировать следующие принципы предлагаемого нового научно-практического направления под названием «Физическая эпигенетика»:

1. К числу наиболее вероятных биодетекторов регуляторных сигналов магнитного поля относятся белки семейства CRY и Ca²⁺-опосредованные сигнальные пути. Криптохромы — это чувствительная к магнитному полю часть эпигенетического регуляторного аппарата клетки, они способны выполнять функцию биосенсора флуктуаций геомагнитного поля.

2. Зависимость функциональной активности CRY от параметров магнитного поля объясняется регулярным возникновением в их функционально-активном участке радикальных пар, спиновое состояние которых чувствительно к параметрам внешнего магнитного поля и влияет на реакционную активность как самой радикальной пары, так и всей молекулы CRY.

3. Поскольку CRY выполняют функцию репрессоров транскрипции и в комплексе с гетеродимером CLOCK/BMAL1 способны блокировать экспрессию многих генов (циркадных, стресс-индуцируемых, генов иммунного ответа и т. д.), внешнее магнитное поле при определенных условиях посредством CRY может влиять на экспрессию соответствующих генов, регулируя таким образом иммунологическую реактивность организма, его гормональный баланс, адаптационные реакции и пр.

Факторы и механизмы саногенеза

4. Вариации потока космической плазмы (так называемого солнечного ветра), коррелирующие с колебаниями уровня солнечной активности, вызывают периодические изменения показателей геомагнитного поля, что может индуцировать координированные изменения картины экспрессии генов у живых организмов, населяющих Землю. Указанная зависимость от уровня солнечной активности глобальная регуляция экспрессии генов может иметь иммунологические, эпидемиологические и другие значимые для человека последствия.

5. Проведенный анализ позволяет предположить, что Солнце и циклы солнечной активности выполняют функцию глобального биорегулятора биосферных процессов, периодизируя процессы микроэволюции живых организмов и настраивая другие многолетние биоциклы благодаря механизмам магнитной биорегуляции.

Список литературы

1. Бучаченко А. Л. Новые механизмы биологических эффектов электромагнитных полей / А. Л. Бучаченко, Д. А. Кузнецов, В. Л. Бердинский // Биофизика. – 2006. – Т. 51 (3). – С. 545–552.

2. Запорожан В. М. Комбінована з електромагнітним випромінюванням корекція основних регуляторних систем організму при доброякісних пухлинах яєчників / В. М. Запорожан, В. В. Беспоясна, Р. В. Соболев // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1997. – № 1. – С. 78–82.

3. *Можливі* механізми біологічної дії геомагнітного поля (огляд літератури) / В. М. Запорожан, Б. А. Насібулін, А. І. Гоженко [та ін.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2001. – № 3. – С. 153–156.

4. *Влияние* изменений геомагнитного поля на формирование особенностей развития острых нарушений мозгового кровообращения / В. Н. Запорожан, Б. А. Насибулин, А. И. Гоженко [и др.] // Там же. – 2002. – № 2. – С. 100–102.

5. *Влияние* магнитного поля на радикальные реакции / Р. З. Сагдеев, С. К. М., Т. В. Лешина [и др.] // Письма в ЖЭТФ. – 1972. – Т. 16. – С. 599–602.

6. *Фурса Е. Я.* Мироздание – мир волн, резонансов и... ничего более / Е. Я. Фурса. – Мн. : УниверсалПресс, 2007. – 480 с.

7. *Чижевский А. Л.* Земное эхо солнечных бурь / А. Л. Чижевский. – 2-е изд. – М. : Мысль, 1976. – 367 с.

8. *Magnetic intensity affects cryptochrome-dependent responses in Arabidopsis thaliana* / M. Ahmad, P. Galland, T. Ritz [et al.] // Planta. – 2007. – Vol. 225 (3). – P. 615–624.

9. *Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks* / R. Allada, P. Emery, J. S. Takahashi, M. Rosbash // Annu Rev Neurosci. – 2001. – Vol. 24. – P. 1091–1119.

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

10. *Barnes F. S.* Handbook of biological effects of electromagnetic fields. Bioengineering and biophysical aspects of electromagnetic fields / F. S. Barnes, B. Greenebaum. – 3rd ed. – Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis [XXXVI], 2007. – 440 p.
11. *Effects of ELF (1-120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue in vitro* / C. F. Blackman, S. G. Benane, D. E. House, W. T. Joines // *Bioelectromagnetics*. – 1985. – Vol. 6 (1). – P. 1–11.
12. *Alterations of biological parameters in mice chronically exposed to low-frequency (50 Hz) electromagnetic fields* / L. Bonhomme-Faivre, A. Mace, Y. Bezie [et al.] // *Life Sci*. – 1998. – Vol. 62 (14). – P. 1271–1280.
13. *Study of human neurovegetative and hematologic effects of environmental low-frequency (50-Hz) electromagnetic fields produced by transformers* / L. Bonhomme-Faivre, S. Marion, Y. Bezie [et al.] // *Arch Environ Health*. – 1998. – Vol. 53 (2). – P. 87–92.
14. *Bonizzi G.* The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity / G. Bonizzi, M. Karin // *Trends Immunol*. – 2004. – Vol. 25 (6). – P. 280–288.
15. *An update on nuclear calcium signalling* / M. D. Bootman, C. Fearnley, I. Smyrniak [et al.] // *J Cell Sci*. – 2009. – Vol. 122 (Pt 14). – P. 2337–2350.
16. *Promoter analysis of Mammalian clock controlled genes* / K. Bozek, S. M. Kielbasa, A. Kramer, H. Herzel // *Genome Inform*. – 2007. – Vol. 18. – P. 65–74.
17. *Brocklehurst B.* Magnetic fields and radical reactions: recent developments and their role in nature / B. Brocklehurst // *Chem Soc Rev*. – 2002. – Vol. 31 (5). – P. 301–311.
18. *Identification of a new cryptochrome class. Structure, function, and evolution* / R. Brudler, K. Hitomi, H. Daiyasu [et al.] // *Mol Cell*. – 2003. – Vol. 11 (1). – P. 59–67.
19. *Carpenter D. O.* Setting prudent public health policy for electromagnetic field exposures / D. O. Carpenter, C. Sage // *Rev Environ Health*. – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 91–117.
20. *Cashmore A. R.* Cryptochromes: enabling plants and animals to determine circadian time / A. R. Cashmore // *Cell*. – 2003. – Vol. 114 (5). – P. 537–543.
21. *Functional evolution of the photolyase/cryptochrome protein family: importance of the C terminus of mammalian CRY1 for circadian core oscillator performance* / I. Chaves, K. Yagita, S. Barnhoorn [et al.] // *Mol Cell Biol*. – 2006. – Vol. 26 (5). – P. 1743–1753.
22. *Cell shape and plasma membrane alterations after static magnetic fields exposure* / A. D. Chionna, E. Panzarini, B. Tenuzzo [et al.] // *Eur J Histochem*. – 2003. – Vol. 47 (4). – P. 299–308.
23. *Transmembrane calcium influx induced by ac electric fields* / M. R. Cho, H. S. Thatte, M. T. Silvia, D. E. Golan // *FASEB J*. – 1999. – Vol. 13 (6). – P. 677–683.
24. *Extremely low frequency magnetic field exposure modulates the diurnal rhythm of the pain threshold in mice* / Y. M. Choi, J. H. Jeong, J. S. Kim [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2003. – Vol. 24 (3). – P. 206–210.

Факторы и механизмы саногенеза

25. *Close J.* Are stress responses to geomagnetic storms mediated by the cryptochrome compass system? / J. Close // Proc Biol Sci. – 2012. – Vol. 279 (1736). – P. 2081-2090.

26. *A role for Ca²⁺ in the effect of very low frequency electromagnetic field on the blastogenesis of human lymphocytes* / P. Conti, G. E. Gigante, E. Alesse [et al.] // FEBS Lett. – 1985. – Vol. 181 (1). – P. 28–32.

27. *Quantitative analyses of cryptochrome-mBMAL1 interactions: mechanistic insights into the transcriptional regulation of the mammalian circadian clock* / A. Czarna, H. Breitung, C. Mahrenholz [et al.] // J Biol Chem. – 2011. – Vol. 286 (25). – P. 22414–22425.

28. *Extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMFs) induce in vitro angiogenesis process in human endothelial cells* / S. Delle Monache, R. Alessandro, K. Iorio [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2008. – Vol. 29 (8). – P. 640–648.

29. *Eichwald C.* Model for magnetic field effects on radical pair recombination in enzyme kinetics / C. Eichwald, J. Walleczek // Biophys J. – 1996. – Vol. 71 (2). – P. 623–631.

30. *Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock* / J. P. Etchegaray, C. Lee, P. A. Wade, S. M. Reppert // Nature. – 2003. – Vol. 421 (6919). – P. 177–182.

31. *Increased apoptosis, changes in intracellular Ca²⁺, and functional alterations in lymphocytes and macrophages after in vitro exposure to static magnetic field* / D. Flipo, M. Fournier, Benquet [et al.] // J Toxicol Environ Health A. – 1998. – Vol. 54 (1). – P. 63–76.

32. *Foley L. E.* Human cryptochrome exhibits light-dependent magnetosensitivity / L. E. Foley, R. J. Gegear, S. M. Reppert // Nat Commun. – 2011. – Vol. 2. – P. 356.

33. *Alteration in cellular functions in mouse macrophages after exposure to 50 Hz magnetic fields* / J. Frahm, M. Lantow, M. Lupke [et al.] // J Cell Biochem. – 2006. – Vol. 99 (1). – P. 168-177.

34. *Fursa E. Y.* Magnetic resonance as a channel of directed transmission of electromagnetic energy in animate nature / E. Y. Fursa. – 2002. – Access mode : <http://eprintweb.org/S/authors/physics/fu/Fursa/1>.

35. *Goldberg R. B.* A review of cancer induction by extremely low frequency electromagnetic fields. Is there a plausible mechanism? / R. B. Goldberg, W. A. Creasey // Med Hypotheses. – 1991. – Vol. 35 (3). – P. 265–274.

36. *Transcription in Drosophila melanogaster salivary gland cells is altered following exposure to low-frequency electromagnetic fields: analysis of chromosome 3R* / R. Goodman, D. Weisbrot, A. Uluc, A. Henderson // Bioelectromagnetics. – 1992. – Vol. 13 (2). – P. 111–118.

37. *Extremely low frequency electromagnetic fields activate the ERK cascade, increase hsp70 protein levels and promote regeneration in Planaria* / R. Goodman, A. Lin-Ye, M. S. Geddis [et al.] // Int J Radiat Biol. – 2009. – Vol. 7. – P. 1–9.

38. *Effect of magnetic fields on cryptochrome-dependent responses in Arabidopsis thaliana* / S. R. Harris, K. B. Henbest, K. Maeda [et al.] // J R Soc Interface. – 2009. – Vol. 6 (41). – P. 1193–1205.

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

39. *Hayashi H.* Introduction to dynamic spin chemistry: magnetic field effects on chemical and biochemical reactions / H. Hayashi // World scientific lecture and course notes in chemistry. – N. J. : World Scientific ; River Edge, 2004. – Vol. 8.
40. *Hayden M. S.* Signaling to NF-kappaB / M. S. Hayden, S. Ghosh // Genes Dev. – 2004. – Vol. 18 (18). – P. 2195–2224.
41. *Hirai T.* Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: gene expression in response to static magnetism in cultured rat hippocampal neurons / T. Hirai, Y. Yoneda // J Pharmacol Sci. – 2005. – Vol. 98 (3). – P. 219–224.
42. *Izmaylov A. F.* Relativistic interactions in the radical pair model of magnetic field sense in CRY-1 protein of Arabidopsis thaliana / A. F. Izmaylov, J. C. Tully, M. J. Frisch // J Phys Chem A. – 2009. – Vol. 113 (44). – P. 12276–12284.
43. *Jonah C. D.* Radiation chemistry : present status and future trends. 1st ed / C. D. Jonah, B. S. Madhava Rao // Studies in physical and theoretical chemistry. – Vol. 87. – Amsterdam ; N. Y. : Elsevier. – 2001. – 755 p.
44. *PER-TIM* interactions with the photoreceptor cryptochrome mediate circadian temperature responses in Drosophila / R. Kaushik, P. Nawathean, A. Busza [et al.] // PLoS Biol. – 2007. – Vol. 5 (6). – P. e146.
45. *Dual* role of the CLOCK/BMAL1 circadian complex in transcriptional regulation / R. V. Kondratov, R. K. Shamanna, A. A. Kondratova [et al.] // FASEB J. – 2006. – Vol. 20 (3). – P. 530–532.
46. *Interaction* of circadian clock proteins PER2 and CRY with BMAL1 and CLOCK / S. Langmesser, T. Tallone, A. Bordon [et al.] // BMC Mol Biol. – 2008. – Vol. 9. – P. 41.
47. *Lednev V. V.* Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems / V. V. Lednev // Bioelectromagnetics. – 1991. – Vol. 12 (2). – P. 71–75.
48. *Li Q.* Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin / Q. Li, S. Withoff, I. M. Verma // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26 (6). – P. 318–325.
49. *Liboff A. R.* Electric-field ion cyclotron resonance / A. R. Liboff // Bioelectromagnetics. – 1997. – Vol. 18 (1). – P. 85–87.
50. *Liboff A. R.* Electric polarization and the viability of living systems: ion cyclotron resonance-like interactions / A. R. Liboff // Electromagn Biol Med. – 2009. – Vol. 28 (2). – P. 124–134.
51. *Lin C.* The cryptochromes / C. Lin, T. Todo // Genome Biol. – 2005. – Vol. 6 (5). – P. 220.
52. *Amplitude* windows and transiently augmented transcription from exposure to electromagnetic fields / T. A. Litovitz, C. J. Montrose, R. Goodman, E. C. Elson // Bioelectromagnetics. – 1990. – Vol. 11 (4). – P. 297–312.
53. *Gene* expression analysis of ELF-MF exposed human monocytes indicating the involvement of the alternative activation pathway / M. Lupke, J. Frahm, M. Lantow [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2006. – Vol. 1763 (4). – P. 402–412.

Факторы и механизмы саногенеза

54. *Maercker C.* In vitro gene expression studies and their impact on high content screening assays in EMF research / C. Maercker // Application of Proteomics and Transcriptomics in EMF Research. Helsinki, Finland, 2005..

55. *Maercker C.* Do electromagnetic fields induce stress response? A whole-genome approach helps to identify cellular pathways modulated by electromagnetic fields / C. Maercker // Application of Proteomics and Transcriptomics in EMF Research. – Helsinki, Finland, 2005.

56. *Controlling cell behavior electrically: current views and future potential* / C. D. McCaig, A. M. Rajnicek, B. Song, M. Zhao // Physiol Rev. – 2005. – Vol. 85 (3). – P. 943–978.

57. *McCaig C. D.* Electrical dimensions in cell science / C. D. McCaig, B. Song, A. M. Rajnicek // J Cell Sci. – 2009. – Vol. 122 (Pt 23). – P. 4267–4276.

58. *McKay L. I.* CBP (CREB binding protein) integrates NF-kappaB (nuclear factor-kappaB) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism / L. I. McKay, J. A. Cidlowski // Mol Endocrinol. – 2000. – Vol. 14 (8). – P. 1222–1234.

59. *Mellstrom B.* Mechanisms of Ca(2+)-dependent transcription / B. Mellstrom, J. R. Naranjo // Curr Opin Neurobiol. – 2001. – Vol. 11 (3). – P. 312–319.

60. *Ca²⁺-operated transcriptional networks: molecular mechanisms and in vivo models* / B. Mellstrom, M. Savignac, R. Gomez-Villafuertes, J. R. Naranjo // Physiol Rev. – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 421–449.

61. *Mycielska M. E.* Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease / M. E. Mycielska, M. B. Djamgoz // J Cell Sci. – 2004. – Vol. 117 (Pt 9). – P. 1631–1639.

62. *Nader N.* Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster: potential physiological implications / N. Nader, G. P. Chrousos, T. Kino // FASEB J. – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 1572–1583.

63. *Nagakura S. O.* Dynamic spin chemistry : magnetic controls and spin dynamics of chemical reactions / S. O. Nagakura, H. Hayashi, T. Azumi. – Tokyo, New York : Kodansha ; Wiley, 1998. – 297 p.

64. *Electromagnetic fields affect transcript levels of apoptosis-related genes in embryonic stem cell-derived neural progenitor cells* / T. Nikolova, J. Czyz, A. Rolletschek [et al.] // FASEB J. – 2005. – Vol. 19 (12). – P. 1686–1688.

65. *Hyperpolarization of plasma membrane of tumor cells sensitive to antiapoptotic effects of magnetic fields* / S. Nuccitelli, C. Cerella, S. Cordisco [et al.] // Ann NY Acad Sci. – 2006. – Vol. 1090. – P. 217–225.

66. *Panda S.* It's all in the timing: many clocks, many outputs / S. Panda, J. B. Hogenesch // J Biol Rhythms. – 2004. – Vol. 19 (5). – P. 374–387.

67. *Partch C. L.* Photochemistry and photobiology of cryptochrome blue-light photopigments: the search for a photocycle / C. L. Partch, A. Sancar // Photochem Photobiol. – 2005. – Vol. 81 (6). – P. 1291–1304.

68. *Pikarsky E.* NF-kappaB inhibition: a double-edged sword in cancer? / E. Pikarsky, Y. Ben-Neriah // Eur J Cancer. – 2006. – Vol. 42 (6). – P. 779–784.

Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор...

69. *Reiter R. J.* Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin / R. J. Reiter // *J Cell Biochem.* – 1993. – Vol. 51 (4). – P. 394–403.
70. *Ritz T.* A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds / T. Ritz, S. Adem, K. Schulten // *Biophys J.* – 2000. – Vol. 78 (2). – P. 707–718.
71. *Rodgers C. T.* Chemical magnetoreception in birds: the radical pair mechanism / C. T. Rodgers, P. J. Hore // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2009. – Vol. 106 (2). – P. 353–360.
72. *BioInitiative Report.* A Rationale for a Biologically-based Public Exposure Standard for Electromagnetic Fields (ELF and RF) [Electronic resource] / Ed. by C. Sage, D Carpenter. – 2007. – Available from : <http://www.bioinitiative.org>.
73. *Savignac M.* Calcium-dependent transcription of cytokine genes in T lymphocytes / M. Savignac, B. Mellstrom, J. R. Naranjo // *Pflugers Arch.* – 2007. – Vol. 454 (4). – P. 523–533.
74. *Schulten K.* A biomagnetic sensory mechanism based on magnetic field modulated coherent electron spin motion / K. Schulten, C. E. Swenberg, A. Weller // *Z. Phys. Chem.* – 1978. – Vol. NF111. – P. 1–5.
75. *Shoogo Ueno.* Static, Low-Frequency and Pulsed Magnetic Fields in Biological Systems / Ueno Shoogo, H. Okano // *Electromagnetic Fields in Biological Systems* ; ed. by J. C. Lin. – CRC Press, 2011. – P. 115–174.
76. *Simko M.* Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: possible immune cell activation / M. Simko, M. O. Mattsson // *J. Cell. Biochem.* – 2004. – Vol. 93 (1). – P. 83–92.
77. *Simko M.* Cell type specific redox status is responsible for diverse electromagnetic field effects / M. Simko // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14 (10). – P. 1141–1152.
78. *Slack J. M.* The spark of life: electricity and regeneration / J. M. Slack // *Sci STKE.* – 2007. – Vol. 2007 (405). – P. 54.
79. *Solar Cycle Progression Space Weather Prediction Center (NOAA/SWPC).* – 2009. – Available from: <http://www.swpc.noaa.gov/SolarCycle/>.
80. *Solov'yov I. A.* Magnetoreception through cryptochrome may involve superoxide / I. A. Solov'yov, K. Schulten // *Biophys J.* – 2009. – Vol. 96 (12). – P. 4804–4813.
81. *Turning on stem cell cardiogenesis with extremely low frequency magnetic fields* / C. Ventura, M. Maioli, Y. Asara [et al.] // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19 (1). – P. 155–157.
82. *Human cryptochrome-1 confers light independent biological activity in transgenic Drosophila correlated with flavin radical stability* / J. Vieira, A. R. Jones, A. Dannon [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (3). – P. e31867.
83. *Walleczek J.* Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling / J. Walleczek // *FASEB J.* – 1992. – Vol. 6 (13). – P. 3177–3185.
84. *Wei L. X.* Changes in levels of c-myc and histone H2B following exposure of cells to low-frequency sinusoidal electromagnetic fields: evidence for a window effect

Факторы и механизмы саногенеза

/ L. X. Wei, R. Goodman, A. Henderson // *Bioelectromagnetics*. – 1990. – Vol. 11 (4). – P. 269–272.

85. *Wertheimer N.* Adult cancer related to electrical wires near the home / N. Wertheimer, E. Leeper // *Int J Epidemiol*. – 1982. – Vol. 11 (4). – P. 345–355.

86. *Zaporozhan V. N.* Application of short-wave therapy in complex treatment for endometrial cancer / V. N. Zaporozhan, O. V. Khait, V. V. Bespoyasnaya // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. – 1993. – Vol. 14 (4). – P. 296–301.

87. *Zaporozhan V. N.* Short-wave therapy application in the complex treatment of benign and malignant uterine tumors / V. N. Zaporozhan, O. V. Khait, T. B. Rebrova // *Intl Meeting “Microwaves in medicine’91”*. – Belgrad, 1991. – P. 101–102.

88. *Zaporozhan V. N.* Evidences of regulatory and signaling role of electromagnetic fields in biological objects (review of literature and own studies) / V. N. Zaporozhan, A. I. Ponomarenko // *Proceedings of the 4th WSEAS Int. Conf. on Cellular and Mol. Biology, Biophysics and Bioengineering (BIO’08)*, Canary Islands, December 2008. – P. 43–47. – Available from: <http://www.wseas.us/e-library/conferences/2008/tenerife/CD-BC/paper/BC07.pdf>.

89. *Zaporozhan V.* Mechanisms of geomagnetic field influence on gene expression using influenza as a model system: basics of physical epidemiology / V. Zaporozhan, A. Ponomarenko // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2010. – Vol. 7 (3). – P. 938–965.

90. *Zhu H.* Nuclear localization and transcriptional repression are confined to separable domains in the circadian protein CRYPTOCHROME / H. Zhu, F. Conte, C. B. Green // *Curr Biol*. – 2003. – Vol. 13 (18). – P. 1653–1658.

*Часть II***ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
РЕГУЛЯЦИИ АДАПТОГЕНЕЗА
НА УРОВНЕ ЦЕЛОГО ОРГАНИЗМА***Глава 4***АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ
МОНИТОРИНГА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ
ОРГАНИЗМА****4.1. Концепция саногенеза****как основа донозологической медицинской диагностики**

Концепция саногенеза — научно обоснованный подход к оценке состояния здоровья человека с учетом наследственных, морфофункциональных, психофизиологических и других особенностей конкретного индивидуума.

Она напрямую связана с системным представлением о здоровье человека [13; 39; 52]. Многие ученые считают, что дальнейшее решение проблемы системного представления о состоянии здоровья находится не на пути универсализации самого определения здоровья, а в новых подходах к его исследованию [19; 29; 41; 88; 89].

Сегодня с применением системного подхода наиболее глубоко проанализирован биологический профиль человека. Биосистема человека обладает такими интегральными качествами, которые не характерны для ее отдельных элементов (физиологические системы, органы, ткани, клетки). Эти элементы без взаимосвязи не могут поддерживать индивидуальное существование. В пределах организма как целостной системы координация степеней свободы отдельных элементов ограничена их взаимодействием и взаимной зависимостью. Это взаимодействие предполагает, с одной стороны, принцип экономного функционирования структур, а с другой — многократную подстраховку функций, то есть в каждом элементе есть множество субэлементов, которые могут использоваться другими элементами. Интегрирующим фактором системы биологического уровня является нейро-гормонально-иммунный уровень регуляции [11; 147].

Как биосистема организм способен к сохранению индивидуального существования за счет самоорганизации. К проявлениям самоорганизации относятся способности к самообновлению и саморегулированию. Самообновление связано с постоянным обменом организма с внешней средой продуктами метаболизма, энергией и информацией. Организм — это система открытого типа [52]. В про-

Факторы и механизмы сааногенеза

цессе самообновления биосистема поддерживает свою упорядоченность, препятствует разрушению и тем самым вступает в противоречия со вторым законом термодинамики. Поддержка степени упорядоченности выражается в гомеостазе. Непрерывность обмена со средой обеспечивает динамическую устойчивость системы, то есть сохранение. Нарушение этого динамизма вызывает заболевание [145; 155].

Другое проявление самоорганизации — это способность системы к саморегулированию. Особая роль при этом принадлежит обратным связям, которые информируют регуляторные структуры о результатах полезного действия элементов-исполнителей [11; 52]. Обратные связи могут быть негативными (тормозящими, стабилизирующими) и позитивными (стимулирующими), которые обеспечивают развитие системы или (в условиях патологии) ее разрушение. Как правило, слабые сигналы являются активирующими, те же сигналы, но большей силы оказывают тормозящее действие. Отсюда представление о «дозозависимости» регуляторных эффектов. Организация регуляции по принципу контура (то есть наличие как прямых, так и обратных связей) и принципу «дозозависимости» регуляторных эффектов лежит в основе саморегуляции и саморазвития человеческого организма. Третье проявление самоорганизации биосистемы — это способность к самообновлению. Это качество обусловлено прежде всего регенерацией, а также наличием множественных параллельных (дублирующих) регуляторных влияний в организме на всех уровнях его организации. Компенсация недостаточных функций за счет этих параллелей позволяет выжить организму в условиях повреждения, мера компенсации при этом отображает уровень жизнеспособности.

Другая особенность биосистемы — это способность к саморазвитию. Известно, что онтогенез генетически запрограммирован и это предопределяет универсальное свойство живого организма его закономерностями старения и смерти.

Указанные особенности биосистемы полностью соответствуют концепции сааногенеза, что требует от исследователей их учета, особенно на системном уровне функционирования биосистемы с многообразием межсистемных связей, которые на определенных этапах сааногенеза являются определяющими не только для состояния здоровья, но и для прогнозирования дальнейшего поведения биосистемы при влиянии различных факторов.

Человек в условиях научно-технического прогресса регулярно подвергается стрессовым воздействиям и непрерывно приспосабливается к условиям окружающей среды путем изменения уровня функционирования отдельных систем и соответствующего напряжения регуляторных механизмов [111]. Адаптация к новым условиям существования достигается ценой напряжения функциональных ресурсов организма за счет определенной «биосоциальной цены» [52]. И. В. Давыдовский (1962) предложил термин «цена адаптации». Адаптация как одно из фундаментальных свойств живой материи является результатом и средством решения внутренних и внешних противоречий, она существует и формируется на грани жизни и смерти, здоровья и болезни, за счет их столкновения и

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

взаимных переходов [69]. Цена адаптации зависит от резервных возможностей организма. Если она выходит за пределы «биосоциального бюджета» и требует от организма все новых усилий, тогда это ведет к «пустому» адаптационному механизму. Адаптация в этих условиях носит не только биологический, но и социальный характер и достигается иногда ценой определенных повреждений, дисгармонией в сравнении с нормой [3; 18].

Реакции организма в процессе взаимодействия с факторами окружающей среды различные. Они зависят от силы влияющего фактора, времени влияния и адаптационных возможностей организма, определяющихся наличием функциональных резервов. В ответ на влияние факторов, имеющих стрессовый характер, в организме возникает общий адаптационный синдром [138], имеющий неспецифический характер. Он облегчает деятельность перенапряженных структур биосистемы и поэтому рационален и биоэнергетически целесообразен. В процессе неспецифической адаптационной реакции образуется дополнительное количество энергии, которое используется организмом для сохранности функциональной устойчивости в неадекватных условиях среды [111]. Если действующий фактор небольшой по силе или его влияние кратковременное, то организм может сохранить удовлетворительную адаптацию, то есть высокие функциональные возможности. В случае значительной силы или продолжительного воздействия возникает выраженное напряжение регуляторных систем, включая симпатoadреналовую и корковые механизмы регуляции. Перенапряжение систем регуляции может привести к истощению защитных сил организма, снижению его функциональных возможностей. Специфические изменения могут быть на всех стадиях адаптационного синдрома, но преобладающими они становятся на стадии истощения защитных сил организма. При этом формируются определенные синдромы патологических состояний или функциональных нарушений, характерные для конкретных условий.

Состояние целостного организма как результат деятельности функциональной системы определяется оптимальностью управляющих влияний, их способностью обеспечивать его уравновешенность со средой и адаптацию к условиям существования, которые обусловлены наследственными и саногенетическими особенностями. Адаптационно-приспособительная деятельность требует затрат энергии и информации, в связи с чем можно говорить о «цене» адаптации, которая определяется степенью напряжения регуляторных механизмов и величиной израсходованных функциональных резервов. Обычная жизнедеятельность характеризуется относительно уравновешенными реакциями организма со средой и одновременным поддержанием гомеостаза внутри живой системы. Изменения уровня функционирования системы или ее элементов, в частности усиление информационных, энергетических или метаболических процессов, не ведут к нарушению сформированного гомеостаза, если не возникает перенапряжение регуляторных механизмов и не истощается функциональный резерв.

Концепция гомеостаза в данное время играет важную роль при анализе жизненных процессов на разных уровнях биологической системы. Гомеостатические

Факторы и механизмы саногенеза

свойства целостного организма — это результат одновременного действия многочисленных и сложно организованных регуляторных механизмов, среди которых одно из центральных мест занимает вегетативная регуляция, которая обеспечивает постоянство уровней вещества и энергии в организме, его органах и тканях. После основных работ К. Бернара, И. И. Сеченова новый шаг в развитии учения о гомеостазе был сделан Н. Винером, который предложил применять методы теории управления при моделировании гомеостатических систем. С точки зрения кибернетики, гомеостаз обеспечивается за счет управления внутренними параметрами системы на основе переработки информации о состоянии внешней среды [9; 36].

Адаптационные возможности организма — одна из самых важных особенностей живой системы. Адаптация как функциональное свойство биологических объектов, наряду с гомеостазом, относится к определяющим понятиям биологии [3; 138] и в индивидуальном развитии (саногенезе).

Р. М. Баевским предложена классификация функциональных состояний организма, базирующаяся на представлениях о гомеостазе и адаптации [18]. Согласно этой классификации, на уровне донозологической диагностики обнаруживаются определенные состояния и дается их функциональная характеристика в зависимости от степени напряжения регуляторных систем. Так, состоянию «физиологической нормы» отвечают оптимальный, нормальный и умеренный уровни функциональных напряжений регуляторных систем; «донозологическому состоянию» — выраженное, резко выраженное функциональные напряжения и перенапряжение регуляторных систем; «преморбидному состоянию» — резко выраженное перенапряжение; «срыву адаптации» — истощение и срыв механизмов регуляции, являющихся функциональными проявлениями развития и формирования патологических процессов [69].

Одна из определяющих для функционального состояния организма — сердечно-сосудистая система и ее вегетативное обеспечение, которое играет значительную роль в регуляции деятельности сердца и сосудов (хроно- и инотропное влияние на миокард, симпатическая и парасимпатическая регуляция сосудистого тонуса) и во многих случаях с учетом взаимодействия симпатической и парасимпатической ветвей вегетативной нервной системы определяет миокардиально-гемодинамический гомеостаз [18; 156].

Некоторые авторы предлагают рассматривать их взаимодействие в виде двухконтурной системы, состоящей из двух гомеостазов: вегетативного как управляющего и миокардиально-гемодинамического как управляемого [123]. Процесс адаптации организма к условиям среды описывается с позиций их взаимодействия. С учетом роли каждого из них в реализации адаптационных реакций организма переход от одного функционального состояния к другому происходит в результате изменений одного из трех свойств биосистемы: 1) уровня функционирования; 2) функционального резерва; 3) степени напряжения регуляторных механизмов.

Уровень функционирования определяется значениями основных показателей системы кровообращения, то есть характеристикой миокардиально-гемодинами-

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

ческого гомеостаза. В каждый момент времени формируется такое соотношение этих показателей, которое обеспечивает необходимое кровообращение в каждом работающем органе. Например, хорошо известно, что увеличение минутного объема кровообращения может обеспечиваться за счет повышения как частоты сердечных сокращений, так и ударного объема. В этом случае выбор обобщенного показателя уровня функционирования системы кровообращения — нелегкая задача. Если рассматривать обобщенный показатель функционирования миокардиально-гемодинамического гомеостаза, то им есть минутный объем кровообращения, хотя не менее важной является его «энергетическая цена». Под «энергетической ценой» минутного объема мы понимаем затраты энергии на изгнание крови или уровень внешней работы сердца. Определяется «энергетическая цена» частоты сердечных сокращений. Наиболее адекватно эти понятия представлены в интенсивности функционирования структур миокарда и патофизиологически обоснованы в работах Ф. З. Меерсона [111].

Для определения функционального резерва системы кровообращения традиционно применяют функциональные нагрузочные пробы. Чем выше функциональный резерв, тем меньше усилий нужно для адаптации к обычным условиям существования. Резервные «мощности» системы кровообращения создают запас прочности на случай неадекватных влияний на организм, и благодаря этому ее исходный уровень функционирования снижается, становится более экономным. Текущая деятельность организма всегда связана с затратой резервов, но вместе с тем происходит и их пополнение. Поэтому важное значение имеет не только своевременная мобилизация резервов, но и соответствующая стимуляция процессов восстановления и защиты. Именно поэтому при определении функционального резерва системы кровообращения необходимо комплексно рассматривать и миокардиально-гемодинамический, а также вегетативный гомеостаз [123]. Последний имеет непосредственное отношение к управлению функциональными резервами организма и системой кровообращения в частности. Степень напряжения регуляторных систем, в том числе тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, влияет на уровень функционирования кровообращения. Неблагоприятное влияние факторов окружающей среды, при достаточном функциональном резерве, нередко в течение длительного времени не вызывает нарушений миокардиально-гемодинамического гомеостаза, а приводит лишь к определенным сдвигам значений физиологических показателей в пределах общепринятого диапазона норм. Это сопровождается соответствующим напряжением регуляторных систем. Наоборот, когда функциональный резерв невелик, то уже небольшое увеличение степени напряжения регуляторных систем, в ответ на стрессовое влияние среды, может вызвать нарушение гомеостаза [18]. В самом общем виде допустимо считать, что функциональный резерв прямо связан с уровнем функционирования, и обратно — со степенью напряжения регуляторных систем. Из этого следует, что функциональный резерв можно охарактеризовать и не измеряя его непосредственно, а анализируя соотношение между уровнем функционирования и степенью напряжения регуляторных систем. В данном слу-

Факторы и механизмы саногенеза

чае Р. М. Баевский и соавторы используют сопоставление показателей миокардиально-гемодинамического и вегетативного гомеостазов.

Каждый уровень адаптации сопровождается качественно новыми изменениями гомеостатических систем. Состояние напряжения механизмов адаптации связано с увеличением степени напряжения регуляторных систем и адекватным ростом уровня их функционирования при условии наличия достаточного функционального резерва. Состояние неудовлетворительной адаптации характеризуется дальнейшим повышением степени напряжения регуляторных систем, при этом наблюдается снижение функционального резерва. При срыве адаптации основное значение приобретает падение уровня функционирования системы, происходящее в результате значительного уменьшения функционального резерва и истощения регуляторных систем [147]. Это отображает взаимоотношения между вегетативным и миокардиально-гемодинамическим гомеостазом. Донозологические и преморбидные состояния характеризуются преобладающими изменениями вегетативного гомеостаза. Лишь при условии развития преморбидных состояний нозологических форм заболеваний отклонения в состоянии миокардиально-гемодинамического гомеостаза будут значимыми. Однако определенные изменения отдельных показателей этого гомеостаза возможны и при донозологических состояниях. В первую очередь, это касается «энергетической цены» минутного объема крови, поскольку именно нарушение в энергетическом звене адаптации — пусковой механизм всего процесса развития дезадаптации.

Способность адаптироваться к влиянию фактора или адекватно реагировать на это влияние, без нарушения миокардиально-гемодинамического гомеостаза и ломки механизмов адаптации, может быть только при наличии достаточного адаптационного потенциала. Степень адаптации зависит не только от имеющихся функциональных резервов, но и от адекватности и экономичности реагирования, а также эффективности управления затратой и восстановлением резервов, которые определяются индивидуальными санотипическими особенностями конкретного индивидуума. «Цена адаптации» миокардиально-гемодинамического гомеостаза определяется по состоянию вегетативной регуляции, с одной стороны, и энергетическими затратами, поддерживающими необходимый уровень функционирования системы кровообращения (например, минутного объема), — с другой. Эти два условия благодаря одновременному хроно- и инотропному влиянию ВНС на сердце взаимозависимы. Однако во врачебной практике обычно учитывается лишь конечный результат регуляторных влияний, то есть частота сердечных сокращений, ударный и минутный объемы кровообращения — показатели уровня функционирования системы кровообращения. Поэтому один из самых важных методологических вопросов при диагностике донозологических и преморбидных состояний — это выбор адекватных показателей вегетативного гомеостаза, которые индивидуальны даже при стабильных условиях измерения и определяются наследственными и морфофункциональными особенностями организма.

Оценка адаптационных возможностей организма все в большей мере рассматривается как один из важных критериев здоровья. Адаптация организма к среде

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

осуществляется в зависимости от физических, психических и социальных ресурсов. Наличие динамического равновесия организма со средой определяется как баланс здоровья. Данная концепция названа автором положительной, поскольку предполагает необходимость увеличения резервов и улучшение условий жизни для повышения ресурсов здоровья. Некоторые исследователи рассматривают здоровье в двух аспектах: как нормальное состояние отдельных органов и как состояние организма, способствующее достижению человеком определенных целей. Второе определение, собственно говоря, отвечает представлениям о здоровье как о способности адаптироваться к условиям окружающей среды. Вместе с тем, некоторые исследователи подвергают критике широкий подход к пониманию здоровья с учетом физических, психических и социальных его аспектов, как это принято в определении ВОЗ. Многие авторы предлагают ограничиться медицинским аспектом здоровья, а акцент делать на критериях болезни, потому что всестороннее благополучие человека возможно лишь в идеале. Тем не менее, современное понимание болезни содержит в себе и представление о защитных механизмах, прежде всего о механизмах адаптации и компенсации, которые активируются при действии внешних повреждающих факторов [3; 52]. Чем выше адаптационные возможности организма, тем меньше риск болезни, поскольку имеется надежная защита от нее. С этих позиций, болезнь необходимо рассматривать как нарушения сформированного равновесия между организмом и средой в результате влияния неблагоприятных повреждающих факторов этой среды. Для здорового организма эти реакции служат средством уравнивания со средой, а для больного — целям восстановления сдвинутого равновесия. Не все клиницисты разделяют мнение И. В. Давыдовского о болезни как о приспособительном процессе, справедливо указывая на такие заболевания, как рак, при котором рост опухоли не является приспособительной реакцией. Однако никто не возражает, что на этапе перехода от здоровья к болезни защитно-приспособительные реакции организма играют ведущую роль.

Имея дело преимущественно с выраженными и трудными формами заболеваний, практическая медицина мало внимания уделяла самым начальным проявлениям болезни. Серьезный вклад в развитие этой проблемы был сделан известным врачом М. А. Андреевым (1952), который в своей книге «Начало болезни» впервые поднял вопросы о необходимости широкого диспансерного обследования здоровых людей с целью выявления у них начальных и скрытых проявлений болезни. Латентные и субклинические стадии заболеваний выделяются давно, но их глубокое изучение, с учетом этиологических факторов, было фактически начато И. В. Давыдовским (1962). Сейчас понятие «предболезнь» в большинстве случаев связывается с началом конкретного заболевания. Так, говорят о предраковых заболеваниях, предынфарктном состоянии, предгипертоническом состоянии. Клиницисты изучают проблему предболезни с позиций нозологического подхода. При этом основное внимание обращается на изменения в организме, которые можно рассматривать как начальные звенья патогенеза определенного заболевания [65; 86; 137; 140; 166]. Такой патогенетический под-

Факторы и механизмы самогенеза

ход к предболезни значительно более прогрессивный, чем подход симптоматический или даже синдромальный, что связывает преморбидные состояния с вероятным в будущем заболеванием с помощью одного лишь анализа фактического соединения имеющихся патологических признаков и симптомов. Важно также отметить, что отсутствие прогнозов или симптомов, которые можно интерпретировать как патологию, с точки зрения клинициста, дает основание отнести пациента к категории здоровых людей. Например, такие распространенные признаки, как физическое или умственное переутомление, находятся или за пределами интерпретации, или рассматриваются как симптомы уже имеющихся заболеваний.

Заболевание как результат повреждения организма и как проявление его реакции на это повреждение имеет четкую нозологическую классификацию.

Каждый признак или симптом должен быть приобщен в нозологический классификатор видов и форм патологии, что обеспечит однотипность врачебных оценок состояния больных, а вместе с тем и преемственность методов лечения [137]. И хотя в основе клинической медицины находится принцип «Лечить не болезнь, а больного», общая схема лечения определяется нозологической формой патологии с учетом стадии болезни и ее тяжести. Врач концентрирует свое внимание на патогенетических механизмах, то есть на внутренних процессах, происходящих в организме после начала болезни. И так, принимая в целом формулу здоровья как удовлетворительный уровень приспособления к условиям окружающей среды, клиническая медицина вместе с тем оставляет это определение за пределами своего внимания, поскольку при этом факторы повреждающего характера, которые влияют на организм, в полной мере учитываются.

Основная проблема в клиническом подходе к определению предболезни состоит в установлении точки начального отсчета, то есть того момента, когда изменения, наблюдающиеся у пациента, можно «втиснуть» в конкретные нозологические формы. Специфика предболезни каждой нозологии формирует в представлении врача определенные минимальные наборы признаков и симптомов, необходимых и достаточных для того, чтобы утверждать наличие того или другого преморбидного состояния. В каждом случае врач должен находить «предельно допустимую», а точнее, необходимую «концентрацию» симптомов и признаков, чтобы установить соответствующий диагноз.

Прогностическая оценка преморбидных состояний существенным образом отличается благодаря развитию и распространению концепции факторов риска. По определению ВОЗ, факторы риска — это неблагоприятные факторы, способствующие появлению болезни или всегда сопровождающие ее развитие. Факторы риска — это этиологические факторы болезни, и их наличие у того или другого пациента дает основание врачу «снизить порог» при распознавании отдельных видов предболезни, опираясь на склонность или «готовность» организма к восприятию той или другой нозологической формы. Нередко врачи забывают, что факторы риска — это всего лишь условия, но не причины развития заболеваний, а следовательно, они не должны «вноситься» в клиническую картину заболевания.

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

Высокий уровень холестерина, избыточная масса тела, артериальная гипертензия — это всего лишь предпосылки для ишемической болезни сердца, имеющие важное значение для профилактики этой болезни, но не для ее диагностики. Вместе с тем, если у пациента указанные факторы риска в наличии, но отсутствуют клинические признаки ишемической болезни сердца в виде болевого синдрома и изменений ЭКГ, то его нельзя отнести к категории здоровых лиц, имеющих удовлетворительную адаптацию к условиям окружающей среды. В данном случае имеет место выраженная реакция организма на влияние повреждающих факторов окружающей среды с доминированием в этой реакции определенных органов и систем. Подобная реакция с полным основанием может быть отнесена к явлениям предболезни.

Важно отметить, что предболезнь рассматривается врачом как начальная стадия определенного заболевания, которая закономерно должна развиваться у пациента в будущем. Поэтому в картине преморбидного состояния, прежде всего, «ищут» черты вероятного заболевания. С этой целью появились специальные названия новых нозологических форм, являющихся состояниями предболезни относительно других форм. Например, вегетососудистая дистония — предшественник гипертонической болезни.

При клиническом анализе преморбидных состояний основное внимание обращается на выявление патогенетических механизмов, что необходимо для построения обоснованного прогноза. Здесь главную роль играют внутренние факторы, а также учет типологических особенностей организма, конституции, наследственности, которые сопровождают заболевание. Этиологические факторы при этом остаются «вне кадра», поскольку многие ошибочно полагают, что они уже «сделали свое дело» и теперь все зависит от самого организма [140; 166]. Это типичная ситуация, которая встречается при клиническом обследовании больного. Пациент, обратившийся к врачу-клиницисту с определенным набором симптомов и признаков, является для него «диагностической загадкой». Установив диагноз, врач поглощен, в первую очередь, заботами о лечении болезни, а этиологические аспекты представляют для него, как правило, сугубо теоретический интерес. Индивидуальный анализ причин, которые вызвали данное заболевание, обычно заменяется общей этиопатогенетической схемой. Вместе с тем, клиническое обследование дает возможность глубоко раскрыть причину заболевания, особенно ее «внутренний» аспект, связанный со склонностью организма отреагировать на неблагоприятные влияния внешней среды с дальнейшим развитием именно данной нозологической формы патологии [110; 112].

Клинико-физиологический анализ функционального состояния больных на разных стадиях развития заболевания позволяет не только раскрыть этиопатогенетические механизмы, но и определить роль внутренних и внешних факторов в снижении приспособительных возможностей организма, подразумевая, что под влиянием того же фактора внешней среды могут развиваться разные заболевания. В качестве примера рассмотрим такой распространенный фактор, как эмоциональное напряжение, которое занимает особое место среди причин развития за-

Факторы и механизмы саногенеза

болеваний сердечно-сосудистой системы, особенно гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Связанная с эмоциями постоянная адренергическая мобилизация центральных и периферических звеньев сердечно-сосудистой системы вызывает дезинтеграцию регуляторных приспособительных механизмов. А. М. Вейн [45] выделяет три формы дезинтеграции: 1) межсистемную; 2) внутрисистемную; 3) межполушарную. Расхождение в формах дезинтеграции приводит к развитию разных заболеваний. Поэтому, например, при влиянии эмоционального перенапряжения у одних людей возникает гипертоническая болезнь, а у других — невроз. Если при неврозе формируются компенсирующие стереотипы поведенческих реакций, уменьшающие напряжение, то при гипертонической болезни эмоциональные реакции и конфликты имеют широкую иррадиацию в коре и лимбико-ретикулярном комплексе с повышением тонического компонента адренергических влияний на бульбарные отделы сосудодвигательного центра. В обоих случаях отмечается выраженная межсистемная дезинтеграция между эмоциональной и вегетативной системами. Но при гипертонической болезни имеется четкая дезинтеграция между центральными и периферическими звеньями регуляции, между нервной и гуморальной системами с выраженной дизрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем.

Один из важных и хорошо изученных эндогенных факторов развития патологических состояний — избыточная масса тела. Часто ожирение относится к семейным заболеваниям с преобладающей склонностью. Среди представителей профессий, связанных с трудной физической работой и низким уровнем подвижности, чаще встречаются женщины с избыточной массой тела, в группах мужчин такой закономерности не выявлено [50; 192].

Современный подход к определению причинности в патологии хорошо выразил А. Д. Адо в книге «Вопрос общей нозологии». Он считает, что фактором болезни следует называть тот фактор, который вызывает заболевание и предоставляет ему специфический характер. Фактором болезни можно считать только тот фактор, без которого возникновение и развитие данной болезни невозможно. Факторы, которые не вызывают болезней, а только влияют на их возникновение и развитие, называют условиями возникновения болезни. В отличие от причинных факторов, условия не являются обязательными для развития заболевания. При наличии причинного фактора болезнь может развиваться и без участия некоторых из условий ее возникновения.

Все вышеизложенное относится к болезни и требует коррекции, когда речь идет о донозологическом состоянии. Р. М. Баевский различает два вида преморбидных состояний при переходе от донозологических состояний к болезни: 1) преморбидные состояния с преобладанием неспецифических изменений; 2) преморбидные состояния с преобладанием специфических изменений. Поскольку в понимании клиницистов болезнь связывается с наличием специфических изменений, которые позволяют поставить конкретный диагноз, то только второй тип преморбидных состояний может предполагать предболезнь в клиническом по-

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

нимании этого слова. В то же время мы имеем дело с непрерывным процессом снижения приспособительных свойств организма, в результате чего и наступает переход от первого ко второму виду преморбидных состояний, а потом и к болезни. Итак, в данном случае именно снижение адаптационных возможностей организма выступает в качестве главного причинного фактора развития болезни.

Естественно, что причиной определенного заболевания всегда является конкретный повреждающий фактор. Например, причина инфаркта миокарда — ишемия миокарда в результате коронарораспазма или тромбоза коронарных артерий. Предынфарктные состояния, как известно, характеризуются плохим самочувствием, непереносимостью нагрузок, общей слабостью и другими признаками, указывающими на перенапряжение регуляторных систем и снижение функциональных резервов. При инфекционных заболеваниях, наряду с наличием специфического возбудителя, наблюдается и снижение иммунитета, то есть устойчивости к болезни. Таким образом, непосредственной причиной болезни может быть один из факторов риска.

В связи с вышеизложенным, можно говорить о склонности к тем или другим заболеваниям как о факторах риска. Основная причина реализации этой склонности — снижение адаптационных возможностей организма. Различные внешние и внутренние факторы риска выступают как условия перехода с одной степени «ступеней состояний» в другую. Переход от неспецифического преморбидного состояния к специфическому обусловлен трансформацией одного из факторов риска, приводящего к формированию определенного вида патологии и, следовательно, являющегося причинным фактором. Такая трансформация происходит в результате преобладания условий, благоприятствующих развитию заболевания, над условиями, препятствующими его развитию.

Вопрос о трансформации факторов риска в причинные факторы должен обсуждаться и в рамках донологических факторов, поскольку резкое увеличение силы влияния одного из факторов риска может быть причиной перехода организма на более низкую «ступень состояний». Так, например, сильное психоэмоциональное напряжение может привести к выраженному перенапряжению регуляторных систем с симптомами головной боли, слабости, сердечной боли. Другим примером могут служить метеотропные реакции.

Среди факторов риска, которые приводят к развитию заболеваний, следует выделить естественные факторы, такие как возраст и пол. Известно, что болезни возникают чаще в преклонном возрасте, когда защитные возможности организма снижены. Одни болезни возникают чаще у женщин, другие — у мужчин.

Донологическая диагностика рассматривает снижение адаптационных возможностей организма как ведущий фактор возникновения и развития болезней [89]. При этом естественный (возрастной) процесс снижения адаптационных возможностей ускоряется или замедляется влиянием различных внешних и внутренних факторов риска, отдельные из которых, при их кратковременном резком усилении, могут становиться причинными факторами разных расстройств, нарушений и даже патологических состояний. Вместе с тем, каждая конкретная бо-

Факторы и механизмы саногенеза

лезнь имеет свой конкретный причинный фактор, а снижение адаптационных возможностей, относительно конкретных заболеваний, является одним из факторов риска [18]. Подобная двойственная природа одного из самых важных показателей здоровья — адаптационных возможностей организма — целиком закономерна и обусловлена переходом количественных изменений в качественные [52].

4.2. Методологические подходы к полисистемной функциональной диагностике

При обзоре известных механизмов эпигенетической регуляции механизмов разнонаправленных субклеточных трансформаций, отражающих процессы адаптации к меняющимся условиям внешней и внутренней среды, мы опирались на сложную методологию современной молекулярной генетики. К сожалению, на уровне целого организма, когда регуляция осуществляется разнообразным набором специализированных систем (нейроэндокринной, нейропсихотронной, метаболической, кардиореспираторной и пр.), использование молекулярно-генетических подходов достаточно ограничено. Вместе с тем, не исключаются другие регуляторные иерархии на уровне целого организма, однако целевая задача остается прежней — обеспечить организму возможность адаптироваться к изменяющимся обстоятельствам. В этом случае системный подход к детекции индивидуального саногенеза требует принципиально иной исследовательской методологии, связанной с использованием техноёмких автоматизированных информационно-приборных биофизических комплексов.

Современное состояние проблемы

Исторически сложилось, что в последние десятилетия диагностика функциональной достаточности организма происходила на базе директивно провозглашенной системы диспансеризации населения. Отсутствие необходимых научных и методологических подходов и неоднозначное смысловое значение определения «здоровья» привели к тому, что в основу диспансеризации на первоначальном этапе были положены принципы так называемой профилактической медицины, включающие нозологическую диагностику (диагностику болезней) и специфическую профилактику болезней [167].

Применительно к этому подходу в условиях массовых обследований началось активное развитие соответствующих методов исследования с помощью автоматизированных систем, ориентированных на выявление клинических признаков заболевания, которые практически малопригодны для оценки адаптационных

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

потенций организма. Примером таких работ могут служить автоматизированные системы массовых кардиологических обследований, основная цель которых — обнаружение больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы путем сравнения полученных данных с нормологическими показателями. Так, специализированное вычислительное устройство (АЭКС-1), разработанное И. П. Пупко и др. (1977), позволяло на основе анализа ЭКГ разделить обследуемых на два класса: здоровых и больных, которые нуждаются в дополнительном врачебном обследовании. Другая система (О. В. Масленников и др., 1986), по задумке авторов, обеспечивает выделение четырех групп: здоровых, пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании, с угрозой ишемической болезни сердца и больных, требующих неотложного лечения. Анализ проводится на основе опросника (52 вопроса), регистрации ЭКГ и измерения артериального давления. Появились и другие системы для профилактических обследований сердечно-сосудистой системы аналогичного типа (Е. П. Камышева, 1985; Н. А. Андреев, Р. Х. Эренштейн, 1986). Таким образом, к концу 80-х годов ушедшего века развитие этих методов, несмотря на «нозологическую» их ориентацию, приобрело тенденцию к выделению групп лиц промежуточных между здоровьем и болезнью. Известны автоматизированные системы и для обследований других нозологических форм: «Генерг» — слежение за семьями с генетическими болезнями, «Реал» — ведение респираторных аллергозов (Б), онкопатологии (М. П. Вилянский и др., 1987) и бронхиальной астмы [173].

Одновременно интенсивно развивались методы профилактического обследования, основанные преимущественно на данных анкетного опроса. Первоначально эти системы создавались как базы данных, главное назначение которых состояло в накоплении и хранении медико-социальной информации о пациенте. Одной из первых систем такого рода следует считать систему Кайзера, созданную в США (Е. Van Brunt, 1974). Практически одновременно в нашей стране (А. Н. Жданов, 1975) на базе профилактических отделений поликлиник и больниц стали создаваться автоматизированные системы для профилактических осмотров населения (АСПОН). Особенность этих систем состояла в фиксации значительного числа факторов при обследовании пациента — как медицинского, так и социального плана. Теоретической основой для создания таких систем послужил ряд исследований, касающихся отдельных неблагоприятных факторов, формирующих патологию. Выявлена высокая роль социальных факторов по сравнению с производственными в формировании заболеваемости [120]. Предприняты попытки числового ранжирования влияния некоторых социально-гигиенических факторов на уровень заболеваемости (Э. В. Шлеховская, 1961). В МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова под руководством Ю. П. Лисицина разработана методика комплексной оценки состояния здоровья населения при социально-гигиенических и клинико-профилактических исследованиях. Предложены критерии, которые необходимо учитывать при оценке состояния здоровья детей [64].

Накопленные в ходе эксплуатации АСПОН большие базы данных стали привлекательны для применения различных методов математико-статистического

Факторы и механизмы саногенеза

многофакторного анализа — кластерного, дискриминантного, факторного, многомерного шкалирования, деревьев классификации и др. — с целью оценки взаимосвязи признаков в различных группах и определения потенциально опасных для здоровья признаков. В результате был создан ряд АСПОН, предлагавшихся в качестве доврачебной диагностической системы, для выявления групп риска в отношении различного рода заболеваний [97], для разделения обследуемых на три группы: здоровые, практически здоровые, больные. В системе оценки риска развития заболевания (система АСОРЗ) по данным анкетного опроса выдавалось заключение о наличии риска к основным профилям патологии: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, легочной, желудочной, эндокринной и неврологической [57; 58]. Комплексная автоматизированная система медицинских осмотров населения (КАСМОН), разработанная Рижским медицинским институтом в 80-х годах, позволяла на основе анкетного сбора данных (67 вопросов) выделять 9 групп патологий. Эта система с улучшенными возможностями используется до настоящего времени и имеет вариант, доступный в интернете (<http://health.mpei.ac.ru/kaspon.htm>). Также известны специализированные АСПОН, ориентированные на обследование детей: «АСПОН-Д» [17] и система скрининг-диагностики “Sanus”, разработанная в Санкт-Петербургской ГМПА [168]. К слабым сторонам большинства систем этого типа относятся субъективный способ оценки состояний, обусловленный анкетированием, нозологическая направленность диагнозов.

Особняком стоит методология систем, основанных на динамическом оценивании воздействий на человека различных функциональных нагрузок для выявления адаптационных возможностей отдельных систем организма [88; 126]. Методология этих систем хотя и позволяет с определенной точностью оценить резервные возможности обследованной системы организма, но ее трудоемкость и, в ряде случаев, инвазивность используемых методов обследований, а также узкая специализация делают их малодоступными для использования в практике комплексных и массовых обследований.

В начале 90-х годов, одновременно с дальнейшим развитием систем «нозологической» направленности, начали появляться работы по созданию автоматизированных систем принципиально нового класса — ориентированных на донозологический подход к оценке здоровья. Основой для их создания послужило новое научное направление — учение о пограничных между здоровьем и болезнью состояниях, получившее развитие в конце 70-х годов XX в. [89]. Опираясь на открытый Г. Селье адаптационный синдром и фундаментальные представления о взаимосвязи гомеостаза и адаптации, Р. М. Баевский и В. П. Казначеев разработали классификацию функциональных состояний организма (или уровней здоровья). Принципиальным для развития этого направления явилось и то, что одновременно были предложены и первые приборы для оценки донозологических состояний на основе количественного анализа характера variability ритма сердца как индикатора вегетативных состояний, принимающих участие в обеспечении адаптационных функций организма [89].

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

Первой автоматизированной приборной системой, ориентированной на донозологическую диагностику, была «ИВК-ДОН» (измерительно-вычислительный комплекс для донозологических обследований населения), созданная на базе ЭВМ «Электроника ДЗ-28» [34]. Комплекс «ИВК-ДОН» включал измерительную систему с ЭКГ, баллистокардиографическим (БКГ) и сейсмокардиографическим (СКГ) датчиками и дополнительное оборудование: весы медицинские, спирометр сухой, аппарат для измерения артериального давления, динамометр, медицинский термометр. Для опроса пациентов использовались специальные бланки.

В 1982 г. Институтом медико-биологических проблем и Московским областным клиническим институтом была создана передвижная лаборатория «Автосан-82». Лаборатория обеспечивала одновременное обследование трех пациентов в режиме экспресс-оценки состояния здоровья и углубленное обследование кардиологического профиля. Время экспресс-обследования одного пациента составляло около 15 мин, в режиме углубленного обследования — более 45 мин. Ядром системы была микроЭВМ «Электроника НЦ-03Д», на которой анализ результатов анкетного опроса осуществлялся одновременно с анализом данных объективных обследований.

Результаты углубленных обследований могли передаваться по телетайпу в консультационно-диагностический центр. В результате обследований оценивалось функциональное состояние, определялись факторы риска и давались рекомендации о необходимости осмотра соответствующими специалистами [23].

Практическое использование лаборатории «Автосан-82» для массовых обследований работников промышленных предприятий позволило усовершенствовать методы и алгоритмы диагностики функциональных состояний, которые были учтены при создании нового автоматического прогностического комплекса «Вита-87», официально утвержденного Минздравом СССР. Более поздняя версия этого комплекса, построенная на персональных компьютерах с большим быстродействием и огромным объемом памяти, получила название «Вита-97».

Технической базой комплекса являются персональный компьютер IBM PC и устройство сбора информации «Варикард-97» фирмы «XL» (Рязань), обеспечивающие регистрацию ЭКГ с возможностью одновременного ввода данных о механической активности сердца (баллистокардиограмма, сейсмокардиограмма) или фотоплетизмограммы (пальца, уха). Важнейшая часть комплекса — программы математического анализа ритма сердца. В состав комплекса входят специализированные опросники по факторам риска, образу жизни, анамнезу и наследственности, а также опросник Тейлора для оценки уровня тревоги. Специализированные опросники созданы для школьников, пенсионеров, деловых людей.

Процесс обследования на «Вита-97» включает следующие этапы: регистрацию пациентов, анкетный опрос, осмотр средним медицинским персоналом, измерение артериального давления, роста, массы тела, кардиологическое обследование, проведение ортостатической пробы.

Факторы и механизмы саногенеза

На основе оценки функционального состояния, полученной из инструментального обследования, анализа опроса по факторам риска и профилям патологии, ЭВМ формулирует пять заключений по комплексной оценке уровня здоровья: норма; первичные физиологические изменения; донологические состояния (функциональное напряжение, компенсированные стадии заболеваний); преморбидные состояния (снижение функциональных возможностей организма); патологические состояния (субкомпенсированные стадии заболеваний). Также в системе предусмотрена выдача простых индивидуальных рекомендаций по сохранению здоровья или, в случае необходимости, по дополнительному обследованию.

Оценка функционального состояния проводилась по показателю активности регуляторных систем (ПАРС) и уравнениям множественной регрессии, связывающим индекс функциональных изменений (ИФИ) с полученными в ходе обследований параметрами. Вид уравнения множественной регрессии был следующим:

$$\text{ИФИ} = 0,08В - 0,06П + 0,006ИБ + 0,002ЧП + \\ + 0,012САД + 0,3ЭКГ + 0,62БКГ - 1,47,$$

где В — возраст (1 — до 25 лет, 2 — 26–40 лет, 3 — старше 40 лет); П — пол (М=1, Ж=2); ИБ — индекс Брока (соотношение массы тела и роста); ЧП — частота пульса, уд./мин; САД — систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ЭКГ и БКГ — степень изменения в баллах (1 — норма, 2 — умеренные изменения, 3 — выраженные изменения, 4 — резкие или клинически значимые изменения).

При построении уравнения множественной регрессии за независимую переменную были приняты результаты субъективных экспертных оценок функционального состояния 1960 обследованных на заводе «Экситон». По величине ИФИ оценивался уровень напряжения регуляторных систем: удовлетворительная адаптация (ИФИ<2,1), напряжение механизмов адаптации (2,1<ИФИ<3,3), неудовлетворительная адаптация (3,3<ИФИ<4,4), срыв адаптации (ИФИ>4,3).

Показатель ПАРС определялся по пяти параметрам сердечного ритма:

- суммарный эффект регуляции оценивался по частоте пульса;
- общая активность регуляторных систем — по общей мощности спектра;
- активность симпатического отдела вегетативной нервной системы — по индексу напряжения (ИН) регуляторных систем Баевского;
- активность вазомоторного центра — по мощности спектра медленных волн 1-го порядка;
- активность надсегментарных уровней регуляции — по мощности спектра медленных волн 2-го порядка.

Для вычисления ПАРС каждый параметр ритма сердца нормировался по среднеквадратическому отклонению от средней нормы в пятибалльной центильной шкале (-2, -1, 0, 1, 2), а затем бралась сумма абсолютных значений баллов.

Комплексная оценка состояния здоровья вычисляется на основе решающих правил, учитывающих величину ИФИ, ПАРС, количество и интенсивность факторов риска, количество и вероятности профилей патологии.

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

Достоинством этой системы является концептуальная целостность всей стратегии донозологического обследования, построенного на оценке адаптационных резервов организма. К недостаткам системы относится дискуссионность ряда положений, заложенных в алгоритм оценки состояния здоровья, прежде всего, учет отклонений показателей относительно средней нормы, не учитывающих их взаимосвязь, а также методы построения регрессионных уравнений оценки функциональных состояний, основанные на субъективной экспертной оценке, что, впрочем, диктуется нынешним состоянием развития этого научного направления.

Другим примером автоматизированной системы донозологической диагностики может служить «полипараметрический аппаратно-программный комплекс» [71]. Технические средства комплекса, основу которого составляет компьютер IBM PC и неинвазивные датчики, позволяют зарегистрировать ЭКГ, реовазограмму, электромиограмму, пневмограмму, внутреннюю и наружную температуру тела, систолическое и диастолическое артериальное давление. Интерес представляет предложенная авторами комплекса методика анализа полипараметрических данных для оценки функционального состояния организма, учитывающая не только изменение физиологических показателей при возникновении различных адаптационных синдромов, но и их взаимосвязь. Методика интерпретации многомерных данных основывалась на анализе формы лепестковых диаграмм, которые отображали нормированные к средним по популяции значения измеренные параметры.

При этом подходе лепестковая диаграмма в форме круга единичного радиуса соответствовала «эталонному» уровню здоровья [71]. По отклонениям формы лепестковой диаграммы от «эталонного» круга все обследуемые относились к одному из четырех классов: удовлетворительного функционального состояния, напряженного функционального состояния, перенапряженного функционального состояния и срыва адаптационных процессов, то есть преморбидных состояний. Процедура классификации предусматривала несколько алгоритмов: 1-й состоял в классификации функциональных состояний по величине коэффициента дисбаланса (КД) физиологических функций, который вычислялся как сумма отклонений нормированных значений параметров от «эталона», то есть единицы; 2-й был основан на результатах кластерного анализа взаимосвязи отклонений параметров и давал классификацию синдромов вегетативного дисбаланса, возникающих при напряженных функциональных состояниях.

К недостаткам этой системы следует отнести то, что опять оценка функционального состояния проводится на основе линейных отклонений показателей от средней нормы.

Известны и упрощенные системы, где оценка функционального состояния выполняется только по показателям сердечного ритма — «Ритм-2» [133], «Валеоскан» и др.

Сложности в оценке полифункциональной сопряженности можно проследить, исходя из уровня современных представлений о вариабельности физиологических функций в оценке активности вегетативной нервной системы.

4.3. Влияние вариабельности физиологических функций на оценку активности вегетативной нервной системы

Среди множества биосигналов, выявляемых в диагностической практике особое внимание привлекают кардиосигналы, не только потому, что они наиболее доступны для информационного математического анализа, но и в связи с тем, что сложились представления о сердечно-сосудистой системе как индикаторе адаптационных реакций организма и состояния ЦНС [55; 101].

Наиболее простая двухконтурная модель регуляции сердечного ритма основывается на кибернетическом подходе, при котором система регуляции синусового узла может быть представлена в виде двух взаимосвязанных уровней (контуров): центрального и автономного с прямой и обратной связью (рис. 10).

Как известно, функциональная система регуляции кровообращения осуществляется в замкнутом контуре, включающем высшие нервные центры (подкорковые центры продолговатого мозга, гипоталамо-гипофизарный уровень вегетативной регуляции, кору головного мозга), сердечно-сосудистую систему (сердце и периферические сосуды) и систему обратной связи, состоящую из афферентных нервных путей и барорецепторов [24; 162; 197]. При этом дыхательная система рассматривается как элемент обратной связи в автономном контуре регуляции сердечного ритма.

Сердечный ритм — это универсальная оперативная реакция целостного организма на различные раздражители внешней и внутренней среды, что обусловлено адаптивной ролью сердечно-сосудистой и дыхательной систем [32; 79; 107; 122]. Известно, что он определяется многочисленными регуляторными механиз-

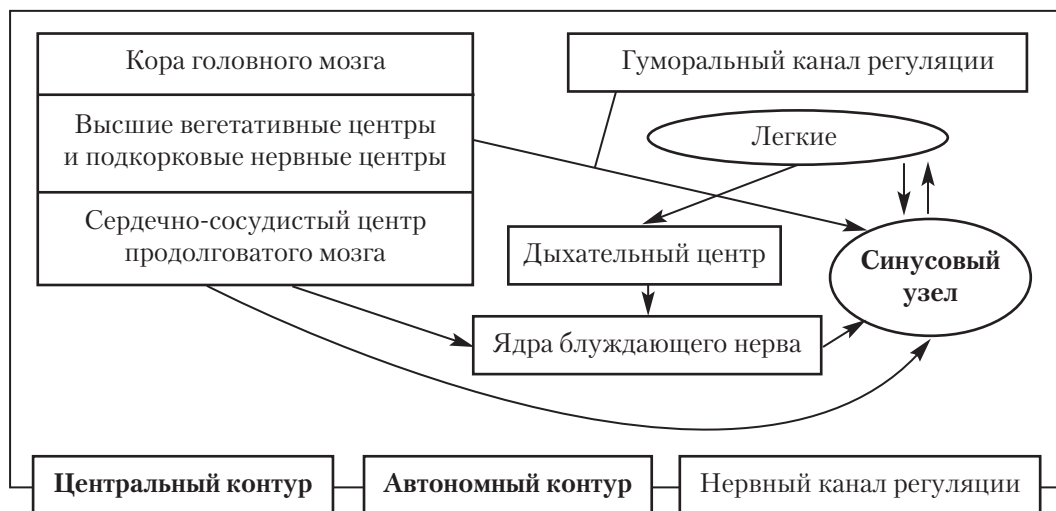


Рис. 10. Схема двухконтурной модели регуляции сердечного ритма [24]

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

мами, являясь, в первую очередь, индикатором нейрогуморальных влияний в организме [127; 134]. Продолжительность кардиоинтервалов подчиняется определенным законам, имеющим волновую структуру [132; 149; 176], а выраженность колебаний частоты сердечных сокращений по отношению к среднему уровню определяется как вариабельность сердечного ритма [219].

Вопросы о нейрогуморальной регуляции и физиологической интерпретации изменений сердечного ритма, лежащие в основе всех стандартно используемых методов анализа вариабельности сердечного ритма, достаточно подробно освещены в монографиях [21; 134; 150; 175]. Наибольшее влияние на управление адаптационными возможностями сердца оказывает ВНС, особенно ее симпатический компонент [80; 125]. Одним из фундаментальных положений нервной регуляции сердечного ритма является концепция баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС, образующих два независимых канала управления сердечным ритмом [81; 178; 197].

Это подтверждается следующими принципами:

1. Дыхательный ритм, определяемый как высокочастотный спектр, является маркером модуляции блуждающего нерва [132; 197; 218].
2. Ритм, относящийся к вазомоторным волнам, определяемый как низкочастотный компонент, является маркером симпатической активности [191].
3. Баланс симпатических и парасимпатических влияний характеризуется существующим реципрокным отношением между этими двумя ритмами [178; 197; 211; 218].

Вероятно, что колебания симпатической и парасимпатической систем не всегда происходят синхронно [32; 46]. Это находит подтверждение в зависимости «фактора аритмичности», связанного с влиянием блуждающего нерва, и «фактора частоты», связанного с влиянием симпатической иннервации [66]. Сам уровень вегетативного баланса существенно влияет на характер взаимодействия волновых составляющих кардиоцикла и определяет электрическую стабильность миокарда [178].

Мгновенные значения частоты сердечных сокращений не могут в полной мере отражать изменения симпатовагусных взаимодействий, так как подвержены большому числу влияний. При этом считается, что высокая частота сердечных сокращений может быть маркером вегетативного дисбаланса [99; 179; 210]. В связи с этим для изучения автономной активности используется получивший широкое применение в клинической практике и прикладной физиологии непрямой метод анализа вариабельности интервалов RR (heart rate variability – HRV-VCP) и чувствительности барорефлекса [119; 139; 146; 194; 210].

Анализ динамических рядов RR исходит из трех существующих мнений о причинах изменений сердечного ритма:

- 1) как проявление различных стадий общего адаптационного синдрома [138];
- 2) как результат влияния многоконтурной, иерархически организованной многоуровневой системы управления физиологическими функциями организма (теория функциональных систем) [12; 148];
- 3) как результат активности различных звеньев вегетативной нервной системы.

Факторы и механизмы саэнгенеза

Методика исследования вариабельности RR-интервалов достаточно проста, хорошо повторима, неинвазивна и представляет собой самостоятельную характеристику сердечной функции [76; 212].

Анализ ВСР — это метод физиологической интерпретации реакции организма [90], общей активности регуляторных механизмов и нейрогуморальной регуляции сердца [117]. Он отражает соотношение симпатического и парасимпатического отделов ВНС [19; 74; 169; 209], состояние синусового узла у здоровых лиц и больных с различной патологией [99; 132], наличие диссинхроноза в регуляции сердечного ритма [22; 135; 175]. Среди неинвазивных методов анализ ВСР наиболее перспективный для количественной оценки состояния автономной нервной системы, оценки эффективности проводимой терапии и прогноза выживаемости больных [14; 125; 136; 164; 196].

Анализ ВСР позволяет исследовать четырехуровневую систему управления сердечным ритмом, в которой можно выделить следующие уровни:

- периферический, отражающий состояние сердечного ритма;
- вегетативный, характеризующий соотношение симпатических и парасимпатических влияний от местного уровня до центров вегетативной регуляции в продолговатом мозгу;
- гипоталамо-гипофизарный, свидетельствующий о состоянии высших вегетативных центров, имеющих как нервную, так и гуморальную регуляцию;
- ведущий уровень регуляции (ЦНС), который интегрирует и адаптирует перестройку функциональной деятельности организма под влиянием воздействий внешней среды [75; 79].

Наибольшее распространение для изучения ВСР получил частотный анализ (frequency domain) [180].

Спектральный анализ волновой структуры ВСР подразумевает разделение последовательных интервалов RR непараметрическим методом с помощью быстрого преобразования Фурье на частотные спектры различной плотности [109; 159; 170].

Многочисленные исследования показали, что принципиальных различий между результатами, полученными при анализе ВСР по данным суточной регистрации и по пятиминутным фрагментам, не существует [92; 149; 207]. Поэтому для стандартизации исследований классическими считаются пятиминутные фрагменты [73; 107; 199]. Вместе с тем для анализа высокочастотной части спектра достаточно записи продолжительностью 1 мин, а для низкочастотной — 2 мин.

Частотный анализ спектра позволяет выделить ряд характеристик ВСР [81; 108; 170; 180; 195].

VLF (very low frequency) — отражает мощность колебаний очень низкочастотного спектра. В норме она составляет 15–30 % общей мощности спектра колебаний [20]. Его физиологическое значение наименее изучено [84; 179; 199]. Однако ему приписывают роль гуморально-метаболической константы [15; 51; 114], маркера активности вазомоторов симпатического отдела ВНС [10; 35; 45; 156], надсегментарной эрготропной активности [92; 118; 143; 152].

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

Снижение VLF свидетельствует об энергодефицитном состоянии, а повышение, скорее всего, — о гиперадаптации [24].

LF (low frequency) — мощность низкочастотного спектра колебаний с доминирующей частотой 10–12 с составляет 15–40 % TP [24]. Практически все исследователи считают, что она указывает на активность симпатического контура в управлении ритмом сердца [68; 72; 143; 208; 213]. Наряду с этим LF компоненте отводится также гуморальная роль [25].

Ряд авторов считают, что LF отражает влияние барорецепторов [135]. Вместе с тем существует точка зрения, что на мощность в диапазоне 0,1–0,15 Гц оказывает влияние изменение тонууса как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС [174; 188; 196; 205].

HF (high frequency) — мощность высокочастотного спектра колебаний составляет в норме 10–25 % TP [24]. Интенсивность колебаний в этом диапазоне целиком определяется парасимпатической активностью [63; 143; 146; 176; 213]. При этом необходимо отметить, что для более адекватной оценки LF и HF необходимо учитывать частоту дыхания, которая оказывает свое влияние на частоту сердечных сокращений [98].

LF/HF (индекс Malik) — простой и эффективный показатель симпатовагусных взаимоотношений на уровне синусового узла. Он отражает тип вегетативной регуляции и носит генетически детерминированный характер [199].

TP (total power) — общая мощность спектра колебаний. Рассчитывается как сумма VLF, LF, HF и отражает активность ВНС [24; 170; 199]. Этот показатель рассматривается как маркер патологии, и его снижение ассоциируется с повышенным риском внезапной смерти, особенно у лиц с острым инфарктом миокарда [187; 196]. Существуют различные мнения о вкладе LF и HF в общую мощность спектра колебаний. Все исследователи считают, что TP увеличивается за счет LF [2; 198]. Вместе с тем существуют различные точки зрения относительно вклада парасимпатического контура в мощность TP. Одни считают, что он увеличивает [2], а другие, наоборот, — уменьшает TP [78].

Анализ литературных данных позволяет говорить о симпатикотонии при увеличении мощности в диапазоне LF волн, отношения LF/HF, VLF, даже без существенного изменения в диапазоне HF волн [70; 198; 199; 208; 213]. Для этого состояния характерно снижение ВСП с развитием «жесткого ритма» [117].

Состояние, характеризующееся увеличением HF при неизменной или сниженной LF компоненте, отражает ваготонию [70].

Кроме того, спектральный анализ позволяет рассчитать ряд дополнительных параметров:

— индекс централизации (index centralization, IC = (VLF + LF)/HF), физиологический смысл которого отражает соотношение между центральным и автономным контуром управления сердечным ритмом [49]. Его увеличение отмечено при неспособности автономного контура выполнять регулирующие функции. При этом регуляция осуществляется за счет центрального (коркового) контура регуляции [6];

Факторы и механизмы саногенеза

— показатель активности подкорковых нервных центров (subcortical nervous center activity, SNCA = LF/VLF), который отражает состояние сердечно-сосудистого нервного центра с точки зрения состояния барорефлекторного и стрессорного компонентов [130].

По мнению А. М. Аксеновой [6], снижение IC и SNCA наблюдается при нормализации вегетативных регуляторных процессов.

Как известно, вегетативные функции, отражающие ритмическую активность сердца или артериального давления (АД), содержат полную информацию о регуляторных процессах на всех уровнях управления [79]. Поэтому вариабельность артериального давления (ВАД) так же, как и ВСР, — одна из характеристик регуляции сердечно-сосудистой системы.

Определенную сложность в интерпретации ВАД представляет отсутствие разработанных стандартов и единых подходов к трактовке данных по вегетативной регуляции сосудистого звена, несмотря на то, что по этой теме выполнено достаточное количество работ, в основном, зарубежными исследователями. Правда, практически все они посвящены анализу вегетативной регуляции АД у больных с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда. Что касается вегетативной регуляции у больных с патологией органов дыхания, то эта тема представлена только в единичных работах [7].

Данные литературы утверждают, что ВАД увеличивается с возрастом, определяется сложной многоуровневой системой регуляции: ЦНС, барорецепторами, симпатoadреналовой системой, ренин-ангиотензиновой системой [204], кардинальным звеном (сердечный выброс), сосудами (периферическое сопротивление) [200] и тонусом ВНС [37; 60].

Известно, что значительная часть изменений АД в течение суток происходит под влиянием ЦНС, осуществляются два вида колебаний АД:

- 1) «нерегулярные», связанные с реакцией организма на различные воздействия окружающей среды;
- 2) «ритмические», связанные, очевидно, с автономным функционированием сердечно-сосудистой системы и дыхательным циклом, на долю которых приходится 20–25 % общей суточной вариабельности АД [62].

В настоящее время существуют два подхода для оценки ВАД. Первый связан с использованием приборов для холтеровского мониторирования, дающих дискретное измерение АД [181; 214]. Второй способ позволяет получить аналогичную информацию непрерывным неинвазивным способом, определяющим колебания АД в пальце [190]. Последний метод дает возможность оценить не только колебания АД, но и нейровегетативные механизмы поддержания сосудистого тонуса. Этот метод по своей информативности анализа нейровегетативных механизмов регуляции занимает III место, уступая параметрам ритма сердца, что связано со значительной независимостью регуляции сосудистого тонуса от ритма сердца [61].

Наряду с ВСР и ВАД для оценки активности ВНС используется анализ состояния артериального барорефлекторного рефлекса, или барорефлекторной чув-

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

ствительности (BR), на которые оказывают влияние как симпатический, так и парасимпатический контуры регуляции [129; 210; 217]. Последнее обстоятельство позволяет одним исследователям оценивать BR только по LF, другим — по LF и HF [84]. Барорецепторы представляют собой механорецепторы, воспринимающие растяжение стенки артерий. Они расположены в каротидных синусах и дуге аорты. Импульсы от барорецепторов поступают в головной мозг по афферентным путям, представленным ветвями *n. vagus*. Эфферентное плечо барорецепторного рефлекса образуется симпатическими и парасимпатическими волокнами.

В нормально функционирующем организме функциональная роль BR заключается в корректировке АД, но не в долговременном регулировании [144]. Частота импульсации барорецепторов стенок артерий увеличивается при повышении среднего АД в области каротидных синусов дуги аорты. При этом увеличение частоты афферентной импульсации вызывает уменьшение нервной активности в эфферентных симпатических волокнах и увеличение в эфферентных парасимпатических волокнах. **Снижение симпатической активности уменьшает вазомоторный тонус в резистивных и емкостных сосудах всего тела, способствует понижению частоты сердечных сокращений, удлинению атриовентрикулярной проводимости и уменьшению сократимости предсердий и желудочков. Повышение активности *n. vagus* вызывает те же эффекты, что и снижение симпатической активности. Противоположные же изменения эфферентной симпатической и парасимпатической активности в ответ на изменение АД наблюдаются только тогда, когда АД находится вблизи нормального диапазона показателей [144].** При резком снижении АД, когда практически исчезает тонус блуждающего нерва, рефлекторная регуляция осуществляется за счет изменений симпатической активности. И наоборот, при резком повышении АД, когда симпатический тонус полностью угнетается, рефлекторная регуляция осуществляется за счет эфферентных изменений парасимпатического контура регуляции [144].

Установлено, что BR — величина не постоянная и имеет как физиологическое, так и патологическое снижение. Пик барорефлекторных влияний приходится на третье десятилетие жизни, а в дальнейшем снижается [84; 91; 95; 163]. **Снижение BR может быть проявлением патологической барорефлекторной недостаточности, развивающейся во второй половине жизни и обусловленной многочисленными причинами [186, 206]. Барорефлекторная недостаточность проявляется колебаниями АД в весьма широких пределах, связанных с изменением частоты сердечных сокращений, а также резкими, но кратковременными (5–15 с) повышениями АД до 200–240 мм как в горизонтальном, так и вертикальном положении [16; 206].**

Среди неинвазивных методов оценки BR наибольшее предпочтение отдается вычислению барорефлекторного наклона [130]. При этом принято различать спонтанную (в исходном состоянии) и индуцированную (при выполнении функциональных проб) BR.

4.4. Использование функциональных проб для оценки вегетативного обеспечения деятельности организма

В диагностике нарушений регуляции систем организма важнейшее место занимает функциональное состояние ВНС [124].

Статические и волновые характеристики сердечного ритма в покое позволяют определить активность симпатического и парасимпатического каналов регуляции, а проведение функциональных проб дает возможность получить важнейшую информацию о вегетативном обеспечении и вегетативной реактивности [63; 82; 132]. Под влиянием различных проб происходит перестройка регуляции с формированием нового функционального состояния, которое не является устойчивым, а обусловлено ежеминутными потребностями [24].

При оценке показателей ВСР на всех этапах функциональных проб рекомендуется учитывать не только средние значения параметров, но и динамику их изменений [24]. Критерием хорошей переносимости тестов принято считать снижение LF при увеличении HF [153].

В имеющейся литературе предлагается использовать для оценки состояния кардиореспираторной системы два стандартных кардиоваскулярных теста (по D. Ewing, 1985), которые позволяют оценить активность парасимпатического (6 дыханий в минуту) и симпатического (ортостатическая проба) контуров регуляции [47; 84; 142; 182].

Проба 6 дыханий в минуту (6 Д) направлена на выявление нарушений в парасимпатическом контуре регуляции, так как установлено, что влияние дыхания распространяется на колебания частоты сердечных сокращений, определяется как HF колебания и обусловлено общими механизмами регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2; 102].

Однако нет единого мнения о трактовке результатов теста. Анализ многочисленных исследований позволяет говорить о существовании нескольких типов ответа:

- «рассогласования или ригидности» по симпатическому или парасимпатическому каналу [153];
- перераспределение баланса в сторону парасимпатикотонии за счет увеличения HF [102; 189];
- перераспределение баланса в сторону симпатикотонии при увеличении не только HF, но и LF [5].

Показано, что патологические реакции на пробу 6 Д, свидетельствующие о вегетативной дисфункции, выявляются у 62 % больных вегетососудистой дистонией [85]. При этом считается, что реакция сердечного ритма определяется гиперкапнией [193], изменением легочных объемов [215], функциональной перестройкой кардиореспираторных нейронов ЦНС [53; 177].

К сожалению, в доступной литературе данных относительно применения других проб с фиксированным режимом дыхания, и в частности 12 дыханий в ми-

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

нута (12 Д), мы не нашли. Однако можно предположить, что она так же, как и проба 6 Д, обладает вегетотропностью, характер которой требует уточнения.

Достаточно широко используются орто- и клиностатические пробы.

Проба с переменной положения тела (или ортостатическая проба), выполняемая в виде активного или пассивного ортостаза, является простой и доступной методикой для выявления нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения [67; 115; 141]. При этом изучаются не только стационарные, но и переходные процессы [128; 134].

Принципиальное отличие пассивной ортостатической пробы от активной пробы — оценка нейровегетативных механизмов в «чистом виде», исключая влияние на сердечно-сосудистую и другие системы [26; 91]. Она требует выполнения определенных стандартов теста, наиболее важный из которых состоит в непрерывной регистрации не только ЭКГ, ЧСС, но и АД (beat-to-beat) неинвазивным методом, с использованием пальцевой плетизмографии [130; 158].

Регистрация непрерывных значений RR и величины АД, соответствующих каждому сердечному сокращению, позволяет с помощью математических методов анализа выявить скрытые колебания сердечного ритма и АД, в том числе колебания, связанные с активностью различных отделов ВНС, а также оценить выраженность барорефлекторных влияний [158].

Уже на первых минутах теста («переходный процесс») наблюдается изменение ВСР и регуляторных механизмов, которые можно регистрировать с 5-й минуты теста [143]. Максимальная реакция наблюдается к 10-й минуте [106; 128].

При перемещении в вертикальное положение уменьшается венозный возврат крови к сердцу [59], что приводит к включению компенсаторных механизмов, главный из которых — активация симпатической нервной системы (СНС), вызывающая прирост частоты сердечных сокращений и ударного объема [158]. Однако у части лиц существенного прироста частоты сердечных сокращений не отмечается [184].

Барорефлекторная регуляция — это важный и мощный механизм возвращения вегетативного баланса к норме при его изменении [53]. Она первой реагирует для поддержания нормального АД при функциональных тестах и только потом включается гуморальная: катехоламины, альдостерон, ренин-ангиотензин [54; 94].

Общеизвестно, что ортостатические реакции АД определяются преимущественно ЦНС и в первую очередь — симпатическим отделом ВНС [43; 48; 157]. Исследователи однозначно отмечают, что в ходе ортостатического теста увеличивается LF и снижается HF. Это отражает увеличение экстракардиального симпатического влияния и падения автономной парасимпатической реактивности сердца [5; 37; 42; 113; 143]. При этом установлено, что ортостатическая проба приводит к увеличению LF/HF [93; 109].

Кроме того, имеются публикации, в которых указано, что реакция ВСР на ортостатическую пробу зависит от исходного вегетативного тонуса, но при этом сам тип вегетативной регуляции остается неизменным [40].

Факторы и механизмы саногенеза

Однако необходимо отметить, что анализ изменения только LF/HF, без учета динамики VLF, оказывается малоэффективным. Это объясняется отсутствием у ряда испытуемых динамики LF, а вместо этого у них отмечен прирост VLF, что объясняется ригидностью BR и особенностью регуляции за счет центральных структур (VLF) [84]. Показано, что VLF увеличивается там, где отсутствует рост LF [35].

Что касается изменений АД в ортостатическом положении, то они часто носят противоречивый характер и по этой причине не могут служить четкими критериями для оценки приспособительных реакций кардиоваскулярной системы. Общеизвестно, что поддержание АД в ортостатическом положении в основном определяется состоянием СНС, которая поддерживает сердечный выброс и повышение сосудистого сопротивления. Однако, как показали исследования В. В. Лапина [67], у больных с адренергической недостаточностью нарушение венозного возврата или кровенаполнения сердца приводит к избыточной симпатической активности в начале теста, а затем сменяется ее отказом и активацией парасимпатического звена ВНС.

Многочисленные исследования свидетельствуют о гетерогенности ортостатических реакций организма, но более частыми среди них являются нормотоническая, симпатикотоническая, асимпатикотоническая [8; 92; 96; 100; 116].

Кроме кардиоваскулярных тестов, широкое распространение получили пробы с ингаляцией бронхолитических препаратов с разным механизмом действия: β_2 -агонистов (беротек) и холинолитиков (атровент).

Ингаляция беротека оказывает мощный бронходилатирующий эффект, активизирует мукоцилиарный клиренс, повышает сократимость диафрагмы, предупреждает развитие бронхоспазма, снижает сосудистую проницаемость, угнетает выброс медиаторов воспаления из тучных клеток, уменьшает степень напряжения СНС и увеличивает долю больных с вегетативным равновесием [1; 172; 201].

Вместе с тем длительный прием β_2 -агонистов может приводить к извращенным (бронхоконстрикторным) реакциям, обусловленным повреждением β_2 -адренорецепторов [105]. При этом беротек изменяет электрофизиологические параметры миокарда [38], вызывая ряд побочных эффектов: тахикардию [121; 183], аритмию [165], вплоть до остановки сердца [216], удлиняет QRS [38] и QT [1], что свидетельствует о кардиотоксическом действии [154], которое нарастает с тяжестью течения бронхиальной астмы [74]. Описанные изменения находят подтверждение в разрастании соединительной ткани в миокарде больных БА, выявляемом при морфологическом исследовании [38].

При этом побочное действие связано с преимущественной стимуляцией β_1 -адренорецепторов, а возможная причина дизрегуляции и десенситизации β_2 -адренорецепторов — частый регулярный прием β_2 -агонистов [1].

Принципиально важна однонаправленность действия беротека на сердечный ритм, который увеличивает LF, что свидетельствует об усилении симпатических влияний на миокард, ухудшая его функциональное состояние [74]. Отмечено, что длительное использование беротека уменьшает симпатическую реактивность

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

бронхиального дерева, особенно у лиц с исходной симпатикотонией либо сниженной симпатической активностью, что проявляется в резком уменьшении волновой активности и расценивается как кардиотоксическое действие [1; 74].

Однако существует и другая точка зрения, согласно которой беротек в терапевтических дозах не обладает кардиотоксическим действием [77; 202].

Что касается условий проведения пробы, то необходимо учитывать следующее: эффект начинается сразу после ингаляции, достигая максимума действия через 2 ч [56; 77]. Наивысшая концентрация препарата в плазме отмечается через 5 мин, а наиболее существенные сдвиги ВСП и ФВД — через 15 мин после ингаляции беротека [56; 74; 118; 183; 203].

В зависимости от реакции на беротек всех обследованных можно разделить на две принципиально отличающиеся группы: адренозависимых (с улучшением ФВД) и адренезависимых (без улучшения ФВД) [83].

Атровент как представитель ингаляционных антихолинергических препаратов так же, как и беротек, обладает определенной вегетотропной направленностью [161]. Блокируя M_2 - и M_3 -холинорецепторы парасимпатической нервной системы, они вызывают бронходилатацию, уменьшение секреции слизи [31; 87; 185]. Установлено, что атровент уменьшает кашель, количество мокроты, гиперреактивности бронхов и улучшает ФВД [87; 160]. Обладая меньшим бронходилатирующим, чем беротек, эффектом, он не имеет системного воздействия на сердечно-сосудистую систему, хотя и удлиняет QT [28; 154; 159; 171; 202]. При этом в большей степени, чем беротек, уменьшает гиперреактивность бронхов [160].

Было показано, что холинолитические препараты оказывают не прямое активизирующее действие на СНС, то есть вызывают симпатизацию, не приводя к снижению адаптивных возможностей сердца [74; 161].

Приведенные исследования показали, что наиболее существенные сдвиги ритмограммы возникают через 15 мин после ингаляции атровента, при наступающем максимальном бронходилатирующем эффекте через 60 мин [28; 74; 154].

Как видно из вышеизложенного, к сегодняшнему дню имеется несколько образцов технических средств, ориентированных на донозологическую диагностику и многообразие средств диагностики различных заболеваний, используемых при массовых обследованиях населения для определения состояния здоровья.

В центре инструментальной части комплексов в большинстве случаев находятся приборы изолированной детекции кардиоритмов, проводимости сердечной мышцы, уровней артериального давления и показателей «возможностных» потенциалов дыхательного аппарата. Понятно, что достичь при этом уровней функциональных сопряжений всех систем можно только приблизительно с использованием определенных математических моделей. Совершенно очевидно, что прогресс в полисистемной функциональной диагностике просто немыслим без создания автоматизированных комплексов сочетанного анализа всех процессов.

Как и прежде, основой диагностики в этих системах остается сравнительный анализ показателей индивида с усредненной «нормой». Опыт диагностики, построенной на такой основе, показал ненадежность и, во многих случаях, недоосто-

Факторы и механизмы сааногенеза

верность заключений о функциональном состоянии организма. Это требует методической и научной разработки таких подходов и средств, которые могли бы повысить качество диагностики. На наш взгляд, решение этой задачи возможно только при условии определения физиологического баланса организма, состояние которого может быть положено в основу определения «индивидуальной нормы» и оценки функциональной достаточности как меры уровня здоровья.

Характеризуя состояние проблемы детекции адаптационных потенций целого организма, мы можем констатировать, что более чем за 50 лет активного поиска адекватных методов полисистемного анализа заметные успехи были достигнуты только в кардиососудистом направлении. И даже в этом случае использование методов изолированной детекции кардиоритмов, проводимости сердечной мышцы и уровней артериального давления с использованием анализа показателей относительно усредненной «нормы» заметно снижает информативность такой диагностики в предиктивной оценке функционального статуса адаптогенеза. Исследование дыхательных контуров на основе учета ЖЕЛ и ТИФФНО в принципе можно отнести к архаичным (по сути нефизиологичным) способам индикации. Многие положения о ведущем вкладе ЦНС в регуляцию кардиореспираторного адаптогенеза строятся на опосредованных доказательствах. Практически отсутствуют подходы к детекции индивидуальной регуляции метаболизма, нейросенсорной и скелетно-мышечной обустроенности. Поэтому неудивительно, что в подавляющем числе исследований информативность имеющихся технологий аргументируется только на уровне возможной дифференциации сформированных патологических процессов, без затрагивания интересов предиктивной диагностики. Такая пессимистическая оценка достижений в проблематике общеорганизменного индивидуального адаптогенеза заставляет нас утверждать, что исследование регуляторных (априорно эпигенетических) механизмов индивидуальных адаптогенезов возможно только в том случае, если будет создана биофизическая методическая база, адекватная поставленным задачам. Этим определяется тот повышенный интерес, который был в центре внимания многократно обозначенной научной коллаборации, направленный на целенаправленное создание взаимосочетающихся биофизических комплексов. Сразу отметим, что хотя их приборная обеспеченность и медико-техническая аттестация осуществлялись силами ООО «ИНТОКС» (Санкт-Петербург) и лабораторией медицинской физики ПИЯФ, их внедрение в исследовательскую медицинскую практику различной направленности уже несколько десятилетий проходит в коллаборации с ОНМедУ и ЮНПУ им. К. Д. Ушинского.

4.5. Полифункциональный подход к оценке нейросенсорной регуляции

Детекция функционального состояния нейросенсорного адаптогенеза с помощью информационно-приборного комплекса УПМД в наших исследованиях осуществлена впервые. В процессе медицинской аттестации данного комплекса

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

априорно предполагалось, что функциональный санотип в детском возрасте подвержен возрастнo-половым модификациям. Поэтому при детекции многочисленных параметров, предусмотренных методикой, была высокая вероятность того, что в разные сроки постнатального развития могут выявляться кластерные перегруппировки, обусловленные не столько адаптационными резервами индивидуума, сколько сенситивными периодами развития.

Исследования развития двигательной деятельности ребенка имеют важное значение как для получения фундаментальных знаний о механизмах формирования различных систем сенсомоторной интеграции в онтогенезе, так и в практическом плане, поскольку уровень наших знаний в данной области определяет успехи в разработке методов диагностики и терапевтических процедур в педиатрии, создании новых систем развивающего обучения, технологий мониторинга здоровья и успеваемости школьников.

Экспериментальные подходы к изучению психомоторного развития достаточно разнообразны. Вместе с тем очевидно, что их объединяют определенные требования, которым они должны отвечать, чтобы служить основой для анализа двигательной сферы ребенка. Во-первых, тесты должны обладать достаточной дифференциальной чувствительностью, позволяющей разделять вклад различных психофизиологических процессов в формирование двигательной сферы ребенка. Далее, так как при исследовании двигательного развития объектом анализа являются предметные действия, имеющие конкретную пространственно-временную организацию, то процедуры тестирования психомоторики должны быть в значительной степени инструментализированы. Наконец, желательно, чтобы двигательные тесты обладали достаточно гибкой структурой, которая адекватно соответствует по сложности потенциальным способностям детей различных возрастов.

С помощью прибора УПМД с участием специалистов Института возрастной физиологии РАО было проведено исследование возрастных изменений организации двигательной активности у детей на разных этапах возрастного развития (от 6 до 16 лет). Различные варианты двигательной деятельности определялись по шести характеристикам, рассчитанным по трем последовательным тестам.

Материалы данного исследования основаны на результатах тестирования 644 учащихся.

Оценка состояния двигательной сферы проводилась на основе следующих характеристик:

1. Длительность цикла движения определялась как среднее время перемещения рычага в секундах от одного маркера (светодиода) к другому и обратно.
2. Величина ошибки рассчитывалась как средняя величина отклонений от границ требуемого диапазона движения, отнесенная к общей амплитуде перемещений рычага за весь цикл, переведенная в проценты.
3. Скорость перестройки двигательных установок определялась как число циклов, необходимое для достижения требуемой точности движения в новом амплитудном режиме.

Факторы и механизмы саногенеза

4. Структура движений, реализуемых при основных процедурах тестирования на УПМД, носит ритмический характер, в связи с чем плавность движения оценивалась на основе соотношения гармоник спектра Фурье как доля основной гармоники в процентах (чем больше доля основной частоты, тем выше плавность движения).

5. В тесте на выполнение движения заданной амплитуды с закрытыми глазами оценивалась величина смещений граничных положений рычага при изменении направления его движения за последние 10 с режима зрительно неконтролируемых движений по отношению к среднему положению точек поворота рычага в режиме зрительного контроля. Отрицательные значения этой величины указывали на большее смещение в сторону флексии, положительные — на больший сдвиг при экстензорной фазе движения.

6. Латентные периоды простых двигательных реакций измерялись как время от включения стимула до начала сдвига рычага (курсора) с точки фиксации (светового маркера).

Для оценки различий по характеристикам выполнения тестов у детей разных возрастов использовали одно- и многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а многопараметрическая классификация данных осуществлялась с помощью кластерного анализа по методу k -средних [4].

Особенности возрастной динамики различных характеристик выполнения тестов на КИД показаны на рис. 11. Из рисунка видно, что длительность цикла движения закономерно уменьшается с возрастом, причем наиболее выраженные изменения данной характеристики связаны с возрастными периодами от 6 до 8 и от 10 до 14 лет (см. рис. 11, *a*). Высоко достоверные ($p < 0,001$) различия средней величины этой характеристики между последовательными возрастными группами обнаружены при попарных сравнениях следующих возрастных групп: 6 и 7 лет, 7 и 8 лет, 10 и 14 лет.

Возрастная динамика точности движения (величины ошибки в процентах к амплитуде движения) носит более сложный, многофазный характер (см. рис. 11, *a*, график 2). Величина ошибки сначала уменьшается на интервале 6–7 лет со средних значений от 5 до 4 %, затем в возрастной период 8–10 лет наблюдается резкое падение точности движения с последующим восстановлением точности у 14-летних подростков и с дальнейшим переходом к высокоточным движениям у 15–16-летних подростков. При анализе возрастной динамики адаптивности управления движением по параметру длительности перестройки двигательных установок (ПДУ), выраженной в секундах, было обнаружено, что ее величина достоверно ($p < 0,05$) уменьшается на интервале 6–8 лет с 6,0 до 3,6 с, а затем, на протяжении последующих 8 лет, ее средние значения в различных возрастных группах достоверно не отличаются.

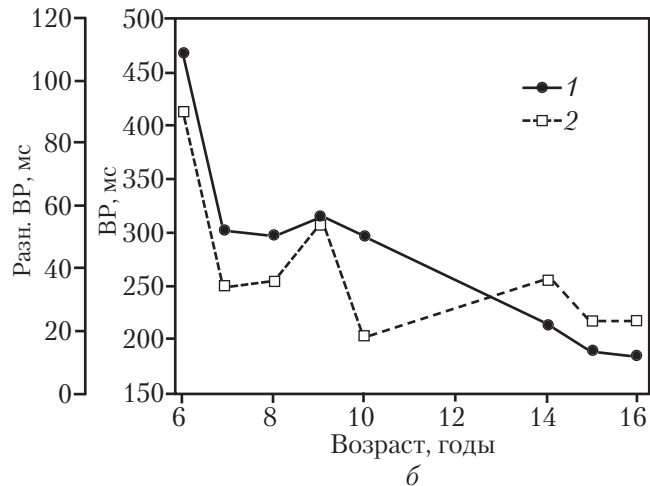
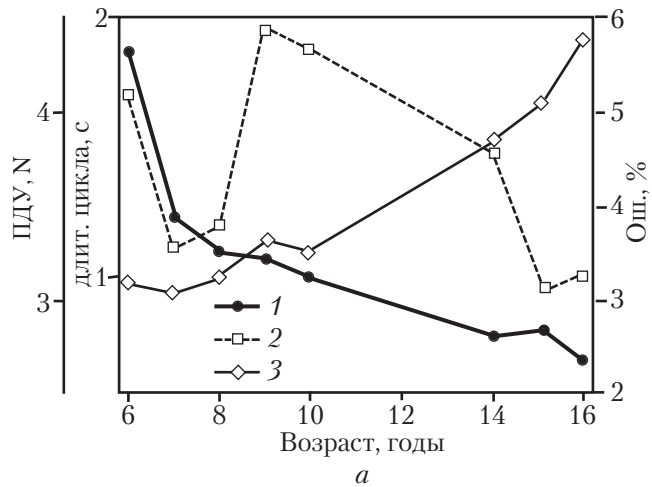
Следует в то же время заметить, что в период от 6 до 8 лет ненормированная длительность ПДУ уменьшается параллельно с укорочением цикла движения, то есть более быстрый переход на другой режим движения может частично определяться увеличением скорости перемещения рычага к граничной метке (свето-

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

Рис. 11. Возрастная динамика основных характеристик двигательной деятельности при выполнении тестов на приборе УПМД:

а — характеристики выполнения теста 1 (1 — длительность цикла движения в секундах, ось ординат слева; 2 — точность движения (величина ошибки в процентах к амплитуде поворотов, ось ординат справа); 3 — скорость перестройки двигательных установок в числе циклов, необходимых для перехода на новый режим движения, ось ординат — крайняя слева);

б — характеристики выполнения теста 2 — выключение зрительного контроля движения (1 — плавность движения, по оси ординат слева доля основной гармоники в спектре в процентах; 2 — величина смещения диапазона поворотов рычага в режиме зрительно неконтролируемого движения относительно границ диапазона движения при открытых глазах, в процентах от общей амплитуды поворотов, ось ординат справа). Ось абсцисс — возраст тестируемых в годах



вому маркеру). С другой стороны, на фоне возрастания темпа движения длительность ПДУ в секундах почти не изменяется в период от 8 до 16 лет, в результате чего нормированная длительность перестройки двигательной установки, выраженная в числе циклов, необходимом для достижения требуемой точности движения в новом амплитудном режиме, возрастает с 10 до 16 лет (см. рис. 11, а, график 3). Нормированные значения длительности ПДУ достоверно выше ($p < 0,05$) у 9-летних по сравнению с 8-летними детьми и у подростков 14–16 лет по сравнению со школьниками 10 лет ($p < 0,05$).

Необходимо обратить внимание на соотношение направленности изменений трех рассмотренных выше характеристик в периоды от 6 до 7 и от 7 до 10 лет. Если у 7-летних, по сравнению с 6-летними детьми, выполнение теста улучшается по всем трем параметрам деятельности (длительности цикла, точности и

Факторы и механизмы саногенеза

скорости ПДУ), то последующее повышение темпа движения у 8-летних и, особенно, у 9-летних школьников происходит за счет падения точности движения с параллельным понижением адаптивности его управления. Но разнонаправленные изменения в скорости и точности движения ограничены только данным возрастным периодом и уже на интервале от 10 до 15 лет увеличение скорости выполнения теста сопровождается и возрастанием точности движения.

Далее следует отметить падение плавности движения с возрастом (см. рис. 11, б, график 1), уменьшение усредненных значений этой характеристики в старших возрастных группах невелико, но значимо ($p < 0,05$) по сравнению с 6–8-летними детьми. При выполнении теста в условиях снятия зрительного контроля смещение диапазона поворотов рычага в младших возрастных группах определяется преобладанием экстензорных активаций над флексорными, в то время как в старших группах баланс сдвигается в сторону поворотов, выполняемых в результате активаций флексоров (отрицательные значения данной характеристики, см. рис. 11, б, график 2).

Возрастная динамика латентных периодов простых сенсомоторных реакций выражается в их укорочении с возрастом (рис. 12). Анализ динамики латентных периодов у школьников восьми возрастных групп показывает, что качественные изменения в центральной организации реагирования на дистантно предъявляемые сигналы происходят на двух этапах психомоторного развития. Первый период резкого сокращения латентного периода связан с переходом от дошкольного к школьному возрасту (6–7 лет), второй период выраженных изменений охватывает более длительный интервал между 10 и 14 годами (см. рис. 12). На этих интервалах значения латентного периода достоверно ($p < 0,01$) уменьшаются по сравнению с предыдущими этапами. Необходимо обратить внимание на его стабилизацию к 14–16-летнему возрасту. У подростков этих возрастов происходят качественные сдвиги в организации систем реагирования по сравнению с 8–10-летними детьми. В пользу этого говорит то, что у значительной части 8–10-летних детей реакции по величине латентного периода попадают в те диапазоны, ко-

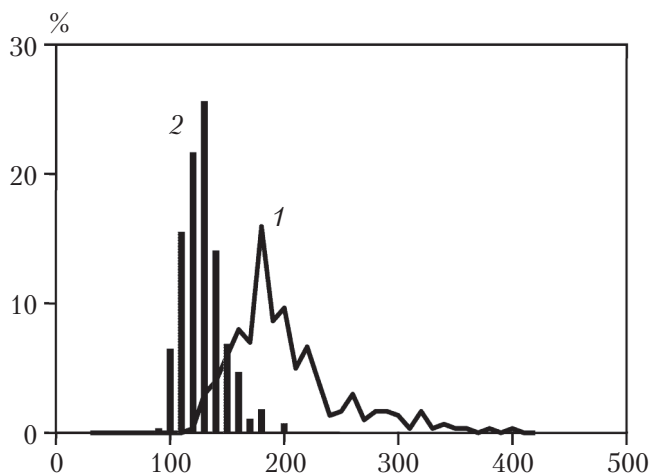


Рис. 12. Возрастная динамика изменения латентных периодов простых двигательных реакций:

1 — латентный период реакции на звуковой сигнал, мс; 2 — разность между латентными периодами на звуковой и световой сигналы, мс

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

торые полностью отсутствуют у 14–16-летних подростков. Кроме того, следует отметить, что величина интермодальной разницы во временах реакций в наибольшей степени уменьшается в период от 6 до 7 лет (с 90 до 30 мс), на последующих возрастных интервалах сокращение реакций на оба раздражителя происходит на фоне значительно меньших интермодальных различий в реагировании (см. рис. 12). Таким образом, оценка возрастной динамики отдельных характеристик выполнения тестов на приборе УПМД дает важную информацию об основных тенденциях развития сенсомоторного контроля в онтогенезе и позволяет определить этапы развития, на которых изменения двигательной деятельности ребенка наиболее выражены. В то же время анализ отдельных характеристик не позволяет выявлять различные типы функциональной организации движения и не дает полного представления о том, различается ли психофизиологическая организация выполнения тестов у школьников разных возрастов.

С целью определения возрастных изменений в организации деятельности при решении двигательных задач, задаваемых настоящими тестами, использовались подходы, основанные на многопараметрической классификации данных, и, в частности, методы кластерного анализа.

В качестве переменных, по которым проводилась кластеризация испытуемых, были выбраны четыре характеристики деятельности в первом тесте: длительность цикла, величина ошибки, скорость переключения двигательных установок и плавность движения. Кластеризация проводилась по данным, стандартизированным относительно характеристик распределения всей (включающей все возрастные группы) выборки детей. Выбор условий классификации и оценка качества функционального разбиения проводились на основе нескольких критериев, включавших как статистические оценки (например, сравнение сумм внутрикласовых дисперсий в разных вариантах кластеризации), так и экспертные оценки, которые выражались в возможности получения емкой и физиологически содержательной интерпретации идентифицированных групп. Использование данных критериев при проведении кластерного анализа по методу *k*-средних позволило выделить четыре кластера (рис. 13, *a*), которые были представлены в различных процентных отношениях в возрастных группах школьников от 6 до 16 лет (рис. 13, *б*).

Рассмотрим структуру каждого кластера на примере данных 9–10-летних школьников (см. рис. 13, *a*). Для движений, отнесенных к первому кластеру, характерно оптимальное соотношение между темпом движения, величиной ошибки и скоростью перестройки ПДУ. При достаточно высоком темпе поворотов рычага (длительность цикла короче средних значений по группе) этот класс отличает быстрота смены режима движения. Именно с этим классом связаны наиболее прогрессивные изменения в онтогенезе — доля детей, имеющих этот тип организации движения, увеличивается с возрастом в 4 раза (с 15 % в группе 6-летних до 60 % у 15-летних подростков). У детей, принадлежащих ко второму классу, движение плавно, ритмично, выполняется с высокой точностью, однако темп его замедлен. В наибольшей степени этот тип движения представлен у 6–7-летних детей. На возрастном интервале 6–10 лет доля школьников, выполняю-

Факторы и механизмы самогенеза

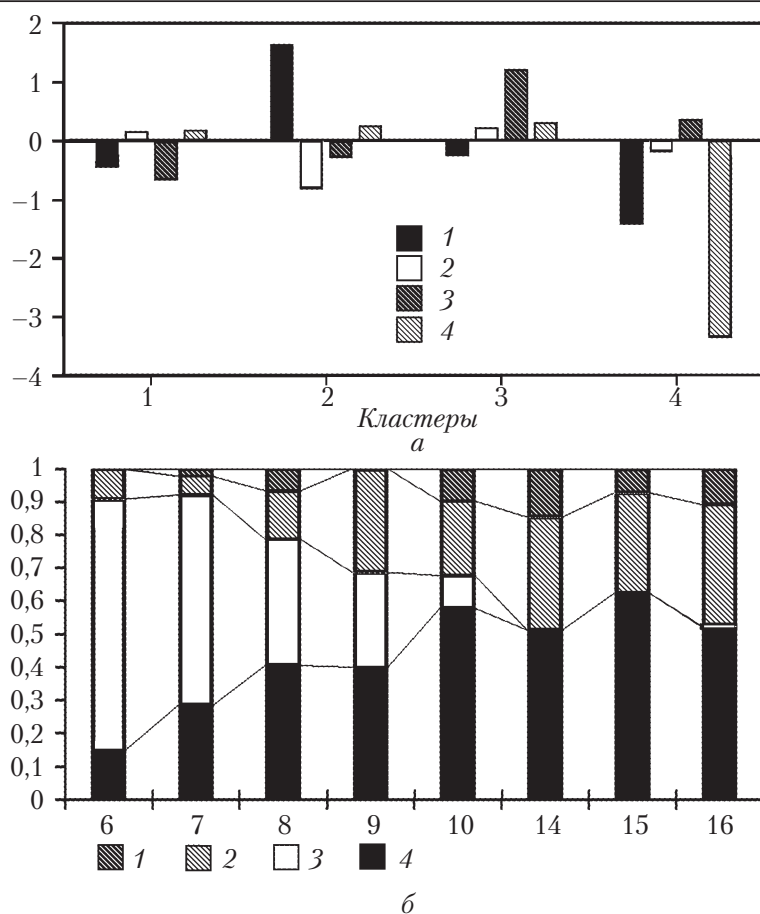


Рис. 13. Основные типы двигательной активности при выполнении теста 1 на приборе КИД-3 и их возрастная динамика: *а* – структура основных классов организации движения, выделенных в результате кластеризации испытуемых по четырем характеристикам движения: длительности цикла (1), величине ошибки (2), скорости перестройки двигательных установок (3) и плавности движения (4). Представлены данные по возрастной группе 9–10 лет, значения каждой из характеристик двигательной деятельности нормированы в стандартных отклонениях для распределения данных у школьников этой возрастной группы; *б* – доля школьников, принадлежащих к каждому из классов движений, в общем объеме каждой возрастной группы. По оси абсцисс – различные возрастные группы. По оси ординат – динамика кластеров 1, 2, 3 и 4

щих тест на основе данного типа двигательной координации, значительно падает – с 80 % в возрастной группе 6 лет до 10 % в группе 10 лет (см. рис. 13, б, 2). У подростков 14–16 лет произошла полная смена этого типа двигательного управления другими типами.

Отличительной особенностью двигательной активности школьников, принадлежащих к третьему классу, была медленная скорость переходных процессов при

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

средних значениях темпа движения и его точности. Доля детей с таким типом организации двигательной активности прогрессивно возрастала в течение периода от 7 до 14 лет (см. рис. 13, б, 3) и затем у подростков различных возрастных групп была представлена примерно в одинаковых процентных отношениях (33–40 %). Наконец, у испытуемых, принадлежащих к четвертому классу, движение представляет собой очень быстрые повороты рычага, но выполняются они с наименьшей плавностью; время цикла не больше 0,5 с, значения плавности отличаются больше чем на три сигмы от средних по группе (см. рис. 13, а, группа гистограмм справа). Данный класс движений полностью отсутствовал у 6-летних детей, был незначительно представлен в 7 лет и, наконец, оформился в достаточно четкую, но не очень широко распространенную группу на возрастном интервале от 10 до 16 лет (см. рис. 13, б, 4).

Анализ результатов, полученных при тестировании большой выборки детей различных возрастов (644 человека от 6 до 16 лет) на приборе КИД-3 позволил выделить наиболее значимые характеристики двигательной деятельности в данной системе тестирования. Кратко рассмотрим возрастную динамику этих характеристик и возможные изменения физиологических механизмов управления движениями, которые могут определять выявленную динамику.

Интегральная характеристика психомоторной активности — длительность цикла движения — уменьшается с возрастом, что свидетельствует о повышении скорости и точности, связанных с развитием механизмов формирования команд предварительного программирования при управлении движением. Это подтверждается совершенствованием механизмов реализации движений, более экономным и эффективным управлением, при котором существенную роль играет зрелость (сформированность) центральных мозговых структур. Наиболее выраженные изменения этой характеристики выделяются на следующих возрастных этапах: 1) переход от 6 к 7 годам; 2) период от 7 до 8 лет; 3) интервал 10–14 лет. Оценивая положение подростков 14–16 лет в динамике этой характеристики, можно отметить, что после 14 лет скорость выполнения движения значимо не изменяется. Возможно, к этому возрасту созревание различных функциональных механизмов зрительно-моторной координации, обеспечивающих выполнение теста, в основном закончилось, и школьники этого возраста демонстрируют тот тип двигательного управления, который присущ взрослому человеку, что хорошо согласуется с данными других авторов [104].

Величина ошибки, характеризующая точность реализации движения, претерпевает с возрастом многофазные изменения. Учитывая, что основным условием тестирования является конфликт между установкой на точность движения и установкой на скорость, обнаруженное в диапазоне от 8 до 9 лет стабильное увеличение величины ошибки указывает на то, что дети 8–9 лет на основе используемых ими двигательных координаций под контролем зрения как ведущего звена коррекции не в состоянии осуществить повышение скорости движения без потери его точности. Уровень баланса между скоростью и точностью, который был достигнут детьми этого возраста, является предельным для организации дви-

Факторы и механизмы саногенеза

гательного управления, свойственной младшим школьникам. В то же время одновременное повышение скорости и точности движения в последующих возрастных группах, очевидно, достигается в рамках новой системы организации и связано, по-видимому, с формированием механизма центральных команд и предварительным программированием на основе быстрого и достаточно адекватного формирования моторной задачи. Переход к использованию механизма центральных команд начинается с 9-летнего возраста, а в 10–11 лет идет его совершенствование.

Адаптивность управления движением очень важна для характеристики психомоторного развития, так как отражает становление способности экстренно переорганизовать сформированный двигательный стереотип (моторную задачу) на новый, адекватно соответствующий изменившимся условиям [103]. Скорость перехода от «старых» к «новым» параметрам движения — это интегральная характеристика, на которую влияют процессы в нескольких системах мозга — от систем, осуществляющих непосредственно моторный контроль, и систем сенсорного обеспечения движения (сенсомоторные, соматосенсорные области коры) до систем, связанных с формированием двигательной установки и переключением внимания — премоторные, теменные и префронтальные зоны коры [27; 44; 103]. Один из парадоксальных результатов анализа возрастной динамики состоит в том, что скорость перестройки двигательной установки, выраженная в числе циклов, в течение которых осуществляется переход на новый режим движения, понижается с возрастом.

На первый взгляд, это является отражением понижения адаптивности движения. С нашей точки зрения, рациональная трактовка этих возрастных изменений скорости ПДУ возможна в рамках представления о том, что развитие психомоторики на анализируемом временном интервале (8–16 лет) связано с переходом от одних уровней сенсомоторной интеграции к другим и с поиском и отработкой этих механизмов. Школьники разных возрастов используют для решения двигательных задач данных тестов различные типы сенсомоторной координации.

В пользу предположения о том, что одни и те же двигательные задачи решаются детьми разных возрастов на основе различных механизмов сенсомоторного контроля, свидетельствуют наши данные о различиях в возрастной структуре кластеров. По данным кластерного анализа, было выделено четыре группы испытуемых, различающиеся по паттернам четырех характеристик выполнения теста. Мы считаем, что полученное разделение на четыре класса двигательной активности является физиологически содержательным, прежде всего с точки зрения оценки развития психомоторной сферы ребенка, — распределение этих типов организации движения среди тестируемых детей закономерным образом изменяется в ходе онтогенеза (см. рис. 13, б).

Какие различия в функциональной организации двигательного управления может отражать эта возрастная структура кластеров? Большая часть тестов, выполняемых на приборе КИД-3, — это зрительно контролируемые движения. Точностные повороты рычага могут выполняться с помощью, по крайней мере, двух

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

различным образом организованных систем зрительно-моторной координации. Одна из них основана на принципе непрерывного зрительного слежения за рукой на всем интервале движения, другая — на бросковых движениях от маркера к маркеру. Если в первом случае фокус зрительного внимания сосредоточен на движущейся кисти руки, удерживающей рычаг, то во втором случае внимание фокусируется на промежуточной цели движения — маркере. Если в первом случае фокус внимания смещается плавно по траектории движения кисти, то при втором типе зрительного контроля движением внимание переключается скачкообразно с одной точки фиксации на другую (положения маркеров). Следуя известным представлениям об уровневой организации движений [33], можно предположить, что первый способ решения двигательной задачи реализует следящий тип коррекций через внешнюю зрительную обратную связь с преимущественным вовлечением сенсомоторных зон коры (уровень построения движений — С2). При данном типе сенсорных коррекций движение осуществляется плавно, ритмично, обладает высокой точностью, однако темп его замедлен. Именно эти черты и являются отличительными для выделенного нами кластера 2, который в наибольшей степени распространен у 6–8-летних детей, у которых ведущим звеном в цепи коррекции является зрение [30; 104].

Реализация второго способа управления движением отражает более высокий уровень организации психомоторики как в отношении моторного программирования, так и в связи с организацией динамики внимания. Реализуемое при этом способе баллистическое движение должно быть программируемо заранее. До запуска движения субъект должен произвести пересчет пространственных координат целевой и начальной точки движения в параметры моторной команды. Далее внимание фокусируется на конечной точке движения, и в тот момент, когда движущаяся кисть руки попадает в фокус внимания, испытуемый дает корректирующую команду на мышцы (в том случае, если движение было запущено не совсем точно). При таком типе управления переключение внимания опережает движение и очевидно, что эта организация зрительно-моторной координации требует достаточной степени развития экстраполяционных способностей. На основе такой координации реализуются высокоскоростные, но не плавные движения, смена режима выполнения которых занимает достаточно мало времени. Наиболее близок к этому типу движений кластер 4. Наконец, если движение в значительной степени автоматизировано и его управление опирается в основном на механизмы внутреннего программирования, не требующего динамичного зрительного контроля, оно характеризуется быстротой, не очень высокой точностью и низкой адаптивностью — длительным временем ПДУ. Такой тип движения может соответствовать кластеру 3 (см. рис. 13, а). Как следует из рис. 13, суммарная доля этих двух классов организации движений (кластеры 3 и 4) прогрессивно увеличивается с возрастом.

Интересно отметить, что указанное выше выраженное падение точности движения и скорости переключения двигательных установок 9-летних детей по сравнению с 7 и 8-летними (см. рис. 11, а, графики 2 и 3) соотносится с резким

Факторы и механизмы саногенеза

увеличением доли кластера 3 в возрастной группе 9 лет (см. рис. 13, 3). Можно предположить, что в возрасте 9 лет происходит переход от следящего режима регуляции движения к управлению по внутренней программе, что сопровождается повышением автоматизации движения и уменьшением роли зрительной афферентации как источника информации для коррекции движения. Ослабление зрительного контроля в группе детей, относящихся к кластеру 3, приводит к уменьшению точности движения и его повышенной инертности при смене сигнала, задающего диапазон поворотов рычага. Так, если у 9-летних школьников с этим типом движения смена амплитудного режима происходит в среднем за 4,8 цикла, то у детей 7–8 лет, выполняющих тест предположительно в следящем режиме (кластер 2), переход осуществляется за 1,7–2,5 цикла, то есть в последнем случае параметры движения корректируются уже после одно- или двукратного прохождения рычага мимо граничного маркера.

Длительность латентной стадии действия определяется многими психофизиологическими процессами, однако, учитывая особенности организации настоящей процедуры тестирования, факторами, в наибольшей степени влияющими на величину латентного периода при измерении на КИД-3, являются уровень внимания и процессы подготовки программы реагирования, формирующие определенную двигательную преднастройку. Косвенно оценку относительного вклада этих двух факторов в возрастную динамику латентного периода можно провести на основе сравнения величины времени реакций с интермодальной разницей в реагировании детей разных возрастов (см. рис. 12). Параллельное сокращение длительности латентного периода и разницы между реакциями на свет и звук в период от 6 к 7 годам указывает на то, что у 7-летних детей, по сравнению с дошкольниками, улучшение реагирования, по-видимому, происходит в результате развития систем управления вниманием. Кроме того, малая величина интермодальной разницы свидетельствует о включении в процесс реагирования ассоциативных (модально-неспецифических) систем мозга [44]. В возрасте от 10 до 16 лет длительность латентного периода уменьшается на фоне неизменной или изменяющейся в малых пределах (20–35 мс) интермодальной разницы реагирования, что говорит о большем вкладе в организацию реагирования на этом возрастном периоде процессов антиципации и систем, создающих готовность субъекта к выполнению движения.

При тестировании времени реакции на УПМД раздражители той или иной модальности предъявляются серийно (блоками), кроме того, фаза подготовки включает последовательность действий из возвратного движения рычага и его точной фиксации на стартовом маркере и следующего за этим переключения внимания с точки установки рычага на восприятие пускового сигнала. В такой ситуации для быстрого выполнения теста важное значение приобретает выбор оптимального соотношения между моментами и величинами активационных и тормозных импульсов, определяющих быстроту смены компонентов (фаз) движения (напомним, что в данном тесте амплитуда движения не задавалась инструкцией). Очевидно, что наиболее эффективное выполнение теста на время реакции

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

происходит через осознание субъектом структуры всей двигательной задачи (где сдвиг рычага на пусковой сигнал представляет собой только часть последовательности действий) и при формировании программы ее реализации, включающей быстрое переключение внимания и смену моторных команд. Высокие показатели выполнения теста на время реакции у старших школьников отражают развитие этих процессов, которые непосредственно связаны с деятельностью пре-моторных и префронтальных зон коры [151].

В контексте с предложенной выше интерпретацией возрастной структуры кластеров данные о различиях в выполнении теста на время реакции у старших и младших школьников также свидетельствуют о качественно различных способах решения двигательных задач в этих возрастных группах в соответствии с ведущим для каждого возраста уровнем организации движения.

Возвращаясь к данным кластеризации результатов тестирования, хотелось бы кратко затронуть вопросы о роли методов многомерной классификации при создании нормативных шкал, по которым оценивается психомоторное развитие детей. В большинстве случаев основой для построения таких шкал являются нормативы, полученные в результате параметрических оценок отдельных показателей двигательной деятельности внутри выбранных возрастных групп. В то же время материалы исследования свидетельствуют, что картину двигательного развития достаточно трудно представить, анализируя только количественные изменения какой-либо одной характеристики двигательной деятельности. В исследованной выборке детей возрастные изменения в двигательном управлении проявлялись в виде последовательной смены различных способов реализации двигательной задачи в соответствии с ведущим для данного возраста уровнем функциональной организации движения. Дети различных возрастных групп были специфическим образом распределены по кластерам, соответствующим различным типам функциональной организации движения. Иначе говоря, применение методов многопараметрической классификации позволяет охарактеризовать каждый возрастной период двигательного развития специфическим распределением испытуемых по типам реализации двигательной задачи теста. И это распределение при условии достаточно большой выборки данных можно рассматривать как нормативное. Сравнивая данные, полученные в «локальных» выборках (группах, классах, школах), с этим эталонным распределением, можно определить степень и направленность отклонений (опережение или отставание в развитии) в тестируемой выборке.

Список литературы

1. *Авдеев С. Н.* Роль β_2 -агонистов при лечении больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2000. – № 12. – С. 75–78.
2. *Авилов О. В.* Влияние ароматотерапии на показатели сердечного ритма у студентов / О. В. Авиллов // Механизмы функционирования висцеральных систем

Факторы и механизмы саногенеза

: тезисы докладов. – СПб. : Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2001. – С. 5.

3. *Агаджанян Н. А.* Проблема адаптации и экология человека / Н. А. Агаджанян // Экология человека : сб. научн. трудов. – М. : Наука, 1988. – С. 93–103.

4. *Прикладная статистика.* Классификация и снижение размерности : справ. изд. / С. А. Айвазян, В. М. Бухштабер, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. – М. : Финансы и статистика, 1989. – С. 143.

5. *Возможности* комплексного использования анализа вариабельности сердечного ритма и ЭКГ ВР при оценке эффективности антиаритмической терапии у больных пароксизмальной формой мерцательной аритмии / А. С. Аксельрод, Б. А. Трегубов, А. К. Калюцкий [и др.] // Неинвазивное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в клинической практике. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2001. – С. 27–40.

6. *Аксенова А. М.* Влияние глубокого рефлекторно-мышечного массажа и упражнений на регуляторные процессы в организме / А. М. Аксенова, К. М. Резников, О. В. Трофимова // Клиническая медицина. – 1997. – № 7. – С. 50–52.

7. *Александрин В. А.* Вегетативная регуляция дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Александрин. – СПб., 2003. – 16 с.

8. *Алиев Г. А.* Кровообращение и его регуляция при сахарном диабете / Г. А. Алиев, Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко. – Баку, 1985. – 176 с.

9. *Амосов Н. М.* Медицинская информационная система / Н. М. Амосов, Н. Г. Зайцев, А. А. Мельников. – К. : Наукова думка, 1971.

10. *Анализ* сердечного ритма / под ред. Д. Жемайтите, Л. Тельксниса. – Вильнюс : Мокслас, 1982. – 130 с.

11. *Анохин П. К.* Очерки физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М. : Медицина, 1975. – 448 с.

12. *Анохин П. К.* Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функции / П. К. Анохин. – М. : Наука, 1973. – С. 5–61.

13. *Апанасенко Г. Л.* Эволюция биоэнергетики и здоровье человека / Г. Л. Апанасенко. – СПб. : Петрополис, 1992. – 123 с.

14. *Арушанян Э. Б.* Суточное мониторирование вариативности сердечного ритма в практике лечения ишемической болезни сердца / Э. Б. Арушанян, Т. А. Шамлиан // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 157–158.

15. *Возрастная* динамика показателей вариабельности ритма сердца (РС) у здоровых мальчиков и девочек / В. В. Атаманов, С. М. Чечельницкая, О. Ю. Чиркова [и др.] // Там же. – М., 1999. – С. 144–145.

16. *Атаханов Ш. Э.* Ортостатическая гипотония и вегетативная недостаточность (механизмы и классификации) / Ш. Э. Атаханов, Д. Робертсон // Кардиология. – 1995. – № 3. – С. 41–50.

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

17. *Ахутин В. М.* Автоматизированная система профилактических осмотров детского и подросткового населения (АСПОН-Д, АСПОН-Дт, АСПОН-ДП) / В. М. Ахутин, И. М. Воронцов, В. В. Шаповалов // Свидетельство Роспатента РФ № 2004612132 от 16 сентября 2004 года.

18. *Баевский Р. М.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 235 с.

19. *Баевский Р. М.* Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. – М. : Медицина, 1979. – 295 с.

20. *Анализ* вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–86.

21. *Баевский Р. М.* Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М., 1984. – 219 с.

22. *Баевский Р. М.* Концепция здоровья и проблема нормы в космической медицине / Р. М. Баевский, А. И. Григорьев. – М. : Слово, 2001. – 96 с.

23. *Баевский Р. М.* Временная организация функций и адаптационно-приспособительная деятельность организма / Р. М. Баевский // Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистемы. – М. : Наука, 1976. – С. 88–101.

24. *Баевский Р. М.* Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 106–127.

25. *Баевский Р. М.* Ритм сердца у спортсменов / Р. М. Баевский, Р. Е. Мотылянская. – М. : Физиология и спорт, 1986. – 142 с.

26. *Прогнозирование* ортостатической устойчивости в длительном космическом полете по данным исследования вегетативной регуляции артериального давления и ритма сердца / Р. М. Баевский, И. И. Фунтова, К. Гариб, Ж. О. Фортра // Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2000. – С. 196–209.

27. *Батуев А. С.* Мозг и организация движений / А. С. Батуев, О. П. Таиров. – Л. : Наука, 1978. – 138 с.

28. *Беднаржевская Т. В.* Влияние атрорента на транзиторную легочную гипертензию у больных бронхиальной астмой / Т. В. Беднаржевская, Л. Г. Дуков, О. Э. Бургсдорф // Пульмонология : Приложение. – 1997. – Т. 7. – Реф. 643.

29. *Безматерных Л. Э.* Диагностическая эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья / Л. Э. Безматерных, В. П. Куликов // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 3. – С. 79–85.

30. *Безруких М. М.* Нейрофизиологические механизмы организации произвольных движений у детей : дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1994. – 484 с.

31. *Белоусов Ю. Б.* Клиническая фармакология болезней органов дыхания / Ю. Б. Белоусов, В. В. Омеляновский. – М., 1996. – С. 105–107.

32. *Березный Е. А.* Динамика сердечного ритма и его вариабельность при велоэргометрии у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Березный, Б. М. Липовецкий // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 29–32.

Факторы и механизмы саногенеза

33. *Бернштейн И. А.* О построении движений / И. А. Бернштейн. – М. : Медгиз, 1947.
34. *Берсенева А. П.* Принципы и методы массовых донозологических обследований с использованием автоматизированных систем : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / А. П. Берсенева. – К., 1991. – 27 с.
35. *Берсенева А. П.* Возрастные особенности вегетативной регуляции сердечного ритма при ортостатической пробе у школьников / А. П. Берсенева // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 145–147.
36. *Берталанфи Л.* История и статус общей теории систем / Л. Берталанфи // Системные исследования. Ежегодник. – М., 1973. – С. 20–38.
37. *Половые* и возрастные различия вариабельности ритма сердца у больных с артериальной гипертензией / Н. В. Бойко, М. Г. Глезер, А. Ж. Абильдинова [и др.] // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. – М., 2002. – С. 55–64.
38. *Новые* взгляды на механизмы проаритмогенного действия симпатомиметиков у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / С. А. Бойцов, А. Н. Кучмин, К. Ю. Недошивин, Д. В. Черкашин // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции посвященной 100-летию со дня рождения академика А. Л. Мясникова. – СПб., 1999. – С. 114.
39. *Брехман И. И.* Валеология – наука о здоровье. – М. : Физкультура и спорт, 1990. – 206 с.
40. *Булатецкий С. В.* Влияние типа вегетативной регуляции ритма сердца на функциональные возможности организма / С. В. Булатецкий, Ю. Ю. Беловский // Механизмы функционирования висцеральных систем. – СПб. : Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2001. – С. 45–46.
41. *Автоматизированная система «ОФИС»*: оценка состояния здоровья и назначение физических упражнений / П. В. Бундзен, Р. Д. Дибнер, Л. Н. Лисицына, М. Г. Осетинский // Теория и практика физической культуры. – 1991. – № 8. – С. 24–27.
42. *Нарушения* вегетативной регуляции при ишемии миокарда / З. А. Бусаева, А. В. Зорин, Е. А. Ноева [и др.] // Терапевтический архив. – 1999. – № 9. – С. 57–61.
43. *Вальдман А. В.* Барорецепторные рефлексы / А. В. Вальдман, В. А. Алмазов, В. А. Цырлин. – М., 1988. – 143 с.
44. *Вартанян Г. А.* Механизмы памяти центральной нервной системы / Г. А. Вартанян, А. А. Пирогов. – Л. : Наука, 1988. – 181 с.
45. *Вегетативные* расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. – М. : Медицина, 2000. – 752 с.
46. *Ведченко Е. И.* Диагностика и профилактика нейрокардиогенных обмороков / Е. И. Ведченко, В. В. Руксин // Terra Medica. – 1997. – № 2. – С. 8–12.
47. *Состояние* механизмов вегетативной регуляции при артериальной гипотензии / А. М. Вейн, В. Ю. Окнин, Н. Б. Хаспекова, А. В. Федотова // Журнал неврологии и психиатрии. – 1998. – № 4. – С. 20–24.

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

48. *Вейн А. М.* Вегетосудистая дистония / А. М. Вейн, А. Д. Соловьева, О. А. Колосова. – М. : Медицина, 1981. – 320 с.
49. *Анализ* вариабельности сердечного ритма у больных диабетом и автономной нейропатией / М. Векк, Й. Танк, А. П. Берсенева [и др.] // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 154–156.
50. *Влияние* экзо- и эндогенных факторов на развитие и течение острых респираторных заболеваний у детей / Т. В. Кобец, С. Н. Воронин, Ю. В. Бобрик, М. Г. Тополиду // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крымского медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 1998. – Т. 134, ч. II. – С. 268–273.
51. *Волкова Э. Г.* Снижение мощности медленных волн ритма сердца как фактор неблагоприятного исхода при остром инфаркте миокарда / Э. Г. Волкова, А. А. Астахова // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 109–112.
52. *Воложин А. И.* Болезнь и здоровье: две стороны приспособления / А. И. Воложин, Ю. К. Субботин. – М. : Медицина, 1998. – 480 с.
53. *Ворогин И. М.* Патофизиология кардиоваскулярных расстройств при obstructивных нарушениях дыхания во время сна / И. М. Ворогин, А. М. Белов // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 9–14.
54. *Гайтон А.* Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция / А. Гайтон. – М. : Медицина, 1969. – 472 с.
55. *К анализу* деятельности сердца как целого / Г. Я. Гебель, А. Г. Круглов, В. Н. Уткин [и др.] // Пульмонология : Приложение. – 2000. – Т. 10. – Реф. 458.
56. *Геппе Н. А.* Бронхиальная астма у детей: комплексный подход к терапии / Н. А. Геппе // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 133–138.
57. *Гичев Ю. П.* К вопросу о нормологии в связи с проблемой оценки адаптивных перестроек организма / Ю. П. Гичев // Физиология человека. – 1990. – № 5. – С. 82–87.
58. *Гичев Ю. П.* Современные проблемы экологической медицины / Ю. П. Гичев. – Н-ск : Изд. СО РАМН, 1996. – 174 с.
59. *Глезер Г. А.* Ортостатическая проба в клинической практике / Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко, М. Г. Глезер // Клиническая медицина. – 1995. – № 2. – С. 52–54.
60. *Глезер М. Г.* Активная ортостатическая проба в практике врача-кардиолога / М. Г. Глезер, К. Э. Соболев // Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 1999. – С. 3–8.
61. *Вариабельность* ритма сердца в комплексном обследовании больных с артериальной гипертонией / М. Г. Глезер, В. Ф. Федоров, Н. В. Бойко [и др.] // Неинвазивное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в клинической практике. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2001. – С. 45–47.

Факторы и механизмы саногенеза

62. *Горбунов В. М.* Значение исследования различных видов variability артериального давления у больных с артериальной гипертензией / В. М. Горбунов // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 66–69.

63. *Анализ variability сердечного ритма больных ишемической болезнью сердца при физической нагрузке* / В. И. Гриднев, П. Я. Довгалевский, Е. В. Котельникова, Н. Е. Скурлатова // Вестник аритмологии. – 1998. – № 7. – С. 42–45.

64. *Громбах С. М.* К дискуссии об оценке физического развития детей и подростков / С. М. Громбах // Гигиена и санитария. – 1967. – № 4. – С. 87–90.

65. *Гублер Е. В.* Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1990. – 376 с.

66. *Гублер Е. В.* Распознавание угрожающих состояний по изменениям частоты и ритмичности сердечных сокращений / Е. В. Гублер, А. А. Генкин // Математические методы анализа сердечного ритма. – М., 1968. – С. 104.

67. *Гугова Ф. К.* Использование импеданса для оценки ортостатической регуляции / Ф. К. Гугова, В. В. Лапин // Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. – СПб., 2000. – С. 42–43.

68. *Дабровски А.* Суточное мониторирование ЭКГ / А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович ; пер. Н. В. Корнеев, Н. Н. Грабко, С. Д. Банникова. – М. : Медпрактика, 1998. – 208 с.

69. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека / И. В. Давыдовский. – М. : Медицина, 1969. – 611 с.

70. *Дзизинский А. А.* Оценка активности вегетативной нервной системы в приступе ишемии миокарда с помощью исследования variability ритма / А. А. Дзизинский, Ю. Ю. Смирнова, Ф. И. Беялов // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 34–37.

71. *Дмитриева Н. В.* Индивидуальное здоровье и полипараметрическая диагностика функциональных состояний организма (системно-информационный подход) / Н. В. Дмитриева, О. С. Глазачев. – М. : Горизонт, 2000. – 214 с.

72. *Применение характеристик вегетативной регуляции сердечного ритма для повышения диагностической эффективности велоэргометрической пробы у больных ишемической болезнью сердца* / П. Я. Довгалевский, В. И. Гриднев, Е. В. Котельникова, А. А. Моржаков // Кардиология. – 1999. – № 7. – С. 21–25.

73. *Патогенетическая гетерогенность хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы по показателям variability сердечного ритма* / Е. Б. Драчук, Н. В. Токарев, М. Е. Моторина [и др.] // Неинвазивное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в клинической практике. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2001. – С. 214–215.

74. *Евтушевская Е. В.* Вегетативная регуляция сердца у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Евтушевская. – Владивосток, 1996. – 24 с.

75. *Елфимов А. В.* Влияние надсегментарных отделов вегетативной нервной системы на ритм сердца / А. В. Елфимов, И. В. Филиппов // Механизмы функ-

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

ционирования висцеральных систем. – СПб. : Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2001. – С. 118–119.

76. *Емельяненко В. М.* Клиническое значение variability ритма сердца / В. М. Емельяненко // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика А. Л. Мясникова. – СПб., 1999. – С. 23–24.

77. *Терапевтические* возможности беротека-100 у больных бронхиальной астмой / А. В. Емельянов, С. Э. Шевелев, С. А. Шубин [и др.] // Клиническая медицина. – 1998. – № 7. – С. 38–39.

78. *Состояние* вегетативной регуляции сердечной деятельности и variability ритма сердца у больных с частой желудочковой экстрасистолией / О. И. Жариков, В. В. Ковтун, Д. У. Акашева [и др.] // Кардиология. – 1993. – № 8. – С. 41–43.

79. *Фрактальный* анализ ритмов сердца / А. М. Жарков, Ю. П. Мажара, К. Ю. Смирнов, С. В. Ярилов // Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. – СПб., 2000. – С. 77–78.

80. *Жемайтите Д. И.* Вегетативная регуляция и развитие осложнений ишемической болезни сердца / Д. И. Жемайтите // Физиология человека. – 1989. – Т. 15, № 2. – С. 3–13.

81. *Жемайтите Д. И.* Периодическая структура сердечного ритма у здоровых и больных в зависимости от функционального состояния / Д. И. Жемайтите, Г. А. Варонецкас // Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины. – Уфа, 1985. – Т. 1. – С. 89–90.

82. *Земцовский Э. В.* Новые технологии для исследования сердечно-сосудистой системы / Э. В. Земцовский, К. М. Матус // Terra Medica. – 1997. – № 1. – С. 48–50.

83. *Зонис Б. Я.* Роль адренорецепторного аппарата в механизмах бронхоспазма и методы диагностики типов адренергического дисбаланса у больных бронхиальной астмой / Б. Я. Зонис // Терапевтический архив. – 1989. – № 3. – С. 43–46.

84. *Нарушения* вегетативной регуляции при ишемии миокарда / А. В. Зорин, Е. А. Нова, Н. Б. Хаспекова [и др.] // Там же. – 1999. – № 9. – С. 57–61.

85. *Иванов С. Н.* Влияние нарушений вегетативной регуляции на периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией / С. Н. Иванов // Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. – СПб., 2000. – С. 48–49.

86. *Избранные* лекции по внутренним болезням / под ред. А. С. Празднова // Медицинский вестник. – 1998. – № 11–15. – 64 с.

87. *Бронхиальная* реактивность при монотерапии атрорентом / И. Г. Ильяшевич, В. И. Симаненков, А. В. Ледовая, Б. Г. Липартелиани // Пульмонология : Приложение. – 1998. – Т. 8. – Реф. LVIII. 25.

88. *Автоматизированные* системы в комплексной оценке здоровья и адаптивных возможностей человека / Э. М. Казин, А. Д. Рифтин, А. И. Федоров [и др.] // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 3. – С. 94–100.

Факторы и механизмы саногенеза

89. *Казначеев В. П.* Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения / В. П. Казначеев, Р. М. Баевский, Л. П. Берсенева. – Л. : Медицина, 1980. – 207 с.

90. *Анализ* вариабельности ритма в оценке эффективности лечения больных бронхиальной астмой / О. В. Калинина, О. В. Марьянова, В. М. Михайлов, И. П. Основина // Пульмонология : Приложение. – 2000. – Т. 10. – Реф. 113.

91. *Каляев А. В.* Лекарственная (ятрогенная) ортостатическая гипотензия: причины, возможности клинического мониторинга / А. В. Каляев, Е. В. Жилиев // Неинвазивное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в клинической практике. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2001. – С. 23–26.

92. *Применение* спектрального анализа ритма сердца для оценки постуральных проб в норме и при заболеваниях нервной системы / А. П. Коваленко, Е. Б. Шустов, С. А. Котельников, С. В. Китаев // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 124–127.

93. *Спектральный* анализ вариабельности сердечного ритма при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью / А. О. Конради, Д. В. Захаров, О. Г. Рудоманов [и др.] // Артериальные гипертензии. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 33–38.

94. *Конради Г. П.* Рефлекторная регуляция деятельности сердца с рецепторов сосудов тканей и дыхательного аппарата / Г. П. Конради // Физиология кровообращения. Физиология сердца. – Л. : Наука, 1980.

95. *Анализ* вегетативной регуляции сердечного ритма на этапах развития человека / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Т. В. Шатило, Е. В. Короткая // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31–39.

96. *Корнеева И. Т.* Особенности вегетативного статуса у юных спортсменов при дисплазии соединительной ткани сердца / И. Т. Корнеева, С. Д. Поляков // Неинвазивное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в клинической практике. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2001. – С. 111–114.

97. *Косач Л. А.* Применение автоматизированных систем для массового обследования населения / Л. А. Косач, А. С. Гринберг // Здоровоохранение Белоруссии. – Минск, 1986. – № 6. – С. 6–7.

98. *Использование* спектрального анализа ритма сердца для диагностики заболеваний нервной системы / С. А. Котельников, В. Ю. Давыденко, М. М. Одинак [и др.] // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 162–163.

99. *Кулешова Э. В.* Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца / Э. В. Кулешова // Вестник аритмологии. – 1999. – № 13. – С. 75–83.

100. *Куприянова О. О.* Особенности волновой структуры сердечного ритма у здоровых детей / О. О. Куприянова, И. Г. Нидеккер, Е. Е. Бродецкая // Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины. – Уфа, 1985. – Т. 1. – С. 105–107.

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

101. *Лапшина Л. С.* Определение функциональных резервов организма с использованием информационных программ в рамках психофизиологического отбора / Л. С. Лапшина, Л. В. Шубова // Новые медицинские технологии : тезисы докладов 1-го Национального конгресса, 8–12 июля 2001 г. – СПб., 2001. – С. 222–223.

102. *Лукошкова Е. В.* QRS-амплитудограмма и ее частотный спектр: применение для оценки мощности колебаний частоты сердечбиений / Е. В. Лукошкова, В. М. Хаютин, М. С. Бекбосынова // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 54–63.

103. *Лурия А. Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А. Р. Лурия. – М. : МГУ, 1969. – 504 с.

104. *Любомирский Л. Е.* Особенности управления точностными двигательными действиями у школьников разного возраста / Л. Е. Любомирский // Физиология человека. – 1983. – № 1. – С. 58.

105. *Мадьянов И. В.* Особенности бронхиальной астмы при дизэнцефальных нарушениях / И. В. Мадьянов, В. Н. Саперов // Пульмонология : Приложение. – 1991. – Т. 2. – Реф. 1433.

106. *Макардидзе О. В.* Влияние орто- и антиортостатической пробы на фазы сердечного цикла левого и правого желудочков у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца / О. В. Макардидзе // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 22–26.

107. *Макаров Л. М.* Холтеровское мониторирование : рук. для врачей по использованию метода у детей и лиц молодого возраста / Л. М. Макаров. – М. : Медпрактика, 2000. – 216 с.

108. *Маллиани А.* Физиологическая интерпретация спектральных компонентов variability сердечного ритма (HRV) / А. Маллиани // Вестник аритмологии. – 1998. – № 9. – С. 47–57.

109. *Маркова-Луканова Ю. Р.* Влияние терапии индапамидом на показатели variability сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / Ю. Р. Маркова-Луканова, С. А. Герасимович, Е. В. Шляхто // Артериальные гипертензии. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 43–46.

110. *Мачерет Е. Л.* Методы диагностики вегетативной дисфункции / Е. Л. Мачерет, Н. К. Мурашко, А. В. Писарук // Український медичний часопис. – 2000. – № 2 (16). – С. 89–94.

111. *Меерсон Ф. З.* Адаптационная медицина: Концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон. – М. : Дело, 1993. – 138 с.

112. *Меньшиков В. В.* Клиницист и лаборатория в диагностическом диалоге / В. В. Меньшиков // Клинический диагноз — лабораторные основы ; под ред. В. В. Меньшикова. – М., 1997. – С. 22.

113. *Минаков Э. В.* Анализ variability сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / Э. В. Минаков, Г. Н. Стрелецкая // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 135–138.

114. *Вариабельность* сердечного ритма при гипертонической болезни / В. А. Миронов, Т. Ф. Миронова, А. В. Саночкин, М. В. Миронов // Вестник аритмологии. – 1999. – № 13. – С. 41–47.

Факторы и механизмы саеногенеза

115. *Михайлов В. М.* Значение оценки variability сердечного ритма и эргометрических показателей при проведении велоэргометрической пробы, дозированной по величине должного основного обмена у лиц молодого возраста / В. М. Михайлов // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 95–97.

116. *Москаленко Н. П.* Ортостатическая проба в практике врача-кардиолога / Н. П. Москаленко, Г. А. Глезер // Кардиология. – 1979. – № 6. – С. 22–27.

117. *Мухина И. В.* Сравнительная оценка влияния адреналина и норадреналина на variability ритма изолированного сердца крыс / И. В. Мухина, А. В. Дворников // Механизмы функционирования висцеральных систем. – СПб.: Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2001. – С. 253–254.

118. *Нефедов В. Б.* Значение бронхоспазма в нарушении бронхиальной проходимости при бронхиальной астме в межприступном периоде / В. Б. Нефедов, Л. А. Попова // Клиническая медицина. – 1999. – № 12. – С. 30–33.

119. *Никулина Г. А.* Динамическая ЭКГ здорового человека с точки зрения хронобиологии / Г. А. Никулина, Р. М. Баевский // Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины. – Уфа, 1985. – № 1. – С. 42–43.

120. *Ноткин Е. Л.* Об изучении конкретных причин заболеваемости по данным анализов / Е. Л. Ноткин. – М., 1961. – 215 с.

121. *Орлов А. В.* Сравнительная эффективность β_2 -агонистов при небулайзерной терапии приступа бронхиальной астмы у детей / А. В. Орлов, А. Ю. Шутов // Пульмонология: Приложение. – 2000. – Т. 10. – Реф. 297.

122. *Осадчий О. Е.* Пептидная модуляция изменений длительности кардицикла при вагусной синусовой аритмии / О. Е. Осадчий, В. М. Покровский // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 57–64.

123. *Оценка функционального состояния организма на основе математического анализа сердечного ритма.* Автоматизированная система «Светофор» / сост. Р. М. Баевский [и др.]. – Владивосток, 1987. – 72 с.

124. *Парцерняк С. А.* Стресс. Вегетозы. Психосоматика / С. А. Парцерняк. – СПб.: А. В. К., 2002. – 384 с.

125. *Патент РФ 96104796* Способ текущего контроля функционального состояния спортсмена / Заболотских И. Б., Попов Ю. Д., Пастухов О. Г. – Оpubл. 06.10.1998.

126. *Пелищук В. К.* Автоматизированные комплексы, предназначенные для оперативного обследования лиц, работающих в экстремальных условиях / В. К. Пелищук, И. Б. Шорина, П. А. Бресткин // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты: тез. докл. Всесоюз. конф. – М., 1990. – С. 497–498.

127. *Першина Л. В.* Изменения регуляции сердца у больных пылевым бронхитом / Л. В. Першина // Пульмонология: Приложение. – 1990. – Т. 1. – Реф. 1143.

128. *Реушкин В. Н.* Влияние физической нагрузки на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы / В. Н. Реушкин, Г. Д. Реушкина,

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

Д. В. Николаев // Неинвазивное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в клинической практике. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2001. – С. 120–124.

129. *Длительная* пассивная ортопроба при нейрокардиогенных синкопе / А. Н. Рогоза, А. В. Певзнер, М. И. Трипотень [и др.] // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. – М., 2002. – С. 262–278.

130. *Ключевые* факторы неустойчивости системы кровообращения при ортостатических пробах – возможности объективного анализа / А. Н. Рогоза, Г. И. Хеймец, Л. А. Носкин, [и др.] // Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2000. – С. 102–122.

131. *Петленко В. П.* Этюды валеологии: Здоровье как человеческая ценность / В. П. Петленко, Д. Н. Давиденко. – СПб. : Балтийская педагогическая академия, 1998. – 120 с.

132. *Стандартизация* и мониторирование показателей variability сердечного ритма / В. В. Руксин, В. В. Пивоваров, В. Х. Кудашев, Е. И. Федченко // Terra medica. – 1998. – № 1. – С. 2–7.

133. *Рябова Т. Я.* Программно-аппаратный комплекс «Ритм-2» для оценки адаптационных возможностей школьников и студентов / Т. Я. Рябова, В. Н. Шлапак, С. А. Шкурченко // Новые информационные технологии в медицине и экологии : междунар. конф. : тез. докл. Украина, Крым, Гурзуф, 1998. – Т. 2. – С. 511–514.

134. *Рябыкина Г. В.* Variability ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М. : Оверлей, 2001. – 200 с.

135. *Рябыкина Г. В.* Анализ variability ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев // Кардиология. – 1996. – № 10. – С. 87–97.

136. *Влияние* различных факторов на variability ритма сердца у больных артериальной гипертонией / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев, Э. А. Пумина [и др.] // Терапевтический архив. – 1997. – № 3. – С. 55–58.

137. *Саркисов Д. С.* Общая патология человека / Д. С. Саркисов, М. А. Пальцев, Н. К. Хитров. – М., 1998. – 608 с.

138. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье ; пер. с англ. – М. : Медгиз, 1960. – 275 с.

139. *Семенов Ю. Н.* Аппаратно-программный комплекс «Варикард» для анализа variability сердечного ритма и перспективы его развития / Ю. Н. Семенов, Р. М. Баевский // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 172–174.

140. *Синдромная* диагностика внутренних болезней. Части 1, 2 / под ред. проф. Г. Б. Федосеева. – СПб. : Специальная литература, 1996. – 360 с.

141. *Стандартизованная* ортостатическая проба в оценке кардиореспираторных взаимоотношений у ребенка / Е. В. Синельникова, В. Г. Часнык, Ю. П. Пушкарев [и др.] // Механизмы функционирования висцеральных систем. – СПб. : Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2001. – С. 332–333.

Факторы и механизмы саногенеза

142. *Скрипник В.* Взаимосвязь вегетативной регуляции и параметров гемодинамики при функциональных пробах с ортостазом и глубоким дыханием / В. Скрипник, А. Сауля // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 89–90.

143. *Использование* спектрального ритма сердца для диагностики заболеваний нервной системы / Н. А. Смирнов, С. А. Котельников, В. Ю. Давыденко [и др.] // Там же. – С. 103–105.

144. *Сперелакис Н.* Физиология и патофизиология сердца : в 2 т. / пер с англ. – 2-е изд., испр. – М. : Медицина, 1990. – 624 с.

145. *Степанов А. М.* Основы медицинской гомеостатики (Лекции по теории и практике биоинформационных коррекций) / А. М. Степанов. – М., 1993. – 222 с.

146. *Оценка* автономной регуляции сердечного ритма методом анализа вариабельности интервалов RR (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) / О. Б. Степура, О. В. Остроумова, И. Т. Курильченко, О. В. Панагриева // Клиническая медицина. – 1997. – № 4. – С. 57–59.

147. *Судаков К. В.* Общая теория функциональных систем / К. В. Судаков. – М. : Медицина, 1984. – 223 с.

148. *Судаков К. В.* Функциональные системы организма в норме и патологии / К. В. Судаков // Экспериментальная и прикладная физиология. Системные механизмы поведения. – М., 1993. – Т. 2. – С. 17–33.

149. *Особенности* время-частотного спектрального анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы / Н. А. Тарский, В. Н. Швалев, С. Ю. Салтыков [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 4. – С. 40–45.

150. *Удельнов М. Г.* Физиология сердца / М. Г. Удельнов. – М., 1975. – 302 с.

151. *Фарбер Д. А.* Функциональная организация развивающегося мозга / Д. А. Фарбер, Н. В. Дубровинская // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 6. – С. 17–21.

152. *Федотова А. В.* Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у больных с артериальной гипотензией (АГ) / А. В. Федотова, В. Ю. Окнин // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 138–139.

153. *Типы* изменений нейровегетативной регуляции сердечного ритма при выполнении пробы с контролируемой частотой дыхания у практически здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца / Н. В. Фурман, П. Я. Довгалевский, О. К. Рыбак [и др.] // Там же. – С. 151–152.

154. *Ханукова Е. М.* Сравнение действия беротека (БРТ), беродуала (БРД) и дуовента (ДВ) у больных обструктивными заболеваниями легких / Е. М. Ханукова, Е. В. Титова, А. Н. Цой // Пульмонология : Приложение. – 1994. – Т. 4. – Реф. 27.

155. *Харди Р.* Гомеостаз / Р. Харди. – М. : Мир, 1986. – 354 с.

156. *Хаспекова Н. Б.* Анализ вариабельности сердечного ритма в неврологии / Н. Б. Хаспекова, А. М. Вейн // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 131–133.

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

157. *Хаютин В. М.* Центральная организация вазомоторного контроля / В. М. Хаютин, Р. С. Сонина, Е. В. Лукошкова. – М., 1977. – 352 с.
158. *Хирманов В. Н.* Нейрогенные сердечно-сосудистые обмороки. Патогенез. Диагностика. Лечение / В. Н. Хирманов, Т. В. Тюрина // Progress in Biomedical Research. – 1998. – Т. 3, N 1 (Suppl. A). – С. 12–17.
159. *Христолюбова Е. И.* Длительное применение атрорента в лечении хронического обструктивного бронхита / Е. И. Христолюбова, Л. И. Волкова, И. В. Щербакова // Клиническая медицина. – 1999. – № 12. – С. 51–52.
160. *Чучалин А. Г.* Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин. – М. : СПб., 1998. – С. 238–248.
161. *Шабунина А. Б.* Вариабельность ритма сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом в процессе терапии атрорентом / А. Б. Шабунина // Пульмонология : Приложение. – 1999. – Т. 9. – Реф. LVVIII. 5.
162. *Шальдах М.* Нейрогуморальная регуляция кровообращения и электрокардиостимулятора / М. Шальдах // Progress in Biomedical Research. – 1998. – Т. 3, N 1. – Suppl. A. – P. 1–11.
163. *Швалев В. Н.* Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы / В. Н. Швалев, Н. А. Тарский // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 10–14.
164. *Влияние* бета-блокаторов и ингибиторов АПФ на показатели вариабельности сердечного ритма у больных инфарктом миокарда / М. Шерифф, М. Р. Александрова, В. В. Баев [и др.] // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 142–143.
165. *Шпак Л. В.* Особенности возникновения и лечения аритмии при хронических неспецифических заболеваниях легких / Л. В. Шпак, Е. И. Максимова // Пульмонология : Приложение. – 1991. – Т. 2. – Реф. 856.
166. *Шулутко Б. И.* Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко. – СПб. : Элби-СПб., 2003. – 734 с.
167. *Эндакова Э. А.* Методологические и методические подходы к проблеме сохранения здоровья населения / Э. А. Эндакова, В. Н. Лучанинова // Здоровье населения Приморского края. – Владивосток, 1997. – С. 11–45.
168. *Автоматизированная система профилактических осмотров детского населения (Система оценки здоровья детского населения) : метод. рекомендации / сост. В. В. Юрьев, В. К. Юрьев. – Л., 1991. – 30 с.*
169. *Явелов И. С.* Факторы, связанные с низкой вариабельностью ритма сердца, оцененной за короткое время в покое и в ранние сроки инфаркта миокарда / И. С. Явелов, Г. Е. Травина, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2001. – № 8. – С. 4–10.
170. *Прогностическое значение* средней частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда / И. С. Явелов, А. Д. Деев, Е. Е. Травина, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 1999. – № 6. – С. 6–14.

Факторы и механизмы сааногенеза

171. Яковлев В. Н. Современные холиноблокаторы в лечении бронхообструктивного синдрома / В. Н. Яковлев, В. Г. Алексеев, В. А. Хвойницкий // Пульмонология : Приложение. – 1996. – Т. 6. – Реф. 261.

172. Влияние b2-агониста сальтоса на вегетативный гомеостаз у больных хроническим обструктивным бронхитом / М. С. Якушина, А. В. Соколов, С. С. Якушин, А. С. Соколов // Пульмонология : Приложение. – 1997. – Т. 7. – Реф. 1063.

173. Янковская А. Е. Интеллектуальная система для мониторинга здоровья населения / А. Е. Янковская, Ф. Ф. Тетенев, Г. Э. Черногорюк // Новые информационные технологии в медицине и экологии : 4-я междунар. конф. : труды. – Ялта, 1998. – С. 168–170.

174. Akselrod S. Components of heart rate variability / S. Akselrod // Heart rate variability. – N. Y. : Armonk, 1995. – P. 146–164.

175. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies / S. Akselrod ; M. Malik, A. J. Camm, eds. // Heart rate variability. Armonk, N. Y. : Futura Publishing Company Inc., 1995. – P. 147–163.

176. Power spectrum analysis of heart rate variability: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Hubel [et al.] // Science. – 1981. – Vol. 213. – P. 220–222.

177. Changes in heart rate during obstructive sleep apnea / S. Andreas, G. Hajak, B. Breska [et al.] // Eur. Respir. J. – 1992. – Vol. 5. – P. 853–857.

178. Bannister R. Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System / R. Bannister. – Oxford ; N. Y., 1988.

179. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction / J. T. Bigger, R. E. Kleiger, J. L. Fleiss [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1988. – Vol. 61. – P. 208–215.

180. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone: is in-hospital admission absolutely necessary? / G. L. Botto, W. Bonini, T. Broffoni [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 1996. – Vol. 19. – P. 1939–1943.

181. Ambulatory intraarterial blood pressure in normal subjects / P. Broadhurst, G. Brigden, P. Daspupta [et al.] // Amer. Heart J. – 1990. – Vol. 120, N 1. – P. 160–166.

182. Cerutti S. Spectral analysis of the heart rate variability signal. Ch5 / S. Cerutti, A. M. Binachi, L. I. Mainardi // Heart rate variability / eds. M. Malik, A. J. Camm. – N. Y. : Futura Publ. Co Armonk, 1995. – P. 63–74.

183. Scalabin D. M. F. Efficacy and side effects of beta2-agonists by inhaled route in acute asthma in children: comparison of salbutamol, terbutalin, and fenoterol / D. M. F. Scalabin, D. Sole, C. K. Naspitz // J. Asthma. – 1996. – Vol. 33 (6). – P. 407–415.

184. Floras J. S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure / J. S. Floras // JACC. – 1993. – P. 72a–84a.

185. Gross N. J. Ipratropium bromide // New. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 486–494.

186. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure / S. Guzzetti, M. T. La Rovere, G. D. Pinna [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (4). – P. 357–362.

Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга...

187. *Haverkamp W.* Heart rate as a target for the prevention of sudden death / W. Haverkamp, G. Breithardt // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1. – P. 76–84.
188. *Heart Rate Variability.* Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Membership of the Task Force listed in the Appendix // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 334–381.
189. *Hirsch J.* Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate / J. Hirsch, B. Bishop // *Am. J. Physiol.* – 1981. – Vol. 10. – H620–H629.
190. *Feasibility* of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording / B. P. M. Imholz, G. J. Langewouters, G. A. Van Montfrans [et al.] // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 21. – P. 65–73.
191. *Importance* of ventilation in modulating interaction between sympathetic drive and cardiovascular variability / P. Van De Borne, N. Montano, K. Narkiewicz [et al.] // *BJSM.* – 2001. – Vol. 280, Issue 2. – H722–H729.
192. *Lavie C. J.* Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics and quality of life in obese patients with coronary artery disease / C. J. Lavie, R. V. Milani // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 397–401.
193. *Lin Y. C.* Effects of hypercapnia, hypoxia, and rebreathing on circulatory response to apnea / Y. C. Lin, K. K. Shida, S. K. Hong // *J. Appl. Physiol.* – 1983. – Vol. 54. – P. 172–177.
194. *Lombardi F.* Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate / F. Lombardi // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 1 (Suppl. H). – P. H44–H51.
195. *Exercise* response after cardiac transplantation: correlation with sympathetic reinnervation / S. W. Lord, S. Brady, N. D. Holt [et al.] // *Heart.* – 1996. – Vol. 75 (1). – P. 40–43.
196. *Malik M.* Heart rate variability: from to fancies / M. Malik, A. J. Camm // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 566–568.
197. *Cardiovascular* neural regulation explored in the frequency domain / A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, S. Cerutti // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. 1482–1492.
198. *Malliani A.* Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms / A. Malliani, P. Lombardi, M. Pagani // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71. – P. 1–2.
199. *Heart* rate variability and baroreflex sensitivity decline differently with age. Implications for prognostic value after myocardial infarction / A. Mortara, M. T. La Rovere, J. G. T. Bigger [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 405.
200. *National High Blood Pressure Education Program Working group* pressure monitoring // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 2270–2280.
201. *Mc Fadden E. R.* Perspectives in β_2 -agonist therapy: Vox clamantis in deserto vel lux in tenebris? / E. R. Mc Fadden // *J. Allergy.* – 1995. – Vol. 95, N 3. – P. 641–651.
202. *Cardiovascular* Safety of High Doses of Inhaled fenoterol and albuterol in acute severe Asthma / M. Newhouse, K. Chapman, A. McCallum [et al.] // *Chest.* – 1996. – Vol. 110. – P. 595–603.

Факторы и механизмы саюогенеза

203. *Single* dosing comparison of the relative cardiac b1/b2 activity of inhaled fenoterol and salbutamol in normal subjects / D. M. Newnham, N. M. Wheeldon, B. J. Lipworth, D. G. McDevitt // *Thorax*. – 1993. – Vol. 48. – P. 656–658.

204. *Behavioral* determinants of 24hour blood pressure patterns in borderline hypertension / T. G. Pickering, G. A. Harshfield, S. Blank [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 8, N 5. – P. 589–592.

205. *Assessment* of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis / B. Pomeranz, R. J. B. Macaulay, M. A. Caudill [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1985. – Vol. 248, N 1 (Pt. 2). – P. H151–H153.

206. *Robertson D.* Mechanisms of orthostatic hypotension / D. Robertson // *Curr. Cardiol.* – 1993. – Vol. 8. – P. 737–745.

207. *Efficient* estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies / J. N. Rottman, R. C. Steinman, P. Albrecht [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66. – P. 1522–1524.

208. *Real W.* Effects of gender, age, and heart rate on QT intervals in children / W. Real // *Pediatr. Cardiol.* – 1996. – Vol. 17 (3). – P. 135–136.

209. *Power* spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients / K. E. Sands, M. L. Appel, L. S. Lilly [et al.] // *Circulation*. – 1989. – N 79. – P. 76–82.

210. *Schwartz P. J.* The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction / P. J. Schwartz // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1 (Suppl. H). – P. H33–H43.

211. *A cardiocardiac* sympathetic nerve variability during reflex in the car / P. J. Schwartz, M. Pagani, F. Lombardi [et al.] // *Circ. Res.* – 1973. – Vol. 32. – P. 215–220.

212. *Smoberski M.* Medical chronobiology: Concepts and application / M. Smoberski, G. D'Alonzo // *Amer. Rev. Dis.* – 1993. – Vol. 147 (6). – P. 2–19.

213. *Standardization* of lung function testing in infants, children and adolescents. Paediatric Working Group, Cefalu, Palermo, October 4, 1982. Abstracts // *Bull Eur. Physiopathol. Respir.* – 1983. – Vol. 19 (1). – P. 15–24.

214. *Nocturnal* blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database / J. A. Staessen, L. Bieniaszewski, E. O'Brien [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 29, N 1, Pt. 1. – P. 30–39.

215. *Stansky A.* The effects of lung reflex on laryngeal resistance and motoneurone discharge / A. Stansky, M. Szereda-Przestaszewska, J. G. Widdicombe // *J. Physiol. (Lond.)*. – 1973. – Vol. 231. – P. 348–417.

216. *Bronchodilators* and acute cardiac death / S. Suissa, B. Hemmelcam, L. Blais, P. Ernst // *Am. J. Respir. Crit. Care*. – 1996. – Vol. 154. – P. 1598–1602.

217. *Abnormalities* of baroreflex control in heart failure / M. D. Thames, T. Kinugawa, M. L. Smith, M. E. Dibner-Dunlap // *JACC*. – 1993. – Vol. 22, N 4 (Suppl. A). – P. 56A–60A.

218. *Modulation* of neurocardiac function by oesophageal stimulation in humans / G. Tougas, M. Kamath, G. Wateel [et al.] // *Clin. Sci*. – 1997. – Vol. 92. – P. 167–174.

219. *Pulmonary* function in juvenile rheumatoid arthritis / J. S. Wagener, L. M. Taussig, C. DeBenedetti [et al.] // *J. Pediatr.* – 1981. – Vol. 99 (1). – P. 108–110.

Глава 5

КРИТЕРИАЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ САНОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА

5.1. Нормирование параметров функциональной деятельности организма, используемое в медицинской диагностике

Как мы пытались доказать выше, на уровне цельного организма успешность предсказательной диагностики приблизительно в равной степени зависит от прогресса как методов этиопатогенетической диагностики, так и методов санотипирования.

Если наши аргументы, доказывающие справедливость подобного утверждения, будут признаны обоснованными, то мы бы хотели обратить внимание на то обстоятельство, в каких неравновесных условиях развиваются оба направления.

На прогрессе методов этиопатогенетической диагностики зиждится успешность крупнейших биоинженерных и физико-технических фирм мира с многомиллиардными инвестициями (только на программу «Геном человека» за 7 лет израсходовано более 100 млрд долларов), а научная успешность почти ежегодно поощряется Нобелевской премией (напомним, что за последние 20 лет только различные компьютерно-томографические методики 4 раза были удостоены этой престижной премии).

Не станем более обстоятельно развивать эту тему и только отметим, что мы считаем абсолютно оправданным этот диагностический бум, поскольку он весьма важен в общей успешности предсказательной диагностики.

Более того, те достижения, которые были обсуждены выше в вопросах полисистемного анализа функциональной достаточности организма вряд ли достойны подобной увлеченности «сливками» научных сообществ, несмотря на принципиальную важность решаемых задач. К сожалению, на пути прогресса полисистемного саногенетического мониторинга стоят реальные трудности, резко отличные от тех, которые преодолеваются в этиопатогенетической диагностике.

Прежде всего, сам подход к экспертизе необходимой информационной значимости методов санотипирования, являющихся объективным мериллом прогресса этиопатогенетической диагностики. К примеру, стоило повысить разрешающую

Факторы и механизмы саногенеза

способность компьютерно-томографических методов до уровня, который обеспечил контрастное изображение отдельных относительно крупных сосудов, как были полностью оправданы многомиллионные инвестиции в создание нового поколения компьютерных технологий. Человеку, даже не сведущему в научном прогрессе, легко понять, как важно увидеть опухоль самого малого размера и до ее метастазирования или как важно установить минимальное присутствие чужеродного генома в той или иной ткани или наличие того или иного дефекта в гене и т. д. Удовлетворенность этих интересов не идет ни в какое сравнение с попытками убедить (даже специалистов) в необходимости проведения постоянного мониторинга функционального состояния организма. Ближайшее, что приходит на ум при такой рекомендации, это образ коридора с бесконечным числом кабинетов, в каждом из которых о чем-то спрашивают, что-то выстукивают, а иногда долго до изнеможения измеряют. И до тех пор, пока четко сформулированное положение о том, что функциональный резерв здоровья (саногенез) не может быть установлен даже многочисленным синклитом специалистов, каждый из которых старается распознать только ему известные признаки патологий, мы не сможем добиться более уважительного отношения к диагностике «насуточно необходимых» функциональных сдвигов. Прежде всего, нужно сломить сам стереотип, утвердившийся не только в обществе в целом, но и среди врачей в частности, что все определяемые признаки должны дифференцироваться на «хорошие» и «плохие». Цель практической санологии — уточнение степени функциональной адекватности измеряемых функциональных признаков в условиях конкретного санотипа. Сама функциональная адекватность (соответствие) не может быть аттестована в понятиях «хорошо» или «плохо».

Под адекватностью функционального ответа предполагается то состояние, которое обеспечивает соответствие изучаемой функции тому общему саногенетическому статусу, который оптимален для приспособления данного индивидуума к заданной на данный момент функциональной предназначенности.

Как мы видим из определения, оценка функциональной достаточности саногенеза не только индивидуализирована, но и не устойчива к меняющимся функциональным требованиям.

Основная трудность саногенетического мониторинга связана с необходимостью экспортировать одновременно большое число функциональных параметров и в предельно экспрессном, неинвазивном варианте.

На наш взгляд, не соответствуют требованиям прогностически достоверного саногенетического мониторинга технические новации, достаточно широко используемые у нас и за рубежом: портативные глюкометры, устройства, регистрирующие вариабельность сердечного ритма, автоматизированные тонометры и многие другие.

Как мы уже неоднократно подчеркивали, достоверная прогностическая эффективность функционального статуса принципиально не может быть достигнута при малопараметровых обследованиях.

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

Мы, конечно, не имеем намерений доказывать нерациональность перечисленных диагностических приемов. Мы только указываем на их неадекватность в диагностике обобщенного саногенетического статуса. Основное их предназначение в отслеживании динамики патологически выраженной симптоматики у лиц, отнесенных к той или иной нозологии болезней (и в этом направлении у них достаточно зримая перспектива).

Итак, в разрешении основных методологических затруднений при санотипировании существующий арсенал инструментальных средств требует значительной ревизии и совершенствования.

Идеология санологического анализа, предложенная нами и излагаемая ниже, не до конца совершенная, построенная на собственном опыте эксплуатации инструментальных комплексов, преимущественно с оригинальными конструктивными решениями.

Имеющийся опыт создания новых технологий для комплексного изучения саногенеза, а также их сертификации, к сожалению, нельзя считать исчерпывающим для предиктивной диагностики.

Поэтому излагаемые ниже результаты можно рассматривать как первую попытку многоцелевого обобщения большого числа отдельных исследований, многие из которых относятся к теоретико-фундаментальным.

Прежде чем перейти к изложению методик, разработанных для задач санотипирования индивидуального адаптогенеза, мы посчитали необходимым кратко остановиться на существующих подходах, претендующих на роль информативных в оценке параметров функциональной деятельности организма.

Основа для распознавания «нормы» и «не нормы» — процесс сопоставления результатов комплекса клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования с общепринятыми стандартами. Принципиально различают количественные и качественные способы сопоставления. Качественные критерии предполагают разделение на группы по наличию или отсутствию симптомов, называемых диагностическими [51]. Количественные критерии предполагают разделение вышеназванных групп по их расположению выше или ниже предварительно выбранного порога, называемого диагностическим критерием (positivity criterion, critical value, referent value).

Для определения диагностических критериев используются несколько способов:

- сигмальный способ;
- центильный способ;
- «терапевтический» способ (therapeutic);
- способ по риску развития патологии (risk factor);
- способ «социально-требуемых» нормативов (culturally desirable).

Сигмальный способ основан на предположении об априорной нормальности распределения частот значений исследуемых признаков и определения границ нормы в терминах описательного распределения Гаусса — 50 % всех наблюдений имеют значения оцениваемой характеристики ниже, а 50 % — выше среднего выборочного значения; около 68 % всех наблюдений имеют значения оцениваемой

Факторы и механизмы саногенеза

характеристики в пределах $\pm 1 \sigma$ (сигма — стандартное среднеквадратическое отклонение от средневывборочного значения); около 95 % всех наблюдений имеют значения по оцениваемой характеристике в пределах $\pm 1,96 \sigma$; около 99 % всех наблюдений имеют значения оцениваемой характеристики в пределах $\pm 2,58 \sigma$. На практике значения 1,96 и 2,58 округляют до 2 и 3 соответственно.

После получения совокупных значений исследуемой характеристики для «здоровой» популяции, имеющей одинаковые прочие характеристики (возраст, пол, длина тела и др.), вычисляют среднее выборочное значение (M) и стандартное отклонение (σ). Впоследствии введено понятие z -score, которое определяет степень отклонения сравниваемой характеристики от общепопуляционного средневывборочного значения (отношение разницы фактического значения от M к величине сигмы).

С самой первой публикации, статистически обработанной (1910), граница «нормы» от «не нормы» разными авторами представлялась по-разному. Так, по мнению Х. Ротманна [48], при положении оцениваемой характеристики в пределах $\pm 1 \sigma$ можно говорить об оптимальном (нормальном) значении, от $+1 \sigma$ до $+2,5 \sigma$ и от -1σ до $-2,5 \sigma$ — о субоптимальном (ненормальном) значении и за границами $+2,5 \sigma$ и $-2,5 \sigma$ — о патологическом значении. По мнению Д. Бауэра [3], а в последующем и К. Вашхолдера [55], класс нормы (типичное) ограничивается пределом $\pm 2 \sigma$, а за их границами определяются ненормальные (анормальное, предположительно патологическое) значения характеристик. Л. Борхард (Voghardt L., 1928), придерживаясь того же мнения, не соглашался лишь с тем, что не норма должна начинаться непосредственно за границей нормы. Х. Гюнтер (Gunter H., 1935) для определения класса нормы ($\pm 1 \sigma$) предложил термин эунормальный (средний нормальный, mean normal range) уровень, для класса в пределах от $+1 \sigma$ до $+2 \sigma$ — гипернормальный уровень, для класса в пределах от -1σ до -2σ — гипонормальный уровень, а за границами $\pm 2 \sigma$ — анормальный уровень.

В настоящее время вариабельность отклонений от средневывборочного значения предусматривает выделение следующих оценочных категорий: «средний» уровень — при величине признака с колебаниями в пределах $\pm 1,5 \sigma$ от M ; «ниже среднего» — от $-1,5 \sigma$ до -2σ ; «низкий» — от -2σ до -3σ ; «очень низкий» — более -3σ ; «выше среднего» — от $+1,5 \sigma$ до $+2 \sigma$; «высокий» — от $+2 \sigma$ до $+3 \sigma$; «очень высокий» — более $+3 \sigma$ [34]. Хотя, например, по данным Б. П. Савельевой и И. С. Ширяевой [25], нормальное значение показателей функции внешнего дыхания, при однонаправленности значимых для диагностики изменений, находится в пределах 1σ , «условная норма» — от 1σ до $1,645 \sigma$. К умеренным изменениям относятся отклонения в пределах от $1,645 \sigma$ до $3,0 \sigma$, к значительным — при отклонении от $3,0 \sigma$ до $5,0 \sigma$, к резким — при отклонении более чем на $5,0 \sigma$. По данным В. Д. Сонькина [26], результаты измерения антропометрических показателей могут трактоваться следующим образом: в пределах $\pm 0,67 \sigma$ от M — средний уровень, от $-0,67 \sigma$ до $-1,33 \sigma$ — уровень ниже среднего, от $+0,67 \sigma$ до $+1,33 \sigma$ — уровень выше среднего, более $-1,33 \sigma$ — низкий уровень, более $+1,33 \sigma$ — высокий уровень.

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

При этом «безусловно не нормальными» являются значения, выходящие за пределы $\pm 3\sigma$, а «безусловно нормальными» — находящиеся в пределах $\pm 1\sigma$.

Центильный способ квалификации нормы и не нормы отличается от предыдущего лишь тем, что диапазон его применения не ограничивается только нормальным распределением. Метод основан на проценте накопления признака в популяции. Оценка проводится по таблицам центильного типа. Колонки центильных таблиц показывают количественные границы признака у определенной доли или процента (центиля) здоровых детей данного возраста и пола. Интервалы между центильными колонками (зоны, коридоры) отражают тот диапазон разнообразия величин признака, который свойственен или 3 % (зона до 3-го или от 97-го центиля), или 7 % (зона от 3-го до 10-го или от 90-го до 97-го центиля), или 15 % (зона от 10-го до 25-го или от 75-го до 90-го центиля), или 50 % всех здоровых детей возрастного-половой группы (зона от 25-го до 75-го центиля). Границы центильных групп и номера центильных интервалов (зоны) представлены в верхних строках каждой таблицы. Задача исследователя — найти, в какой центильный интервал (зону) попадает полученная величина измерения, и записать как саму величину, так и центильный интервал в медицинский документ ребенка [33]. В зависимости от этого формулируется оценочное суждение [4]:

- зона № 1 (до 3-го центиля) — «очень низкий» уровень;
- зона № 2 (от 3-го до 10-го центиля) — «низкий» уровень;
- зона № 3 (от 10-го до 25-го центиля) — уровень «ниже среднего»;
- зона № 4 (от 25-го до 75-го центиля) — «средний» уровень;
- зона № 5 (от 75-го до 90-го центиля) — уровень «выше среднего»;
- зона № 6 (от 90-го до 97-го центиля) — «высокий» уровень;
- зона № 7 (от 97-го центиля) — «очень высокий» уровень.

При этом «безусловно не нормальными» являются 1 (до порога 3 %, или, по западной литературе, до 5 %) и 7 (после 97 %, или, по западной литературе, после 95 %) центильные коридоры, а «безусловно нормальными» — 3, 4, 5 центильные коридоры.

Терапевтический способ используют в вариантах оценки состояний, требующих или не требующих впоследствии медикаментозной терапии. Диагностический критерий определяется по необходимости назначения лечения, даже если оцениваемая характеристика лежит в области нормальных значений, определенных другим способом. Например, медикаментозная терапия эссенциальной гипертензии до того, как значения артериального давления устойчиво выйдут за границы нормы [56].

Способ по риску развития патологии близок к терапевтическому. Дополнительно учитывается наличие «фактора риска», который определяется как поведенческий, генетически обусловленный, экологический, демографический или физиологический фактор, являющийся причиной заболевания или находящийся в статистически доказанной связи с заболеванием. Соответственно использование терапевтического способа расширяется [36]. Например, лечение антилипид-

Факторы и механизмы саногенеза

ными препаратами у больных ишемической болезнью сердца может проводиться и при относительно «нормальных» показателях липидного спектра крови.

Способ социально-требуемых нормативов предполагает определение границ нормы по желанию популяции. Этот способ не является научно обоснованным [35] и зависит от популярной в обществе идеологии. Например, «норма» женской красоты — 90–60–90.

Не принимая во внимание последний способ, который не имеет ничего общего с наукой, сравним остальные. Каждый способ имеет свои достоинства и недостатки. Сигмальный — возможность четкого ранжирования фактического параметра относительно средневывборочного значения, но ограниченность его применения условием «нормального» полигона распределения признака. Центильный — возможность применения по отношению к любым видам распределения значений оцениваемого параметра [34], но при этом отсутствуют «крайние границы» в оценке параметра (1 и 7 центильный коридоры «безразмерны»). Терапевтический — учитывает индивидуальные особенности «нормы», но требует постоянной коррекции диагностических критериев [39]. Способ по факторам риска — возможность применения до появления явных клинических признаков заболевания [51], но возникает сложность определения диагностических критериев при сочетании факторов риска, а также низкая прогностическая ценность самих факторов (например, курение является фактором риска развития онкологической патологии легких, но у большинства курильщиков онкологическая патология не развивается).

Сравнивая достоинства и недостатки методов, очевидно стремление определить критерии нормы, оптимальные для каждого индивидуума, с ранней идентификацией «отклонений от нормы» (терапевтический и факторный способ), но с возможностью четкого ранжирования параметра при любых вариантах его распределения (сигмальный и центильный способы).

Для решения вопроса о возможности применения любого метода исследования необходимо определить целый ряд информативных показателей, основанных на сопоставлении с «золотым стандартом» (более точные методы разделения действительно больных и действительно здоровых). Информативные показатели достаточно широко освещены и изучены [6; 25; 34; 35; 56]. К ним относятся:

1. Чувствительность метода — вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни. Доля истинно положительных результатов определяется отношением $a / (a+b)$, где a — количество действительно больных, у которых величина параметра вышла за границу нормы при данном исследовании; b — количество действительно больных, у которых величина параметра не вышла за границу нормы при данном исследовании. Чаще пользуются индексом чувствительности (чувствительность в процентном выражении).

2. Специфичность — вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни. Доля истинно отрицательных результатов определяется тем же отношением $a / (a+b)$, только a — количество действительно здоровых, у которых величина параметра вышла за границу нормы при данном ис-

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

следовании; b — количество действительно здоровых, у которых величина параметра не вышла за границу нормы при данном исследовании. Чаще пользуются индексом специфичности (специфичность в процентном выражении).

3. Апостериорная вероятность болезни (predictive value negative, PVN) — вероятность того, что больной действительно болен. Определяется отношением a/b , где a — количество действительно больных, выявленных при данном исследовании; b — общее количество действительно больных.

4. Апостериорная вероятность здоровья (predictive value positive, PVP) — вероятность того, что здоровый человек действительно здоров. Определяется отношением a/b , где a — количество действительно здоровых людей, выявленных при данном исследовании; b — общее количество действительно здоровых.

5. Вероятность ошибочно положительного диагноза (false positive rate, FPR) — вероятность того, что действительно здоровый человек будет расценен как больной. Определяется отношением a/b , где a — количество действительно здоровых людей, определенных как больные при данном исследовании; b — общее количество действительно здоровых.

6. Вероятность ошибочно отрицательного диагноза (false negative rate, FNR) — вероятность того, что действительно больной будет расценен как здоровый. Определяется отношением a/b , где a — количество действительно больных, определенных как здоровые при данном исследовании; b — общее количество действительно больных.

7. Прогностическая ценность теста — вероятность наличия заболевания при условии известного результата теста.

8. Прогностическая ценность отрицательного результата теста — вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста.

9. Прогностическая ценность положительного результата теста — вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате теста.

10. Отношение правдоподобия (ОП) — отношение вероятности получить положительный результат диагностического теста у больных к вероятности получить положительный результат теста у здоровых лиц.

11. Отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) — отношение вероятности получения истинноположительного результата к вероятности получения ложноположительного результата. $ОП+ = \text{чувствительность} / (1 - \text{специфичность})$.

12. Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-) — отношение вероятности получения истинноотрицательного результата к вероятности получения ложноотрицательного результата. $ОП- = (1 - \text{чувствительность}) / \text{специфичность}$.

Выбор значимости диагностических критериев, в конечном счете, зависит от принятия решения о том, что хуже — считать здорового пациента больным или больного пациента здоровым. При необходимости минимизации ошибочно положительных диагнозов (исключение «гипердиагностики») уменьшают вероятность ошибочно положительного диагноза, чувствительность, апостериорную

Факторы и механизмы самогенеза

вероятность болезни. При необходимости минимизации ошибочно отрицательных диагнозов (исключение «гиподиагностики») уменьшают вероятность ошибочно отрицательного диагноза, специфичность, апостериорную вероятность здоровья. Равная стоимость ошибочно положительных и ошибочно отрицательных диагнозов, близкая к 100 %, обеспечивает наилучшую дискриминацию при минимальном количестве ошибочных диагнозов и является «идеалом» для диагностического исследования. В нашей стране для оценки информационной ценности метода чаще используется «индекс чувствительности» (при его величине 100 % все действительно больные будут выявлены примененным алгоритмом диагностики) и показатель «100%-й индекс специфичности» (при его величине 100 % все действительно здоровые будут определены примененным алгоритмом диагностики).

Нормирование функциональных параметров сталкивается и с другой проблемой. Выдаваемые компьютерной системой заключения далеко не всегда соответствуют клиническим данным. Так, при проведении популяционных исследований нарушения вегетативной регуляции определяются у 38–72 % детей младшего школьного возраста [17], электрокардиографические нарушения интервальных показателей (например, атриовентрикулярной проводимости) — в 5–15 % случаев [32], нарушения функции внешнего дыхания — до 50 % случаев [24]. При проведении функциональных методов исследования у детей с клинически доказанным патологическим процессом также достаточно часто отмечается несоответствие клинических и функциональных данных. Например, несоответствие данных оценки функции внешнего дыхания и степени тяжести бронхиальной астмы отмечается в 36 % случаев [18].

Связано это с тем, что ранжирование функционального параметра чаще всего проводят по сравнению фактически полученного значения со среднепопуляционными «нормами». Крайне мало работ, посвященных учету индивидуальных особенностей функциональных параметров в зависимости от морфологического статуса организма. В основном они касаются оценки параметров функции внешнего дыхания [12; 18; 25; 40; 57; 58] и частоты сердечных сокращений [31].

Таким образом, подводя итог анализу данных литературы, можно сделать следующие выводы. До эпохи широкого внедрения компьютерной техники квалификация состояний «здоровье → болезнь» была затруднена и ее проводили в рамках альтернативной модели. Однако в последние годы очевиден постепенный переход наиболее перспективных направлений медицины на непрерывную модель, рассматривающую болезнь и здоровье как крайние полюса более сложных состояний в цепочке «здоровье → предболезнь → болезнь». Определелись первые существенные успехи в попытках экономически более целесообразного перехода практической медицины к превентивности диагностики и коррекции состояния здоровья человека. Разработано теоретическое обоснование методов превентивной диагностики.

В перспективе дальнейшего развития донологической диагностики стала очевидной целесообразность проведения исследований, направленных на повы-

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

шение эффективности интерпретации функциональных параметров (с учетом индивидуальных особенностей организма) с целью наиболее раннего распознавания перехода физиологического состояния в патологическое. Таким образом, очередное направление — разработка критериев оценки функциональных параметров в определении здоровья — и послужило целью настоящего исследования.

5.2. Автоматизированная оценка саногенетического статуса

Для реализации автоматизированной оценки результатов исследований, которые включают около полусотни различных показателей, прежде всего было необходимо разработать методы их унифицированного ранжирования. Необходимость этого этапа обосновывалась самой концепцией подхода к детекции «саногенетического риска» на основе рассогласования функций отдельных систем, параметры которых будут сопоставимы только в том случае, если будут представлены в универсальных единицах отклонения. Понятно, что для этого необходимо было:

1. Создать методики математико-биологической оценки показателей взаимосвязанных физиологических процессов.
2. Обеспечить архивацию данных для изучения поло- и возрастзависимых статистических закономерностей измеряемых параметров.
3. Разработать методы представления результатов многопараметрового саногенетического анализа в наглядной для восприятия человеком форме.

Ранжирование показателей по популяционным распределениям

Ранжирование измеренных показателей проводится на основе центильных таблиц. Центильная таблица строится для каждого ранжируемого показателя и включает следующие данные, полученные для k возрастных подгрупп и, где необходимо, отдельно для мужского и женского пола:

$$\begin{pmatrix} v_1 & c_{11} & c_{21} & c_{31} & c_{41} \\ v_2 & c_{12} & c_{22} & c_{32} & c_{42} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ v_k & c_{1k} & c_{2k} & c_{3k} & c_{4k} \end{pmatrix}, \quad (1)$$

где v_k — средний возраст k -й подгруппы; $c_{1k}, c_{2k}, c_{3k}, c_{4k}$ — величины ранжируемого показателя, соответствующие $P\{c < c_{ik}\} * 100 = 5, 25, 75$ и 95-му центилю (рис. 14). Размеры подгрупп выбираются исходя из репрезентативности выборки для правильного получения значений 5-го и 95-го центилей и особенностей возрастной динамики показателя. По мере увеличения числа обследований центильная таблица корректируется.

Факторы и механизмы саеногенеза

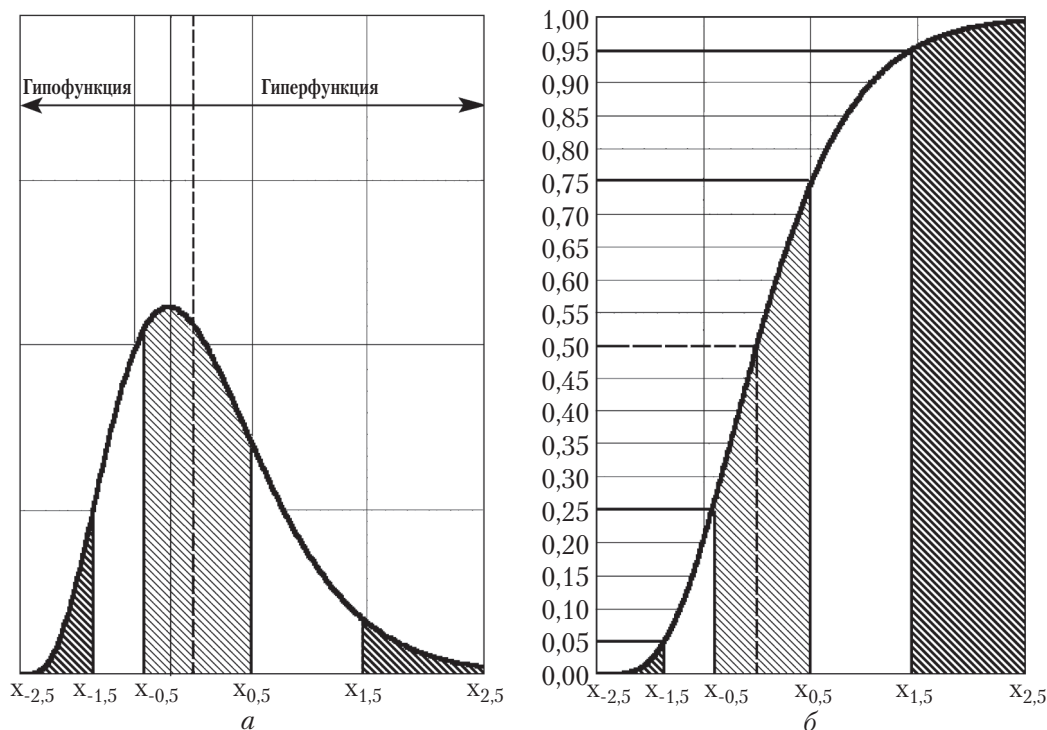


Рис. 14. Центильный метод оценки плотности распределения параметров (а, б)

В программе ВЭС процесс расчета центильных границ и среднего возраста автоматизирован. Для их получения определяется состав популяции (пол и место обследования), выбирается ранжируемый показатель, указываются границы возрастного диапазона. Пример окна программы с центильными границами роста мальчиков в возрасте от 10 до 12 лет приведен на рис. 15.

Ранжирование показателей проводится в шкале гипо-, гиперфункция, причем центильным границам приписывается фиксированный балл k_0 – k_5 :

$$\begin{bmatrix} k_0 & k_1 & k_2 & k_3 & k_4 & k_5 \\ c_0 & c_1 & c_2 & c_3 & c_4 & c_5 \end{bmatrix}, \quad (2)$$

чем достигается независимость оценки от величины показателя.

Балльная оценка определяется в два этапа: сначала путем интерполяции вычисляются центильные границы для конкретного возраста v обследованного:

$$c_i(v) = c_{ij} + (v - v_j) \cdot (c_{ij+1} - c_{ij}) / (v_{j+1} - v_j), \quad (3)$$

где $v_j \leq v \leq v_{j+1}$, $i=1\dots k$, $j=0\dots 5$.

На втором этапе, используя полученные границы, также путем интерполяции вычисляют непосредственно оценку показателя в баллах:

$$b = k_j + (c - c_j(v)) \cdot (c_{j+1}(v) - c_j(v)) / (k_{j+1} - k_j), \quad (4)$$

где $c(v)_j \leq c \leq c(v)_{j+1}$, $j=0\dots 5$.

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

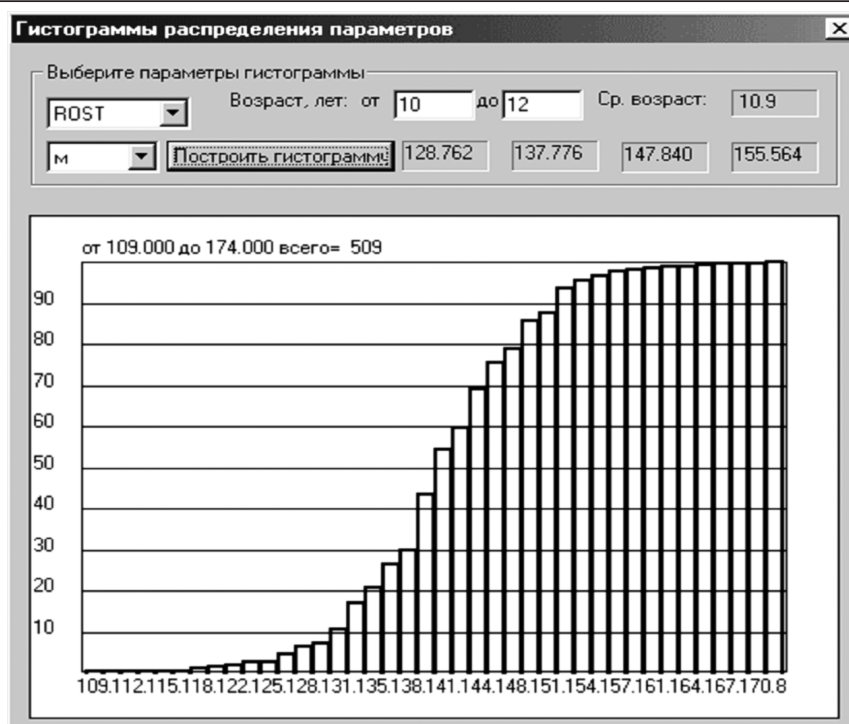


Рис. 15. Пример вывода центильных границ

В программе ВЭС фиксированные значения баллов k_0 – k_5 принимают значения: $-2,5$; $-1,5$; $-0,5$; $0,5$; $1,5$; $2,5$ соответственно, и все показатели будут оценены в баллах, изменяющихся в интервале от $-2,5$ до $2,5$.

Таким образом, полученные выше описанным способом балльные оценки сразу позволяют оценить, как соотносится измеренный показатель с распределением этого же показателя в популяции аналогичного возраста и пола, и сделать вывод о его соответствии наиболее часто встречающимся значениям или об отклонении в гипо- или гиперфункциональную область.

Расчет степени сбалансированности физиологической системы организма

Хорошо известно, что многие физиологические параметры тесно взаимосвязаны между собой. Например, чем выше частота сердечных сокращений, тем короче интервал QT кардиограммы, или чем выше рост и больше масса, тем больше жизненная емкость легких. При этом подобные сдвиги физиологически адекватны и не вызывают напряжения в организме. Если не учитывать наличие таких взаимосвязей, то во многих случаях отклонения показателей от среднепопуляционных оценок будут трактоваться как напряженные, а другие параметры, наоборот, как сбалансированные, хотя таковыми не являются. Чтобы избежать подобной ошибки, необходимо учесть наиболее вероятную в популяции функцио-

Факторы и механизмы саногенеза

нальную взаимосвязь между параметрами и с ее учетом вычислить взаимные смещения показателей относительно среднепопуляционных, что и будет служить основой построения «индивидуальной нормы».

К сожалению, для большинства показателей работы систем организма физиологически обоснованные уравнения функциональной взаимосвязи, особенно многопараметровые, неизвестны. Поэтому их необходимо получить, используя статистические методы. В основе статистических методов, направленных на анализ взаимозависимостей, лежит понятие корреляции. В случае двух нормальных или почти нормальных величин коэффициент корреляции между ними может быть использован в качестве меры взаимозависимости, и это подтверждено множеством практических результатов. Однако при интерпретации «взаимозависимости» часто встречаются следующие трудности: если одна величина коррелирована с другой, то это может быть всего лишь отражением того факта, что они обе коррелированы с некоторой третьей величиной или с совокупностью величин, которые не введены в модель. Указанная ситуация приводит к рассмотрению условных корреляций между двумя величинами при фиксированных значениях остальных величин. Это так называемые частные корреляции.

Хотя расчет частных корреляций и реализован во многих статистических программах (например «Статистика» О. Ю. Реброва, 2003), все же на примере трех переменных поясним суть их вычислений. Для простоты будем считать, что переменные нормированы и имеют трехмерное нормальное распределение. Тогда их матрица рассеяния совпадает с матрицей их корреляций, которую назовем корреляционной матрицей и обозначим C . Таким образом, если корреляция между x_i и x_j есть $r_{ij} = M(x_i - \xi_i)(x_j - \xi_j)$, то функция плотности нормального распределения с центрами ξ_i этих трех величин имеет вид:

$$f(x_1, x_2, x_3) = (1/\sqrt{(2\pi)^3|C|}) \exp [(-1/2|C|) \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 C_{ij} (x_i - \xi_i)(x_j - \xi_j)], \quad (5)$$

где C_{ij} — алгебраическое дополнение (i, j) -го элемента в симметричном корреляционном определителе:

$$|C| = \begin{vmatrix} 1 & p_{12} & p_{13} \\ p_{21} & 1 & p_{23} \\ p_{31} & p_{32} & 1 \end{vmatrix}, \quad (6)$$

$$C_{ij} / |C| = C^{ij} \quad (7)$$

— есть элемент матрицы, обратной к C .

Характеристическая функция, однозначно определяющая это распределение вероятностей, описывается выражением

$$\varphi(t_1, t_2, t_3) = \exp[-(1/2) \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 p_{ij} t_i t_j]. \quad (8)$$

Рассмотрим корреляцию между x_1 и x_2 при фиксированном значении x_3 . Условное распределение x_1 и x_2 при заданном x_3 , как следует из (7) и (8), может быть записано следующим образом:

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

$$g(x_1, x_2 | x_3) \propto \exp [-(1/2) (C^{11}x_1^2 + 2C^{12}x_1x_2 + C^{22}x_2^2 + 2C^{13}x_1x_3 + 2C^{23}x_2x_3)],$$

$$\propto \exp [-(1/2) (C^{11}(x_1 - \xi_1)^2 + 2C^{12}(x_1 - \xi_1)(x_2 - \xi_2) + C^{22}(x_2 - \xi_2)^2)], \quad (9)$$

используя подстановки: $C^{11}\xi_1 + C^{12}\xi_2 = -C^{13}x_3$, $C^{12}\xi_1 + C^{22}\xi_2 = -C^{23}x_3$.

Из (9) видно, что при заданном x_3 величины x_1 и x_2 имеют двумерное нормальное распределение с коэффициентом корреляции

$$r_{123} = -C^{12} / \sqrt{C^{11}C^{22}}. \quad (10)$$

Ясно, что r_{123} не зависит от фиксируемого значения величины x_3 . Кроме того, сокращая на общий множитель $|C|$ из (6) и (10), находим:

$$r_{123} = (P_{12} - P_{13}P_{23}) / \sqrt{(1 - P_{13}^2)(1 - P_{23}^2)}. \quad (11)$$

Величина r_{123} называется частным коэффициентом корреляции между x_1 и x_2 при фиксированном x_3 . Он симметричен относительно первичных индексов 1, 2. Его вторичный индекс 3 относится к переменной, которая фиксирована. Хотя (11) выведено в предположении нормальности, мы теперь для любого исходного распределения определим частный коэффициент корреляции с помощью (11). Итак, по определению, для величин, отличных от нормальных, частная корреляция также вычисляется по формуле (11). Формула (10) сохраняется и для любого числа переменных, но C^{ij} вычисляется по формуле (7) для определителя соответствующей размерности:

$$|C| = \begin{vmatrix} 1 & P_{12} & P_{13} & \dots & P_{1p} \\ & 1 & P_{23} & \dots & P_{2p} \\ & & 1 & \dots & P_{3p} \\ & & & \dots & \dots \\ & & & & 1 \end{vmatrix}.$$

Итак, получив частные корреляции, мы можем выявить, какие показатели систем организма в популяции взаимосвязаны. Тонкость состоит в том, что корреляция не есть причинность. Иными словами, мы не имеем права безапелляционно говорить о наличии причинной связи, так как некоторая величина, совершенно отличная от рассматриваемых в нашем анализе, может быть источником этой корреляции. Даже при больших величинах частной корреляции предположение о причинности должно всегда иметь внестатистические, а именно, базирующиеся на знании физиологии основания.

Учитывая вышесказанное, алгоритм расчета сбалансированности показателей систем организма будет включать следующие шаги.

1. Расчет матрицы частных корреляций $[r_{ij 1..m}]$ по балльным оценкам всех измеренных показателей и всей популяции.

2. Выделение подгруппы пар параметров $\{b_i, b_j\}$ со значимыми частными корреляциями $r_{ij 1..m} > r_0$.

3. Экспертиза параметров $\{b_i, b_j\}$ со значимыми корреляциями на физиологическую обусловленность и построение подгруппы $\{b_i, b_j\}^*$ с физиологически обоснованными корреляциями.

Факторы и механизмы саногенеза

4. Расчет матрицы коэффициентов множественной линейной регрессии;

$$K = \begin{bmatrix} k_{11} & \cdot & \cdot & k_{1m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ k_{m1} & \cdot & \cdot & k_{mm} \end{bmatrix},$$

где $k_{ij}=0$, если соответствующая пара параметров $\{b_i, b_j\}$ не принадлежит подгруппе с физиологически обоснованными корреляциями.

5. Расчет показателей «индивидуальной нормы» в балльных оценках $V^0 = (b_1^0 \dots b_m^0)$ на основе балльных оценок $V = (b_1 \dots b_k)$ фактически измеренных показателей по формуле:

$$V^0 = (VK)^T. \quad (12)$$

6. Расчет балльных оценок сбалансированности систем организма:

$$V^* = V - V^0.$$

Таким образом, в результате проведенных расчетов мы имеем вектор V^* , который содержит балльные оценки b_j^* каждого измеренного показателя, полученные с учетом индивидуальных особенностей организма, причем величина балла $k_2 \leq b_j^* \leq k_3$ показывает, что по этому показателю состояние организма сбалансированное и соответствует наиболее часто встречающемуся в условно здоровой популяции, при $k_1 \leq b_j^* < k_2$ и $k_3 < b_j^* \leq k_4$ соответствует начальному напряжению, а при $b_j^* < k_1$ и $k_4 < b_j^*$ — предпатологическому и возможно патологическому напряжению.

Структура базы данных

Все измеренные данные, информация об обследованном контингенте, возрастные центильные распределения параметров, коэффициенты множественной регрессии для физиологически связанных параметров и коды заболеваний хранятся в базе данных. База данных имеет формат Microsoft Access и состоит из таблиц, в полях которых содержится вся основная и служебная информация. Общая структура базы данных представлена на рис. 16. Анкетные данные на каждого человека, а именно: фамилия, имя, отчество, пол, дата рождения и код организации помещаются в таблицу «Люди» (PPL). Эти данные на каждого человека заносятся в базу данных только один раз, поэтому каждая строка таблицы уникальна, а индекс ID, который в других таблицах обозначается IDP, служит для идентификации результатов обследования, относящихся именно к этому человеку. Результаты обследований приборами САКР, КИД и ЛКС из приборных баз данных содержатся в таблицах CAR, KID и LKS соответственно. Исследования показателей максимального и форсированного объемов выдоха, выполненные спирометром САКР или старой модификацией спирометра АД-К, помещаются в таблицу SPIR. Антропометрические данные в таблице ANTRO заполняются вручную или переносятся из баз данных приборов. Данные о выявленных ранее заболеваниях содержатся в таблице ANAM. Каждая запись в перечисленных выше таблицах

Глава 5. Критериальные оценки сапогенетического статуса

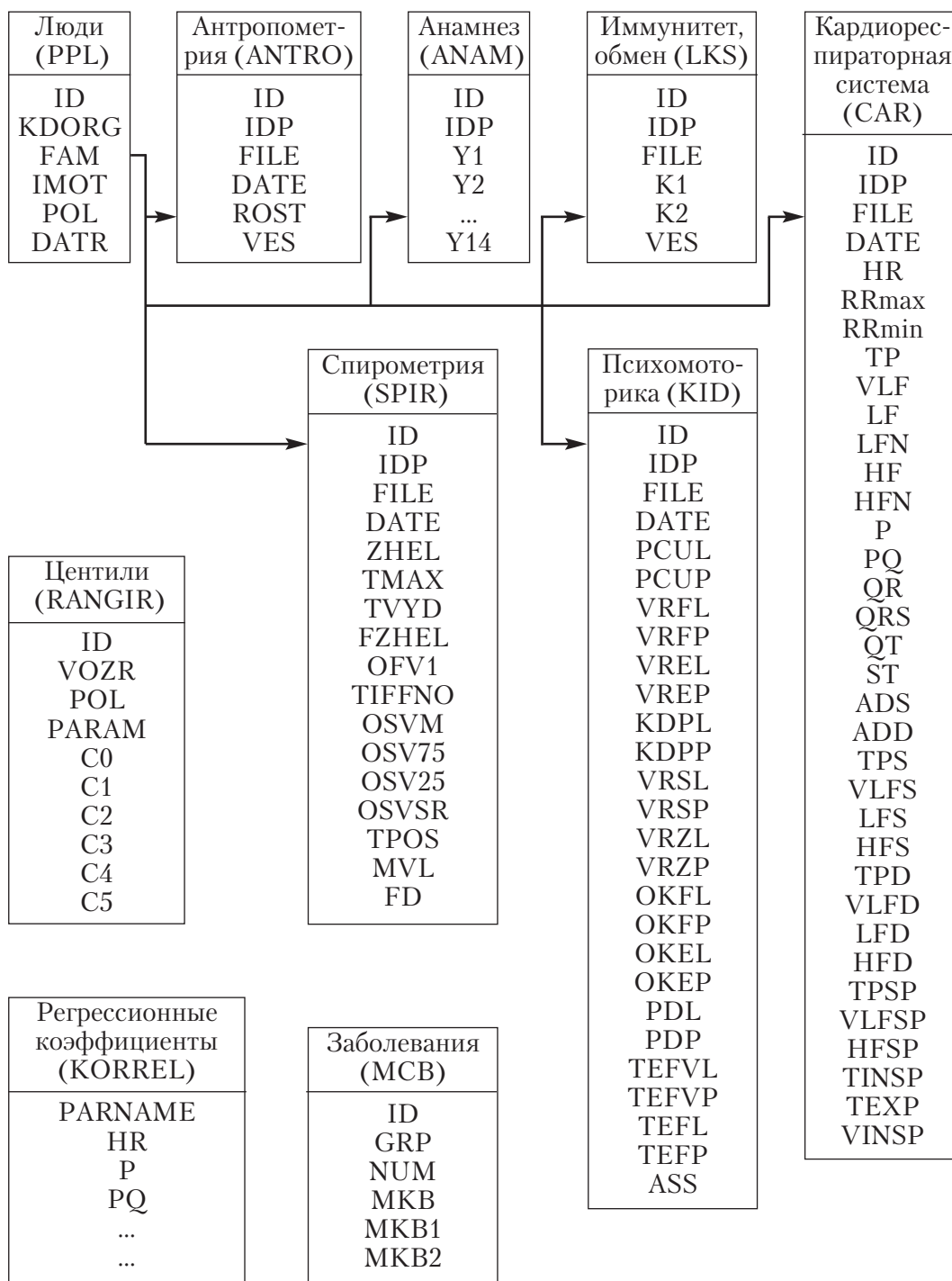


Рис. 16. Структура базы данных ВЭС

Факторы и механизмы саногенеза

содержит следующие поля: ID — порядковый номер записи, IDP — идентификационный номер человека, FILE — ссылку на файл приборной базы данных, из которой получены данные, DATE — дату и время обследования, а затем значения измеренных параметров, количество и состав которых зависит от конкретного прибора. Такая структура позволяет записывать в таблицы любое число обследований одного и того же человека и затем анализировать динамику показателей.

В таблицы RANGIR и KORREL заносятся результаты статистического анализа популяционных исследований. Центильные распределения содержатся в полях таблицы RANGIR: ID — порядковый номер записи, VOZR и POL — средний возраст и пол подгруппы соответственно, PARAM — наименование параметра, C0...C5 — границы центильного распределения (0, 5, 25, 75, 95, 100 %) данного параметра в подгруппе. Таблица KORREL содержит матрицу коэффициентов множественной линейной регрессии между параметрами. Таблица MCB включает адаптированный к массовым обследованиям классификатор МКБ. В структуре адаптированного классификатора содержится 14 классов болезней (поле GRP), к каждому из которых относятся от 4 до 10 заболеваний (поле NUM), обобщенные их наименования (поле ANAM), коды и описания по МКБ (поля МКБ, МКБ1, МКБ2).

Обработка информации и представление результатов

В программе ВЭС обработка информации и представление результатов реализованы на языке программирования Microsoft Visual C++. Для доступа к таблицам базы данных (БД) использовано встроенное в Visual C++ программное обеспечение MFC DAO (Data Access Objects). В составе функциональной схемы программы ВЭС можно выделить пять основных блоков (рис. 17):

- заполнение информации в БД;
- просмотр и редактирование БД;
- статистический анализ данных;
- вывод индивидуальных показателей сбалансированности систем организма в наглядной графической форме;
- вывод групповых показателей в табличной форме.

Блок заполнения информации в БД обеспечивает возможность просмотра БД приборов «Спироартериокардиоритмограф», «Артериокардиоритмограф», «Спирокардиоритмограф», «Кардиоритмограф», «КИД», «ЛКС», старой версии программы ВЭС и переноса информации в БД mdb.

Через блок просмотра и редактирования осуществляется поиск результатов всех видов обследований в БД по фамилии и коду организации и при необходимости их редактирование. Блок статистического анализа предназначен для вычисления центильных границ показателей в выбранной подгруппе обследованного контингента. В блоке вывода индивидуальных показателей осуществляется поиск необходимых данных по фамилии и коду организации, а также вывод ди-



Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

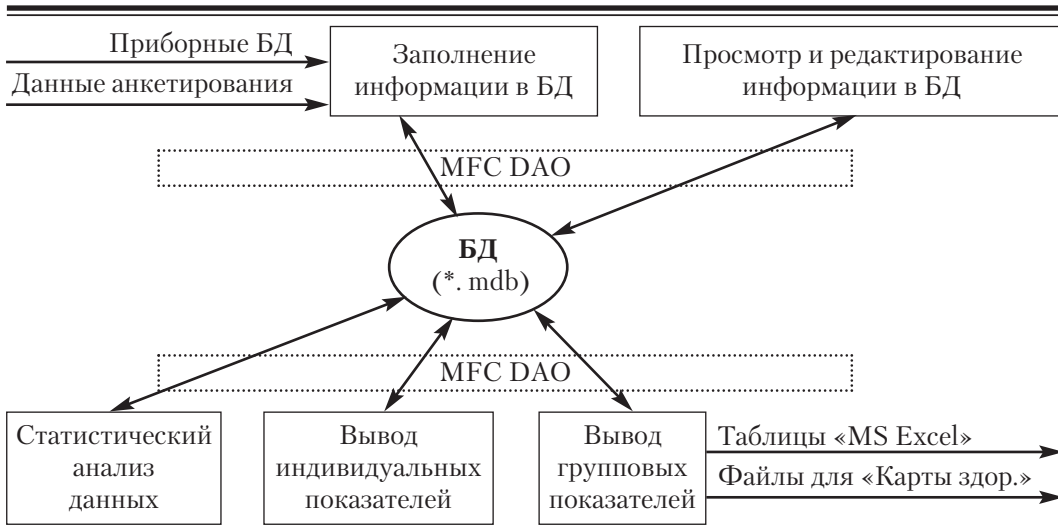


Рис. 17. Функциональная схема программы ВЭС

намики результатов обследования в наглядной форме. Пример вывода индивидуальных показателей приведен на рис. 18.

Таким образом, применение автоматизированного анализа позволяет получить в наглядной форме измеренные показатели в ранжированном по центильным распределениям (см. рис. 18, а), а также с учетом внутри- и межсистемных взаимосвязей параметров, учитывающих их функциональную сбалансированность (см. рис. 18, б). Из представленных на рис. 18 данных видно, что без учета

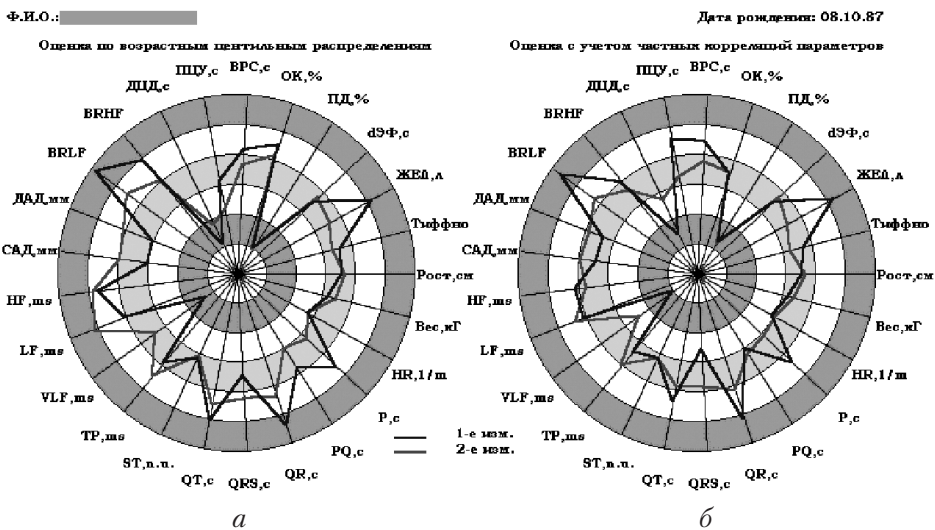


Рис. 18. Пример графического вывода динамики индивидуальных показателей (а, б)



Факторы и механизмы саногенеза

сбалансированности даже заметное отклонение данного измерения от «нормологических» значений не может служить поводом к строгому отнесению его к числу напряженных.

Как мы видим, при динамичном обследовании одни параметры остаются стабильными, в то время как остальные изменяются как в сторону повышения, так и понижения их ранжирных значений. Именно на данном этапе реализуется конечная задача детекции функционального резерва: у каждого индивида может быть свой вариант стабильных и меняющихся (в разную сторону) многопараметровых оценок, что, в конечном счете, и предопределяет индивидуальный сано-тип.

5.3. Возрастные особенности нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы

Концепция оценки функциональной достаточности организма подразумевает рассмотрение рассогласования регуляторных функций отдельных систем, параметры которых будут сопоставимы только в том случае, если будут представлены в универсальных единицах отклонения. Согласно предложенной нами методике, основу для получения балльных оценок в единой шкале составляют возрастные центильные распределения параметров. Поскольку в литературе возрастные статистические распределения показателей сердечного ритма [14; 28; 29] и PQRSST комплекса [8; 19; 31; 44] не были представлены с необходимой точностью, а по вариабельности артериального давления представлены отрывочно [37; 42], было необходимо их дополнить, исходя из собственных измерений. Всего для анализа были отобраны результаты обследований 6216 человек, не имеющих подтвержденной кардиологической или другой хронической патологии. Особенность этих исследований состояла в том, что большинство из них было выполнено в привычных для детей и взрослых условиях, то есть непосредственно в учебных аудиториях школ или на производстве. Измерения показателей сердечного ритма и артериального давления длительностью 2 мин проводились в положении сидя на фоне спокойного дыхания, в состоянии физического и психического покоя в тихом помещении при помощи прибора «САКР». Центильные распределения, полученные в результате статистической обработки этих измерений, приведены на рис. 19.

Теоретическое обоснование интерпретации электрокардиографического сигнала приведено в многочисленных основополагающих источниках [7; 13; 15; 16; 20–22].

Продолжительность зубца Р электрокардиограммы характеризует время охвата возбуждением предсердий. Считается, что его продолжительность составляет около 80 мс в дошкольном возрасте и 80–100 мс — в школьном (7–15 лет) [8; 19; 44]. Как видно из рис. 19, с возрастом отмечается незначительное увеличение медианы продолжительности зубца Р примерно на 5–10 мс и заметное расширение центильных коридоров. Половые различия выражены не существенно.

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

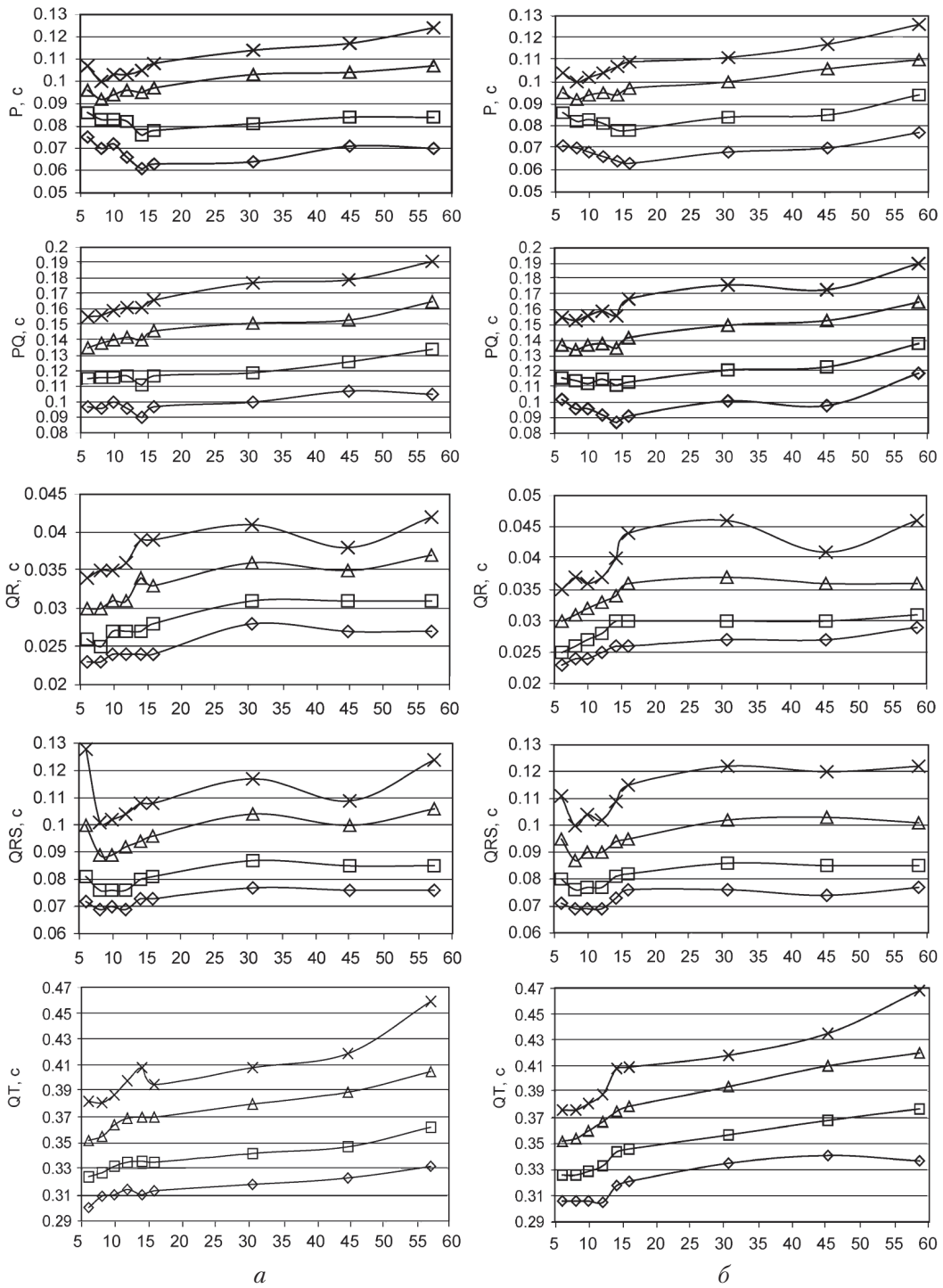


Рис. 19. Возрастные центильные распределения параметров электрокардиограммы: а — мужчины; б — женщины

Факторы и механизмы саногенеза

Интервал PQ отражает время проведения возбуждения от синусового узла по проводящим путям предсердий и атриовентрикулярному соединению. Считается, что его продолжительность составляет около 125 мс в дошкольном (4–6 лет) и 120–140 мс в школьном (7–15 лет) возрасте [8; 19]. Анализ изменения этого показателя с возрастом демонстрирует незначительное увеличение его среднего значения приблизительно на 15–20 мс и расширение центильных коридоров. Половые различия выражены не существенно (см. рис. 19).

Интервал QR, именуемый временем внутреннего отклонения, характеризует время возбуждения от эндокарда до перикарда в месте расположения электрода и показывает последовательность возбуждения желудочков.

Медиана продолжительности интервала QR составляет около 27 мс в дошкольном возрасте (5–7 лет), в школьном возрасте (7–15 лет) продолжительность его стабильно увеличивается до 30 мс и далее медленно возрастает до 32 мс. Половые различия у взрослых выражены не существенно, в школьном возрасте интервал QR у девочек несколько длиннее (см. рис. 19).

Продолжительность комплекса QRS отражает процесс деполяризации желудочков. Анализ изменения медианы этого показателя с возрастом свидетельствует о его увеличении с 83 мс у школьников до 95 мс у мужчин и 92 мс — у женщин 50–60 лет. Наибольшие изменения продолжительности комплекса QRS происходят в школьном возрасте. В целом продолжительность комплекса QRS несколько больше у мужчин, что свидетельствует в пользу общепринятых представлений о больших размерах сократительной части миокарда (см. рис. 19).

Интервал QT соответствует «электрической систоле» желудочков. Анализ изменения медианы этого показателя у мужчин (см. рис. 19, а) показал достаточно стабильное его увеличение примерно с 340 до 360 мс к 12 годам, после чего значения интервала QT стабилизируются до возраста 16 лет и затем вновь продолжают расти, достигая приблизительно 360 мс. У женщин наблюдается постоянное удлинение интервала QT приблизительно от 340 до 360 мс к 16 годам и далее — почти линейное удлинение до 395 мс (см. рис. 19, б).

Частота сердечных сокращений (рис. 20) с возрастом снижается с 95 ударов в минуту в 5 лет до 82–83 ударов в минуту в 16 лет. Это связано с целым рядом изменений — становление проводящей системы сердца, увеличение объема камер сердца, гормональная и вегетативная перестройка регуляции сердечного ритма. У девочек школьного возраста частота сердечных сокращений несколько выше (на 2–3 удара в минуту). После 16 лет и у мужчин и у женщин происходит медленное снижение частоты сердечных сокращений до 72 ударов в минуту.

Показатель TP характеризует общую мощность вариабельности сердечного ритма и отражает общее состояние регулирующей деятельности автономной нервной системы [45; 46]. Анализ распределения этого показателя (см. рис. 20) обнаружил его волнообразное изменение в школьном возрасте, причем у 5 % мальчиков подъем общей мощности вариабельности очень значительный. Стабилизация показателя, связанная с окончательным созреванием отделов вегетативной нервной системы, происходит с 15-летнего возраста. Половые различия просле-

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

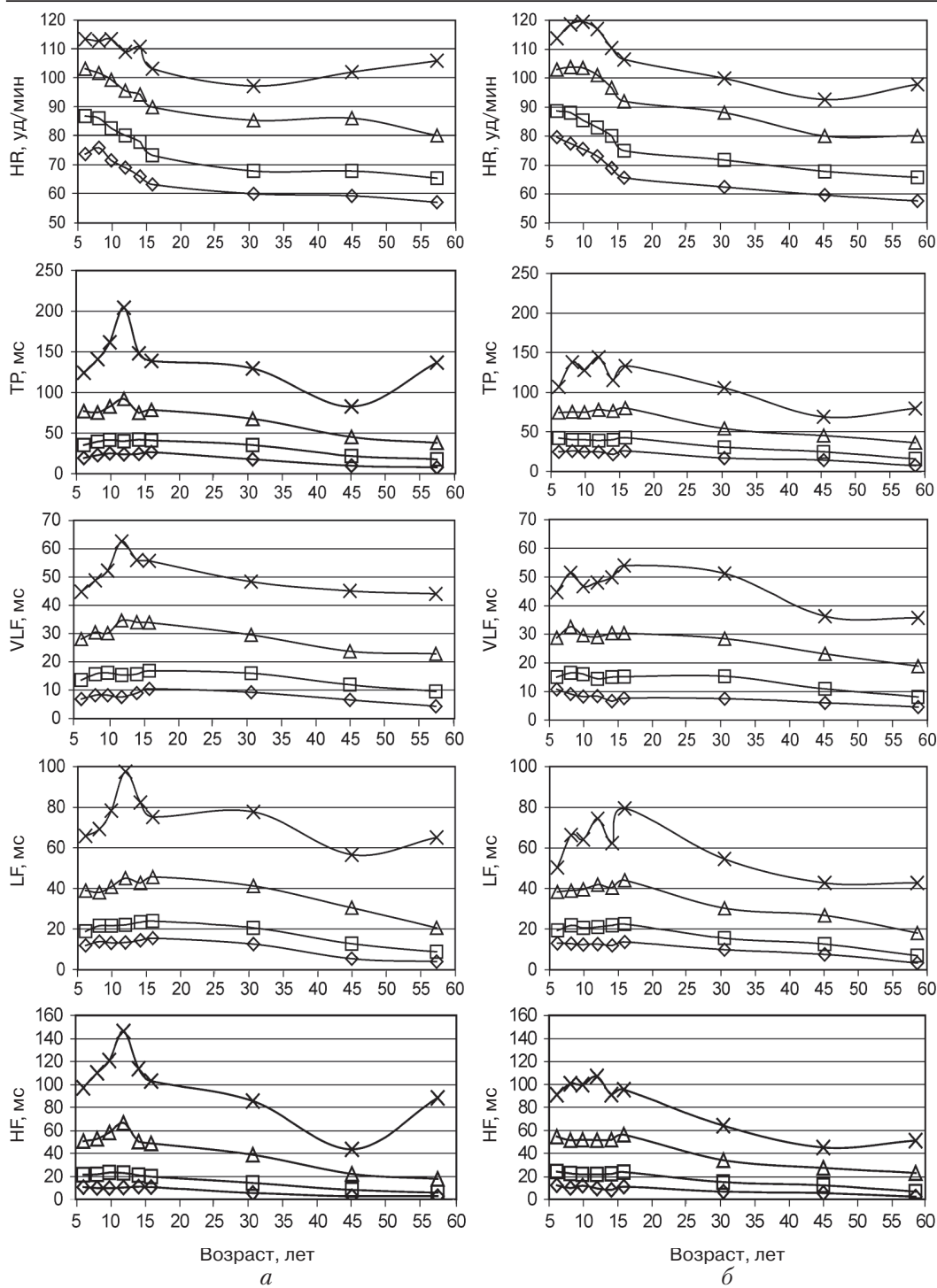


Рис. 20. Возрастные центильные распределения variability сердечного ритма: а – мужчины; б – женщины

Факторы и механизмы саногенеза

живаются в пубертатный период (11–15 лет) — у мальчиков показатель выше. В целом данные соответствуют имеющимся в литературе [2; 5; 9; 28; 29; 37; 52].

Изменение VLF — очень низкочастотной составляющей вариабельности сердечного ритма с возрастом (см. рис. 20) носит волнообразный характер в школьном возрасте и определяет степень морфофункциональной зрелости надсегментарного уровня автономной нервной системы. Половые различия заметны в 12–15-летнем возрасте, когда у мальчиков отмечаются более высокие показатели, связанные с особенностями периода полового созревания. После 15 лет этот показатель плавно снижается и становится к 60 годам приблизительно в 1,5 раза меньше.

Изменение низкочастотной составляющей вариабельности сердечного ритма (LF) демонстрирует возрастные особенности состояния симпатической системы регуляции сердечного ритма. До 13–14 лет показатель повышается, причем у 5 % популяции этот подъем очень значительный, что, вероятно, связано с особенностями созревания вазомоторного центра в пубертатном периоде. Отмечаются половые различия (у мужчин значения LF составляющей вариабельности сердечного ритма выше). После 15 лет (окончание пубертатного периода) показатели низкочастотной составляющей вариабельности сердечного ритма начинают снижаться и к 60 годам становятся примерно в 2 раза ниже (см. рис. 20).

Высокочастотная составляющая вариабельности сердечного ритма HF связана с актом дыхания, причем достоверно установлено, что эфферентным звеном в этом случае является блуждающий нерв, воздействующий на синусовый узел, поэтому дыхательная аритмия — относительно простой индекс вагусной активности.

Поэтому по значениям спектральной мощности в высокочастотном диапазоне в основном судят о состоянии парасимпатической нервной системы. Анализ изменения этого показателя (см. рис. 20) с возрастом показал, что наибольшие изменения у мальчиков затрагивают пубертатный период (9–14 лет), когда и более значимы половые различия (у девочек показатель HF ниже, чем у мальчиков).

Показатели TPS и TPD характеризуют общую мощность вариабельности систолического и диастолического артериального давления. Эти показатели отражают взаимодействие различных регуляторных процессов, в том числе автономной нервной системы. Анализ распределения показателя TPS (рис. 21) выявил его незначительное возрастное снижение на 1–2 мм рт. ст., однако у 5 % популяции в пубертатном периоде (12–14 лет) подъем общей мощности вариабельности систолического артериального давления очень значительный. У девочек в 14 лет наблюдается относительное снижение этого показателя. Распределение вариабельности диастолического артериального давления TPD (рис. 22) сходно с распределением вариабельности систолического давления, однако ниже его примерно на 2 мм рт. ст.

Изменение VLFS и VLFD — очень низкочастотной составляющей вариабельности артериального давления — с возрастом показано на рис. 21 и 22. Наблюдается незначительное, приблизительно на 1 мм рт. ст., снижение этого показателя

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

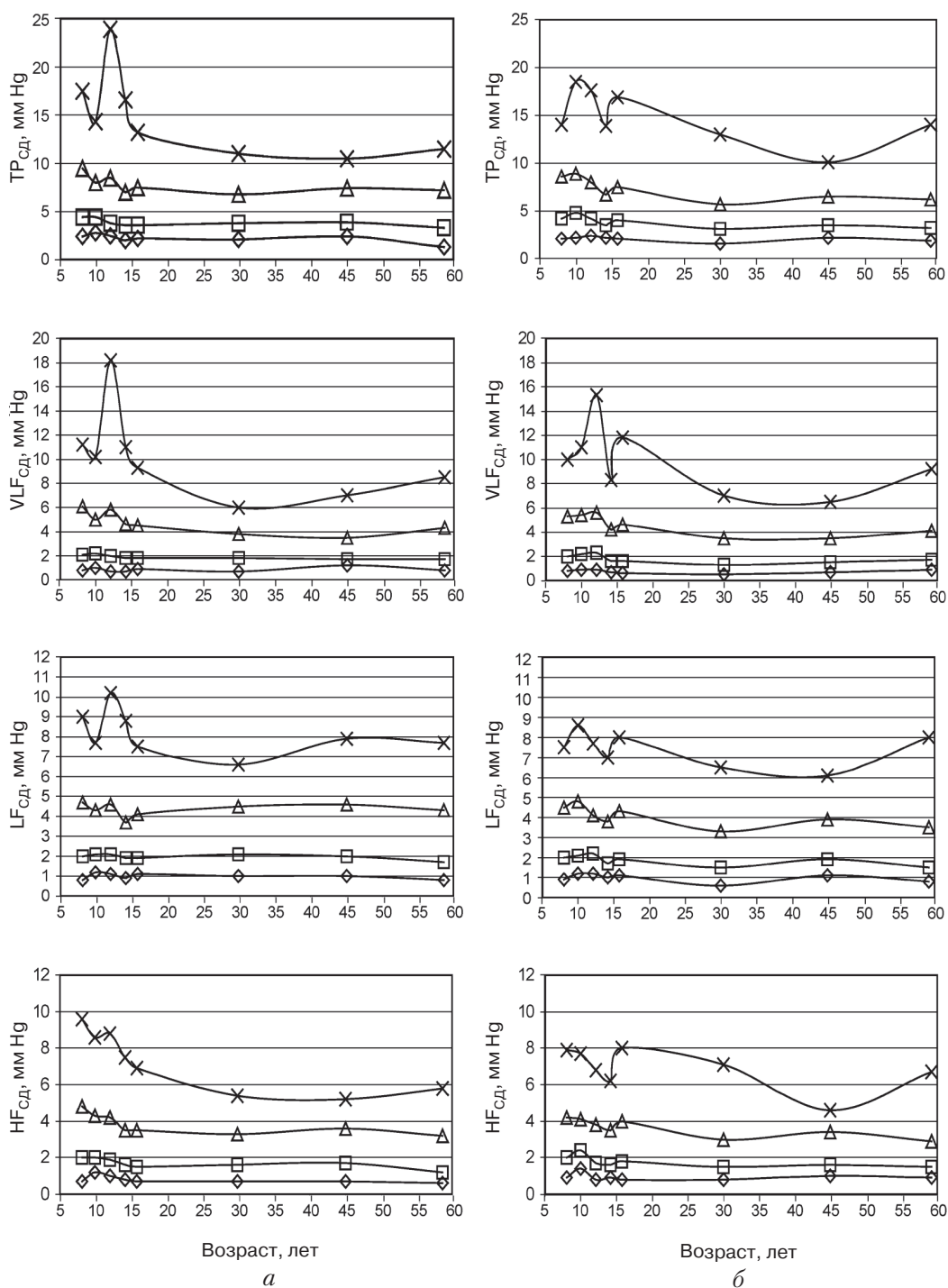


Рис. 21. Возрастные центильные распределения параметров систолического артериального давления: а – мужчины; б – женщины



Факторы и механизмы саногенеза

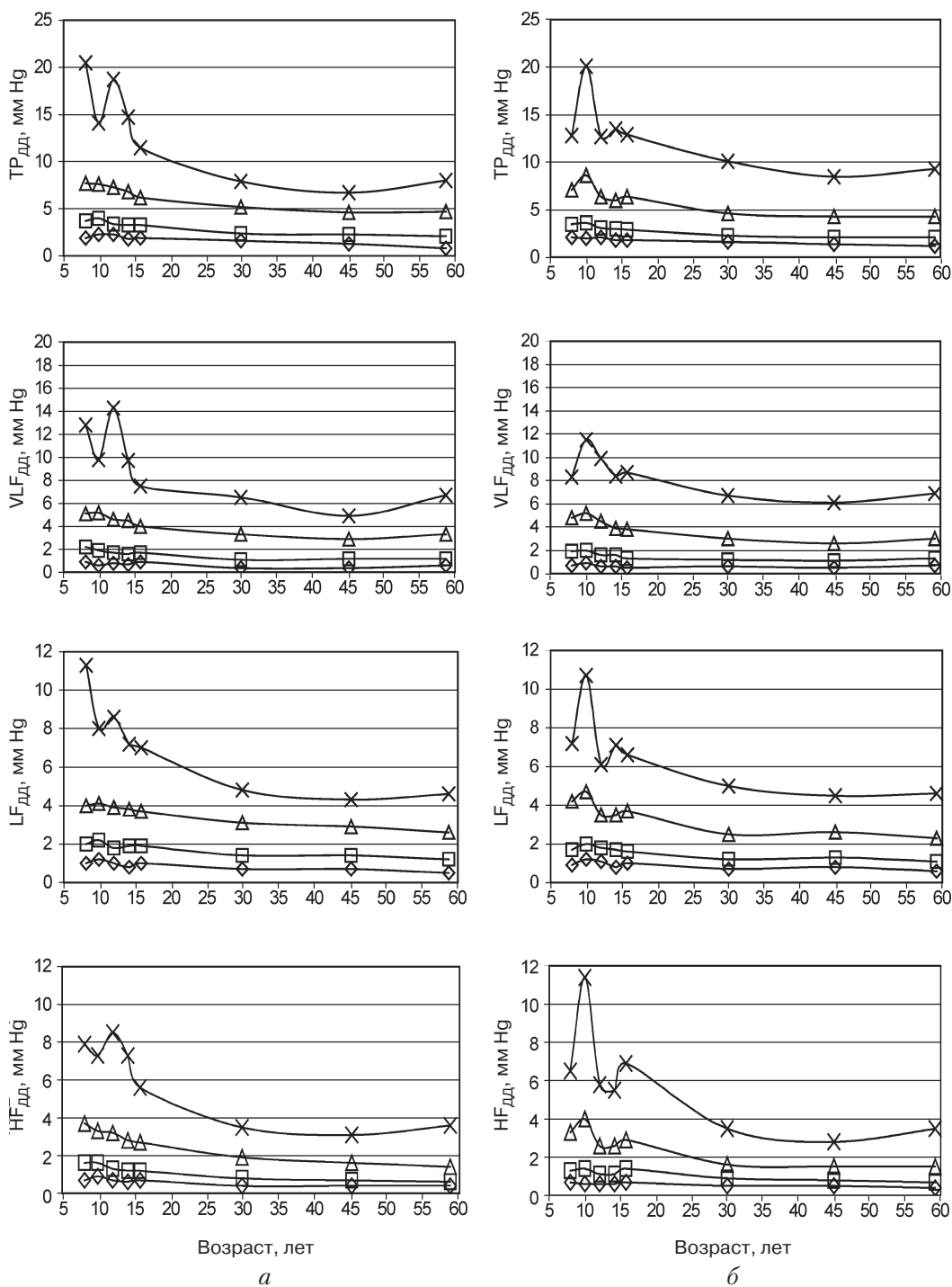


Рис. 22. Возрастные центильные распределения вариальности диастолического артериального давления: а – мужчины; б – женщины



Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

с возрастом, однако, как и в распределении общей мощности variability, у 5 % популяции имеется значительный подъем в пубертатном периоде, причем у мальчиков этот подъем выражен существенно. Variability диастолического артериального давления в VLF диапазоне несколько ниже.

Низкочастотная составляющая variability систолического (LF_{cd}) и диастолического (LF_{dd}) артериального давления, согласно мнению большинства исследователей, отражает активность генерализованной симпатической вазомоторной активности. У женщин медиана LF_{cd} приблизительно на 0,5 мм рт. ст. ниже, чем у мужчин (см. рис. 21). У 5 % популяции, как и в распределениях других более длинноволновых составляющих, наблюдается подъем LF_{cd} в пубертатном периоде, особенно выраженный у мальчиков. Возрастное распределение variability диастолического артериального давления LF_{dd} (см. рис. 22) в целом повторяет распределение систолического давления, но величина его приблизительно на 1 мм рт. ст. ниже.

Variability систолического (HF_{cd}) и диастолического (HF_{dd}) артериального давления в высокочастотном диапазоне связана с актом дыхания. На сегодняшний день механизм взаимосвязи дыхания с вариациями артериального давления окончательно не расшифрован. Наиболее вероятна гипотеза, согласно которой дыхание меняет сопротивление сосудов малого круга, вызывая изменения ударного объема, а следовательно, и амплитуды дыхательных волн артериального давления. Изменение HF_{cd} и HF_{dd} высокочастотных составляющих variability артериального давления с возрастом показано на рис. 21 и 22. С возрастом происходит снижение variability этого показателя приблизительно на 1 мм рт. ст. Так же, как и в распределениях в других спектральных диапазонах, у 5 % популяции наблюдается подъем variability в пубертатном периоде, однако на диастолическом давлении он выражен сильнее, что свидетельствует о различии механизмов регуляции систолического и диастолического давления.

Возрастные распределения «спонтанного» артериального барорефлекса показаны на рис. 23. Роль барорефлекса заключается в корректировке артериального давления, но не в долговременном регулировании. При резком снижении артериального давления, когда практически исчезает тонус блуждающего нерва, рефлекторная регуляция осуществляется за счет изменений симпатической активности. И, наоборот, при резком повышении артериального давления, когда симпатический тонус полностью угнетается, рефлекторная регуляция осуществляется за счет эфферентных изменений парасимпатического контура регуляции [27]. Одновременные изменения симпатической и парасимпатической активности в ответ на изменение артериального давления наблюдаются только тогда, когда артериальное давление находится вблизи нормального диапазона давления [27].

Согласно исследованиям, выполненным методом «шейного присасывания», установлено, что величина барорефлекса не постоянна и имеет как физиологическое, так и патологическое снижение [53]. Пик барорефлекторных влияний приходится на третье десятилетие, а в дальнейшем снижается [10; 11; 14; 30]. Снижение барорефлекса может быть проявлением патологической барорефлекторной не-

Факторы и механизмы саногенеза

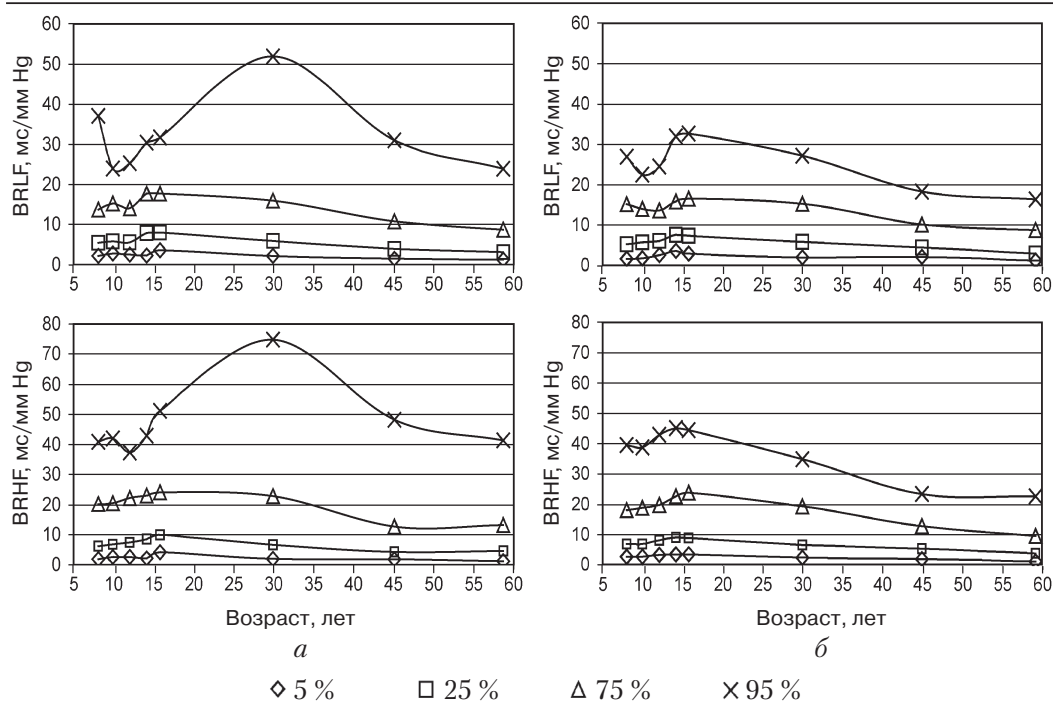


Рис. 23. Возрастные центильные распределения спонтанного барорефлекса: *a* — мужчины; *б* — женщины

достаточности, развивающейся во второй половине жизни и обусловленной многочисленными причинами [23; 38; 47; 49; 53]. Барорефлекторная недостаточность проявляется колебаниями артериального давления в весьма широких пределах, связанных с изменением частоты сердечных сокращений, а также резкими, но кратковременными (5–15 с) повышениями артериального давления до 200–240 мм как в горизонтальном, так и вертикальном положении [1; 49].

Известно, что на артериальный барорецепторный рефлекс оказывают влияние как симпатический, так и парасимпатический контуры регуляции [41; 43; 50; 54], что позволяет оценивать барорефлекс отдельно в длинноволновом LF и коротковолновом HF диапазонах [10].

В распределениях, представленных на рис. 23, артериальный барорефлекс рассчитывался по формулам:

$$\text{BRLF} = \sqrt{\text{LF}/\text{LFS}};$$

$$\text{BRHF} = \sqrt{\text{HF}/\text{HFS}}.$$

Анализ изменения показателей барорефлекса BRLF и BRHF с возрастом отражает явно выраженные возрастные и половые различия (см. рис. 23). У мужчин средние показатели барорефлекса BRHF достигали максимума в 15–16 мс/мм рт. ст. в возрасте 30 лет, далее снижались и после 45 лет стабилизировались на уровне 7–8 мс/мм рт. ст. У женщин средние показатели BRHF возрастали до 16 лет,

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

также достигая 15–16 мс/мм рт. ст., и далее плавно снижались до 7–8 мс/мм рт. ст. Возрастное распределение BRLF имеет схожий с BRLF характер, но величина его ниже приблизительно на 3–5 мс/мм рт. ст. У 5 % мужской популяции в возрасте 30 лет наблюдалось значительное увеличение артериального барорефлекса как в LF, так и в HF диапазоне.

Описанные выше возрастные центильные распределения составили основу таблицы RANGIR в базе данных программы ВЭС и были использованы для расчета оценок функциональной достаточности сердечно-сосудистой системы.

5.4. Возрастные особенности показателей психомоторной активности

Для получения балльных оценок показателей психомоторной активности, измеряемых прибором КИД в единой шкале, необходимо иметь возрастные центильные распределения параметров. Поскольку большинство параметров, измеряемых прибором КИД, имеют оригинальный характер, было необходимо их получить на основе собственных измерений. Для решения этой задачи был проведен анализ результатов обследований 5600 человек, не имеющих подтвержденных психомоторных расстройств или другой хронической патологии. Особенность этих исследований состояла в том, что большинство из них было выполнено в привычных для детей и взрослых условиях, то есть непосредственно в учебных аудиториях школ или на производстве. Измерения показателей психомоторной активности выполнялись в тихом помещении при помощи прибора КИД. Центильные распределения, полученные в результате статистической обработки этих измерений, приведены на рис. 24.

Показатель длительности цикла движений (ДЦД) характеризует среднее время движения курсора между маркерами, которое обратно пропорционально скорости движений. Изменение ДЦД демонстрирует (см. рис. 24) возрастные особенности скоростной составляющей в индивидуальном для каждого испытуемого балансе между максимально возможной для него скоростью и точностью движения, который достигается в ходе реализации двигательной задачи. До 16 лет средние значения ДЦД снижаются более чем в два раза, что показывает увеличение скорости движений, однако у 5 % популяции в возрасте от 9 до 15 лет наблюдается значительное увеличение ДЦД. Отмечаются половые различия (у мужчин значения ДЦД несколько ниже). После 16 лет показатели ДЦД остаются практически неизменными, незначительно повышаясь к 60 годам.

Показатель ошибки коррекции (ОК) движений вычисляется как усредненное за время выполнения теста отношение промаха наведения курсора на маркер к полному размаху движений, выраженное в процентах. Изменение ОК демонстрирует (см. рис. 24) возрастные особенности составляющей точности движений в индивидуальном балансе между максимально возможной скоростью и точностью движения. До 16 лет средние значения ОК снижаются приблизительно в 1,5 раза,

Факторы и механизмы саногенеза

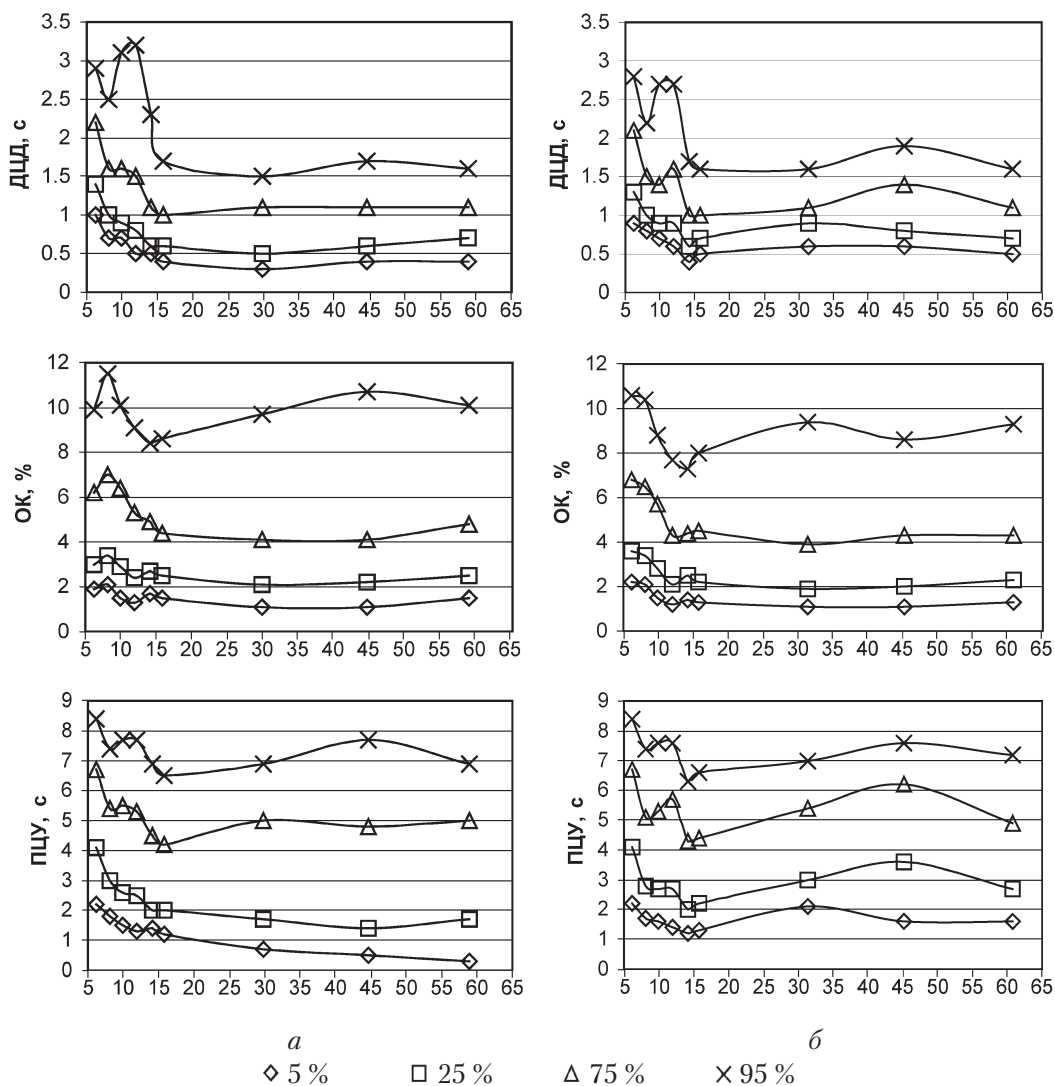


Рис. 24. Возрастные центильные распределения показателей психомоторной активности: длительности цикла движений, ошибки коррекции движений, переключения центральных установок: *a* — мужчины; *б* — женщины

что показывает повышение точности движений. После 16 лет средние показатели ОК изменяются мало, несколько повышаясь к 60 годам.

Показатель переключения центральных установок (ПЦУ) определяется как время, необходимое для достижения требуемой точности движения в новом амплитудном режиме, и характеризует адаптивность управления движением. Динамика ПЦУ показывает (см. рис. 24) сходные с ДЦД возрастные особенности. Отмечаются заметные половые различия (у мужчин значения ПЦУ заметно ниже, что свидетельствует о более высокой адаптивности управления движением).

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

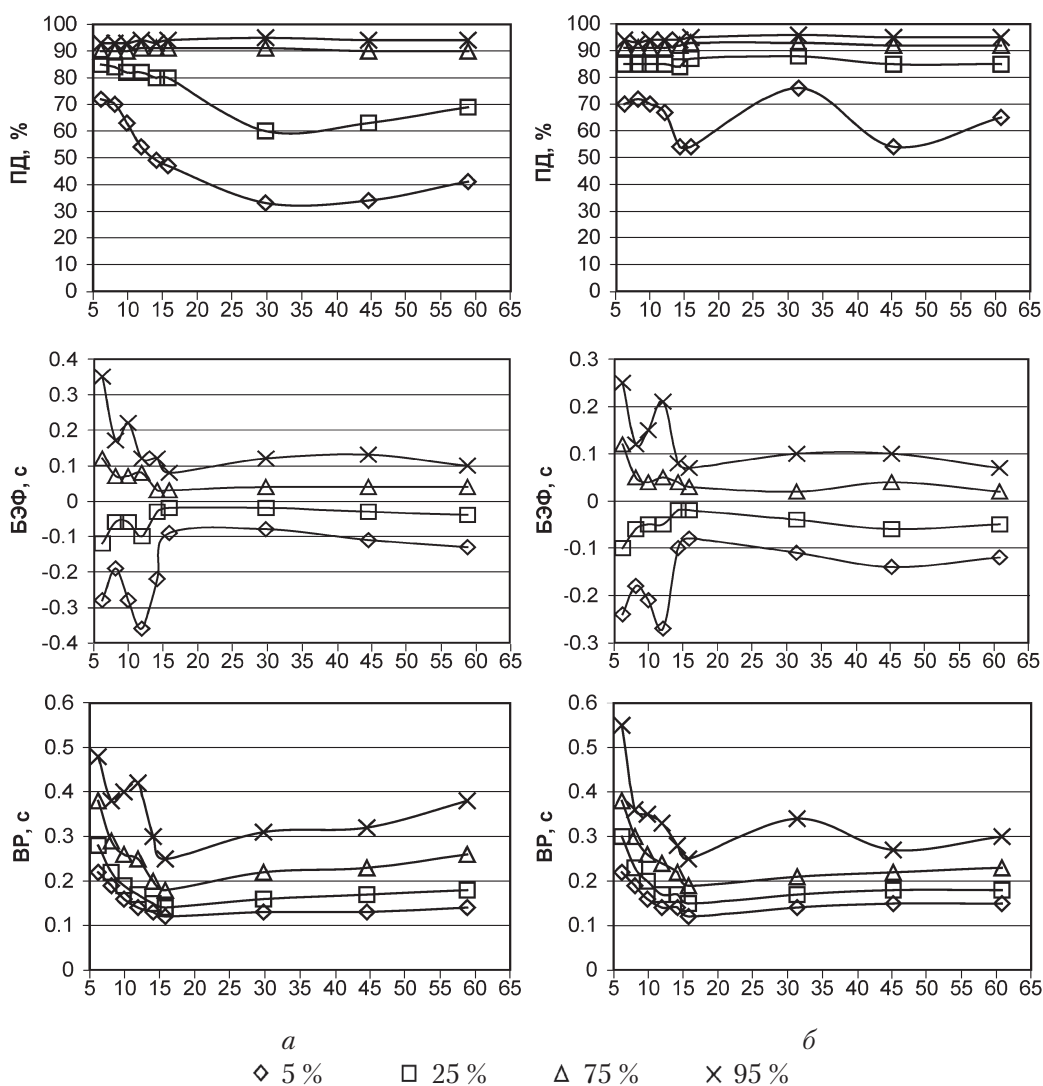


Рис. 25. Возрастные центильные распределения показателей психомоторной активности: плавности движения, баланса экстензоров-флексоров, времени реакции на световой стимул: *а* – мужчины; *б* – женщины

Плавность движений (ПД) оценивается на основе соотношения гармоник спектра Фурье как доля основной гармоники в процентах (чем больше доля основной частоты, тем выше плавность движения). Возрастные распределения показателя ПД (рис. 25) имеют явно выраженные половые различия: ПД у мужчин заметно ниже, чем у женщин (приблизительно на 15 %). Причем у мужчин наблюдается заметное снижение средних показателей ПД в возрасте с 5 до 30 лет приблизительно на 12 %, а затем ПД увеличивается на 5 %, а у женщин до 30 лет ПД практически не изменяется, а затем несущественно снижается примерно на 1 %.

Факторы и механизмы саногенеза

Баланс экстензоров-флексоров (БЭФ) определяется как усредненная разность между временем движения курсора между маркерами при разгибании (экстензии) и сгибании (флексии) руки. Значительное отклонение этого показателя от нуля свидетельствует о существенных нарушениях в психомоторной сфере (например ДЦП). Возрастное распределение БЭФ (см. рис. 25) показывает, что к 15–16 годам завершается формирование психомоторной сферы ребенка и распределение стягивается к нулю. Половые различия незначительны, хотя у женщин и отмечается несколько более высокая скорость работы экстензоров (разгибателей), чем флексоров (сгибателей).

Возрастные распределения времени реакции на световой сигнал ВР показаны на рис. 25. Из представленных распределений видно, что наименьшее время реагирования как у мужчин, так и женщин достигается к 15–16 годам, а далее медленно ухудшается с возрастом.

Описанные выше возрастные центильные распределения составили основу таблицы RANGIR в базе данных программы ВЭС и были использованы для расчета оценок функциональной достаточности психомоторной системы.

Список литературы

1. *Атаханов Ш. Э.* Ортостатическая гипотония и вегетативная недостаточность (механизмы и классификации) / Ш. Э. Атаханов, Д. Робертсон // Кардиология. – 1995. – № 3. – С. 41–50.
2. *Анализ* вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–86.
3. *Бауэр Э. С.* Теоретическая биология / Э. С. Бауэр. – Л. : ВИЭМ, 1935. – 270 с.
4. *Воронцов И. М.* Закономерности физического развития детей и методы его оценки / И. М. Воронцов. – Л. : Изд-во ЛПМИ, 1986. – 65 с.
5. *Галеев А. Р.* Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6–16 лет / А. Р. Галеев, Л. Н. Игишева, Э. М. Казин // Физиология человека. – 2002. – № 28 (4). – С. 54–58.
6. *Гублер Е. В.* Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л., 1990. – 176 с.
7. *Дановский Л. В.* Основы клинической электрокардиографии / Л. В. Дановский. – Казань : Изд-во Казанского ун-та, 1976. – 175 с.
8. *Морфофункциональные константы детского организма : справочник* / В. А. Доскин, Х. Келлер, Н. М. Мураенко, Р. В. Тонкова-Ямпольская. – М. : Медицина, 1997. – 228 с.
9. *Зарубин Ф. Е.* Характеристики факторов, определяющих вариабельность основных показателей вегетативной регуляции у детей по данным кардиоинтерва-

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

логографии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Ф. Е. Зарубин. – СПб., 1993. – 17 с.

10. *Нарушения* вегетативной регуляции при ишемии миокарда / А. В. Зорин, Е. А. Ноева, Н. Б. Хаспекова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 1999. – № 9. – С. 57–61.

11. *Каляев А. В.* Лекарственная (ятрогенная) ортостатическая гипотензия: причины, возможности клинического мониторинга / А. В. Каляев, Е. В. Жилиев // *Неинвазивное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в клинической практике*. – М. : Главный клинический госпиталь МВД РФ, 2001. – С. 23–26.

12. *Клемент Р. Ф.* Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер // *Пульмонология*. – 1994. – № 2. – С. 17–20.

13. *Козьмин-Соколов Н. Б.* Нормальная электрокардиограмма и основные клинико-электрокардиографические синдромы у подростков : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н. Б. Козьмин-Соколов. – Л., 1989. – 17 с.

14. *Анализ* вегетативной регуляции сердечного ритма на этапах развития человека / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Т. В. Шатило, Е. В. Короткая // *Физиология человека*. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31–39.

15. *Кубергер М. Б.* Руководство по клинической электрокардиографии детского возраста / М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1983. – 368 с.

16. *Кушаковский М. С.* Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – СПб. : Гиппократ, 1992. – 544 с.

17. *Лисина Л. Ю.* Профилактика нарушений вегетативной регуляции у детей младшего школьного возраста : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Л. Ю. Лисина. – Иваново, 2002. – 20 с.

18. *Клинико-функциональные* критерии оценки степени тяжести бронхиальной астмы у детей / О. Ф. Лукина, И. И. Балаболкин, Т. В. Куличенко [и др.] // *Пульмонология*. – 2002. – Т. 12, № 1. – С. 62–68.

19. Основные морфофункциональные константы здорового ребенка : метод. рекомендации / сост. : В. И. Макарова, В. А. Плаксин. – Архангельск, 2002 – 47 с.

20. *Мурашко В. В.*, Электрокардиография / В. В. Мурашко, А. В. Стругинский. – М. : Медицина, 1991. – 288 с.

21. *Осколкова М. К.* Функциональные методы исследования системы кровообращения у детей / М. К. Осколкова. – М. : Медицина, 1988. – 103 с.

22. *Осколкова М. К.* Электрокардиография у детей / М. К. Осколкова, О. О. Куприянова. – М. : Медицина, 1986. – 288 с.

23. *Парцерняк С. А.* Стресс. Вегетозы. Психосоматика / С. А. Парцерняк. – СПб. : А. В. К., 2002. – 384 с.

24. *Полякова Н. А.* Клинико-диагностическое значение оценки функции внешнего дыхания у детей, проживающих в районе расположения крупного газоперерабатывающего комплекса : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н. А. Полякова. – Астрахань, 2002. – 19 с.

Факторы и механизмы саногенеза

25. *Савельева Б. П.* Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков : рук. для врачей / Б. П. Савельева, И. С. Ширяева. – М. : Медицина, 2001. – 232 с.
26. *Сонькин В. Д.* Особенности роста и физического развития ребенка в постнатальном онтогенезе / В. Д. Сонькин // Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) ; под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. – М., 2000. – С. 185–222.
27. *Сперелакис Н.* Физиология и патофизиология сердца : в 2 т. / Н. Сперелакис ; пер с англ. – 2-е изд., испр. – М. : Медицина, 1990. – 624 с.
28. *Хаспекова Н. Б.* Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга : автореф. дис. ... доктора мед. наук / Н. Б. Хаспекова. – М., 1996. – 48 с.
29. *Часнык В. Г.* Клинические основы использования анализа структуры ритма сердца в автоматизированных системах оценки состояния здоровья детей : автореф. дис. ... доктора мед. наук / В. Г. Часнык. – СПб., 1994. – 55 с.
30. *Швалев В. Н.* Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы / В. Н. Швалев, Н. А. Тарский // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 10–14.
31. *Шейх-Заде Ю. Р.* Должная частота сердечных сокращений у человека / Ю. Р. Шейх-Заде // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 1999. – Т. 5. Приложение. – С. 114.
32. *Школьникова М. А.* Клинико-электрофизиологические варианты, принципы лечения и прогноз синдрома слабости синусового узла у детей / М. А. Школьникова // Синдром слабости синусового узла. – Красноярск, 1995. – С. 187–200.
33. *Рост и развитие ребенка* / В. В. Юрьев, А. С. Симаходский, Н. Н. Воронович, М. М. Хомич. – 2-е изд. – СПб. : Питер, 2003. – 272 с.
34. *Altman D. G.* Practical statistics for medical research / D. G. Altman. – London : Chapman & Hall, 1998. – 324 p.
35. *Armitage P.* Encyclopedia of biostatistics / P. Armitage. – John Wiley & Sons Ltd, 1998. – 450 p.
36. *Dunn G.* Clinical Biostatistics: an introduction to evidence-based medicine / G. Dunn, B. Everitt. – Edward Arnold Ltd., 1993. – 435 p.
37. *Differential effects of aging on heart rate variability and blood pressure variability* / L. Fluckiger, J. M. Boivin, D. Quilliot [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 1999. – Vol. 54. – P. 219–224.
38. *Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man* / B. Gribbin, T. G. Pickering, P. Sleight, R. Peto // Circ Res. – 1971. – Vol. 29. – P. 424–431.
39. *Kirkwood B. R.* Essentials of medical statistics / B. R. Kirkwood. – Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1988. – 234 p.
40. *Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging* / R. J. Knudson, M. D. Lebowitz, C. J. Holberg, B. Burruws // Am J Rev Resp Dis. – 1983. – Vol. 127. – P. 725–734.

Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса

41. *La Rovere M. T.*, Baroreflex sensitivity / M. T. La Rovere, A. Mortara, P. J. Schwartz // J Cardiovasc Electrophysiol. – 1995 Sep. – Vol. 6 (9). – P. 761–74.
42. *Sympathovagal* balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects / T. Laitinen, J. Hartikainen, L. Niskanen [et al.] // Am J Physiol. – 1999. – Vol. 276. – P. 1245–1252.
43. *Lombardi F.* Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate / F. Lombardi // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 1 (Suppl H). – P. H44–H51.
44. *Effects* of age, sex, and race on ECG interval measurements / P. W. Macfarlane, S. C. McLaughlin, B. Devine, T. F. Yang // J Electrocardiol. – 1994. – Vol. 27. – P. 14–19.
45. *Malik M.* Components of Heart Rate variability- What They Reall Mean and What We Really Measure / M. Malik, J. Camm // Am J Cardiol. – 1993. – Vol. 72. – P. 821–822.
46. *Malliani A.* Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms / A. Malliani, P. Lombardi, M. Pagani // Br Heart J. – 1994. – Vol. 71. – P. 1–2.
47. *Heart* rate variability and baroreflex sensitivy decline differintle with age. Implications for prognostic value after myocardial infarction / A. Mortara, M. T. La Rovere, J. G. T. Bigger [et al.] // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 405.
48. *Rautmann H.* Klinische Medizin und Varationsforslhung / H. Rautmann // Arch. med. Wschr. Ihg. – 1923. – Vol. 70. – S. 1355–1417.
49. *Robertson D.* Mechanisms of orthostatic hypotension / D. Robertson // Curr. Cardiol. – 1993. – Vol. 8. – P. 737–745.
50. *Schwartz P. J.* The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction / P. J. Schwartz // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1 (Suppl. H). – P. H33–H43.
51. *Selvin S.* Analysing the relationship between maternal weight gain and birth-weight: exploration of four statistical issues / S. Selvin, B. Abrams // Paediatr Perinat Epidemiol. – 1996 Apr. – Vol. 10 (2). – P. 220–234.
52. *Five* minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex Characteristics / R. Sinnreach, J. D. Kark, Y. Friedlander [et al.] // Heart. – 1998. – Vol. 80. – P. 156–162.
53. *Genetic* Influences on Baroreflex Function in Normal Twins / J. Tank, J. Jordan, A. Diedrich [et al.] // Hypertension. – 2001. – N 37. – P. 907–910.
54. *Abnormalities* of baroreflex control in heart failure / M. D. Thames, T. Kinugawa, M. L. Smith, M. E. Dibner-Dunlap // JACC. – 1993. – Vol. 22, N 4 (Suppl. A.). – P. 56A–60A.
55. *Wachholder K.* Leukocyte count and the autonomic nervous system / K. Wachholder // Klin Wochenschr. – 1952. – Nov 15. – Vol. 30 (43-4). – P. 1030-1034.
56. *Williams B. L.* A controlled randomized response technique / B. L. Williams, H. K. Suen, C. R. Baffi // Eval Health Prof. – 1993 Jun. – Vol. 16 (2). – P. 225–238. Review.



Факторы и механизмы саногенеза

57. *Zapletal A.* Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3–6 years of age) / A. Zapletal, J. Chalupova // *Pediatr. Pulmonol.* – 2003. – Vol. 35 (3). – P. 200–207.

58. *Zapletal A.* Normal values of static pulmonary volumes and ventilation in children and adolescents / A. Zapletal, T. Paul, M. Samanek // *Cesk. Pediatr.* – 1976. – Vol. 31 (10).



Глава 6

ПРИБОРНАЯ БАЗА КОМПЛЕКСА САНОГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

6.1. Спироартериокардиоритмограф

Одна из основных систем, определяющих адаптационные резервы организма, — система кровообращения. Состояние системы кровообращения следует рассматривать как интегральный показатель адаптационных реакций всего организма, поскольку основная ее функция — доставка тканям адекватного количества кислорода и питательных веществ — напрямую взаимосвязана с уровнем функционирования других систем организма. Неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды сопровождается изменением работы различных систем организма, которое еще до появления патологического следа требует перестройки системы кровообращения и вызывает сдвиги в работе многочисленных механизмов ее регуляции. В силу анатомической и функциональной взаимосвязи состояние кровообращения и его нейровегетативной регуляции необходимо исследовать в составе объединенной дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Для решения этой задачи разработан высокоинформативный прибор «спироартериокардиоритмограф» САКР-2 (рис. 26).

Прибор САКР-2 осуществляет непрерывное неинвазивное измерение артериального давления, регистрацию потоков вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, а



Рис. 26. Общий вид спироартериокардиоритмографа

Факторы и механизмы саногенеза

также регистрацию ЭКГ и совместный анализ этих динамических процессов. В состав прибора входят компьютер, артериоритмограф, кардиоритмограф и высокочувствительный ультразвуковой спирометр.

Кардиоритмограф

Симпатическая и парасимпатическая активность, регулирующая возбудимость синусового узла, характеризуется синхронным с каждым сердечным циклом разрядом, который может модулироваться центральными (из вазомоторных и дыхательных центров) и периферическими (колебания артериального давления и дыхательные движения) осцилляторами [15]. Эти осцилляторы генерируют ритмические флюктуации залпов в нервах, которые проявляются как кратковременные и долговременные вариации длительностей сердечных периодов. Таким образом, вариабельность сердечного ритма, существующая в условиях покоя, отражает точную настройку механизмов управления сердца от сокращения к сокращению [10; 20]. Наиболее точная информация о вариабельности сердечного ритма может быть получена на основании анализа электрокардиографического сигнала. Для регистрации ЭКГ в состав прибора САКР включен кардиоритмограф.

Техническая реализация

Кардиоритмограф состоит из электронного блока, сопряженного с ЭВМ, которая выполняет функции управления и обработки информации, и кабеля отведения с электродами (рис. 27).

Схема кардиоритмографа включает дифференциальный усилитель (УС), сигма-дельта аналого-цифровой преобразователь (АЦП), блок питания (БП), гальваническую развязку (ГР) от компьютера и микропроцессор (МП), выполняющий функции интерфейса и управления питанием. Структурная схема электронного блока представлена на рис. 28. Соединение блока с компьютером осуществляется через LPT-порт, питание поступает от разъема PS2. Обмен информацией между микропроцессором и ЭВМ происходит в последовательном коде по пяти линиям: данные в ЭВМ (DIN), данные из ЭВМ (DOUT), сигнал синхронизации (SCLK), сигнал готовности (RDY) и сигнал сброса (RESET). Связь между микроконтроллером и АЦП организована по четырем линиям — три линии используются для двухсторонней последовательной передачи данных по протоколу SPI интерфейса, а четвертая линия — для получения сигнала го-



Рис. 27. Общий вид кардиоритмографа САКР-2

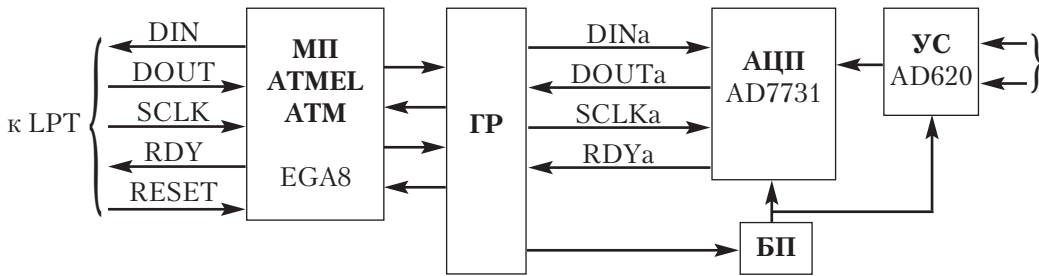


Рис. 28. Структурная схема кардиоритмографа

товности. Так как по безопасности прибор должен соответствовать классу защиты I типа BF по ГОСТ Р50267.0, все сигнальные линии между АЦП и микропроцессором проходят через оптронную развязку (НР CNW136), а питание аналоговой части осуществляется через трансформатор, что обеспечивает требуемую ГОСТом защиту от пробивного напряжения 4,5 кВ.

Управление кардиоритмографом осуществляется по командам, которые посылаются из компьютера в микропроцессор (табл. 3).

Как многофункциональная микросхема АЦП AD7731 имеет возможность программной настройки множества режимов: чувствительности и количества входных каналов, частоты и разрядности преобразования, работы цифровых фильтров, различных калибровок. Программирование функций AD7731 осуществляется через 12 внутренних регистров. Доступ к ним происходит через последовательный интерфейс. Состав этих регистров представлен на рис. 29.

Весь обмен информацией с микросхемой начинается с операции записи в коммуникационный регистр. Данные, записанные в коммуникационный регистр, определяют, будет ли следующая операция чтением или записью и в какой ре-

Таблица 3

Список команд кардиоритмографа

Код операции (4p)	Данные (бит)	Назначение команды
6	8	Запись 8 бит в АЦП
7	16	Запись 16 бит в АЦП
8	8	Чтение 8 бит из АЦП
9	16	Чтение 16 бит из АЦП
10	—	Ожидание готовности АЦП
14	4	1 — включение, 0 — выключение питания прибора
15	16	Чтение номера прибора

Факторы и механизмы самогенеза

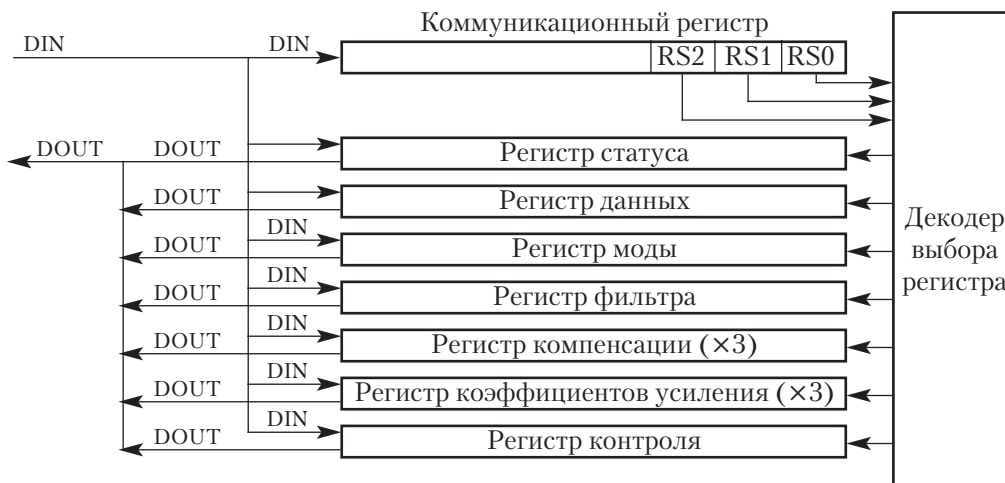


Рис. 29. Состав внутренних регистров АЦП AD7731

гистр эта операция произойдет. После завершения однократной операции чтения или записи в регистры интерфейс переходит в состояние ожидания операции записи в коммуникационный регистр, также это исходное состояние интерфейса после подачи питания или сброса микросхемы.

Назначение внутренних регистров АЦП AD7731 приведено в табл. 4. Алгоритм настройки АЦП AD7731 для кардиоритмографа представлен на рис. 30.

После завершения настройки АЦП ожидает команды запуска преобразования и после ее подачи готов к выполнению основного цикла опроса.

Обработка информации

Анализ информации разделяется на первичную обработку, целью которой служит получение качественного электрокардиографического сигнала по измеренным кодам, и вторичную — для получения параметров, необходимых для физиологической интерпретации результатов обследования.

На этапе первичной обработки реализуется дополнительная фильтрация 50 Гц наводки режекторным фильтром и низкочастотная цифровая фильтрация для снижения колебаний нулевой линии, не имеющих отношения к электрическому сигналу сердечной мышцы и обусловленных изменением сопротивления контакта кожа-электрод. Разработка цифровых фильтров низких частот для кардиографов сопряжена с некоторыми трудностями, это обусловлено тем, что для частоты среза в 0,1 Гц при частоте дискретизации ЭКГ сигнала 1000 Гц хороший фильтр должен содержать около 10 000 точек и свертка с ним будет занимать значительное время. Прямое применение быстрого преобразования Фурье (БПФ) с фильтрацией в частотной области для этих целей также проблематично, так как запись ЭКГ за 5 мин составляет 300 000 точек. Для решения этой задачи предло-

Таблица 4

Внутренние регистры AD7731

Название регистра	Тип	Размер, бит	Значение при сбросе/включении	Функция
Коммуникационный регистр	Зп.	8	Не определено	Все операции с другими регистрами инициализируются через коммуникационный регистр. Через него выполняются операции чтения и записи, определяется адрес регистра для этой операции. Все операции, за исключением непрерывного чтения, передают контроль коммуникационному регистру
WEN ZERO RW1 RW0 ZERO RS2 RS1 RS0				
Регистр статуса	Чт.	8	CX Hex	Содержит информацию о статусе преобразования, калибровках, установках ввода, «засыпании микросхемы», референтном напряжении
RDY STDY STBY NOREF MS3 MS2 MS1 MS0				
Регистр данных	Чт.	16 или 24	000000 Hex	Содержит результат преобразования. Длина регистра – программируемая 16 или 24 бита
Регистр моды	Чт./Зп.	16	0174 Hex	Управляет такими функциями, как мода операции, однополярное или биполярное преобразование, переключение AIN3/D1 и AIN4/D0, ток сгорания и длина регистра данных. Также содержит биты выбора референта, диапазона и канала
MD2 MD1 MD0 B/U DEN D1 D0 WL HIREF RN2 RN1 RN0 BO CH2 CH1 CH0				
Регистр фильтра	Чт./Зп.	16	2002 Hex	Управляет усреднением на первом фильтре, включает и выключает режим «быстрый переходной процесс», управляет режимом «переключений»
SF11 SF10 SF9 SF8 SF7 SF6 SF5 SF4 SF3 SF2 SF1 SF0 ZERO CHP SKIP FAST				
Регистр компенсации	Чт./Зп.	24		Содержит 24-битовое слово с компенсирующим коэффициентом калибровки. Содержимое этого регистра используется для коррекции выходного сигнала с цифрового фильтра. В микросхеме имеется 3 таких регистра, связанных с 3 парами входных каналов
Регистр коэффициентов усиления	Чт./Зп.	24		Содержит 24-битовое слово с коэффициентом усиления микросхемы. Содержимое этого регистра используется для коррекции выходного сигнала с цифрового фильтра. В микросхеме имеется 3 таких регистра, связанных с 3 парами входных каналов
Регистр контроля	Чт./Зп.	24	000000 Hex	Управляет режимами контроля. Пользователю не рекомендуется менять содержимое этого регистра!

Примечание: Зп. – запись, Чт. – чтение.

Факторы и механизмы самогенеза

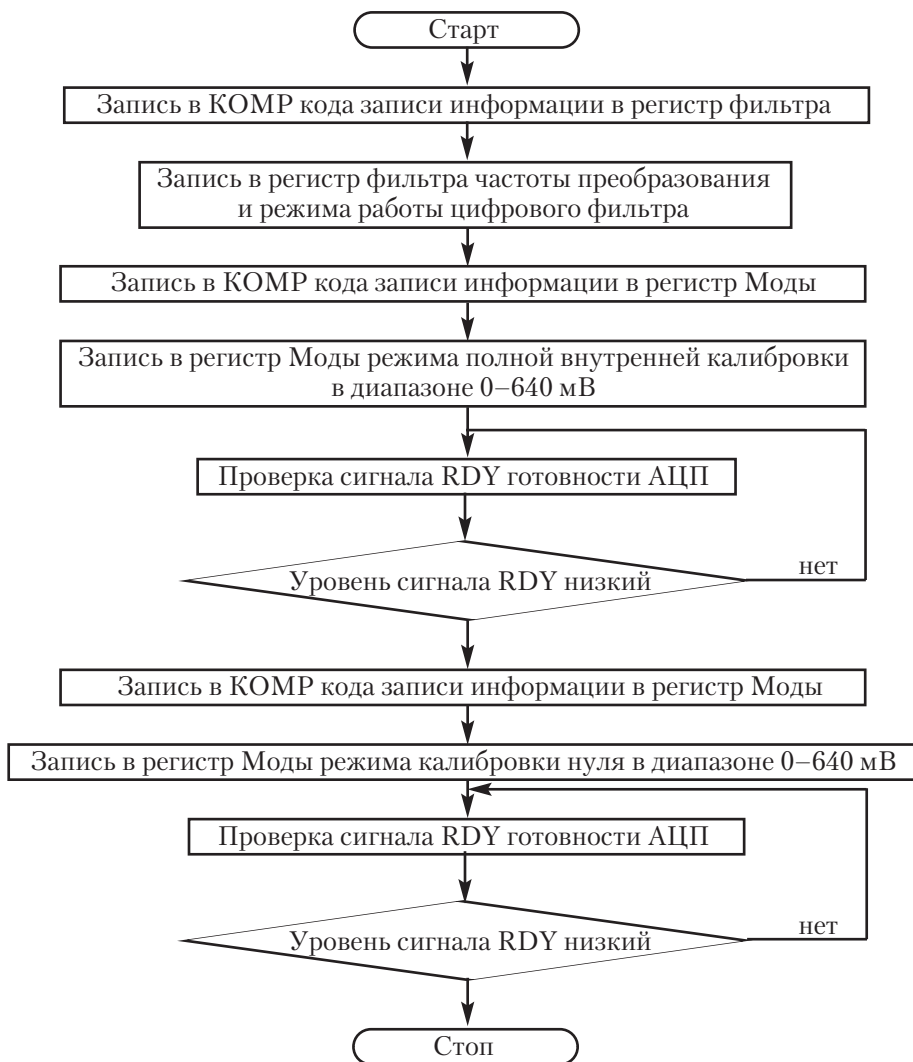


Рис. 30. Алгоритм настройки АЦП для кардиоритмографа

жен следующий алгоритм. Сначала вычисляется низкочастотная составляющая сигнала с $f_r < 0,1$ Гц. Поскольку для ее корректного вычисления не требуется столь высокой частоты дискретизации, исходный сигнал передискретизируется путем прореживания (в нашем случае бралась каждая 16-я точка), чем достигается эффективность процедуры фильтрации за счет существенного сокращения объема реализации. Низкочастотная составляющая может быть получена путем свертки с импульсной характеристикой фильтра или путем последовательного применения прямого БПФ и умножения полученных спектральных компонент

на АЧХ фильтра и затем обратного БПФ. Последний этап фильтрации заключается в вычитании полученной низкочастотной составляющей из исходного сигнала.

Вторичная обработка включает:

- выделение R пиков в зарегистрированной ЭКГ и формирование последовательности моментов времени R_i ;
- анализ полученной последовательности R_i на наличие артефактов и экстрасистол;
- построение ритмограммы variability сердечного ритма $RR_i = (R_{i+1} - R_i)$;
- расчет спектральной плотности мощности variability сердечного ритма;
- расчет спектральных показателей TP, VLF, LF, HF, LFn, HF_n, LF/HF;
- вычисление усредненного кардиокомплекса;
- выделение границ всех пиков усредненного комплекса PQRST;
- расчет длительности P, PQ, QR, QRS, QT и смещения интервала ST.

Отдельно рассмотрим расчет спектральной плотности мощности variability сердечного ритма, так как во многих известных приборах это делается некорректно. По определению, спектр мощности показывает, как дисперсия случайного процесса распределена по частоте. Однако классический анализ Фурье не применим к временным рядам, поскольку оценка спектра, полученная на его основе, а именно выборочный спектр, обладает тем нежелательным свойством, что его дисперсия не уменьшается при увеличении длины ряда. При анализе variability сердечного ритма это проявляется в том, что на спектре вместо одного пика мы можем наблюдать несколько узких ложных пиков. Особенно наглядно это проявляется при попытке применения анализа Фурье к белому шуму, теоретический спектр которого равен константе. Так, в работе [4] показано, что дисперсия выборочного спектра увеличивается с 0,63 до 0,826 при увеличении длины реализации с 50 до 400. Для решения этой задачи известны [4] два эквивалентных метода – вычисление спектров процессов авторегрессии и скользящего среднего. Выборочный «спектр мощности» Фурье вычисляется по следующей формуле:

$$s(f) = \frac{\Delta}{N} \left| \sum_{t=0}^{N-1} x_t \cdot e^{-j2\pi f t \Delta} \right|^2, \quad f < 1/2\Delta, \quad (1)$$

где $1/2\Delta$ – частота Найквиста, то есть наивысшая из частот, которую можно обнаружить по данным, отсчитываемым через Δ секунд.

Суть метода скользящего среднего заключается в следующем. Исходная реализация разбивается на M рядов и для каждого вычисляется выборочный спектр, затем полученные выборочные спектры усредняются:

$$s(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=0}^{M-1} s_i(f). \quad (2)$$

Факторы и механизмы сааногенеза

Этот прием позволяет получить сглаженную спектральную оценку, дисперсия которой существенно снижается и для белого шума составляет σ^4/M .

Авторегрессионный метод описывается следующими формулами:

$$s(f) = 2\Delta [s(0) + 2 \cdot \sum_{k=1}^{L-1} c(k) \cdot \omega(k) \cos(2\pi f k \Delta)], f \leq 1/2\Delta, \quad (3)$$

где $c(k)$ — выборочная оценка ковариационной функции, равная

$$c(k) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^{N-k} (x_t - \bar{x})(x_{t+k} - \bar{x}), \quad 0 \leq k \leq N-1, \quad (4)$$

а $\omega(k)$ — корреляционное окно с точкой отсечения L .

Эмпирически доказано, что форма окна существенного значения не имеет, поэтому можно воспользоваться корреляционным окном Бартлетта, вычисляемым по формуле:

$$\omega(k) = \begin{cases} 1 - k/L & 0 \leq k \leq L \\ 0, & k > L \end{cases} \quad (5)$$

или окном Тьюки:

$$\omega(k) = \begin{cases} 0,5 (1 + \cos \pi k/L), & 0 \leq k \leq L \\ 0, & k > L. \end{cases} \quad (6)$$

Важный момент практического спектрального анализа — выбор полосы частот, определяемый точкой отсечения L , однако теоретические подходы к оптимальному подбору величины L неудовлетворительны, поэтому требуется эмпирический подход. При подборе величины L следует руководствоваться следующими правилами. Критерии оптимальности зависят от того, какие характерные черты спектра представляют интерес. Поэтому для любого критерия спектральное окно будет оптимальным лишь с некоторой произвольно принятой точки зрения. При таком подходе справедливо правило, согласно которому план действий должен опираться на некоторое представление об истинном положении вещей. Учитывая, что $\Delta = 0,8$ с (при ЧСС = 75 уд./мин), для кардиоритмографа было выбрано $M = 41$.

Сложной задачей для автоматизации также является определение границ пиков PQRST комплекса ЭКГ. Это обусловлено тем, что форма кардиокомплекса существенно изменяется при различных углах поворота сердца и еще более значительно — при наличии патологий, например блокад различных участков проводящих путей, ишемии и т. д. В программе кардиоритмографа применяется следующий алгоритм выделения границ пиков ЭКГ:

1. Поиск максимума Р-пика в интервале от $R_{\max} 300$ мс до $R_{\max} 40$ мс, где R_{\max} — время, соответствующее максимальной амплитуде Р-пика.
2. Выделение левой R_l и правой R_r границ Р-пика по изменению градиента.
3. Выделение левой R_l и правой R_r границы R-пика по изменению градиента.
4. Поиск вершины и распознавание наличия Q-пика в интервале от R_r до R_l .
5. Выделение левой Q_l границы Q-пика при его наличии.

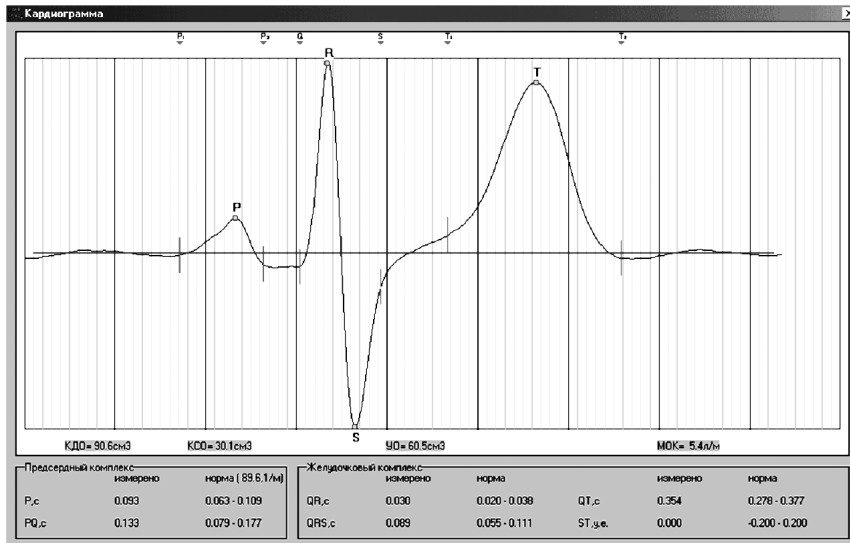


Рис. 31. Пример усредненной электрокардиограммы

6. Поиск вершины Т-пика в интервале от $R_{\max} + 100$ мс до $R_{\max} + 500 \cdot RR_{\text{ср}}^{1/2}$, где $RR_{\text{ср}}$ — средняя продолжительность RR интервалов в секундах.
7. Выделение правой границы Т-пика по изменению градиента.
8. Поиск вершины S-пика в интервале от R_{\max} до T_{\max} .
9. Выделение левой границы Т-пика по изменению градиента.
10. Выделение правой границы S-пика по изменению градиента.
11. Расчет смещения сегмента ST.

Пример усредненного комплекса PQRST приведен на рис. 31.

В программе предусмотрена ручная коррекция положения границ пиков ЭКГ и оценка должной длительности интервалов в зависимости от частоты сердечных сокращений.

Спирометр

При исследованиях состояния вегетативной нервной системы важное значение имеют показатели реактивности сердечно-сосудистой системы на воздействие различных физиологических раздражителей. Трудность анализа этих показателей состоит в том, что они оцениваются по реакции частоты сердечных сокращений и в лучшем случае дискретной регистрации артериального давления без учета акта дыхания. Однако влияние акта дыхания как на частоту сердечных сокращений, так и на артериальное давление несомненно и существенно, причем зависит не только от фазы вдоха-выдоха, но и от скоростно-объемных характеристик потока, поэтому в состав прибора САКР-2 была введена регистрация дыхательной функции в полном объеме.

Факторы и механизмы сааногенеза

Принцип работы

Исследования вегетативных реакций диктуют необходимость измерения как малых объемов воздуха $<0,5$ л при среднем времени цикла около 4 с при спокойном дыхании, так и больших потоков до 8–10 л/с при некоторых физиологических пробах. Кроме того, дыхание не должно сдерживаться малым проходным сечением [6], что дополнительно снижает скорость потока в регистраторе при малых объемах и ужесточает требования к чувствительности прибора. Указанным требованиям стандартные спирометры, выпускаемые промышленностью [9; 16], не удовлетворяют, поэтому для прибора САКР был разработан специализированный датчик, основанный на измерении скорости воздушного потока ультразвуковым методом.

Принцип ультразвукового метода состоит в следующем (рис. 32). Измеряется время t_{12} распространения звука от излучателя 1 к приемнику 2 и время t_{21} распространения звука в обратном направлении от излучателя 2 к приемнику 1.

Учитывая, что $t_{12} = l / (c + v_a \cos(\alpha))$, а $t_{21} = l / (c - v_a \cos(\alpha))$, где c — скорость звука, а l — расстояние от излучателя до приемника, средняя скорость потока воздуха будет соответствовать следующему выражению:

$$v_a = \int_1^l v(x) dx = \frac{l}{2 \cos(\alpha)} \left(\frac{1}{t_{12}} - \frac{1}{t_{21}} \right). \quad (7)$$

Из формулы (7) видно, что предложенный метод измерения скорости воздушного потока не зависит от скорости звука, имеющей сильную зависимость от влажности и температуры воздуха, значительно изменяющейся при вдохе и выдохе. Объемная скорость потока определяется по формуле $F_a = v_a s$, где s — площадь сечения трубки спирометра, а объем воздуха при вдохе или выдохе по формуле

$$V = \int_{t_1}^{t_2} F_a(t) dt, \quad (8)$$

где t_1 — момент начала, а t_2 — окончания вдоха или выдоха.

Техническая реализация

Спирометр состоит из датчика и электронного блока, сопряженного с ЭВМ, которая выполняет функции управления и обработки информации. Конструктивно датчик (рис. 33) представляет собой полую трубку из органического стекла

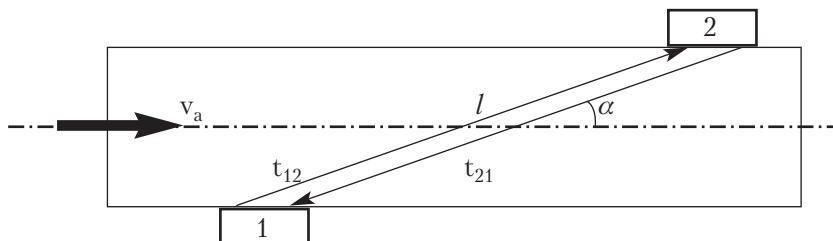


Рис. 32. Схема измерения скорости воздушного потока

длиной 86 мм и диаметром 36 мм, что в 1,5 раза превышает диаметр трубки стандартного спирометра и обеспечивает свободное дыхание. Пьезоэлементы через изолирующие резиновые кольца установлены в двух диаметрально расположенных гнездах, размещающихся в разных концах снаружи трубки на расстоянии ~64 мм. Гнезда прикрыты защитными кожухами.

Дыхание осуществляется через легко отсоединяемую маску различных типоразмеров.

Электронный блок реализует цифровой метод обработки сигналов. Структурная схема электронного блока представлена на рис. 34.

Алгоритм работы электронного блока следующий: из ЭВМ в счетчик записывается код предварительной установки, затем по сигналу «Запуск каналов 1/2» коммутатор переключается в соответствующее номеру канала положение, одновременно запускается счетчик и генератор, который вырабатывает 20 меандров амплитудой 30 В с частотой следования 168 кГц, соответствующей резонансной частоте пьезоэлемента. Количество импульсов выбирается исходя из добротности пьезоэлемента. Сигнал с приемного пьезоэлемента через усилитель поступает на компаратор. По истечении времени, соответствующего коду предварительной установки, вырабатывается сигнал разрешения сброса (переход счетчика через ноль), тогда после поступления первого сигнала сравнения с компаратора счет прекращается, а код с него переписывается в ЭВМ.

Применение временной селекции позволяет отстроиться от случайных срабатываний компаратора как при отсутствии полезного сигнала, так и в начале раскочки приемника ультразвукового излучения. При выбранной частоте счета



Рис. 33. Общий вид спирометра САКР

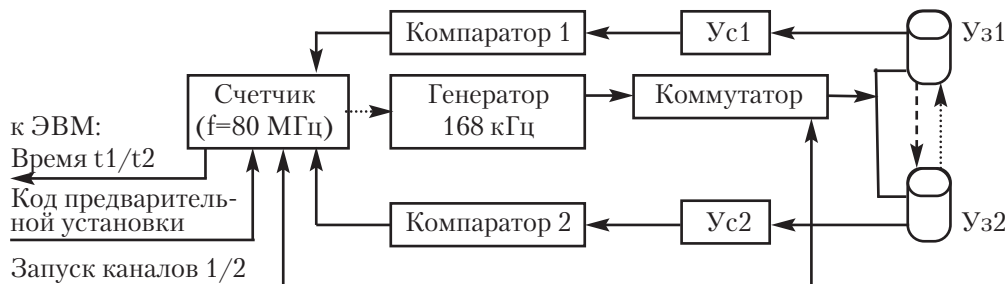


Рис. 34. Структурная схема электронного блока спирометра

Факторы и механизмы саногенеза

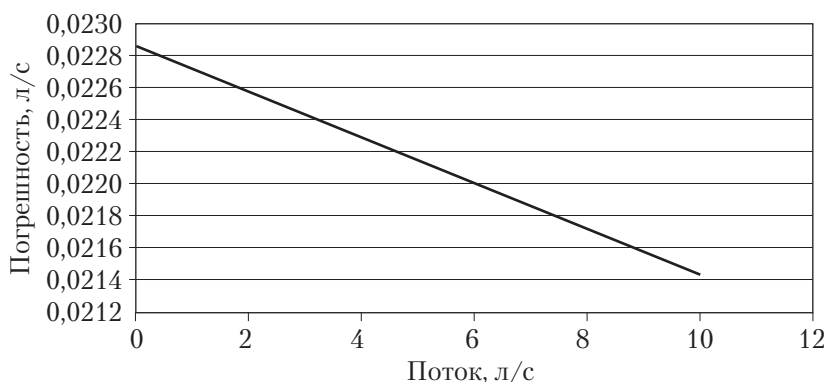


Рис. 35. Погрешность измерения потока при квантовании времени с частотой 80 МГц

80 МГц и частоте генератора 168 кГц на один период звуковой волны приходится 480 тактов счета. На следующем шаге запускается второй канал и определяется время прохождения звука в обратном направлении. Периодичность опроса каналов составляет 2 мс.

При выбранных параметрах спирометра — расстоянии между пьезоэлементами I, угле α и частоте счетчика времени — погрешность измерения, обусловленная квантованием времени, не превышает 0,023 л/с (рис. 35).

Цифровая часть схемы спирометра реализована на FPGA Altera (EPM7128SLC84-15), в качестве усилителей использованы микросхемы AD620 фирмы Analog Devices.

Обработка информации

Анализ информации разделяется на первичную обработку, целью которой служит получение объемной скорости потока по измеренным кодам, и вторичную — для получения параметров, необходимых для физиологической интерпретации результатов обследования. На этапе первичной обработки проводятся коррекция кодов при переходе фазы звуковой волны через ноль, высокочастотная фильтрация для устранения влияния мелкомасштабной турбулентности воздушного потока и снижения влияния электрических шумов и расчет объемной скорости потока на основании калибровочных коэффициентов.

В спирометре САКР-2 реализованы два различных способа вторичной обработки информации. Первый способ применяется для анализа результатов длительной регистрации дыхания одновременно с сердечным ритмом и артериальным давлением, второй — при проведении стандартных тестов по определению жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и бронхиальной проходимости при форсированном выдохе [13; 14].

В первом случае рассчитываются спектральные характеристики объемной скорости потока воздуха и спирограмма усредненного цикла дыхания. Для спирограммы усредненного цикла дыхания (рис. 36) вычисляются: время вдоха T_i ,

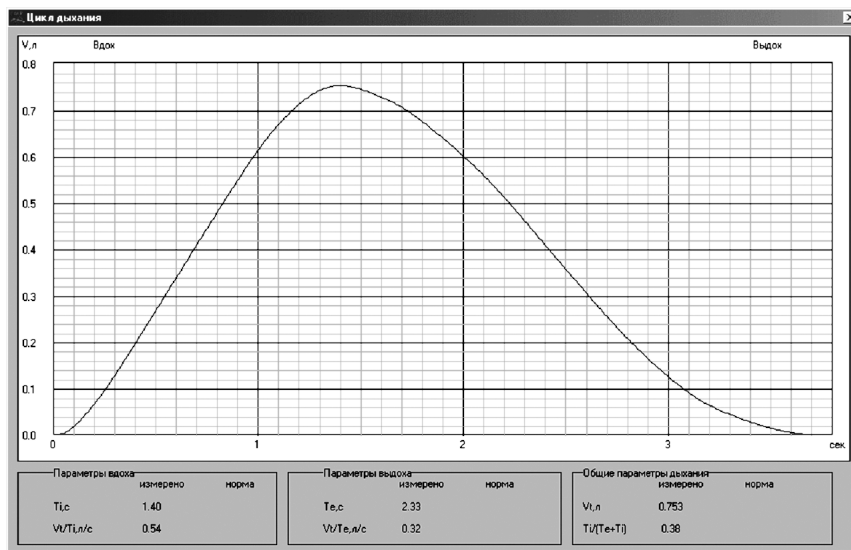


Рис. 36. Пример усредненного цикла дыхания

объемная скорость вдоха Vt/Ti , время выдоха Te , объемная скорость выдоха Vt/Te , дыхательный объем Vt и рабочий цикл $Ti/(Te+Ti)$ — отношение времени вдоха к периоду дыхания.

Спектральные характеристики объемной скорости потока воздуха (рис. 37) рассчитываются аналогично вариабельности сердечного ритма, три главных спектральных составляющих выделяются в спектрах: особо низкочастотные VLF, низкочастотные LF и высокочастотные HF компоненты объемной скорости дыхания. Спектральные компоненты VLF, LF, HF и общая мощность вариабельности объемной скорости потока TP вычисляются в литрах на минуту в квадрате $(л/мин)^2$.

Для выполнения стандартных тестов предусмотрено отдельное окно (рис. 38), на котором отображается объемная скорость потока и спирограмма.

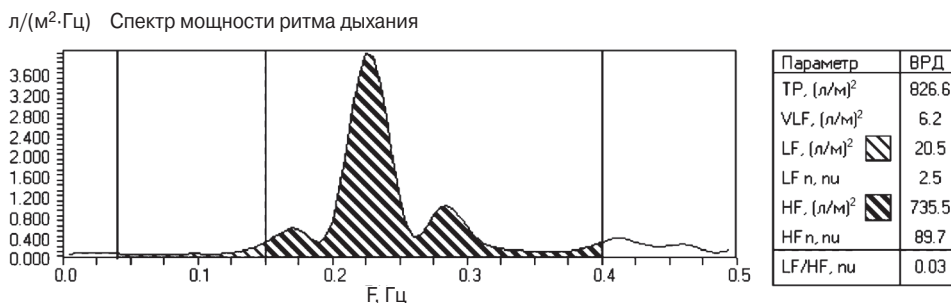


Рис. 37. Пример спектра мощности ритма дыхания



Факторы и механизмы саногенеза

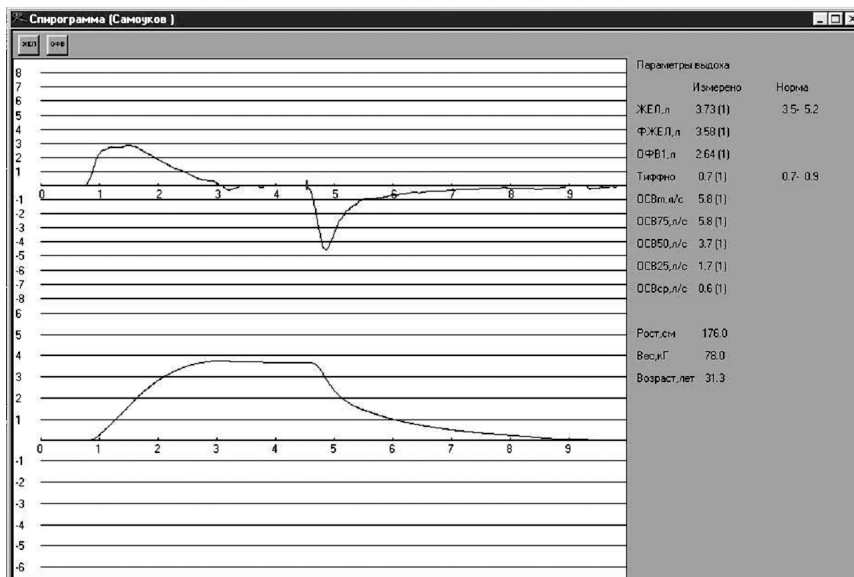


Рис. 38. Пример записи объемной скорости выдоха и спирограммы во время выполнения стандартного теста

Целью стандартных тестов служит диагностика двух видов изменения вентиляции легких — рестриктивного и обструктивного [5]. При рестриктивных нарушениях снижается способность легких расправляться, то есть уменьшается их растяжимость. Обструктивный тип нарушения обусловлен сужением воздухоносных путей, то есть повышением их аэродинамического сопротивления. Снижение жизненной емкости легких служит признаком рестриктивного нарушения вентиляции. Для измерения ЖЕЛ прибором фиксируется наибольшее количество воздуха, которое может выдохнуть испытуемый после максимального вдоха.

Для диагностики обструктивных изменений вентиляции определяется объем форсированного выдоха (тест Тиффно) и максимальный дебит воздуха. Этот объем определяется следующим образом: испытуемый делает максимальный вдох, затем на короткое время задерживает дыхание и после этого совершает как можно более глубокий и быстрый выдох. Индекс Тиффно рассчитывается как отношение объема воздуха, выдохнутого за 1 с (ОФВ1), к ЖЕЛ. При обструктивных нарушениях выдох вследствие повышенного аэродинамического сопротивления удлиняется, а относительный вклад ОФВ1 уменьшается. Детально обструктивные нарушения исследуются путем измерения динамики объемной скорости форсированного выдоха (ОСВ). Определяется объемная скорость, соответствующая 75, 50 и 25 % наполнению легких — ОСВ75, ОСВ50 и ОСВ25, а также средняя (ОСВ_{ср}) и максимальная (ОСВ_т) скорости выдоха.



Артериоритмограф

Известно, что артериальное давление через барорефлекторный механизм оказывает существенное влияние на ритм сердца и наоборот, сердце на давление через насосную функцию, а дыхание, будучи сознательным актом, влияет через депонирование крови в легких и геморецепторный рефлекс на оба этих процесса, побуждая их вариации. Таким образом, вариации артериального давления, сердечных сокращений и дыхания тесно взаимосвязаны между собой и должны для оценки функционального состояния организма анализироваться одновременно. Для исследования вариаций артериального давления в состав прибора САКР-2 включен артериоритмограф, осуществляющий длительное непрерывное неинвазивное измерение артериального давления.

Принцип работы

Принцип непрерывного измерения давления базируется на методе «разгруженной артерии», предложенном чешским исследователем Пеназом (1969) [19]. Этот метод основан на непрерывной оценке объема сосудов пальца по фотоплетизмографическому сигналу и следящей электропневматической системе, создающей давление, противодействующее изменению диаметра проходящих под манжетой артериальных сосудов в пальце руки. В этом случае обеспечивается постоянство диаметра пальцевых артерий, в них поддерживается неизменное растягивающее давление, равное нулю, а давление в манжете повторяет давление крови в артериях пальца. Принципиальное значение для реализации этого метода имеет выбор «начального» давления в манжете, относительно которого происходит слежение.

Исследования показали следующие особенности пульсовых вариаций объема сосудов в зависимости от «начального» давления в манжете (рис. 39):

1. Колебания объема сосудов пальца достигают максимума, когда давление в манжете соответствует среднему артериальному давлению.

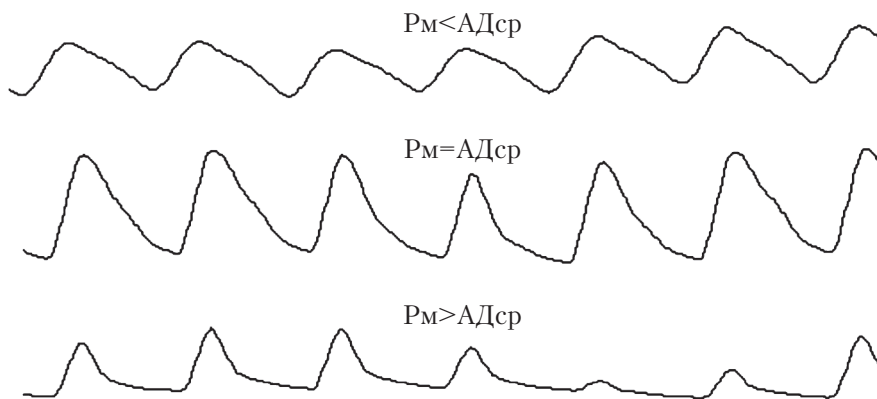


Рис. 39. Пульсовые вариации объема сосудов в зависимости от соотношения давления в манжете (P_m) и среднего артериального давления (AD_{cp})

Факторы и механизмы саногенеза

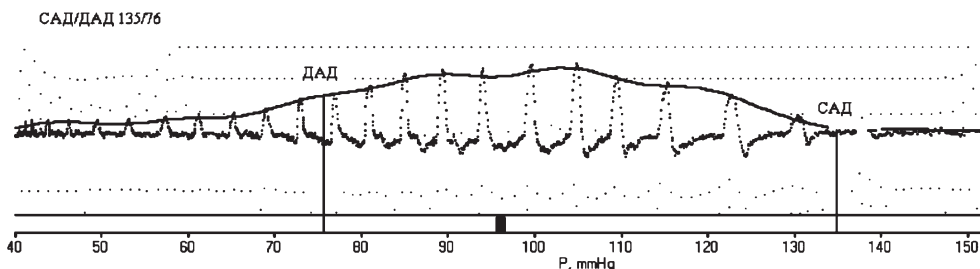


Рис. 40. Тахоосциллограмма артериального давления

2. Форма диастолической части пульсации объема деформируется, если давление в манжете смещается относительно среднего давления крови.

Таким образом, слежение должно осуществляться относительно среднего артериального давления, которое можно измерить осциллометрическим методом.

Осциллометрический метод измерения артериального давления основан на определении систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по тахоосциллограмме (рис. 40).

Тахоосциллограмма [8] представляет собой зависимость от давления в манжете, пульсовых вариаций артериального давления или ее производной. За систолическое артериальное давление принимается такое давление в манжете, при котором пульсации прекращаются. Диастолическому артериальному давлению соответствует давление в манжете, при котором амплитуда пульсаций составляет 0,55 от максимальной. Среднее артериальное давление, которое и служит начальным давлением в манжете, относительно которого осуществляется слежение, хорошо определяется по полученной экспериментальным путем формуле:

$$P_M^0 = A_{\text{Дср}} = \text{ДАД} + 0,38 (\text{САД} - \text{ДАД}), \quad (9)$$

несколько отличной от наиболее известных (Б. Фолков, Э. Нил, 1976).

Управляющий сигнал, формирующий динамику изменения давления в манжете при слежении, вычисляется по формуле:

$$Y(t) \sim P_M^0 + k[V_0 - V(t) + \Delta(V)], \quad (10)$$

где k — динамический коэффициент, учитывающий размерности давления и плетизмографического сигнала; V_0 — средний уровень плетизмографического сигнала при начальном давлении P_M^0 ; $V(t)$ — плетизмографический сигнал; ΔV — поправка, учитывающая инерционность пневматического канала.

Коэффициент k и поправка ΔV зависят от характеристик электронно-пневматического тракта следящей системы и подбираются эмпирическим путем.

Техническая реализация

Артериоритмограф состоит из электронно-пневматического блока, сопряженного с ЭВМ, которая выполняет функции управления и обработки информации, компрессора и пальцевой фотоманжеты.

Конструктивно пальцевая фотоманжета представляет собой разборный металлический цилиндр наружным диаметром 38 мм и длиной 37 мм с подставкой для размещения пальцев (рис. 41). Внутри цилиндра вдоль стенок расположена надувная емкость, в которую встроены два излучающих фотодиода и фотоприемник. Манжета посредством пневмотрубки и электрического кабеля подключается к основному блоку прибора.

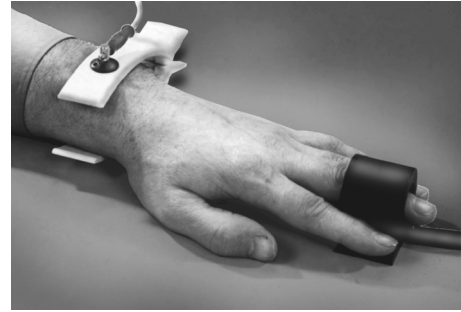


Рис. 41. Пальцевая фотоманжета

В функции электронно-пневматического блока входит: управление давлением в манжете по командам от компьютера, измерение уровней фотосигнала и давления в манжете, их преобразование в цифровой код и передача в компьютер. Структурная схема электронно-пневматического блока представлена на рис. 42. Блок включает датчик давления (ДД), фотоприемник (ФП), два светодиода СД1 и СД2, расположенные в фотоманжете, сигма-дельта аналого-цифровой преобразователь (АЦП), блок питания (БП), гальваническую развязку от компьютера (ГР), микропроцессор (МП), выполняющий функции интерфейса и управления питанием, схему управления пневматическим клапаном (СУПК) и пневмоклапан. Соединение блока с компьютером осуществляется через LPT порт, питание поступает от источника в компрессоре. Обмен информацией между микропроцессором и ЭВМ происходит в последовательном коде по пяти линиям: данные в ЭВМ (DIN), данные из ЭВМ (DOUТ), сигнал синхронизации (SCLK), сигнал

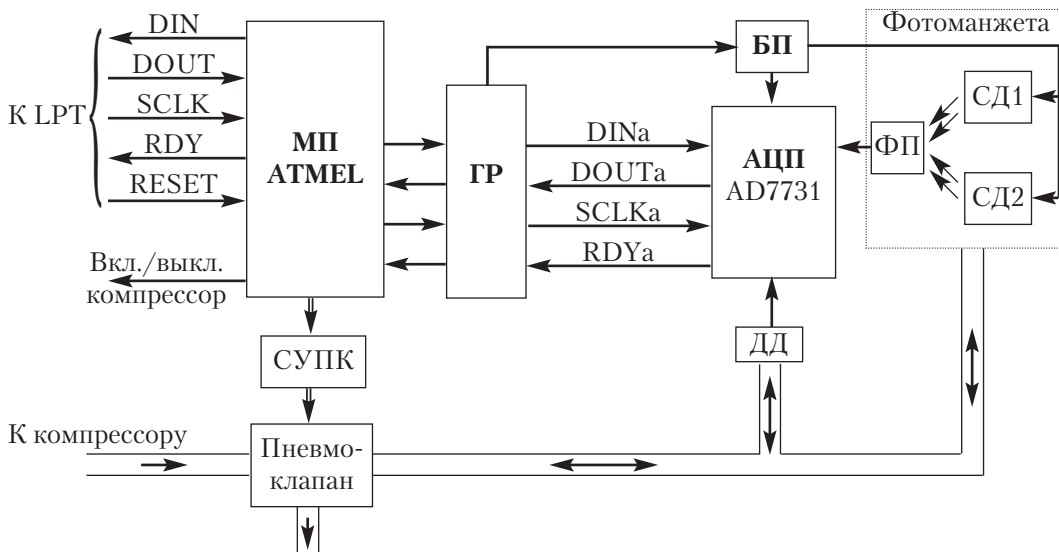


Рис. 42. Структурная схема электронно-пневматического блока

Факторы и механизмы сааногенеза

готовности (RDY) и сигнал сброса (RESET). Связь между микроконтроллером и АЦП организована по четырем линиям — три линии используются для двухсторонней последовательной передачи данных по протоколу SPI интерфейса, а четвертая линия — для получения сигнала готовности. Так как по безопасности прибор должен соответствовать классу защиты I типа BF по ГОСТ Р50267.0, все сигнальные линии между АЦП и микропроцессором проходят через оптронную развязку (HP CNW136), а питание АЦП и светодиодов в фотоманжете осуществляется через трансформатор, что обеспечивает требуемую ГОСТом защиту от пробивного напряжения 4,5 кВ.

Управление артериоритмографом осуществляется по командам, которые посылаются из компьютера в микропроцессор. Команды используются как для взаимодействия с АЦП, так и для управления пневматическим клапаном, компрессором и питанием прибора. Список команд артериоритмографа приведен в табл. 5.

Работа прибора происходит в два этапа: на первом осуществляется настройка, а на втором выполняются измерения. Цель первого этапа — измерение начальных условий для непрерывного слежения за давлением, осуществляемого на втором этапе. Первый этап содержит три стадии. На первой стадии в течение 3–4 с проводятся настройка АЦП, проверка наличия пальца в манжете и быстрый подъем давления до 38 мм рт. ст. На второй стадии в течение 40–50 с выполняется плавный подъем давления до 168 мм рт. ст., регистрируется тахоосциллограмма и по ней вычисляются показатели САД, ДАД и АДср. На третьей стадии давление в манжете быстро, за 2–4 с, опускается до АДср, затем в течение 3 с определяются

Таблица 5

Список команд артериоритмографа

Код операции (4p)	Данные (бит)	Назначение команды
2	8	Установка положения клапана 0-200
3	8	Чтение положения клапана 0-200
4	—	Положение клапана +1
5	—	Положение клапана –1
6	8	Запись 8 бит в АЦП
7	16	Запись 16 бит в АЦП
8	8	Чтение 8 бит из АЦП
9	16	Чтение 16 бит из АЦП
10	—	Ожидание готовности АЦП
14	4	0 — выключение питания прибора
14	4	1 — включение питания прибора
14	4	2 — выключение компрессора
14	4	3 — включение компрессора
15	16	Чтение номера прибора

средний уровень плетизмографического сигнала V_0 , динамический коэффициент k , и прибор переходит в режим готовности к измерениям. Таким образом, общее время настройки прибора составляет приблизительно 60 с.

На этапе измерений каждые 2 мс регистрируются плетизмографический сигнал и уровень давления в манжете, которые подвергаются усреднению прямоугольным окном шириной 100 мс. На основе плетизмографического сигнала и параметров «начальных условий», по формуле (10) вычисляется и передается каждые 5 мс сигнал управления для пневматического клапана, таким образом, контур управления замыкается, а давление в манжете соответствует артериальному давлению.

Обработка информации

Целью обработки информации, реализованной в программном обеспечении прибора, служит получение параметров, необходимых для физиологической интерпретации результатов обследования. Вариабельность артериального давления по непрерывным измерениям оценивается следующим образом.

В одновременной записи ЭКГ и АД (рис. 43) между двумя последовательными QRS комплексами внутри каждого интервала RR_i по пульсовой волне определяется минимальное (диастолическое) $ДАД_i$ и максимальное (систолическое) давление $САД_i$.

Аналогично анализу вариабельности сердечного ритма, три главных спектральных составляющих выделяются в спектрах: особо низкочастотные VLFD и VLFS, низкочастотные LFD и LFS и высокочастотные HFD и HFS компоненты диастолического и систолического АД соответственно.

На основе полученных последовательностей $ДАД_i$ и $САД_i$ вычисляется спектральная плотность мощности вариабельности отдельно для систолического и диастолического АД.

При анализе ритмов частоты сердечных сокращений и артериального давления было обнаружено, что их отклик на каждый акт вдоха-выдоха имеет повторяющуюся характерную форму, причем при редком дыхании с периодом около 10 с мы видим весь отклик, а при частом дыхании — только его часть.

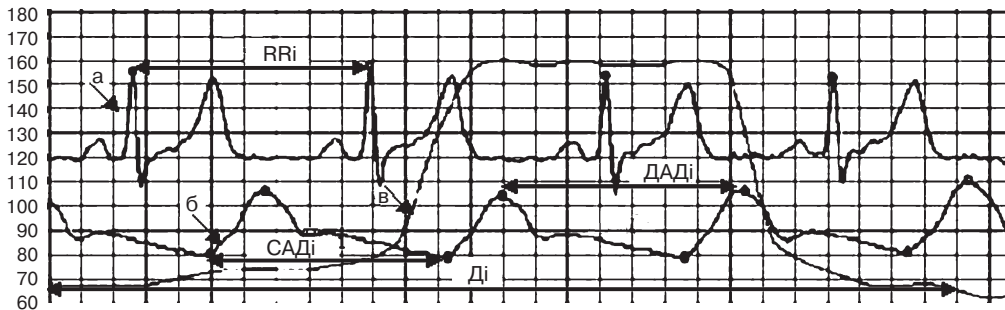


Рис. 43. Формирование последовательностей RR_i , $ДАД_i$, $САД_i$ по синхронной записи электрокардиограммы и артериального давления

Факторы и механизмы саногенеза

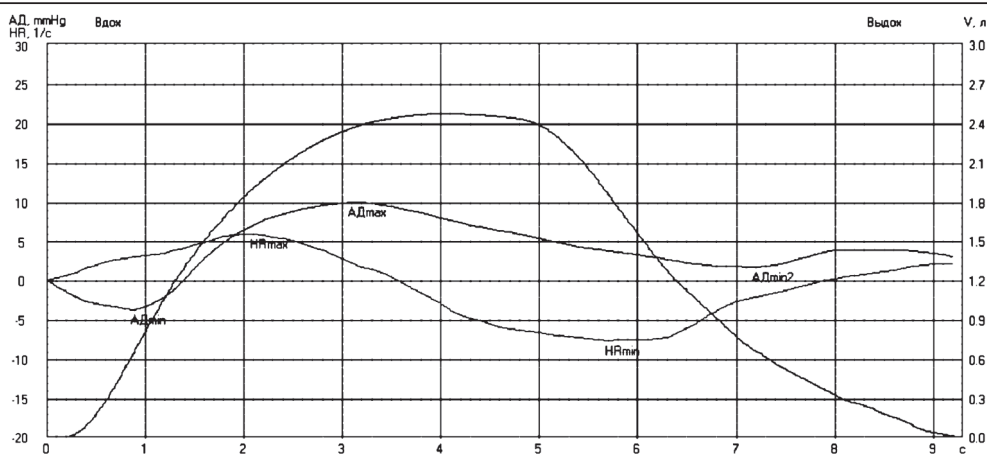


Рис. 44. Характерная вегетативная реакция частоты сердечных сокращений и артериального давления на глубокое дыхание

Для детального исследования временных и амплитудных соотношений этих откликов при регулируемом дыхании рассчитываются усредненные с периодичностью вдоха-выдоха спирограммы, частота сердечных сокращений и артериальное давление.

Чтобы повысить временное разрешение, перед усреднением реакции частоты сердечных сокращений и артериального давления пересчитываются путем интерполяции к временной сетке с шагом 0,1 с, привязанной к началу вдоха, при этом амплитуда реакций в момент начала вдоха принималась равной нулю. На рис. 44 показана полученная вышеописанным способом характерная вегетативная реакция на глубокое дыхание с периодичностью около 10 с.

Программный комплексный анализ спироартериокардиографии

В комплексе САКР предусмотрен расчет и сохранение в базе данных 36 показателей сердечного ритма, систолического и диастолического артериального давления, дыхания и их вариабельности (табл. 6–8), 8 показателей паттернов вариаций артериального давления и частоты сердечных сокращений в пределах дыхательного цикла (табл. 9), 6 показателей элементов комплекса PQRSST кардиограммы (табл. 10) и 9 показателей максимального дыхания (табл. 11).

Параметры вариабельности сердечного ритма, артериального давления и дыхания определяются на основании расчетов спектральной плотности мощности. Границы спектральных диапазонов и единицы измерения выбраны в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологии по стандартам анализа вариабельности сердечного ритма [17].

Таблица 6

**Единицы измерения и спектральные диапазоны
параметров сердечного ритма и его variability**

Показатель	Единица измерения	Описание	Частотный диапазон
HR	уд./мин	Средняя за время измерений частота сердечных сокращений	
HRmin	уд./мин	Минимальная за время измерений частота сердечных сокращений	
HRmax	уд./мин	Максимальная за время измерений частота сердечных сокращений	
TP	мс ²	Дисперсия RR интервалов в заданном временном интервале (общая мощность)	≈0,4 Гц
VLF	мс ²	Мощность спектра в очень низкочастотном диапазоне	< 0,04 Гц
LF	мс ²	Мощность спектра в низкочастотном диапазоне	0,04–0,15 Гц
LFnorm	н. е.*	$100LF/(TP - VLF)$ Мощность спектра в низкочастотном диапазоне	
HF	мс ²	Мощность спектра в высокочастотном диапазоне	0,15–0,4 Гц
HFnorm	н. е.	$100HF/(TP - VLF)$ Мощность спектра в высокочастотном диапазоне	
LF/HF		Соотношение LF[мс ²]/HF[мс ²]	

Примечание. * – нормированные единицы.

6.2. Компьютеризированное устройство для экспресс-оценки психомоторной активности

Психомоторная функция имеет важнейшее значение для оценки адаптированности человека к условиям обучения, проживания или профессиональной деятельности, являясь интегративной функцией общего состояния многих физиологических систем. Поэтому исследование психомоторики – необходимый элемент комплекса мониторинга функциональной достаточности организма. Для объективной количественной оценки состояния мозговых структур, осуществляющих программирование, инициацию («запуск»), реализацию и сенсорный контроль двигательной активности человека был разработан прибор УПМД-01 «Интокс». В результате выполнения простых двигательных тестов прибор определяет 25 цифровых параметров движения. Автоматически оценивает показатели зрительно-моторной координации, адаптивности и точности движений, реактивности индивида.

Факторы и механизмы сааногенеза

Таблица 7

Единицы измерения и спектральные диапазоны артериального давления и его variability

Показатель	Единица измерения	Описание	Частотный диапазон
ДАД	мм рт. ст.	Среднее за время измерений диастолическое АД	
САД	мм рт. ст.	Среднее за время измерений систолическое АД	
TR _{ДД} , TR _{СД}	мм рт. ст. ²	Дисперсия диастолического (ДАД) и систолического артериального давления (САД) в заданном временном интервале	≈ 0,4 Гц
VLF _{ДД} , VLF _{СД}	мм рт. ст. ²	Мощность спектра ДАД и САД в очень низкочастотном диапазоне	< 0,04 Гц
LF _{ДД} , LF _{СД}	мм рт. ст. ²	Мощность спектра ДАД и САД в низкочастотном диапазоне	0,04–0,15 Гц
LFn _{ДД} , LFn _{СД}	н. е.	$100LF_{ДД}/(TR_{ДД} - VLF_{ДД})$ $100LF_{СД}/(TR_{СД} - VLF_{СД})$ Мощность спектра ДАД и САД в низкочастотном диапазоне	
HF _{ДД} , HF _{СД}	мм рт. ст. ²	Мощность спектра ДАД и САД в высокочастотном диапазоне	0,15–0,4 Гц
HFn _{ДД} , HFn _{СД}	н. е.	$100HF_{ДД}/(TR_{ДД} - VLF_{ДД})$ $100HF_{СД}/(TR_{СД} - VLF_{СД})$ Мощность спектра ДАД и САД в высокочастотном диапазоне	
LF _{ДД} /HF _{ДД} HF _{СД} /HF _{СД}		Соотношение $LF_{ДД}[\text{мм рт. ст.}^2]/HF_{ДД}[\text{мм рт. ст.}^2]$ $LF_{СД}[\text{мм рт. ст.}^2]/HF_{СД}[\text{мм рт. ст.}^2]$	

Конструкция прибора

Прибор УПМД-01 состоит из персонального компьютера и электронно-механического блока. Электронно-механическая часть прибора имеет оригинальную конструкцию. В приборе на единой платформе укреплены вертикальная ось с рычагом, повороты которого осуществляются в горизонтальной плоскости, и дугообразная панель (рис. 45). Во время тестирования предплечье испытуемого находится на плече рычага, а кисть захватывает вертикальную стойку с курсором на конце. При поворотах рычага курсор движется вдоль панели, на которой находятся две пары светодиодов (маркеров). Угловые расстояния между внешней парой светодиодов составляют 70° относительно оси вращения рычага, между внутренней парой — 35°. Внутри платформы расположен диск модулятора, соединенный посредством зубчатой ременной передачи 4,5 : 1 с рычагом, три оптопары и электронный блок.

Единицы измерения и спектральные диапазоны параметров дыхания и его variability

Показатель	Единица измерения	Описание	Частотный диапазон
Vt	л	Средний за время измерений объем вдоха	
Ti	с	Средняя за время измерений продолжительность вдоха	
Te	с	Средняя за время измерений продолжительность выдоха	
Vc	н. е.	Рабочий цикл дыхания $Ti/(Te+Ti)$	
TRдых	(л/м) ²	Дисперсия дыхательных потоков в заданном временном интервале (общая мощность)	≈0,4 Гц
VLFдых	(л/мин) ²	Мощность спектра в очень низкочастотном диапазоне	< 0,04 Гц
LFдых	(л/мин) ²	Мощность спектра в низкочастотном диапазоне	0,04–0,15 Гц
LFпдых	н. е.	$100LF_{дых}/(TR_{дых} - VLF_{дых})$ Мощность спектра в низкочастотном диапазоне	
HFдых	(л/мин) ²	Мощность спектра в высокочастотном диапазоне	0,15–0,4 Гц
HFпдых	н. е.	$100HF_{дых}/(TR_{дых} - VLF_{дых})$ Мощность спектра в высокочастотном диапазоне	
LFдых/ HFдых		Соотношение $LF[(л/м)^2]/HF[(л/м)^2]$	

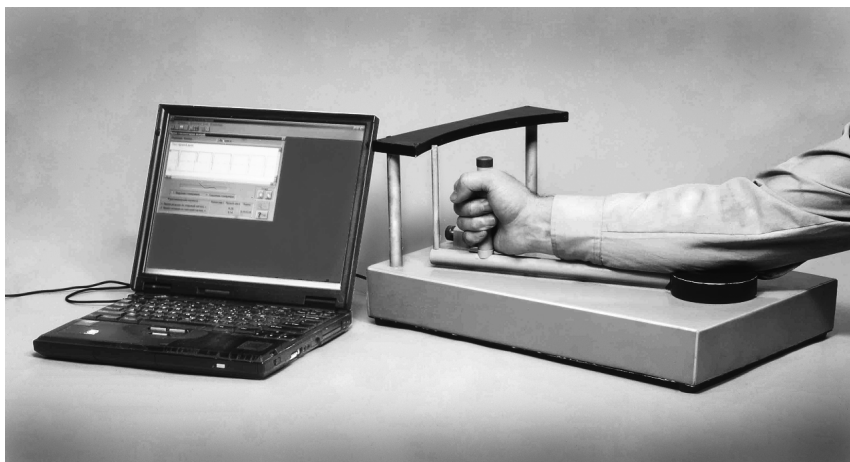


Рис. 45. Общий вид прибора УПМД-01 «Интокс»

Факторы и механизмы сааногенеза

Таблица 9

Параметры паттернов вариаций артериального давления и частоты сердечных сокращений в пределах дыхательного цикла

Показатель	Единица измерения	Описание
АД _{min}	мм рт. ст.	Величина максимального снижения САД в дыхательном цикле
T _{АДmin}	с	Время максимального снижения САД от начала вдоха
АД _{max}	мм рт. ст.	Величина максимального подъема САД в дыхательном цикле
T _{АДmax}	с	Время максимального повышения САД от начала вдоха
ЧСС _{max}	уд./мин	Величина максимального учащения ЧСС в дыхательном цикле
T _{ЧССmax}	с	Время максимального учащения ЧСС от начала вдоха
ЧСС _{min}	уд./мин	Величина максимального урежения ЧСС в дыхательном цикле
T _{ЧССmin}	с	Время максимального урежения ЧСС от начала вдоха

Таблица 10

Параметры комплекса PQRST электрокардиограммы

Показатель	Единица измерения	Описание
P	с	Длительность пика Р
PQ	с	Длительность интервала от начала пика Р до начала пика Q (при его отсутствии до начала пика R)
QR	с	Длительность интервала от вершины пика Q (при его отсутствии от начала пика R) до вершины пика R
QRS	с	Длительность интервала от начала пика Q (при его отсутствии от начала пика R) до конца пика S
QT	с	Длительность интервала от начала пика Q (при его отсутствии от начала пика R) до конца пика T
ST	н. е. (мВ)	Смещение интервала ST (от конца пика S до начала пика T) относительно изолинии

Электронный блок выполняет функции преобразования угла поворота рычага в цифровой код и сопряжение прибора с ЭВМ. Структурная схема электронного блока прибора УПМД показана на рис. 46. Работа электронного блока происходит следующим образом. Движение ручки вызывает вращение диска модулятора, вдоль края которого расположены отверстия. Оптопары ОП1 и ОП2 установлены таким образом, что отверстия, проходя под ними, формируют две последовательности миандров, сдвинутых на четверть периода. При вращении модулятора по часовой стрелке первая последовательность опережает вторую и наоборот, при вращении против часовой стрелки вторая последовательность опережает первую,

Параметры максимального дыхания

Показатель	Единица измерения	Описание
ЖЕЛ	л	Максимальный объем выдохнутого воздуха
ФЖЕЛ	л	Максимальный объем выдохнутого воздуха при максимально быстром (форсированном) выдохе
ОФВ1	л	Объем выдохнутого за 1 с воздуха при форсированном выдохе
Тиффно	н. е.	Индекс Тиффно = ОФВ1/ЖЕЛ
ОСВм	л/с	Максимальная объемная скорость потока воздуха при форсированном выдохе
ОСВ75	л/с	Объемная скорость потока воздуха, соответствующая 75 % наполнению легких при форсированном выдохе
ОСВ50	л/с	Объемная скорость потока воздуха, соответствующая 50 % наполнению легких при форсированном выдохе
ОСВ25	л/с	Объемная скорость потока воздуха, соответствующая 25 % наполнению легких при форсированном выдохе
ОСВср	л/с	Средняя объемная скорость потока воздуха при форсированном выдохе

что позволяет детектировать направление вращения и выработать соответствующий сигнал для счетчика. Последовательность ОП2 также поступает на счетчик. Оптопара ОП3 используется для обнуления счетчика, когда ручка находится в «среднем положении». Коды из счетчика передаются в LPT-порт компьютера в

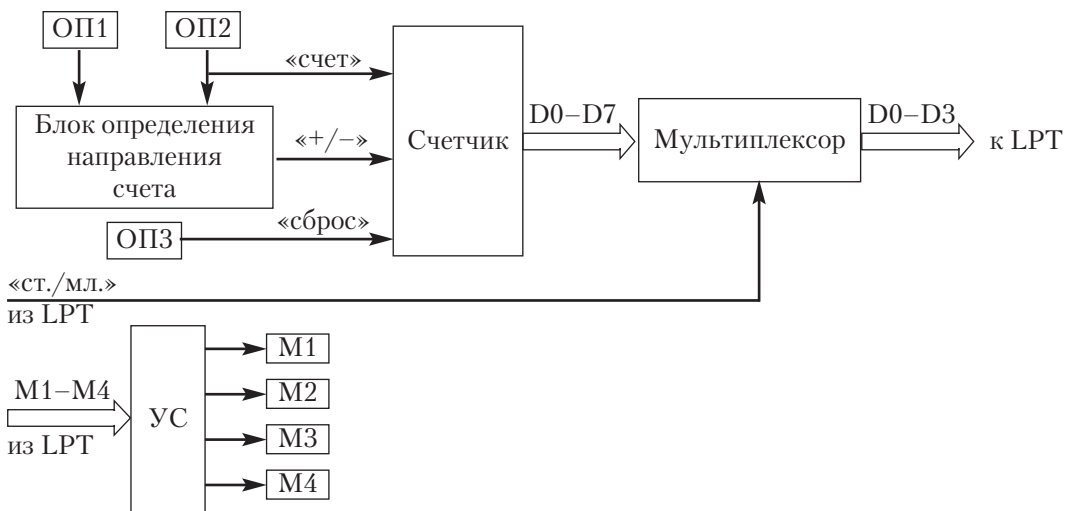


Рис. 46. Структурная схема электронного блока прибора УПМД-01 «Интокс»

Факторы и механизмы саногенеза

два приема: младшие 4 бита и старшие 4 бита по сигналу «ст./мл.». Сигналы М1–М4 из компьютера включают светодиодные маркеры на панели прибора.

Таким образом, электронно-механический блок служит только для регистрации положения рычага и включения маркеров, а вся структура тестов, порядок выполнения и анализ результатов выполняются при помощи компьютерной программы.

Теоретическое обоснование и психомоторные тесты прибора УПМД

В основе построения движений лежит координированная деятельность различных систем мозга, непосредственно контролирующей реализацию моторного акта, а также связанных с процессами восприятия, внимания, памяти. Соответственно, тестирование психомоторики должно быть ориентировано на многомерный анализ исследуемой деятельности, чтобы тесты обладали достаточной дифференциальной чувствительностью, позволяющей разделять вклад различных психофизиологических процессов в формирование двигательной сферы.

Прежде чем приступить к рассмотрению тестов, реализованных в приборе УПМД-01, проанализируем существующие представления об организации целевого исполнительного действия, которое реализуется при любом психомоторном тестировании. Суть всех моделей такой деятельности сводится к анализу двигательных характеристик человека: в ответ на какой-либо сигнал (метку) необходимо как можно быстрее достигнуть цели путем совершения целевого действия. Двигательные характеристики включают временные, скоростные, пространственные и количественные (если акт повторяется) параметры движения. На основании этих характеристик судят о таких интегральных показателях, как качество движения слежения, его точность и успешность, делаются выводы о нервных и психических процессах [7; 18; 21].

Целевое действие разделяется на латентную и моторную стадии. В свою очередь, латентная стадия действия делится на ряд функционально различных периодов. Для зрительно контролируемых движений, согласно классификации Уилфорда [22], латентная стадия состоит из двух процессов. Первый связан со зрительной рецепторикой (40 мс) и процессом переработки информации о стимуле (+75 мс), второй включает время центральной организации моторного ответа (+75 мс) и время биоэлектрической активности мышц до начала движения (+60 мс). Таким образом, общее время латентной стадии действия составляет 250 мс. Длительность латентной стадии может варьироваться в зависимости от характера визуальной информации (количество сигналов, яркость, шум и т. п.) и характера целевого движения (простое — сложное, одно- или многокоординатное, дискретное или следящее, разовое или повторяющееся и т. д.). При этом время биоэлектрической активности, равное 60 мс, остается неизменным.

Моторная часть действия состоит из двух фаз. Первая фаза осуществляется по разработанной в латентной стадии программе, реализуется в течение 250–300 мс без участия проприоцептивной и зрительной обратных связей, т. е. по варианту открытого контура регулирования, и является баллистической. Вторая фаза,

обеспечивающая точную подгонку движения (курсора) к цели, реализуется с учетом информации, поступающей по каналам обратной связи. Время срабатывания корректировки движения относительно кинестезического канала обратной связи составляет 108–169 мс [11], относительно зрительной — 190–260 мс [12]. Теоретически можно предположить, что эти две фазы движения организуются противоположными системами, первая — за счет включения механизмов возбуждения, вторая — торможения, тогда баланс скоростей разгона курсора и его торможения в известной мере будет отражать баланс возбuditельно-тормозного процесса в ЦНС, однако это не так. Время включения или торможения движения и его интенсивность определяются не столько силой и подвижностью тормозных процессов, сколько антиципацией (предвосхищением) будущего результата действия. Эти процессы, например, в концепции «модели потребного будущего» [3] полностью централизованы, присутствуют уже в начальной стадии движения в виде некоторого «эталона» последовательности включения и торможения различных групп мышц, к которой добавляется еще и перцептивная антиципация — предсказание местонахождения цели без ее зрительного сканирования [1].

Учитывая структуру целевого действия, для прибора УПМД-01 были разработаны такие тесты, при выполнении которых упор делается на разные фазы латентной или моторной стадии движения, что позволяет оценить состояние различных механизмов, контролирующих психомоторный акт. Методика обследования включает выполнение трех различных тестов для правой и левой руки.

Первый тест состоит в выполнении повторяемых поворотов рычага в горизонтальной плоскости вправо-влево в диапазоне, обозначенном световыми маркерами. Задача определяется инструкцией: «Необходимо как можно быстрее поворачивать рычаг от одного светового маркера к другому. Менять направление движения на противоположное нужно точно на световом маркере». Эта инструкция определяет главную особенность двигательной задачи — конфликт между требованиями точности и скорости. Соответственно с помощью данного теста определяется индивидуальный для каждого испытуемого баланс между максимально возможной для него скоростью и точностью движения, который достигается в ходе реализации задачи.

В этом же тесте испытуемый ставится перед задачей экстренной перестройки двигательной установки (ПДУ). Это достигается следующим образом. После выполнения поворотов рычага со стабильной амплитудой в течение 10–15 с (периода «вработывания» в определенный режим движения) внезапно для испытуемого проводится выключение одной пары светодиодов и включение другой пары маркеров, расстояние между которыми и положение на периметре отличаются от таковых для предыдущей пары. В соответствии с изменившимся положением сигналов, задающих диапазон поворотов рычага, испытуемый должен экстренно изменить режим движения — его амплитуду и пространственную направленность. В программе теста режим движения изменяется дважды для каждой руки. Условия первого теста наиболее оптимальны для реализации зрительно контролируемых движений.

Факторы и механизмы самогенеза

Второй тест предназначен для оценки двигательной деятельности, выполняемой при снятии зрительного контроля. В течение первой части этого теста испытуемый выполняет движения в тех же условиях, что и в первом тесте, а затем, после подачи сигнала, он продолжает реализацию теста с закрытыми глазами. Успешное выполнение данного теста требует от испытуемого обращения к краткосрочной двигательной памяти и/или переходу на проприоцептивный контур управления движением.

Третий тест разработан для измерения латентного периода простой двигательной реакции на световой стимул (загорание световой метки) и звуковой (щелчок динамика) сигнал. Особенность этого измерения заключается в том, что реакция испытуемого организуется не в виде простого замыкания кнопки (как это реализовано в большинстве тестов по определению латентного периода), а в виде сдвига курсора с обозначенной метки. Инструкция не задает точной амплитуды сдвига, в то же время она требует от испытуемого быстрого и точного возвращения рычага в исходное положение так, чтобы курсор находился напротив фиксационного светового маркера. Звуковые сигналы длительностью 0,28 с и световые сигналы длительностью 0,4 с подаются серийно по 10 стимулов в серии с межстимульными интервалами, изменяющимися случайным образом в пределах 2–4 с.

Оценка двигательной деятельности проводилась на основе следующих характеристик:

1. Длительность цикла движения определялась как среднее время перемещения рычага в секундах от одного маркера (светодиода) к другому и обратно по формулам (см. обозначения на рис. 47):

$$\Delta t_{\min} = \frac{1}{(N_{\min} - 1)} \sum_{i=1, N_{\min}-1} (t_{i+1}^{\min} - t_i^{\min}),$$

$$\Delta t_{\max} = \frac{1}{(N_{\max} - 1)} \sum_{i=1, N_{\max}-1} (t_{i+1}^{\max} - t_i^{\max}), \quad (11)$$

$$t_{\text{цд}} = (\Delta t_{\min} + \Delta t_{\max})/2.$$

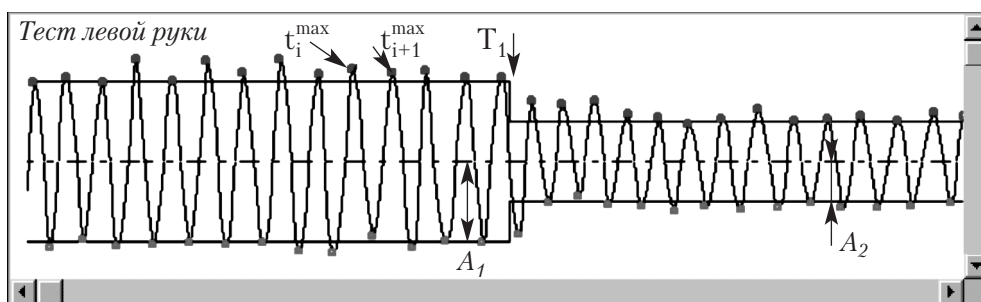


Рис. 47. Кинематограмма первого теста

2. Величина ошибки рассчитывалась как средний показатель отклонений от границ требуемого диапазона движения, отнесенный к общей амплитуде перемещений рычага за весь цикл, переведенный в проценты, отдельно для флексоров и экстензоров по формулам:

$$\Delta a^1 = (1/2A_1) \sum_1^{N_1} |a(t_i^{\max}) - A_1|, \text{ где } t_i^{\max} \leq T_1 \text{ и } t_i^{\max} \geq T_2 + 10,$$

$$\Delta a^2 = (1/2A_2) \sum_1^{N_2} |a(t_i^{\max}) - A_2|, \text{ где } t_i^{\max} \geq T_1 + 10 \text{ и } t_i^{\max} \leq T_2, \quad (12)$$

$$\Delta a = 100 (\Delta a^1 + \Delta a^2) / (N_1 + N_2).$$

3. Продолжительность перестройки двигательных установок определялась как время, необходимое для достижения требуемой точности движения в новом амплитудном режиме:

$$t_{\text{ПДУ}} = ((t_i^{\max} - T_1) + (t_i^{\min} - T_1)) / 2,$$

$$\text{если } (1/2A_2) |(a(t_i^{\max}) + a(t_{i+1}^{\max}) + a(t_{i+2}^{\max})) / 3 - A_2| \leq \Delta a \quad (13)$$

$$\text{и } (1/2A_2) |(a(t_i^{\min}) + a(t_{i+1}^{\min}) + a(t_{i+2}^{\min})) / 3 - A_2| \leq \Delta a.$$

4. Структура движений, реализуемых при основных процедурах тестирования на КИД, носит ритмический характер, в связи с чем плавность движения оценивалась на основе соотношения гармоник спектра Фурье как доля основной гармоники в процентах (чем больше доля основной частоты, тем выше плавность движения).

5. В тесте на выполнение движения заданной амплитуды с закрытыми глазами (рис. 48) оценивалась величина смещений граничных положений рычага при изменении направления его движения за последние 10 с режима зрительно неконтролируемых движений по отношению к среднему положению точек поворота рычага в режиме зрительного контроля. Отрицательные значения этой величины указывали на большее смещение в сторону флексии, положительные — на больший сдвиг при экстензорной фазе движения:

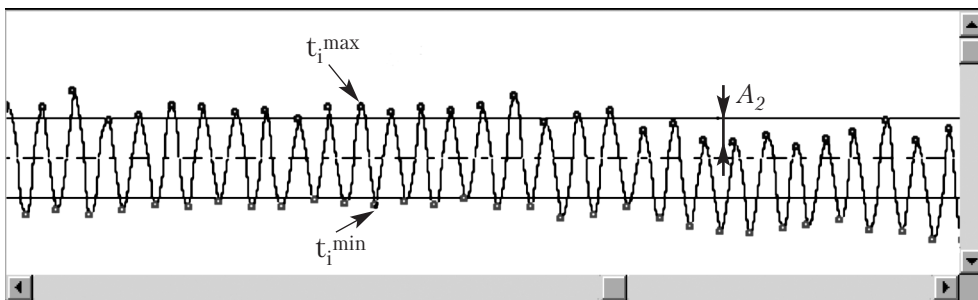


Рис. 48. Кинематограмма второго теста

Факторы и механизмы саэнгенеза

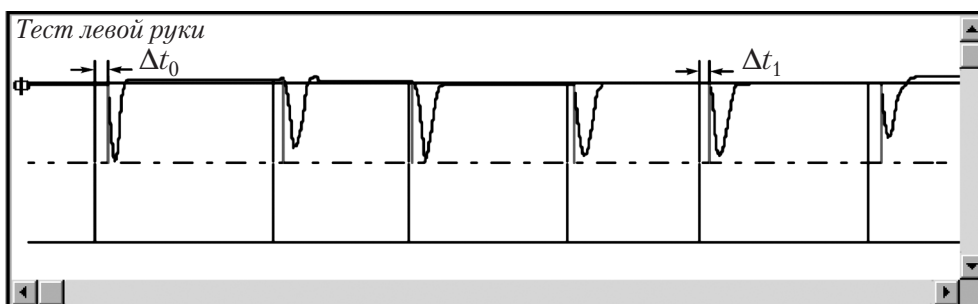


Рис. 49. Кинематограмма третьего теста

$$\Delta a^1 = (1/2A_1) \sum_{i=1}^{N_1} |a(t_i^{\max})|, \text{ где } t_i^{\max} \geq T_2 - 10 \text{ и } t_i^{\max} \leq T_2,$$

$$\Delta a^2 = (1/2A_2) \sum_{i=1}^{N_2} |a(t_i^{\min})|, \text{ где } t_i^{\min} \geq T_2 - 10 \text{ и } t_i^{\min} \leq T_2, \quad (14)$$

$$\Delta = 100 (\Delta a^2 - \Delta a^1) / (\Delta a^2 + \Delta a^1).$$

6. Латентные периоды простых двигательных реакций (рис. 49) измерялись как время от включения стимула до начала сдвига рычага (курсора) с точки фиксации (светового маркера):

$$\Delta t = (1/N) \sum_{i=0}^{N-1} \Delta t_i.$$

Таким образом, реализованные в приборе УПМД-01 тесты построены так, что исследуются практически все важнейшие элементы передачи сигнала от афферентных рецепторов до мышечного аппарата в их взаимодействии, что позволяет оценить регуляторные процессы в психомоторной сфере и сложившиеся под их воздействием индивидуальные особенности организации психомоторного акта.

6.3. Лазерная корреляционная спектроскопия биологических жидкостей

Метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) рекомендован МЗ Российской Федерации для лабораторной практики с целью диагностики субфракционного состава различных биологических жидкостей (Лицензия № 577, сертификат № 5381 от 27.01.1998 г.).

В монографии Ю. И. Бажоры и Л. А. Носкина «ЛКС в медицине» (2002) подробно обсуждались вопросы, связанные с информативностью данного метода в различных направлениях медицинской диагностики [2]. Поэтому в данной мо-

нографии мы лишь кратко остановимся на конструкции приборного комплекса, сопровождающих его программах анализа детектируемых результатов и способах подготовки образцов к исследованию.

В основе метода ЛКС лежит изменение спектральных характеристик монохроматического когерентного излучения гелий-неонового лазера в результате его светорассеяния при прохождении через дисперсную систему. Спектр рассеянного света содержит информацию о динамических процессах в изучаемой системе — трансляционное движение рассеивателей, их ориентационную и конформационную динамику.

Непосредственно измеряемой величиной является не сам спектр рассеянного света изучаемой системы, а спектр флуктуаций фототока на выходе фоторегистрирующего устройства. Этот спектр является результатом биения гармоник электромагнитных полей друг с другом и сосредоточен в низкочастотной области. Для монодисперсных сред методом ЛКС можно с высокой точностью определить константы диффузии частиц и вычислить их гидродинамические радиусы. Для полидисперсных систем методами спектрального анализа спектра рассеянного света рассчитывают функции распределения частиц по размерам. Полученная при этом корреляционная функция обрабатывается методом регуляризации, который использует удобное гистограммное представление исходных данных и не требует знания априорной информации.

Для регистрации рассеянного света была использована гетеродинная схема (рис. 50), при которой спектр флуктуаций фототока на выходе фоторегистрирующего устройства совпадает со спектром рассеянного света, если опорный ге-

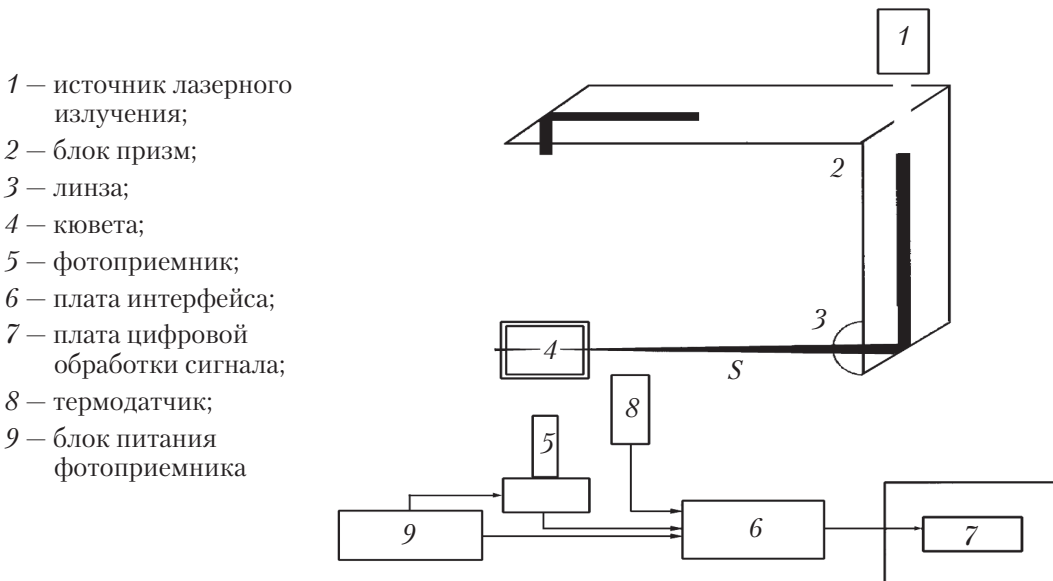


Рис. 50. Оптическая блок-схема спектрометра лазерного корреляционного

Факторы и механизмы саэнгенеза

теродинный луч много больше рассеянного света. Разница заключается в том, что спектр флуктуаций фототока центрирован в нуле (то есть весь находится в радиочастотной области), в отличие от спектра оптического сигнала, который центрирован на частоте падающего лазерного излучения. В корреляционной спектроскопии анализируется не детерминированный, а случайный сигнал. Измеренное значение спектра обязательно имеет случайную статистическую ошибку, связанную со стохастической природой света. Для того чтобы точность измеряемого спектра была достаточной для дальнейшей математической обработки, необходимо выбрать оптимальное время накопления спектра, накопить достаточно большое количество измерений этого спектра и усреднить их результаты.

Для обработки данных ЛКС используется корреляционный и спектральный анализ случайных процессов, конечная цель которых — построение математической модели изучаемой системы. Корреляционный анализ предполагает непосредственное измерение случайных сигналов во времени, а спектральный — обработку частотных составляющих случайных сигналов.

В случае если рассеивающие частицы в исследуемой системе имеют одинаковый размер, спектр флуктуаций фототока имеет форму кривой Лоренца:

$$\begin{aligned} I(\omega) &= A \cdot \Gamma / (\Gamma^2 + \omega^2), \\ \Gamma &= D_t q^2, \\ q &= (\pi n / \lambda) \sin(\Theta / 2), \end{aligned} \quad (15)$$

где Γ — полуширина спектра на полувывоте;

q — переданный волновой вектор света, рассеянного образцом;

n — показатель преломления среды;

λ — длина волны света;

Θ — угол рассеивания;

ω — частота световой волны;

D_t — коэффициент трансляционной диффузии рассеивающих частиц.

Зная D_t , можно перейти к размерам рассеивающих частиц. В приближении сферических частиц, связь между коэффициентом диффузии D_t и гидродинамическим радиусом R выражается формулой Эйнштейна — Стокса:

$$Rh = kT / 6\pi\eta D_t, \quad (16)$$

где T — абсолютная температура;

k — постоянная Больцмана;

η — вязкость растворителя.

Естественные биологические жидкости полидисперсны в силу своей многокомпонентности — одновременно в растворе находятся частицы разных размеров. Для получения неискаженных, достоверных результатов измерения полидисперсность необходимо учитывать и анализировать.

Если спектр света, рассеянный монодисперсными средами, представляет собой кривую Лоренца, то для полидисперсной системы спектр является суммой, а для непрерывных распределений — интегралом лоренциалов с разными полуширинами Γ . В этом случае спектр $I(\omega)$ имеет вид:

$$I(\omega) = \int (A(\Gamma) \cdot \Gamma / (\Gamma^2 + \omega^2)) \cdot d\Gamma, \quad (17)$$

где $A(\Gamma)$ — функция распределения частиц по коэффициентам диффузии ($\Gamma = D_i q^2$) и, следовательно, по размерам.

Определение распределения частиц по размерам заключается в решении интегрального уравнения (17) с лоренцевским ядром. Задачи этого типа характеризуются сильной неустойчивостью решения по отношению к малым вариациям экспериментальных данных. То есть если два экспериментальных спектра $I_1(\omega)$ и $I_2(\omega)$ отличаются лишь статистическим разбросом значений спектральной интенсивности, то соответствующие им точные решения $A_1(\Gamma)$ и $A_2(\Gamma)$ могут отличаться сколь угодно сильно. Такие задачи принадлежат к классу некорректно поставленных. Для решения задач такого типа созданы специальные регуляризационные методы. Они основаны на замене исходной неустойчивой задачи близкой ей задачей или последовательностью задач, корректных в обычном смысле. В результате решения такой задачи получается приближенное решение, устойчивое к малым изменениям исходных данных. Устойчивость достигается введением знакоположительности и сглаженности искомого решения. Степень сглаженности решения $A(\Gamma)$ в разработанном алгоритме регулируется шагом дискретизации частотной шкалы, в которой ищется $A(\Gamma)$. Шаг дискретизации определен на большом количестве модельных экспериментов. Степень сглаженности решения тем меньше, чем точнее измерен спектр. В результате применения метода регуляризации получают восстановленную функцию распределения светорассеивающих частиц по размерам, представленную в форме гистограммы. По оси ординат гистограммы определяется вклад частиц в светорассеяние, а по оси абсцисс — размеры частиц (в нанометрах), вычисляемые в рамках моделей жестких сфер. Этот подход позволяет наиболее полно использовать экспериментальные данные и дает возможность довольно просто интерпретировать результаты обработки. Каждая гистограмма формируется управляющей программой спектрометра и состоит из 32 столбцов. Количество столбцов отражает число учитываемых субфракций молекул при обработке корреляционной функции. Ширина столбцов увеличивается при переходе от наиболее мелких диаметров частиц к максимальным рамкам логарифмической шкалы (рис. 51).

Лазерный корреляционный спектрометр сопряжен с компьютерной системой, позволяющей быстро осуществить математическую обработку результатов.

Высокая чувствительность и использование многопараметрового анализа, аналогичного применяемому в компьютерной томографии, позволяют исследовать многокомпонентные полидисперсные нативные жидкости, содержащие частицы размером от 1 до 10 000 нм. При этом условия эксперимента приближены к условиям *in vivo* с сохранением межмолекулярных связей и взаимодействий.



Факторы и механизмы саногенеза

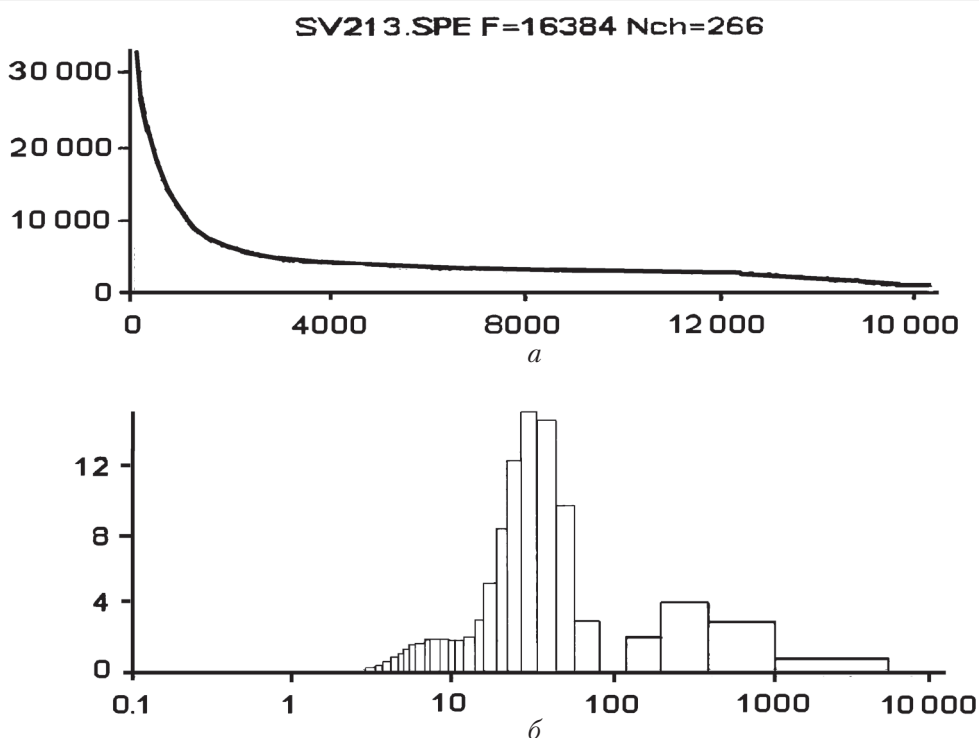


Рис. 51. Графическое изображение распределения светорассеивающих частиц сыворотки крови здоровых доноров: *a* — кривая флуктуации фототока рассеивающих частиц; *б* — суммарная гистограмма распределения светорассеивающих частиц

Однако суммарная гистограмма субфракционного состава биологических жидкостей сложна для обработки и интерпретации результатов измерения, поскольку включает одновременно соотношения различных ингредиентов — от низкомолекулярных форм белка до гликолипопротеиновых комплексов. Для более удобной оценки результатов исследования и анализа гистограмм использовалась классификационная программа «семиотическая», созданная на основе кластерного анализа. Состояние организма оценивается не на основе идентификации этиопатогенетических факторов заболевания (что с позиций дифференциальной диагностики более безупречно), а путем установления конкретного характера существующих сдвигов в организме, характерных для той или иной патологии. Устанавливается многопараметровый симптомокомплекс, характеризующий функцию анаболических и катаболических систем метаболизма, гуморального иммунитета и других сдвигов в основных интегральных системах. Частота встречаемости того или иного многопараметрового симптомокомплекса при каждой патологии может дать информацию о направлении сдвигов в интегральной системе гомеостаза и, следовательно, о предполагаемом варианте течения болезни у конкретного больного. Метод ЛКС не является специфическим.



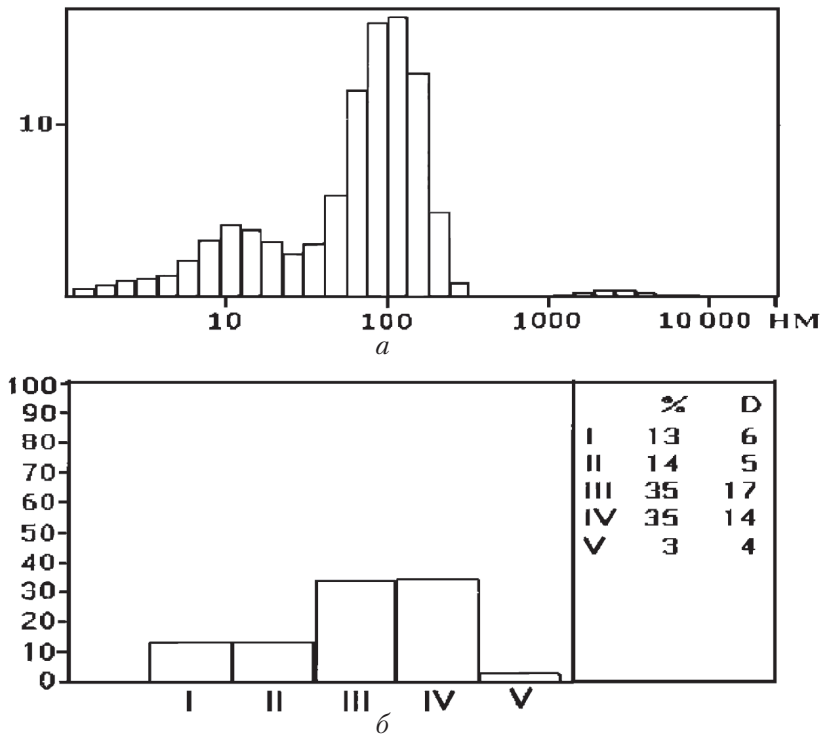


Рис. 52. Графическое изображение распределения светорассеивающих частиц (а) и субфракционный состав (б) сыворотки крови здоровых доноров

При разных патологиях могут иметь место одинаковые синдромы, которые приводят к одинаковым сдвигам в системе гомеостаза. Соответственно, это приведет к появлению достаточно схожих изменений структурно-оптических свойств изучаемой биологической жидкости. Констатация того или иного симптомокомплекса может дать представление о частоте встречаемости сдвигов в системе гомеостаза при конкретной патологии. Метод ЛКС обладает высокой концентрационной чувствительностью — концентрация белка в биологической среде, регистрируемая методом ЛКС, составляет 1 мкг/мл. В данном варианте классификатора по оси абсцисс были выделены дифференциально значимые зоны (рис. 52).

Количество дискретных зон не одинаково для разных биологических жидкостей. Выбор зон осуществлялся эмпирическим способом, на основе анализа более 10 нозологических форм, изученных в различных медицинских учреждениях в течение 10 лет апробации метода ЛКС. В применении к сыворотке/плазме крови предложено 5 дискретных зон в зависимости от размера светорассеивающих частиц: I (0–10 нм), II (11–30 нм), III (31–70 нм), IV (71–150 нм), V (свыше 151 нм). Согласно информации, полученной на различных моделях, в первую зону

Факторы и механизмы саногенеза

попадают преимущественно низкомолекулярные мономерные белки и свободные гликолипидные комплексы. Во вторую зону — глобулярные белки и низкомолекулярные липопротеиновые комплексы. В третью — более высокомолекулярные липопротеиновые комплексы, рибонуклеопротеидные и дезоксирибонуклеопротеидные частицы, а также самые низкомолекулярные иммунные комплексы. В четвертой зоне преобладают среднемолекулярные иммунные комплексы. Пятая зона заполняется в случае образования в организме высокомолекулярных комплексов.

Выявленные закономерности позволили обозначить соответствующие направления спектральных трансформаций с позиций семиотики. Ниже приведен семиотически измененный классификатор, разработанный автором модификации метода доктором биологических наук, профессором Л. А. Носкиным на основе кластерного анализа ЛК спектров.

Группа 0 — спектры этой группы условно отнесены к нормологическим, так как с наибольшей частотой встречаются в популяциях, неотягощенных верифицированной патологией.

Группа 1 — аллергоподобные сдвиги, которые характеризуются тем, что в зависимости от трех уровней выраженности в спектре накапливаются биосубстраты с большим гидродинамическим радиусом (от 71 до 150 нм).

Группа 2 — интоксикационноподобные сдвиги, характеризующиеся тем, что в спектре накапливаются биосубстраты с малым гидродинамическим радиусом (от 11 до 30 нм).

Группа 3 — катаболическиподобные сдвиги, при которых в спектре преимущественно накапливаются биосубстраты со средним гидродинамическим радиусом (от 31 до 70 нм).

Группа 4 — аутоиммунopodobные сдвиги, которые характеризуются тем, что в спектре накапливаются биосубстраты с предельно большим гидродинамическим радиусом (>150 нм).

Группа 5 — дистрофическиподобные сдвиги, характеризующиеся накоплением в спектре биосубстратов с предельно малым гидродинамическим радиусом (до 10 нм).

Группа 6 — смешанные аллерго-интоксикационноподобные сдвиги, характеризующиеся промежуточной картиной между группами 1 и 2.

Группа 7 — смешанные аутоиммуно-интоксикационноподобные сдвиги, характеризующиеся промежуточной картиной между группами 4 и 2.

Группа 8 — смешанные аллерго-дистрофическиподобные сдвиги, характеризующиеся промежуточной картиной между группами 1 и 5.

Следует отметить, что относительно 0 группы (нормологической) можно выделить три основных направления, определяющих формирование остальных групп: при преобладании в сывороточном гомеостазе процессов гидролиза образуются интоксикационноподобные, катаболически- или дистрофическиподобные сдвиги; при превалировании процессов синтеза — аллерго- или аутоиммунopodobные, а при комбинированных гомеостатических сдвигах — аллерго-

интоксикационноподобные, аутоиммуно-интоксикационноподобные и аллергодистрофическиподобные.

Выделение всего трех вариантов трансформации ЛК спектров основано на следующей концепции. Изменения в процессах физиологической регенерации под влиянием болезнетворных факторов могут носить двойственный характер: при ослаблении синтеза веществ возникают дистрофия и некроз тканей, но в ответ активируются синтетические процессы и происходит восстановительная регенерация. Она может быть полной и неполной. В случае если патогенный фактор действует постоянно, функциональная способность организма обеспечивается непрерывным уравниванием деструктивных и регенераторных процессов при прогрессирующих изменениях (компенсаторно-текущий процесс). Поскольку врачу в процессе лечения необходимо вмешиваться в основы процесса жизнедеятельности, то информация о сдвигах в системе гомеостаза в сторону преобладания деструктивных или синтетических процессов или же изменениях в обоих звеньях для него будет важна.

При анализе различных биологических жидкостей накапливается информация о частоте встречаемости тех или иных симптомокомплексов при конкретной патологии. Это позволяет определить характерные сдвиги в системе гомеостаза как на организменном (при исследовании сыворотки/плазмы крови), так и на органном уровнях (при исследовании мочи, КВВВ и других биологических жидкостей).

В уже цитируемой монографии [2] подробно изложены методики исследования органных и тканевых жидкостей. Поэтому в данном случае мы ограничимся только детекцией сдвигов сыворотки/плазмы крови.

Для характеристики вариантов гомеостатических сдвигов была создана «семиотическая» классификация, согласно которой по оси абсцисс были выделены дифференциально значимые зоны. В применении к сыворотке/плазме крови предложено 5 дискретных зон (рис. 53, табл. 12) в зависимости от размера частиц: 1 — от 0 до 10 нм; 2 — от 11 до 30 нм; 3 — от 31 до 70 нм; 4 — от 71 до 150 нм; 5 — >150 нм.

При обследовании более 600 лиц разного пола и возраста без верифицированной патологии из различных регионов бывшего СССР был определен наиболее часто встречаемый вид гистограмм, обозначенный как вариант без идентифицируемых сдвигов, так называемый 0-вариант, или вариант нормы, а так как понятие нормы в медицинской практике очень условно, то можно утверждать, что это клинически здоровый контингент без выявленной патологии.

При этом относительно 0 группы можно выделить два основных направления сдвигов гомеостаза, определяющих формирование остальных групп (рис. 54): преимущественное содержание низкомолекулярных частиц (гидролитический сдвиг) или при накоплении в спектре крупномолекулярных частиц чаще всего наблюдаются процессы аллергизации, аутоиммунной сенсibilизации (синтетический сдвиг).

В зависимости от характера перераспределений светорассеивающей способности частиц в указанных зонах предложенная классификация предполагает

Факторы и механизмы саногенеза

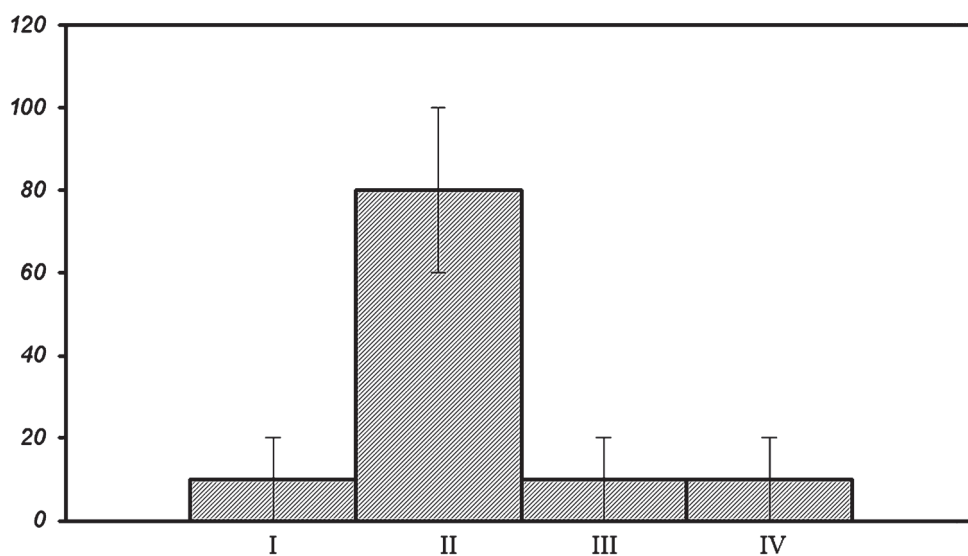


Рис. 53. Результат обработки суммарной гистограммы для задач семиотической классификации («нормологический» спектр). По оси ординат — процентное содержание частиц, по оси абсцисс — дискретные зоны частиц по размерам

идентификацию 8 различных направлений сдвигов в системе сывороточного гомеостаза (табл. 13).

На основании этого можно сделать вывод, что предложенная семиотическая классификация ЛК-спектров позволяет установить синтетические (анаболические) и гидролитические (катаболические) сдвиги.

Данный способ оценки состояния организма проводится не на основе идентификации этиологических факторов того или иного заболевания, а путем установления конкретного характера семиотики целенаправленных сдвигов в организме, свойственных тем или иным заболеваниям. При этом констатация того или иного симптомокомплекса может дать лишь относительное предположение

Таблица 12

Дискретные зоны по размерам светорассеивающих частиц

Фракции	Диаметр частиц, нм	Состав
I	0–10	Альбумины и другие низкомолекулярные белки
II	11–30	Преимущественно глобулины
III	31–70	Крупномолекулярные глобулины, высокомолекулярные липопротеины, низкомолекулярные иммунные комплексы
IV	71–150	Иммунные комплексы, липопротеины очень низкой плотности
V	>150	Крупномолекулярные комплексы, хиломикроны

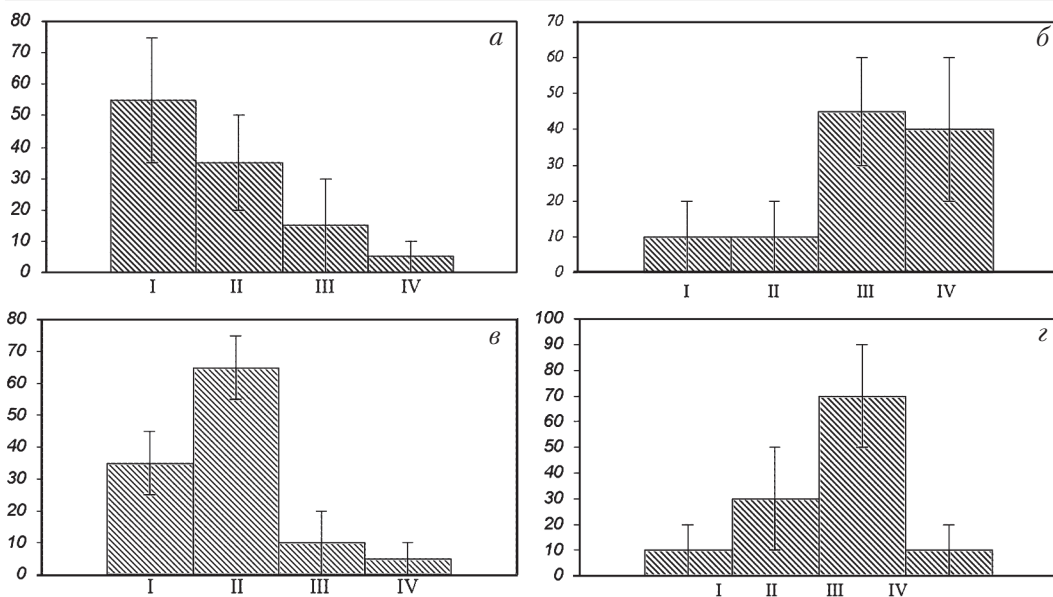


Рис. 54. Результат обработки суммарной гистограммы для задач семиотической классификации: а, в – гидролитический сдвиг; б, г – синтетический сдвиг

Таблица 13

Направления спектральных сдвигов при различных симптомокомплексах
(Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин, 2002)

Направление сдвигов	Тип гомеостатического сдвига	Характер перераспределений между выделенными дискретными зонами
Гидролитические	Интоксикация	Увеличение процентного содержания частиц 2-й фракции (11–30 нм), умеренное увеличение частиц 3-й фракции (31–70 нм)
	Катаболизм	Преимущественное накопление биосубстратов со средним гидродинамическим размером – частицы 2-й фракции (11–30 нм)
	Дистрофия	Накопление биосубстратов с предельно малым гидродинамическим размером – до 10 нм (1-я фракция)
Синтетические	Аллергизация	Накопление биосубстратов с большим гидродинамическим размером – от 71 до 150 нм (4-я фракция)
	Аутоиммунная патология	Увеличение содержания частиц с предельно большим гидродинамическим размером – >150 нм (5-я фракция)
Смешанные	Аллергизация + интоксикация	Увеличение процентного содержания частиц 4-й фракции с одновременным нарастанием процентного содержания частиц 2-й фракции
	Аутоиммунная патология + интоксикация	Увеличение процентного содержания частиц 5-й фракции с одновременным нарастанием процентного содержания частиц 2-й фракции
	Аллергия + дистрофия	Увеличение процентного содержания 4-й фракции с одновременным нарастанием процентного содержания частиц 1-й фракции

Факторы и механизмы сааногенеза

о частоте встречаемости определенных типов патологий. С другой стороны, строгая этиологическая идентификация обеспечивает недостаточный прогноз относительно клинического проявления заболевания, а все достаточно строгие в этиологическом отношении нозологические формы являются полисимптоматическими. Все это определяет существенную роль комплексной симптоматической диагностики в объективизации клинического статуса, без которого невозможен выбор адекватных методов профилактики и лечения. Поэтому подобный способ диагностики природы гомеостатических сдвигов заметно информативнее отражает тяжесть патологического процесса в сравнении с обычно используемыми для этой цели лабораторными методами исследования.

Однако при этом следует иметь в виду, что в нативных условиях методом ЛКС определяются не столько количественные взаимодействия субфракций сыворотки/плазмы крови, сколько характер межмолекулярных взаимодействий биологически активных субстанций.

На основании вышеизложенного можно утверждать, что ЛКС представляет собой метод многопараметровой диагностики патологических процессов, основанный на определении целого ряда составляющих гомеостаза, что обеспечивает достаточную информативность регистрируемых параметров для динамического исследования различных вариантов патологической отягощенности. Зависимость гомеостатических сдвигов от тяжести состояния больного, распространенности патологического процесса и выраженности клинических проявлений заболевания позволяет использовать результаты ЛКС не столько для дифференциальной диагностики различных заболеваний, сколько для определения тяжести заболевания. Это указывает на диагностическую и прогностическую ценность использования ЛКС сыворотки крови в качестве экспертной оценки эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. *Адамс Д.* Антиципация непрерывных и дискретных реакций / Д. Адамс, Л. Кример // Инженерная психология за рубежом. – М. : Прогресс, 1967. – С. 393–407.
2. *Бажора Ю. И.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одесса : Друк, 2002. – 400 с.
3. *Бернштейн Н. А.* Очерки по физиологии движений и физиологии активности / Н. А. Бернштейн. – М. : Медицина, 1966. – 349 с.
4. *Дженкинс Г.* Спектральный анализ и его приложения / Г. Дженкинс, Д. Ваттс. – М. : Мир, 1972. – 287 с.
5. *Канаев Н. Н.* Методические вопросы функциональных исследований дыхания при неспецифических заболеваниях легких : автореф. дис. доктора мед. наук / Н. Н. Канаев. – М., 1975. – 34 с.
6. *Лопата В. А.* О выборе рациональных размеров сужающих устройств тахоспирометрических преобразователей / В. А. Лопата // Медицинская техника. – 1991. – № 1. – С. 14–16.

7. Пултон Е. Простые методы измерения ошибок в слежении / Е. Пултон // Инженерная психология за рубежом ; под ред. А. И. Леонтьева. – М. : Прогресс, 1967. – 258 с.
8. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. – Л. : Медицина, 1974. – 307 с.
9. Сивачев А. В. Компьютерные спирометры (анализ конструктивных решений) / А. В. Сивачев // Медицинская техника. – 1994. – № 4. – С. 28–31.
10. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis / S. Akselrod, D. Gordon, J. B. Madwed [et al.] // Am. J. Physiol. – 1985. – N 249. – P. 867–875.
11. Higgins J. A. Correction of tracking errors without sensory feedback / J. A. Higgins, R. W. Angel // J. Exp. Psychol. – 1970. – Vol. 84. – P. 412–416.
12. Keele S. W. Processing of feedback in rapid movements / S. W. Keele, M. J. Posner // J. Exp. Psychol. – 1968. – Vol. 77. – P. 155–158.
13. Influence of airway geometry on expiratory flow limitation and density dependence / R. J. Knudson, R. C. Schroter, D. E. Knudson, S. Sugihara // Respir Physiol. – 1983, Apr. – Vol. 52 (1). – P. 113–123.
14. Kuriyama T. Progress in the field of pulmonary medicine in the last 100 years: Respiratory function tests / T. Kuriyama // Nihon Naika Gakkai Zasshi. – 2002, Jun 10. – Vol. 91 (6). – P. 1663–1668.
15. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain / A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, S. Cerutti // Circulation. – 1991. – N 84. – P. 1482–1492.
16. Miller M. R. Peak expiratory flow meters / M. R. Miller // ERS Buyer's Guide. – 2000. – Vol. 3. – P. 12–14.
17. Heart rate variability and baroreflex sensitivity decline differently with age. Implications for prognostic value after myocardial infarction / A. Mortara, M. T. La Rovere, J. G. T. Bigger [et al.] // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 405.
18. Preiss G. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves / G. Preiss, C. Polosa // Am. J. Physiol. – 1974. – Vol. 226, N 3. – P. 724–730.
19. Peñáz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger / J. Peñáz // Digest 10th Int. Conf. Med. Biol. Eng. – Dresden, 1973. – P. 104.
20. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity / J. P. Saul, R. F. Rea, D. L. Eckberg [et al.] // Am. J. Physiol. – 1990. – Vol. 258. – P. H713–H721.
21. Searle L. V. Studies of tracking behavior. I. Rate and time characteristics of simple corrective movements / L. V. Searle, F. V. Taylor // J. Exp. Psychol. – 1948. – Vol. 38. – P. 615–631.
22. Welford A. T. Single-channel operation in the brain / A. T. Welford // Acta Psychologica. – 1967. – Vol. 27. – P. 5–22.

Часть III
**САНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Глава 7
**САНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ
В ОЦЕНКЕ ОТЯГОЩЕННОСТИ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

**7.1. Прединдикты отягощенности артериальных гипертензий
в оценке адекватности лечения**

Как было продемонстрировано в предыдущих исследованиях, прямая, непрерывная спироартериокардиограмма (САКР) в экспрессном неинвазивном мониторинговом режиме позволяет одновременно оценивать степень функциональной напряженности спонтанного дыхания, сократимости сердечной мышцы, вегетативной регуляции кардиоритма, систолического, диастолического и пульсового давления, периферического и центрального объема кровотоков и состояние управления дыхательного контура, обеспечивающего динамичный гомеостаз кровообращения тканей [17; 19].

Такой полисистемный подход позволяет строго дифференцировать те состояния, которые в кардиологической практике обозначаются как дизрегуляторные патологии [6]. По мнению современных исследователей, дизрегуляторные патологии составляют от 75 до 85 % всех клинически верифицируемых заболеваний кардиоваскулярной и респираторной систем.

В полном соответствии с подчеркнутой полисистемностью апробируемого подхода мы продемонстрировали, что при каждом клинически верифицированном комплексе патологической отягощенности артериальной гипертензии (АГ) варианты сочетанных функциональных напряжений отличаются предельным разнообразием. В силу этого был апробирован анализ ранжира функций, позволяющий для каждого индивидуума выстроить персональный санотип. Именно с позиций функционального санотипа обоснована возможность не только установить степень функциональной разобщенности в перечисленных регуляторных системах, но и идентифицировать конкретные системы. С изложенных позиций, даже при наиболее патологически отягощенных формах гипертонической болезни (ГБ), относящихся к III стадии, нам представляется возможным устанавливать достаточно сбалансированные функциональные состояния в кардиореспираторных системах, которые, с клинической точки зрения, можно отнести к предиктам достигаемой ремиссии. С другой стороны, даже в относительно благоприятных

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

вариантах АГ, относимых к I–II стадиям ГБ, мы выявляли заметно напряженные саногенетические статусы, которые можно трактовать как предикты (предикторы), прогнозирующие нежелательные последствия. Таким образом, на основе апробируемого анализа мы вправе ожидать, что идентификация полисистемной изменчивости в спироартериокардиосистеме может служить основой для объективной экспертизы динамики течения ГБ и эффективности используемой терапии. Напомним, что согласно изложенным методам анализа измеряемых параметров, рассчитанных на основе частных корреляций, каждый из них ранжировался в трехуровневом центильном интервале [15]. Сумма набранных центильных баллов отражала функциональную напряженность соответствующей функции. Методика спироартериокардиографических измерений позволяет одновременно оценить значения более чем 30 параметров. Поэтому на первом этапе клинической апробации мы обосновывали выбор наиболее информативных критериев. При этом, сравнивая критериальные выборки в отдельных референтных группах, отражающих стадию, фазность и уровень риска различных по генезу АГ, мы столкнулись с заранее ожидаемым эффектом: вариабельность индивидуальных кардиореспираторных фенотипов была выражена во всех сформированных группах. Подобный результат предполагает, что при заведомо отягощенных и менее отягощенных вариантах ГБ имеет место персонифицированный вариант адаптивных потенций организма, который в конечном счете и предопределяет прогноз заболевания.

В силу изложенного, в данном разделе мы уделим основное внимание проблемам индивидуального прогнозирования динамики течения ГБ и экспертизе эффективности терапии вне зависимости от дифференциации стадий, форм и индексов риска ГБ.

Динамика течения ГБ изучалась у 27 пациентов, имеющих следующие характеристики клинических вариантов, представленные в табл. 14.

Таблица 14

Стратификация риска гипертонической болезни в исследуемой когорте пациентов, n=27

Критерий стратификации ГБ	Уровень	Встречаемость, %
Стадия ГБ	I	8
	II	44
	III	48
Степень ГБ	1	37
	2	44
	3	11
Риск развития осложнений	1	0
	2	15
	3	22
	4	63

Факторы и механизмы саногенеза

Во всех наблюдениях симптоматика ГБ регистрировалась на фоне сопутствующих заболеваний, при этом одной патологией — 17 (63 %), двумя патологиями — 6 (22 %), тремя патологиями — 4 (15 %). Среди сопутствующих патологий отмечались: стабильная стенокардия — в 6 (22 %) наблюдениях, среди которых в 1 случае II ФК, в 3 случаях — III ФК и в 2 случаях — IV ФК; дисциркуляторная энцефалопатия — в 4 наблюдениях диагностировалась 2-я стадия и в одном — 3-я стадия; сахарный диабет — 3 (11 %) случая.

Остальные патологии: дислипидемия, деформирующий остеоартроз, кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз, бронхиальная астма, гепатит, пневмония, распространенный остеохондроз позвоночника, хронический панкреатит — отмечались в единичных наблюдениях. На основе приведенных характеристик изучаемую нами когорту можно отнести к заметно осложненной, в которой ГБ (очень высокий риск — 4) устанавливается у 2/3 больных.

В динамике изучения функциональных напряжений все пациенты получали различные виды фармакотерапии: 4 (15 %) больных — только β -адреноблокаторы; 8 (30 %) больных — только ингибиторы АПФ; 2 (8 %) больных — только диуретики; 1 (4 %) больной — только блокаторы Ca^{2+} -каналов; 13 (48 %) больных — комплексную терапию, состоящую из комбинаций перечисленных препаратов, причем в 4 случаях использовалась комбинация из трех препаратов. Прежде чем обсудить информативность предиктов, прогнозирующих персонифицированный вариант динамики течения ГБ, нам представляется необходимым обратить внимание на ряд следующих обстоятельств. Когорта больных включала наблюдения, достаточно разнообразные по форме, стадийности и патологической сложности основного патологического процесса. Важно то, что когорта представлена длительно болеющими, и в задачи их госпитализации в основном входил выбор оптимальных вариантов комплексной терапии. В этой связи 2–3-недельная динамика не могла быть определяющей в вопросах гарантированного излечения и априорно предполагала заметную вариабельность прогнозов. Поэтому в задачи экспертной оценки входила, прежде всего, дифференциация функциональной напряженности по отдельным параметрам кардиореспираторной системы, изменяющимся в динамике 2–3-недельного периода. На основе данных предыдущих исследований 94 пациентов с ГБ нами были отобраны 22 критериальные оценки, характеризующие функциональную емкость систем регуляции сократимости сердечной мышцы, сердечного ритма, уровней систолического / диастолического давления, сердечного, сосудистого и легочного ритмов, а также регуляции малого круга кровообращения (дыхательного контура). Для простоты изложения сложноинтерпретируемого полисистемного анализа мы ограничились только двумя ранжирами оценок: I — гипофункционально-напряженный; II — гиперфункционально-напряженный.

Динамика интервалографии по I отведению

С учетом возможностей САКР представлены результаты электрогенеза сердца в I стандартном отведении ЭКГ-исследования (табл. 15).

Таблица 15

**Распределение уровней напряженности насосной функции сердца
в исследуемой когорте, абс. (%)**

Этап измерения	QT, мс		ST, н. е.	
	I	II	I	II
При поступлении	–	10 (37)	9 (33)	8 (30)
При выписке	–	8 (30)	2 (8)	6 (22)

Как видно из приведенных результатов, при поступлении чаще чем у каждого третьего больного устанавливался удлиненный QT, по мнению современных исследователей, являющийся предиктом синкопальных состояний. После лечения частота выявления данного напряжения снижается незначительно, что говорит о малоэффективной профилактике вазовагальных состояний. Значительно более часто при поступлении отмечаются напряженные состояния по ST интервалу (почти у 2/3 больных), причем почти с одинаковой частотой в сторону гипо- и гиперсостояний. Согласно принятой интерпретации ЭКГ, снижение интервала ST трактуется как предикт ишемических состояний миокарда, а повышение интервала ST связывают с удлинением времени реполяризации, предполагающем сниженный адаптационный резерв сердечной мышцы. Как видно из приведенных результатов, после лечения резко (более чем в 4 раза) снижается частота проявлений ишемических состояний в сердечной мышце, но лишь незначительно — частота вариантов с удлинением ST-интервала. Из сказанного следует, что используемые лечебные мероприятия эффективно предотвращают ишемические состояния в миокарде, но в меньшей степени результативны в восстановлении адаптационных процессов в нем, и в еще меньшей степени профилактируют синкопальные состояния.

Динамика кардиоритмов

Кардиоритмографическая экспертиза динамики течения ГБ нами оценивалась по двум интегральным критериям (табл. 16): общая мощность спектра кардиоритмов (TP, мс²) и соотношение парасимпатической и симпатической иннервации (LF/HF).

Отметим, что напряженные состояния систем, определяющих мощностные характеристики спектров кардиоритмов и варианты их вегетативной регуляции,

Таблица 16

**Распределение уровней напряженности
вегетативного обеспечения кардиоритма, абс. (%)**

Этап измерения	TP, мс ²		LF/HF	
	I	II	I	II
При поступлении	5 (19)	5 (19)	7 (26)	5 (19)
При выписке	1 (4)	2 (8)	2 (8)	1 (4)

Факторы и механизмы саногенеза

встречаются с близкой частотой среди обследованного контингента (38 и 44 % соответственно), лишь незначительно уступающей частоте напряжений в регуляции сократимости сердечной мышцы. Необходимо обратить внимание и на тот факт, что напряженные состояния в сторону гипо- и гиперфункций также идентифицируются с близкими частотами.

Вместе с тем, после проведенного лечения выражено (почти в 4–5 раз) снижаются частота выявления гипонапряжений в интегральном спектре мощности кардиоритмов и частота выявления гипернапряженных симпатических и парасимпатических вариантов. Приблизительно в 2 раза менее эффективна коррекция гипернапряжений по интегральному спектру мощности кардиоритмов. Из приведенных результатов следует, что проводимая терапия заметно нивелирует пониженную мощность спектра кардиоритмов и нормализует обе ветви их вегетативной регуляции, но с заметно меньшей эффективностью снижает энергозатратный потенциал повышенной мощности спектров кардиоритмов.

Динамика систолического и диастолического давления

Интегральный уровень систолического и диастолического давления традиционно используется в качестве предиктов осложненной АГ. В исследуемой нами когорте варианты верифицированных состояний по интегральному уровню СД и ДД приведены в табл. 17.

Обратим внимание, что в нашей когорте частоты гипертензивных состояний встречались только при поступлении, и достаточно редко. Скорее всего, это отражает тот факт, что базовыми препаратами при ГБ традиционно являются гипотензивные лекарственные средства для постоянного приема. Косвенным доказательством справедливости данного утверждения служит достаточно частая гипотензия, причем мало корректируемая в процессе лечения. Таким образом, общепринятый критерий оценки отягощенности ГБ по уровню регистрируемой гипертензии представляется мало информативным для экспертизы эффективности лечения.

Динамика вегетативной регуляции систолического давления

Как и в случае изучения регуляции кардиоритмов, мы для динамичного изучения систолического ритма выбрали два критерия: интегральная мощность спектра систолического давления ($TP_{СД}$, мм рт. ст.²) и соотношение парасимпа-

Таблица 17

Распределение уровней напряженности артериального давления, абс. (%)

Этап измерения	СД, мм рт. ст.		ДД, мм рт. ст.	
	I	II	I	II
При поступлении	5 (19)	2 (8)	2 (8)	2 (8)
При выписке	2 (8)	–	6 (22)	–

Таблица 18

**Распределение уровней напряженности
вегетативного обеспечения систолического давления, абс. (%)**

Этап измерения	TP _{CD} , мм рт. ст. ²		LF _{CD} /HF _{CD}	
	I	II	I	II
При поступлении	5 (19)	2 (8)	2 (8 %)	2 (8)
При выписке	2 (8)	–	1 (4)	4 (15)

тической / симпатической иннервации (LF_{CD}/HF_{CD}). Полученные результаты приведены в табл. 18.

Анализируя приведенные результаты, подчеркнем, что встречаемость напряженных состояний в системе регуляции систолического ритма достаточно незначительная, встречаемость гипо- и гиперфункциональных вариантов равномерная, а динамика вариантов плохо предсказуема. Другими словами, на основе детекции регуляторных механизмов систолических ритмов экспертиза эффективности лечения ГБ недостаточно информативна. На наш взгляд, объяснение этого факта лежит в той же плоскости, что и интерпретация интегральных гипертоний: систолический ритм, отражающий преимущественно функциональную достаточность систолического выброса крови, является одной из центральных точек приложения большинства лекарственных препаратов, используемых в комбинированном лечении ГБ. В силу сказанного, параметры, характеризующие возможные дизрегуляции в центральном механизме управления СД, не могут претендовать на роль информативных предиктов других функциональных дизрегуляций.

Динамика вегетативной регуляции диастолического давления

Динамика вегетативной регуляции ДД преимущественно характеризующего состояние периферического сосудистого тонуса, изучалась по параметрам, аналогичным выше обсужденным при изучении регуляции СД: мощность спектра (TP_{ДД}, мм рт. ст.²), соотношение парасимпатической / симпатической иннервации (LF_{ДД}/HF_{ДД}). Результаты приведены в табл. 19.

Обратим внимание на следующие факты:

– частотные характеристики гипофункциональных состояний, оцениваемых по мощности спектра диастолических (периферических) ритмов заметно превос-

Таблица 19

**Распределение уровней напряженности
вегетативного обеспечения диастолического давления, абс. (%)**

Этап измерения	TP _{ДД} , мм рт. ст. ²		LF _{ДД} /HF _{ДД}	
	I	II	I	II
При поступлении	4 (15)	1 (4)	7 (26)	15 (58)
При выписке	4 (15)	1 (4)	4 (15)	6 (27)

Факторы и механизмы саеногенеза

ходят гипофункциональные (почти в 4 раза), хотя и регистрируются относительно редко (у каждого 7-го обследуемого);

— отмеченные функциональные напряжения не корректируются тем комплексом фармакологических препаратов, который мы использовали;

— с выраженной частотой у каждого второго больного детектируется напряженный функционал симпатической иннервации периферического давления, который менее чем у каждого второго корректируется в процессе лечения;

— с достаточно высокой частотой (у каждого четвертого больного) отмечается напряженный функционал парасимпатической иннервации, также корректируемый у каждого второго пациента. Сказанное позволяет предполагать, что при ГБ с высокой частотой отмечаются дисрегуляторные состояния периферического кровообращения. Состояния эти детектируются только с помощью непрерывной прямой САКР, в силу чего не были отмечены традиционными для кардиологии диагностическими подходами. Скорее всего, это явилось причиной разработки других схем лечебной коррекции (включающих адекватно назначенную физиотерапию и ЛФК), которые могли бы повысить эффективность сбалансированного лечения.

Динамика вегетативной регуляции дыхания

Только прямая, непрерывная САКР предлагает беспрецедентный метод детекции спонтанного дыхания, который в отличие от нагрузочных проб позволяет регистрировать предельно низкие объемы воздухообмена. В табл. 20 приводятся характеристики спонтанного дыхания, изученные в нашей когорте. В качестве критериев оценки уровней напряженности спонтанного дыхания были использованы показатели дыхательного объема (ДО, л) и соотношения фаз вдоха и выдоха (Твд/Твыд).

Как видим, частота выявленных снижений ДО у больных с ГБ выражено повышена (37 %), хотя при этом соотношение Твд/Твыд нарушено только у каждого седьмого пациента (в сторону укороченного вдоха). Используемая нами терапия практически не корректирует объем дыхания, хотя незначительно синхронизирует соотношение вдоха и выдоха. Последствия, к которым приводит часто наблюдаемое снижение ДО, мы можем проанализировать с учетом параметров вегетативной регуляции дыхания (табл. 21), которая изучалась по показателям мощности спектра (ГРдых, л²) и соотношения парасимпатической и симпатической иннервации (LFдых/HFдых).

Таблица 20

Распределение уровней напряженности спонтанного дыхания, абс. (%)

Этап измерения	ДО, л		Твд/Твыд	
	I	II	I	II
При поступлении	10 (37)	1 (4)	4 (15)	—
При выписке	11 (41)	—	1 (4)	—

Таблица 21

**Распределение уровней напряженности
вегетативной регуляции дыхания, абс. (%)**

Этап измерения	ТР _{дых} , л ²		LF _{дых} /HF _{дых}	
	I	II	I	II
При поступлении	23 (85)	–	5 (19)	8 (29)
При выписке	19 (76)	–	4 (15)	4 (15)

Следовательно, мощность спектра дыхания дизрегуляторно снижена почти у всех пациентов, и этот показатель предельно высок и после лечения. Парасимпатический сдвиг в регуляции дыхания отмечается у каждого пятого пациента и не корректируется использованным комплексным лечением. Компенсирующий симпатический ритм дыхания отмечается почти у каждого третьего. Если признать за ним право считать компенсирующим низкий объем дыхания, то отмечаемое в динамике заметное снижение частоты встречаемости брадикапноэ предполагает, что относительно данного критерия используемая фармакотерапия даже до определенной степени прогностически неблагоприятна. Конечно, делать окончательные выводы на объеме обследованной когорты представляется малообоснованным. Вместе с тем, с уверенностью можно констатировать, что апробируемая методика обладает прецизионной диагностической информативностью в вопросах изучения адресных дизрегуляций в тех системах, исследование которых недостижимо с использованием традиционных методик функционального обследования.

Динамика регуляции малого круга кровообращения

Традиционная экспертиза динамики течения осложненных вариантов ГБ сосредотачивается на функциональных проблемах большого круга кровообращения. Вместе с тем, за гранью внимания остаются проблемы, связанные с функциональным балансом таких процессов, как адаптогенность ЧСС на отдельных фазах дыхания, скорость депонирования периферической крови в легких, скорость компенсации ЧСС к изменяемому уровню АД (барорефлекс). Все эти проблемы широко обсуждаются в фундаментальной физиологии кровообращения. Доказана их предельная информативность для объективной и прецизионной интерпретации конкретных механизмов персонифицированных дизрегуляций и при таких общесистемных заболеваниях, как ГБ. Поэтому актуальность данной проблематики для нужд практической кардиологии не вызывает сомнений ни у одного исследователя. Однако при всей значимости этих функций существует только одно препятствие к их широкому клиническому использованию. Проблема в том, что обозначенные предикты изучаются только в экспериментах на животных, допускающих использование высокоинвазивных методик: внутрисосудистая тензометрия, динамическая оксиметрия, эндоскопическая пульсометрия и пр.

Факторы и механизмы саногенеза

Апробируемая нами методика САКР позволяет перечисленные параметры определять экспрессно, неинвазивно и у постели больного. В табл. 22–24 приводятся соответствующие результаты, характеризующие изменчивость показателей $T_{\max\text{ЧСС}}$, $\text{ЧСС}_{\max}/T_{\max\text{ЧСС}}$ и ABR.

Отметим, что в нашей когорте гипофункциональный вариант адаптогенности ЧСС на стадии вдоха отмечается достаточно редко (у каждого десятого) и, видимо, не корректируется выбранной терапией.

Скорость депонирования крови снижена у каждого седьмого пациента и повышена у каждого пятого. Вместе с тем, частота функциональных дизрегуляций по данному параметру составляет 34 %, что достаточно весомо в обосновании предикта осложненности ГБ. К тому же в динамике лечения данные показатели часто нивелируются.

Роль барорефлекса в оценке адаптации организма при изменяющихся взаимодействиях с меняющимися условиями внешней среды наиболее часто обсуждается в фундаментальных физиологических исследованиях. Однако в клинической практике обоснованный формат оценки барорефлексов сохраняется только при САКР.

Таблица 22

Распределение уровней адаптогенности ЧСС на вдохе, абс. (%)

Этап измерения	ЧСС _{max} , уд/мин	
	I	II
При поступлении	3 (11)	–
При выписке	2 (8)	–

Таблица 23

Распределение уровней скорости депонирования крови на вдохе, абс. (%)

Этап измерения	ЧСС _{max} /T _{max} ЧСС, с	
	I	II
При поступлении	4 (15)	5 (19)
При выписке	1 (4)	1 (4)

Таблица 24

Распределение уровней артериального барорефлекса, абс. (%)

Этап измерения	ABR (артериальный барорефлекс)	
	I	II
При поступлении	2 (8)	–
При выписке	6 (22)	6 (22)

Почти гипотетически с вариантами напряжений барорефлексов связывают предрасположенность к синкопам при синдроме Бругада. Как видим, по приведенному критерию впервые отмечается низкая частота встречаемости дизрегуляторных значений барорефлекса при поступлении (только в двух наблюдениях), но зато выражено — повышенная частота встречаемости после лечения. При этом частоты гипо- и гиперфункциональных дизрегуляций предельно аналогичны. Такой результат вполне предсказывает возможность данного критерия в качестве предикта неадекватных терапевтических мероприятий. Суммируя изложенный выше материал, мы можем заключить, что апробируемый мониторинг респираторной и кардиоваскулярной систем дает принципиально новую информацию об индивидуальных дизрегуляциях, недостижимую для традиционно используемых в кардиологической практике диагностических подходов. Важно подчеркнуть то обстоятельство, что детекция систем происходит одновременно в бескровном режиме, что обеспечивает расчеты по взаимной скоррелированности отдельных параметров.

Принципиально новым в клинической диагностике дизрегуляций является факт вовлечения в этот процесс функции внешнего дыхания (по критериальной оценке спонтанного объема вдыхаемого воздуха) без существенных коррекций со стороны частоты дыхания и соотношения вдох — выдох. Почти в 1/3 наблюдений этот показатель коррелирует с напряженными состояниями по вегетативной регуляции дыхания. Впервые проведенный анализ малого круга кровообращения не выявил существенных нарушений со стороны уровня адаптогенности ЧСС на вдохе, однако показал, что регулирующее действие барорефлекса связано с перенапряжениями в процессе фармакотерапии.

На основе анализа природы дизрегуляций дыхательной системы представляется возможным адресно корректировать фармако лечение с персонализированными вариантами ЛФК, что предполагает повышение эффективности лечения ГБ.

7.2. Предикты отягощенности гипертонической болезни

Традиционная клиническая фармакология, используя фундаментальные данные экспериментальной фармакотерапии, полученные на моделях, имитирующих тот или иной патологический процесс, обосновывает клиническую эффективность тестируемого фармакологического препарата по степени модификации определенного набора семиотических признаков, с разной точностью идентифицированных для соответственной болезни. В этом случае идентифицированные семиотические признаки вполне подходят под понятие «маркеров» изучаемого заболевания, в силу чего такой подход к экспертизе фармакоэффектов можно обозначить «маркерной» диагностикой.

Вряд ли имеет смысл оспаривать достаточную информативность подобного способа изучения фармакогенеза, поскольку в клинической практике использу-

Факторы и механизмы саногенеза

ется неотъемлемый арсенал фармакологических препаратов, обеспечивающих во многом зримый их лечебный эффект. Однако необходимо обратить внимание на совершенно очевидный факт: к той или иной патологии множатся варианты аналогов, эффективных для одной группы пациентов и малоэффективных (а порой и опасных) для других.

Сошлемся на пример 20-летней дискуссии вокруг проблемы превентивной эффективности холестеринснижающих статиновых производных, в основе которых находится методология исследования одного из центральных маркеров — уровень свободного и связанного холестерина. Пример тем нагляден, что сегодня холестеронснижающими препаратами, по данным ВОЗ, пользуются до 100 миллионов людей в возрасте старше 50 лет (то есть около 3 % от всей живущей популяции людей старше 50 лет). Теперь отметим результаты подробного статистического анализа рандомизированной выборки (20 млн наблюдений), изложенного в “British Med. Jour.” еще 10 лет назад под заглавием «Не пора ли ввести запрет на монитор холестеронснижающих препаратов?» Оказалось, что эффективность превентивного лечения гиперхолестенемий для предупреждения инфаркта миокарда распространяется на незначительную часть популяции (10–17 %), при этом частота встречаемости суицидных состояний у таких больных повышается в 2–3 раза относительно уровня их встречаемости в мировой популяции.

Конечно, многие последователи считают [22], что приведенные результаты только подчеркивают надуманность в выборе маркера атеросклероза и предлагают заменить определение уровня холестерина на тест, позволяющий изучать соотношение транспортеров холестерина (липопротеидов низкой и высокой плотности), на основе которого сформулированы данные ранжиры факторов риска атеросклероза. Другие особую прогностическую информативность усматривают в изучении состава жирных кислот, представленного в сывороточном гомеостазе. Сегодня все большее число исследователей строят прогноз атеросклерозной прогрессии на основе уровня выявляемой кальцификации основных артерий организма при мультиспиральной МРТ.

Как видим, поиск информативно значимых маркеров пока связан только с резким удорожанием маркерной диагностики, но идеология ее значимости не подвергается сомнению. И эта ситуация в проблематике клинического фармакогенеза пока не изменяется, хотя ей существует многолетняя успешная альтернатива, основанная на принципах саногенеза, в определенных условиях обеспечивающего формирование дизрегуляторных состояний, предшествующих созданию устойчивого патологического следа [3; 5; 6; 21].

В данной работе мы не станем углубляться в теоретически-экспериментальную основу саногенеза, эпигенетические механизмы которой подробно исследованы в многочисленных работах [4; 9], в том числе выполненных в ОНМедУ [2; 11; 16; 18], в задачах предиктивной диагностики гинекологических, внутренних, хирургических, стоматологических и прочих заболеваний, для объективизации вариантов их осложненности.

Подчеркнем только, что генетически детерминированный индивидуальный статус не решает вопросов, связанных с этиопатогенезом того или иного заболевания. Его информативность определяется направленностью на установление уровня функциональной активности основных регуляторных систем организма, характеризующих степень индивидуальной приспособляемости к меняющимся условиям внешней и внутренней среды (адаптогенез). Такой полифункциональный уровень адаптогенеза предельно надежно определяет процессы промоции (усиления) этиопатогенетических (инициирующих) механизмов развития патогенетического процесса. В изложенном контексте нам представляется оправданным в задачах исследования проблем клинической фармакологии, связанных с трудностями объективной интерпретации поливариантных препаратов, апробировать дополнительный арсенал методов анализа состояний индивидуального адаптогенеза при их использовании. Своевременность и актуальность дополнительного функционального тестирования определяется тем фактом, что опыт, накопленный в исследованиях, проведенных в том числе в ОНМедУ, доказал высокую информативность полисистемного саногенетического мониторинга в объективном прогнозировании степени осложненности многих актуальных заболеваний [2; 3].

При этом методологическая апробация саногенетической экспертизы предполагает создание нового направления в клинической фармакологии — индивидуальное объективное прогнозирование адекватности используемых однокомпонентных и комплексных фармакологических препаратов. В изложенном контексте мы подробно рассмотрим дифференцирующие возможности ЛКС сыворотки и плазмы крови, которые обеспечивают многокритериальные оценки функциональных напряжений в одной из ключевых регуляторных систем организма — систем, обеспечивающих метаболический гомеостаз.

**Разработка критериальных параметров по направленности
и выраженности метаболических сдвигов в системе сывороточного
и плазменного гомеостазов в задачах объективной дифференциации
стадийности гипертонической болезни**

Гипертоническая болезнь относится к числу длительно протекающих хронических заболеваний с резко выраженной вариабельностью течения [7; 8]. В такой ситуации индивидуальное прогнозирование отягощенности течения основного патогенетического процесса приобретает решающее значение для обоснованного выбора оптимальных схем поливалентного лечения. В настоящее время с этой целью используется достаточно разнообразный комплекс динамических наблюдений, устанавливающих степень выраженности основного патогенетического следа (динамика кровотока, холтеровское мониторирование давления и ЧСС, МРТ и КТ сосудов и пр.). Вместе с тем, все чаще в клинической практике накапливаются наблюдения, свидетельствующие о том, что аналогичным вариантам выраженности активного патологического процесса сопутствуют достаточно разнообразные уровни индивидуальной отягощенности цельного организма. С по-

Факторы и механизмы саногенеза

зиций современных представлений о саногенезе, подобная ситуация может быть объяснена индивидуальными разнообразными вариантами сдвигов в гомеостазах, находящихся под строгим генетическим контролем, назначение которых заключается в обеспечении адаптационных процессов на уровне цельного организма в отношении основного патологического процесса. Адаптационные сдвиги сами по себе могут быть источником многочисленных функциональных дисрегуляций, что позволило академику Г. Н. Крыжановскому сформулировать общие принципы дисрегуляторной патологии [6].

Основной отличительной особенностью дисрегуляторных патологий является то обстоятельство, что их генез связан с перенапряжением систем, которые регулируют стабильность основных функциональных систем, обеспечивающих устойчивость организма относительно инициированных патологий. Отсюда следует, что при учете функциональной емкости основных регуляторных систем появляется возможность прогнозировать устойчивость организма к тому или иному патологическому процессу. Согласно высказанным положениям, дифференцированные сдвиги в регуляторных системах можно обозначать как предиктовые (то есть предсказуемые) в прогнозировании дисрегуляторных состояний, отягочающих основной патологический процесс.

Необходимо подчеркнуть, что в современной фармакотерапии той же ГБ фактору индивидуальной устойчивости организма традиционно отводилась заметная роль, в силу чего комбинированные схемы лечения включают значительный арсенал средств, относящихся к так называемой общеукрепляющей терапии. Понятно, что разработка критериев, определяющих дифференциацию систем общеорганизменной устойчивости, позволит более адресно применять комплексную общеукрепляющую терапию, что повысит эффективность лечения ГБ в целом.

В проведенных исследованиях мы изучали предиктивную информативность сдвигов в сывороточном и плазменном гомеостазах, дифференцируемых с помощью ЛКС цельной сыворотки и плазмы крови.

Согласно семиотическому классификатору, разработанному для ЛК-спектров сыворотки и плазмы крови, в табл. 25 и 26 представлены частоты встречаемости отдельных семиотически-сцепленных вариантов у больных с ГБ.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что нормологически-подобные варианты как в сывороточном, так и в плазменном гомеостазе регистрируются только у каждого десятого обследованного. С приблизительно аналогичной частотой регистрируемые сдвиги устанавливаются на начальном уровне выраженности. Отсюда следует, что при ГБ более чем у 3/4 больных идентифицируются умеренные и выраженные сдвиги как в системе сывороточного, так и плазменного гомеостаза, что говорит о достаточно заметной функциональной напряженности общеорганизменного метаболического гомеостаза при ГБ.

Интересно отметить, что при анализе отдельных вариантов семиотически-сцепленных групп сдвиги в сывороточном и плазменном гомеостазе заметно дифференцируются только относительно частот встречаемости аллергоподобных и интоксикационноподобных вариантов: в сывороточном гомеостазе в 1,7 раза

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Таблица 25

**Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе
у больных гипертонической болезнью, абс. (%), n=141**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	17 (12)	–	–	12	17
1 – Аллергизация	–	18 (13)	11 (8)	21	29
2 – Интоксикация	–	19 (13)	15 (11)	24	34
3 – Катаболизм	6 (4)	13 (9)	1 (1)	14	20
4 – Аутоиммунитет	4 (3)	6 (4)	–	7	10
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	7 (5)	14 (10)	–	15	21
4+2	1 (1)	9 (6)	–	7	10
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 26

**Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе
у больных гипертонической болезнью, абс. (%), n=140**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	15 (11)	–	–	11	15
1 – Аллергизация	–	7 (5)	10 (7)	12	17
2 – Интоксикация	–	27 (19)	24 (17)	36	51
3 – Катаболизм	2 (2)	9 (6)	2 (1)	9	13
4 – Аутоиммунитет	1 (1)	7 (5)	3 (2)	8	11
5 – Дистрофия	–	1	–	–	1
1+2	10 (7)	14 (10)	–	17	24
4+2	2 (2)	6 (4)	–	6	8
1+5	–	–	–	–	–

чаще отмечаются аллергоподобные сдвиги и в 1,5 раза реже – интоксикационноподобные. Все остальные варианты регистрируются с предельно равной частотой. На наш взгляд, отмеченные различия связаны с тем, что сыворотка в отличие от плазмы крови заметно отягощена фибриллярными белками свертывающей системы крови, которые преимущественно являются мишенями анаболических модификаций. Поскольку в плазме крови данная фракция белковых ингредиентов отсутствует, то более выражен катаболизм глобулярных и альбулярных ингредиентов.

Отсюда следует, что по различиям субфракционных сдвигов в сыворотке и плазме крови возможно дифференцировать соотношение процессов анаболической и катаболической супрессии, сопровождающих основной патологический процесс. В целом отметим, что встречаемость маркеров метаболических дисрегуляций при ГБ выше тех ожиданий, которые следуют из принятого в клиниче-

Факторы и механизмы саногенеза

ской практике набора тестов, устанавливающих сопутствующие метаболические нарушения. Уже сам этот факт в известной степени подчеркивает предиктивную информативность сыворотки и плазмы крови.

Важно подчеркнуть, что по суммарной встречаемости смешанных ЛКС-сдвигов (аллерго-интоксикационным и аутоиммунно-интоксикационным) сывороточные и плазменные идентификации предельно аналогичны (31 и 32 % соответственно). Согласно часто обсуждаемым в литературе вариантам клинической верификации ЛКС-сдвигов, данные семиотически-сцепленные группы относятся к числу предиктов дизрегуляций процессов цитодифференцировки, отражающих наиболее неблагоприятные исходы внутриорганных гипоксий [3]. Таким образом, при анализе всей когорты пациентов с ГБ нам представляется возможность дифференцировать степень выраженности катаболических сдвигов (по анализу плазмы крови), степень выраженности анаболических модификаций (по анализу сыворотки крови) к степени напряженности процессов цитодифференцировки на уровне цельного организма.

Согласно с изложенными выше принципами дифференциации семиотически-сцепленных ЛКС-сдвигов в сыворотке и плазме крови, представляется оправданным сравнить их встречаемость при обследовании больных с ГБ II и ГБ III, устанавливаемую на основе общепринятой классификации в соответствии со степенью выраженности основного патологического процесса.

Результаты обследований приведены в табл. 27–30.

Как следует из приведенных результатов, при ГБ II в сыворотке и плазме крови резко контрастируют частоты встречаемости катаболически-направленных сдвигов (45 и 58 % соответственно) относительно анаболически-направленных (26 и 20 % соответственно). При этом, как и при анализе всей когорты больных, соотношение катаболических и анаболических сдвигов в сыворотке и плазме крови резко возрастает при анализе плазменного гомеостаза: в сыворотке — в

Таблица 27

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе больных гипертонической болезнью II степени, абс. (%), n=60

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	9 (14)	–	–	14	9
1 – Аллергизация	–	8 (12)	4 (6)	18	12
2 – Интоксикация	–	10 (15)	8 (12)	27	18
3 – Катаболизм	4 (6)	6 (9)	1 (1)	16	11
4 – Аутоиммунитет	–	5 (8)	–	8	5
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	3 (5)	5 (7)	–	12	8
4+2	–	2 (3)	–	3	2
1+5	–	–	–	–	–

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Таблица 28

**Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе
больных гипертонической болезнью II степени, абс. (%), n=60**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	4 (7)	–	–	72	4
1 – Аллергизация	–	3 (5)	4 (7)	12	7
2 – Интоксикация	–	11 (18)	17 (28)	46	28
3 – Катаболизм	3 (5)	3 (5)	1 (2)	12	7
4 – Аутоиммунитет	–	3 (5)	2 (3)	8	5
5 – Дистрофия	–	1 (2)	–	2	1
1+2	3 (5)	2 (3)	–	8	5
4+2	2 (3)	1 (2)	–	5	3
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 29

**Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе
больных гипертонической болезнью III степени, абс. (%), n=76**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	6 (8)	–	–	8	6
1 – Аллергизация	–	9 (12)	7 (9)	21	16
2 – Интоксикация	–	9 (12)	7 (9)	21	16
3 – Катаболизм	2 (2)	9 (12)	–	14	11
4 – Аутоиммунитет	4 (5)	2 (3)	–	8	6
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	4 (5)	9 (12)	–	17	13
4+2	1 (2)	7 (9)	–	11	8
1+5	–	–	–	–	–

1,7 раза; в плазме – в 2,9 раза. Напомним, что во всей когорте эти соотношения составляли: в сыворотке – 1,0; в плазме – 3,2. Скорее всего, умеренное снижение этих соотношений при ГБ II связано с заметным уменьшением частоты встречаемости смешанных сдвигов: 15 и 13 % при ГБ II, 23 и 22 % – во всей когорте. При ГБ III мы регистрируем принципиально иной характер соотношений анализируемых сдвигов. Так, частота встречаемости катаболически-направленных сдвигов заметно снижается (35 и 36 % соответственно в сыворотке и плазме крови) при сохраняющемся уровне анаболически-направленных (29 и 21 % соответственно).

При ГБ III резко снижается уровень соотношений катаболически- и анаболически-направленных сдвигов до 1,2 раза в сыворотке и до 1,7 раза в плазме крови. Указанные перераспределения проявляются на фоне резкого увеличения

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 30

**Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе
больных гипертонической болезнью III степени, абс. (%), n=71**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	9 (13)	–	–	13	9
1 – Аллергизация	–	3 (5)	6 (8)	13	9
2 – Интоксикация	–	13 (18)	8 (11)	29	21
3 – Катаболизм	–	4 (6)	1 (1)	7	5
4 – Аутоиммунитет	1 (1)	2 (2)	3 (5)	8	6
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	7 (10)	9 (13)	–	23	16
4+2	1 (1)	4 (6)	–	7	5
1+5	–	–	–	–	–

частоты встречаемости смешанных сдвигов: 28 % в сыворотке и 30 % в плазме крови, что более чем в 2 раза превосходит их уровень, зарегистрированный при ГБ II. Суммируя полученные результаты, можно утверждать, что при ГБ III отмечается резкий переход катаболически-направленных процессов в сторону нарастания процессов дизрегуляций цитодифференцировки на уровне кровяного гомеостаза при относительно сохраненном уровне анаболических модификаций иммунокомпетентных комплексов. Нам представляется важным подчеркнуть, что приведенная интерпретация полисистемного анализа метаболических нарушений при ГБ, устанавливаемых с помощью ЛКС сыворотки и плазмы крови, соответствует современным представлениям о механизмах, способствующих прогрессу ГБ: инициация катаболизма белковых субстратов, частично модифицирующих гуморальный иммунитет, приводит к нарастанию дистрофических процессов в различных тканях организма, сопровождающих различные тканевые трансформации вследствие нарушений механизмов клеточной дифференцировки.

В клинической практике, помимо выделения стадии ГБ, достаточно важно установление степени ГБ, в сумме определяющей комплекс лечебных мероприятий, а также степень риска развития осложнений. В наших наблюдениях на основе тензиометрии были верифицированы три степени ГБ. При этом первая степень устанавливалась только у больных с ГБ II, а третья степень – у больных с ГБ III. Для упрощения демонстрационных результатов мы ограничимся только теми предиктами, которые были подробно обсуждены выше. К ним относятся:

1. Частота встречаемости нормологически-взвешенных ЛК-спектров.
2. Частота встречаемости анаболически-взвешенных ЛК-спектров.
3. Частота встречаемости катаболически-взвешенных ЛК-спектров.
4. Частоты встречаемости смешанных ЛК-спектров.

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

5. Коэффициент соотношения частот встречаемости катаболических ЛК-спектров относительно анаболических.

В табл. 31 и 32 представлены перечисленные предикты в сыворотке и в плазме крови в зависимости от степени ГБ.

Как следует из приведенных данных, при идентификации различных метаболических сдвигов в системе кровяного гомеостаза, устанавливаемых как при ЛКС-исследованиях сыворотки, так и плазмы крови, предиктовая информативность перечисленных критериев предельно аналогична:

1. Частота встречаемости нормологически-взвешенных вариантов достаточно близкая (в диапазоне до 10–12 %) на всех стадиях ГБ.

2. Не зависит от стадии ГБ и частота вклада анаболически-направленных сдвигов, устанавливаемых как в плазме, так и в сыворотке крови.

3. От первой к третьей стадии закономерно снижается частота встречаемости катаболически-направленных сдвигов, причем в плазме крови этот сдвиг несколько более контрастный.

4. Комбинированные осложненные по цитодифференцировке трансформации от первой к третьей стадии учащаются, и опять же более контрастно при анализе плазмы крови.

5. Соотношение анаболических / катаболических сдвигов закономерно снижается (опять же с акцентированной контрастностью при анализе плазмы крови).

Как следует из изложенного, варианты гомеостатических сдвигов по характеру и выраженности динамических критериев строго прогнозируют повышающуюся отягощенность ГБ, дифференцируемую на основе клинической симптоматики. Подчеркнем при этом, что при анализе традиционной клинико- лабора-

Таблица 31

Частота встречаемости предиктов в сыворотке крови больных гипертонической болезнью, %

Степень ГБ	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
1	11	22	50	17	2,3
2	7	28	43	22	1,5
3	11	28	34	28	1,2

Таблица 32

Частота встречаемости предиктов в плазме крови больных гипертонической болезнью, %

Степень ГБ	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
1	7	20	66	13	3,3
2	3	24	52	20	2,2
3	11	27	35	28	1,3

Факторы и механизмы саногенеза

торной диагностики мы не нашли столь четкой сцепленности стадийности ГБ с выраженностью патологических маркеров.

Такое замечание справедливо и для дифференциации критериев риска, часто используемых в прогностической диагностике.

Кроме выявления стадии и степени ГБ, существуют подходы, определяющие степень риска. В наших исследованиях практически во всех наблюдениях (96 %) уровни риска соответствовали только 3-му и 4-му ранжирам. В табл. 33 и 34 представлены перечисленные предикты в сыворотке и в плазме крови в зависимости от ранжира риска.

Прежде чем обсудить предиктивную информативность апробируемого тестирования, необходимо учесть следующее обстоятельство. Подходы к расчету уровней риска ГБ достаточно разнообразны и во многом условные. С определенной степенью надежности представляется дифференциация начальных и высоких степеней риска. В наших исследованиях фигурировали только высокие степени, заметная интерференция симптоматики которых априорно затрудняет поиск надежных предиктовых определителей. Вот почему этот уровень корреляционной корректности, который достигнут при дифференциации стадийности ГБ, в данном исследовании был недостижим. Как видим, обоснованные нами критериальные оценки заметно не совпадали по направленности при исследовании сыворотки и плазмы крови. И только по частоте встречаемости смешанных сдвигов, отражающих нарастание комбинированных трансформаций, был достигнут обнадеживающий результат: с увеличением степени риска отмечался рост вклада данных вариантов, оцененных как при исследовании сыворотки, так и плазмы крови.

Конечно, в направлении разработки информативных критериев степени риска ГБ полученный результат не может быть оценен как объективно надежный. Скорее всего, критериальные оценки дифференциации рисков ГБ еще нуждаются в дополнительном совершенствовании.

Таблица 33

Предикты в сыворотке крови в зависимости от степени риска, %

Степень риска	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
3	14	39	34	13	1,1
4	9	22	42	24	1,9

Таблица 34

Предикты в плазме крови в зависимости от степени риска, %

Степень риска	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
3	9	14	55	19	3,2
4	12	16	47	23	2,9

На основе обсуждаемых результатов мы можем заключить, что использованные предикты отличаются дифференцирующей информативностью относительно стадийности ГБ и, в значительно меньшей степени, дифференцируют уровни риска.

При дифференциации стадийности ГБ более информативными представляются исследования плазмы крови, с большей закономерностью выявляющие трансформации катаболически-направленных сдвигов в сторону смешанных дизрегуляций. Такой результат дополнительно подчеркивает предположения о том, что саногенетическая отягощенность ГБ сцеплена с механизмами тканевых дизрегуляций процессов цитодифференцировки, а не с прямой модификацией плазменно-компетентных гуморальных ингредиентов крови.

Изученные закономерности метаболических трансформаций на различных стадиях ГБ позволили предположить, что подобный подход может быть информативным при создании объективной экспертизы эффективности применяемых методов комплексной терапии.

Семиотически-сцепленный ранжир метаболических сдвигов в сывороточном и плазменном гомеостазах в экспертизе эффективности лечения гипертонической болезни

С этой целью мы сравнивали варианты встречаемости семиотически-сцепленных сдвигов в сыворотке и плазме крови до и после комбинированного лечения ГБ II и ГБ III (табл. 35–38).

Анализируя результаты, представленные в табл. 35–38, можно отметить следующие закономерности:

- после комбинированного лечения при анализе сыворотки и плазмы крови снижаются вклады смешанных трансформаций и соотношения катаболически и анаболически-направленных сдвигов, что свидетельствует о заметном снижении метаболической дизрегуляции после комплексной терапии;
- при ГБ II нормализация метаболической дизрегуляции представляется более предпочтительной, чем при ГБ III, что соответствует общеизвестным представлениям о более эффективной терапии ГБ II.

Наблюдаемая динамика метаболических трансформаций в плазме крови отличается более четкой информативностью в сравнении с динамикой в сыворотке крови. Итак, на общегрупповом уровне мы установили, что ЛКС крови обладает

Таблица 35

Частота встречаемости отдельных предиктов в сыворотке крови больных гипертонической болезнью II степени до и после комбинированного лечения, %

Этап лечения	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
До лечения	16	22	46	16	2,1
После лечения	11	38	42	9	1,1

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 36

Частота встречаемости отдельных предиктов в плазме крови больных гипертонической болезнью II степени до и после комбинированного лечения, %

Этап лечения	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
До лечения	6	12	62	21	5,2
После лечения	6	31	53	9	1,7

Таблица 37

Частота встречаемости отдельных предиктов в сыворотке крови больных гипертонической болезнью III степени до и после комбинированного лечения, %

Этап лечения	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
До лечения	12	21	38	28	1,8
После лечения	6	39	42	13	1,1

Таблица 38

Частота встречаемости отдельных предиктов в плазме крови больных гипертонической болезнью III степени до и после комбинированного лечения, %

Этап лечения	Критериальная оценка				
	1	2	3	4	5
До лечения	11	16	47	25	2,9
После лечения	10	35	39	16	1,1

предиктовой информативностью, прогнозирующей не только метаболическую отягощенность ГБ, но и эффективность комплексного лечения.

Экспертная оценка вариантных исходов ГБ II и ГБ III по критериальным тестам гомеостатических сдвигов при комбинированном лечении

С позиций достигнутой информативности, представляется интересным определить варианты индивидуальных исходов в динамике лечения ГБ. С этой целью мы исследовали варианты метаболических трансформаций у 23 больных ГБ II и у 24 больных ГБ III до и после лечения.

Оценивались три варианта динамики:

- положительная динамика оценивалась на основе перехода более осложненных предиктов к менее осложненным;
- отсутствие динамики оценивалось на основе неизменного характера регистрируемых трансформаций;
- отрицательная динамика обосновывалась с учетом перехода от менее осложненных к более осложненным предиктам.

Варианты регистрируемых динамик изучались как на уровне исследования сыворотки крови, так и плазмы крови.

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Ограничивающим условием в данной серии исследований является тот факт, что динамика изучалась во всех наблюдениях только в двухнедельный срок. Полученные результаты представлены в табл. 39 и 40.

Как следует из приведенных результатов, в двухнедельный срок лечения положительная динамика была зарегистрирована почти у каждого второго больного, а у каждого четвертого — отрицательная. При этом анализ плазмы крови закономерно был более позитивен, чем анализ сыворотки. При всех приведенных вариантах наших исследований факт более предпочтительной информативности ЛКС-детекции плазмы крови может быть оправдан тем обстоятельством, что сыворотка крови заметно обогащена фибриновыми компонентами, метаболические трансформации которого отягощают кровяной гомеостаз.

Конечно, с учетом ограниченного числа и относительно коротких сроков наблюдений, полученный результат необходимо оценивать как предварительный. Тем более важно обсудить на конкретных клинических примерах относительную скоррелированность предиктов метаболических дисрегуляций с другими общеклиническими показателями.

Для этого более подробно проведен сравнительный анализ 22 индивидуальных историй болезни лиц, имеющих различный прогноз фармакотерапии.

ГБ-II:

- с отрицательной динамикой — 5 пациентов;
- с положительной динамикой — 7 пациентов.

ГБ-III:

- с отрицательной динамикой — 5 пациентов;
- с положительной динамикой — 7 пациентов.

Таблица 39

Варианты динамических метаболических трансформаций в сыворотке и плазме крови больных гипертонической болезнью II степени, абс. (%)

Динамика	В сыворотке крови	В плазме крови
Положительная	9 (39)	12 (52)
Отрицательная	8 (35)	6 (26)
Отсутствие	6 (26)	5 (22)

Таблица 40

Варианты динамических метаболических трансформаций в сыворотке и плазме крови больных гипертонической болезнью III степени, абс. (%)

Динамика	В сыворотке крови	В плазме крови
Положительная	9 (38)	11 (46)
Отрицательная	9 (38)	7 (30)
Отсутствие	6 (24)	6 (24)

Факторы и механизмы саногенеза

Экспертная оценка динамических вариантов течения гипертонической болезни по критериальным тестам гомеостатических сдвигов при комбинированном лечении ГБ II и ГБ III

Основоположниками отечественной кардиологии (в частности, школой А. Л. Мясникова) были сформулированы принципы классификации отдельных нозологических вариантов артериальных гипертензий, прогнозирующих отягощенность течения ГБ [12; 13]. Дифференциация вариантов строилась на основе сочетанности отдельных симптомов, характеризующих уровни достигаемой гипертензии, суточную вариабельность, сопутствующие дизрегуляции со стороны сердца, ЦНС, почечной, дыхательной функции и пр.

Относительно четко выделились четыре варианта ГБ: кардиальный, церебральный, почечный и смешанный. Вместе с тем, попытки дифференцировать перечисленные варианты по многочисленным критериям белкового, липидного состава периферической крови, энзиматических сдвигов и другим показателям не увенчались успехом, что заметно снизило прогностическую информативность достаточно удобной для клинической практики классификации. Указанное обстоятельство предопределило наш интерес к проведению анализа отдельных вариантов ГБ с позиций полисистемного семиотически-сцепленного анализа сывороточного и плазменного гомеостаза.

Выше мы уже подробно обсудили различия между семиотически-сцепленными вариантами, устанавливаемыми в сыворотке и плазме крови. Поэтому рассмотрим дифференциальные критерии при церебральной, кардиальной и смешанной формах отдельно для сывороточного и плазменного гомеостаза.

Кардиальный вариант ГБ был идентифицирован в 21 наблюдении, церебральный — в 77 и смешанный — в 53.

Приведенные в табл. 41–43 результаты позволяют выделить следующие различия: при кардиальной ГБ практически в каждом третьем наблюдении регистрируются катаболитически-сцепленные сдвиги в сывороточном гомеостазе (см. табл. 41), что в 2,5 раза чаще, чем при смешанной (см. табл. 42) и церебральной (см. табл. 43) формах заболевания.

При смешанном и церебральном вариантах ГБ в 2–2,5 раза чаще выявляются комбинированные формы гомеостатических сдвигов (в сравнении с кардиальным вариантом). К тому же отметим, что при церебральном варианте в 2 раза чаще регистрируются аллергоподобные формы гомеостатических сдвигов. Еще более четкая дифференциация достигается на уровне анализа плазменного гомеостаза (табл. 44–46): при кардиальном варианте предельно высока частота встречаемости комбинированных гомеостатических сдвигов (почти в каждом втором наблюдении); при церебральном — резко контрастируют интоксикационно-сцепленные сдвиги (в 40 % наблюдений), а при смешанном — предельно низкая частота встречаемости аллергоподобных сдвигов на фоне заметно контрастирующих аутоиммунноподобных.

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Таблица 41

**Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе
больных с кардиальным вариантом гипертонической болезни, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	2 (10)	–	–	10	2
1 – Аллергизация	1 (5)	1 (5)	–	10	2
2 – Интоксикация	–	3 (14)	2 (10)	24	5
3 – Катаболизм	2 (10)	5 (21)	–	31	7
4 – Аутоиммунитет	–	2 (10)	1 (5)	15	3
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	–	2 (10)	–	10	2
4+2	–	–	–	–	–
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 42

**Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе
больных со смешанным вариантом гипертонической болезни, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	6 (11)	–	–	11	6
1 – Аллергизация	–	5 (9)	2 (4)	13	7
2 – Интоксикация	–	8 (15)	6 (11)	26	14
3 – Катаболизм	1 (2)	5 (9)	1 (2)	13	7
4 – Аутоиммунитет	2 (4)	3 (6)	–	10	5
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	4 (8)	7 (13)	–	21	11
4+2	–	3 (5)	–	5	3
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 43

**Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе
больных с церебральным вариантом гипертонической болезни, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	8 (14)	–	–	14	8
1 – Аллергизация	–	14 (18)	5 (6)	24	19
2 – Интоксикация	–	11 (14)	9 (12)	26	20
3 – Катаболизм	4 (5)	6 (8)	–	13	10
4 – Аутоиммунитет	–	4 (4)	–	4	4
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	5 (6)	7 (9)	–	15	12
4+2	–	4 (4)	–	4	4
1+5	–	–	–	–	–

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 44

**Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе
больных с кардиальным вариантом гипертонической болезни, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	1 (6)	–	–	6	1
1 – Аллергизация	–	–	–	–	–
2 – Интоксикация	–	3 (17)	2 (11)	28	5
3 – Катаболизм	–	1 (6)	1 (6)	12	2
4 – Аутоиммунитет	–	–	2 (11)	11	2
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	3 (17)	3 (17)	–	34	6
4+2	–	2 (11)	–	11	2
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 45

**Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе
больных со смешанным вариантом гипертонической болезни, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	7 (13)	–	–	13	7
1 – Аллергизация	1 (2)	–	3 (6)	8	4
2 – Интоксикация	–	6 (11)	10 (19)	30	16
3 – Катаболизм	1 (2)	4 (8)	1 (2)	12	6
4 – Аутоиммунитет	3 (6)	3 (6)	2 (4)	16	8
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	–	2 (4)	4 (8)	12	6
4+2	1 (2)	4 (8)	–	10	5
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 46

**Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе
больных с церебральным вариантом гипертонической болезни, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	10 (15)	–	–	15	10
1 – Аллергизация	–	3 (4)	9 (13)	17	12
2 – Интоксикация	–	11 (16)	16 (24)	40	27
3 – Катаболизм	2 (3)	–	2 (3)	6	4
4 – Аутоиммунитет	–	–	1 (1)	1	1
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	5 (7)	5 (7)	–	14	10
4+2	2 (3)	2 (3)	–	6	4
1+5	–	–	–	–	–

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Таким образом, по критериальным оценкам семиотически-сцепленных параметров кровяного гомеостаза (преимущественно плазменного) создается возможность дифференцировать нозологические варианты, причем как в направлении их предполагаемой отягощенности (наиболее отягощенная — кардиальная), так и включенности напряжений в системе иммунопоэза (смешанная форма) и катаболических сдвигов (церебральная форма).

В экспертизе фармакоэффектов всегда придается значение тем диагностическим подходам, которые принципиально позволяют отслеживать динамику фармакогенеза. Поэтому было целесообразным исследовать компетентность апробируемого нами метода в объективизации критериев динамик течения ГБ II и ГБ III, результаты которых представлены в данном разделе. Мы ограничимся только демонстрацией динамики течения церебральной ГБ в силу того, что данный вариант встречался в наших исследованиях с превалирующей частотой. Как следует из результатов, приведенных в табл. 47–50, в интервале двухнедельной динамики четко отмечается 1,5–2-кратное снижение интоксикационноподобных сдвигов на фоне аналогичного возрастания частоты встречаемости аллергоподобных сдвигов как в сывороточном, так и в плазменном гомеостазе.

Приведенные результаты, в силу нижеследующей оговорки, можно отнести к информационно-значимым только в перспективе дальнейших исследований, поскольку двухнедельный срок лечения ГБ не относится к вариантам ожидания выраженного позитивного снижения критериальных оценок — наиболее отягощающих смешанные гомеостатические сдвиги. И действительно, частота встречаемости недифференцированных гомеостатических сдвигов, детектируемых как в сыворотке, так и плазме крови, остается в выбранном интервале наблюдений на одинаковом уровне (18–19 %).

Несмотря на определенные оговорки, в целом обсуждаемый комплекс исследований позволяет утверждать, что внедрение в клиническую практику ЛКС-сыворотки и плазмы (преимущественно последней) крови обеспечивает столь

Таблица 47

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе больных с церебральным вариантом гипертонической болезни при поступлении, %

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего
0 – Норма	–	–	–	9
1 – Аллергизация	–	14	7	21
2 – Интоксикация	–	20	16	36
3 – Катаболизм	7	7	–	14
4 – Аутоиммунитет	2	–	–	2
5 – Дистрофия	–	–	–	–
1+2	5	4	–	9
4+2	2	7	–	9
1+5	–	–	–	–

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 48

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе больных с церебральным вариантом гипертонической болезни через две недели лекарственного лечения, %

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего
0 – Норма	10	–	–	10
1 – Аллергизация	–	27	10	37
2 – Интоксикация	–	17	3	20
3 – Катаболизм	3	3	–	6
4 – Аутоиммунитет	–	7	–	7
5 – Дистрофия	–	–	–	–
1+2	13	3	–	16
4+2	3	–	–	3
1+5	–	–	–	–

Таблица 49

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе больных с церебральным вариантом гипертонической болезни при поступлении, %

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего
0 – Норма	11	–	–	11
1 – Аллергизация	–	9	11	20
2 – Интоксикация	–	14	29	43
3 – Катаболизм	3	3	–	6
4 – Аутоиммунитет	–	–	–	–
5 – Дистрофия	3	–	–	3
1+2	6	6	–	12
4+2	3	3	–	6
1+5	–	–	–	–

Таблица 50

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе больных с церебральным вариантом гипертонической болезни через две недели лекарственного лечения, %

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего
0 – Норма	16	–	–	16
1 – Аллергизация	–	10	19	29
2 – Интоксикация	–	13	10	23
3 – Катаболизм	3	3	–	6
4 – Аутоиммунитет	–	3	–	3
5 – Дистрофия	–	–	–	–
1+2	10	6	–	16
4+2	3	3	–	6
1+5	–	–	–	–

популярную в научной литературе и часто необдуманно аргументированную на практике классификацию дифференцируемых форм ГБ, дополняя ее объективными критериальными тестами.

7.3. Экспертная оценка функционального состояния гомеостаза при использовании различных фармакологических препаратов

Прием ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов (табл. 51–54) уравнивает частоты встречаемости гидролитически-направленных и пролиферативно-направленных сдвигов в сывороточном гомеостазе (см. табл. 51, 52) и резко подчеркивает вклад гидролитически-направленных сдвигов в плазменном гомеостазе (см. табл. 53, 54).

Таблица 51

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе при лечении гипертонической болезни ингибиторами АПФ, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	6 (16)	–	–	16	6
1 – Аллергизация	–	4 (10)	4 (11)	21	8
2 – Интоксикация	–	3 (8)	2 (5)	13	5
3 – Катаболизм	–	4 (10)	4 (11)	21	8
4 – Аутоиммунитет	–	3 (8)	1 (3)	11	4
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	3 (8)	2 (5)	–	13	5
4+2	–	2 (5)	–	5	2
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 52

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе при лечении гипертонической болезни ингибиторами АПФ, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	5 (13)	–	–	13	5
1 – Аллергизация	–	3 (8)	1 (3)	11	4
2 – Интоксикация	–	5 (13)	8 (21)	34	13
3 – Катаболизм	1 (3)	3 (8)	–	11	4
4 – Аутоиммунитет	1 (3)	2 (5)	1 (3)	11	4
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	5 (13)	3 (5)	–	18	8
4+2	1 (3)	–	–	3	1
1+5	–	–	–	–	–

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 53

**Вариативность сдвигов в сыровоточном гомеостазе
при лечении гипертонической болезни β -адреноблокаторами, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	4 (11)	–	–	11	4
1 – Аллергизация	–	–	6 (17)	17	6
2 – Интоксикация	–	2 (6)	8 (23)	29	10
3 – Катаболизм	1 (3)	–	–	3	1
4 – Аутоиммунитет	1 (3)	2 (6)	–	9	3
5 – Дистрофия	1 (3)	–	–	3	1
1+2	4 (11)	4 (11)	–	22	8
4+2	1 (3)	1 (3)	–	6	2
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 54

**Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе
при лечении гипертонической болезни β -адреноблокаторами, абс. (%)**

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	3 (8)	–	–	8	3
1 – Аллергизация	–	5 (13)	1 (3)	16	6
2 – Интоксикация	–	9 (23)	7 (18)	41	16
3 – Катаболизм	3 (8)	1 (3)	–	11	4
4 – Аутоиммунитет	–	2 (5)	–	5	2
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	3 (8)	3 (8)	–	16	6
4+2	1 (2)	1 (2)	–	4	2
1+5	–	–	–	–	–

Практически аналогичный результат регистрируется и при одновременном применении ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов (табл. 55 и 56). Подобный результат позволяет утверждать, что при использовании перечисленных препаратов происходят однотипные адаптивные модификации в системах регуляции общеорганизменного гомеостаза.

В отличие от перечисленных препаратов, использование блокаторов Ca^{2+} -каналов подчеркивает активацию гидролитически-направленных процессов (табл.

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Таблица 55

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе при комбинированном лечении гипертонической болезни ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	5 (12)	–	–	12	5
1 – Аллергизация	–	6 (15)	2 (5)	20	8
2 – Интоксикация	–	5 (12)	3 (7)	19	8
3 – Катаболизм	–	3 (7)	5 (12)	19	8
4 – Аутоиммунитет	1 (3)	1 (3)	–	6	2
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	6 (15)	1 (2)	–	17	7
4+2	2 (5)	1 (2)	–	7	3
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 56

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе при комбинированном лечении гипертонической болезни ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	3 (8)	–	–	8	3
1 – Аллергизация	–	1 (3)	2 (6)	9	3
2 – Интоксикация	–	7 (19)	9 (25)	44	16
3 – Катаболизм	1 (3)	3 (8)	1 (3)	14	5
4 – Аутоиммунитет	–	–	–	–	–
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	1 (3)	4 (11)	–	14	5
4+2	1 (3)	3 (8)	–	11	4
1+5	–	–	–	–	–

57 и 58) как в системе плазменного, так и сывороточного гомеостаза. При этом с относительно повышенной частотой встречаются комбинированные сдвиги, относящиеся (с учетом представленных выше доказательств) к неблагоприятным прогнозам. На этом основании можно предположить, что использование блокаторов Ca^{2+} -каналов сопряжено с большими рисками развития дегенеративно-дистрофических процессов в сравнении с ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами.

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 57

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе при лечении гипертонической болезни блокаторами Ca²⁺-каналов, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	1 (3)	–	–	3	1
1 – Аллергизация	–	4 (11)	1 (3)	14	5
2 – Интоксикация	–	8 (24)	5 (15)	39	13
3 – Катаболизм	–	3 (9)	2 (6)	15	5
4 – Аутоиммунитет	–	1 (3)	–	3	1
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	3 (9)	4 (11)	–	20	7
4+2	–	2 (6)	–	6	2
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 58

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе при лечении гипертонической болезни блокаторами Ca²⁺-каналов, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	4 (14)	–	–	14	4
1 – Аллергизация	–	1 (4)	–	4	1
2 – Интоксикация	–	7 (25)	4 (14)	39	11
3 – Катаболизм	–	1 (4)	–	4	1
4 – Аутоиммунитет	–	2 (7)	1 (4)	11	3
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	2 (7)	5 (18)	–	25	7
4+2	–	1 (4)	–	4	1
1+5	–	–	–	–	–

Использование комбинированных гипотензивных препаратов (ведущий эналаприл) представляется прогностически наиболее благоприятным относительно рекордно низкой частоты встречаемости смешанных сдвигов (8–10 %): вклад анаболически направленных сдвигов превалирует над гидролитически-направленными как в сывороточном, так и в плазменном гомеостазе (табл. 59 и 60).

При использовании комбинированной терапии (табл. 61 и 62), включающей три и более препаратов, вклад катаболически- и анаболически-направленных сдвигов уравновешен, а уровень смешанных сдвигов сопоставим с усредненными значениями по всей популяции.

Использование петлевых диуретиков, на основе данных, приведенных в табл. 63 и 64, представляется достаточно осложненным для прогноза неблагоприятных сопутствующих эффектов, связанных с иммунномодификацией: в сывороточном гомеостазе резко превалирует частота встречаемости анаболически-

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Таблица 59

Вариативность сдвигов в сыровоточном гомеостазе при лечении гипертонической болезни комбинированными гипотензивными препаратами (ведущий Эналаприл), абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	8 (15)	–	–	15	8
1 – Аллергизация	–	15 (29)	5 (10)	39	20
2 – Интоксикация	–	5 (10)	6 (11)	21	11
3 – Катаболизм	2 (4)	4 (8)	–	12	6
4 – Аутоиммунитет	1 (2)	2 (4)	–	6	3
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	2 (4)	1 (2)	–	6	3
4+2	1 (2)	–	–	2	1
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 60

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе при лечении гипертонической болезни комбинированными гипотензивными препаратами (ведущий Эналаприл), абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	10 (20)	–	–	20	10
1 – Аллергизация	–	8 (16)	11 (22)	38	19
2 – Интоксикация	–	4 (8)	6 (12)	20	10
3 – Катаболизм	4 (8)	2 (4)	–	12	6
4 – Аутоиммунитет	–	–	–	–	–
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	1 (2)	3 (6)	–	8	4
4+2	1 (2)	–	–	2	1
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 61

Вариативность сдвигов в сыровоточном гомеостазе при комбинированном лечении гипертонической болезни, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	4 (9)	–	–	9	4
1 – Аллергизация	–	9 (21)	1 (2)	23	10
2 – Интоксикация	–	7 (16)	5 (11)	27	12
3 – Катаболизм	7 (16)	–	–	16	7
4 – Аутоиммунитет	1 (2)	1 (2)	1 (3)	7	3
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	2 (4)	5 (11)	–	15	7
4+2	1 (2)	–	–	2	1
1+5	–	–	–	–	–

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 62

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе при комбинированном лечении гипертонической болезни, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	5 (12)	–	–	12	5
1 – Аллергизация	–	3 (7)	5 (12)	19	8
2 – Интоксикация	–	8 (19)	4 (9)	28	12
3 – Катаболизм	1 (2)	2 (5)	–	7	3
4 – Аутоиммунитет	–	3 (7)	3 (7)	14	6
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	4 (9)	3 (7)	–	16	7
4+2	–	2 (5)	–	5	2
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 63

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе при использовании в лечении гипертонической болезни петлевых диуретиков, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	6 (14)	–	–	14	6
1 – Аллергизация	–	5 (10)	2 (4)	14	7
2 – Интоксикация	–	7 (15)	6 (12)	27	13
3 – Катаболизм	–	2 (4)	7 (15)	19	9
4 – Аутоиммунитет	1 (2)	3 (6)	–	8	4
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	3 (6)	2 (4)	–	10	5
4+2	2 (4)	3 (6)	–	10	5
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 64

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе при использовании в лечении гипертонической болезни петлевых диуретиков, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	6 (13)	–	–	13	6
1 – Аллергизация	–	1 (2)	3 (6)	8	4
2 – Интоксикация	–	5 (11)	5 (11)	22	10
3 – Катаболизм	1 (2)	–	–	2	1
4 – Аутоиммунитет	1 (2)	4 (9)	–	11	5
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	5 (11)	11 (23)	–	34	16
4+2	1 (2)	4 (9)	–	11	5
1+5	–	–	–	–	–

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

направленных сдвигов, а в плазменном гомеостазе — почти в каждом втором наблюдении регистрируется смешанный сдвиг.

Более благоприятным представляется использование тиазидоподобных диуретиков (индапамид): только в плазменном гомеостазе подчеркнуто повышенная частота встречаемости анаболически-направленных сдвигов при умеренно повышенном уровне встречаемости смешанных сдвигов (табл. 65 и 66).

Мы ограничились лишь кратким перечислением основных дифференцирующих отличий в вариантах сывороточного и плазменного гомеостаза, устанавливаемых при использовании разнообразных комбинаций фармакологических препаратов и их комплексного применения. Такой вариант представленной презентации столь многочисленных исследований мы выбрали в силу двух обстоятельств:

1. Подробно обсудить информативность различных фармакологических препаратов можно только при исследовании динамики фармакологических эффектов (что является задачей будущих исследований).

Таблица 65

Вариативность сдвигов в сывороточном гомеостазе при использовании в лечении гипертонической болезни тиазидоподобных диуретиков, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	9 (16)	–	–	16	9
1 – Аллергизация	–	3 (23)	3 (5)	28	16
2 – Интоксикация	–	7 (13)	8 (14)	27	15
3 – Катаболизм	1 (2)	3 (5)	–	7	4
4 – Аутоиммунитет	1 (2)	1 (2)	–	4	2
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	2 (4)	6 (11)	–	15	8
4+2	–	2 (4)	–	4	2
1+5	–	–	–	–	–

Таблица 66

Вариативность сдвигов в плазменном гомеостазе при использовании в лечении гипертонической болезни тиазидоподобных диуретиков, абс. (%)

Симптомокомплекс	Начальная	Умеренная	Выраженная	Всего	
				%	абс.
0 – Норма	7 (14)	–	–	14	7
1 – Аллергизация	–	2 (4)	5 (11)	15	7
2 – Интоксикация	–	8 (18)	11 (24)	42	19
3 – Катаболизм	–	1 (2)	1 (2)	2	1
4 – Аутоиммунитет	–	1 (2)	–	4	2
5 – Дистрофия	–	–	–	–	–
1+2	4 (9)	4 (9)	–	18	8
4+2	1 (2)	1 (2)	–	4	2
1+5	–	–	–	–	–

Факторы и механизмы саногенеза

2. На данном (предварительном) этапе испытаний фармакологических препаратов нас прежде всего интересовала сама перспектива их тестирования с помощью экспрессивной методики саногенетической идентификации вариантов индивидуального гомеостаза. Понятно, что для выполнения подобной задачи был сделан акцент на число разных фармакологических препаратов в ущерб их динамическим характеристикам.

Приведенные выше результаты представляются валидными прежде всего для практически ориентированных задач клинической фармакологии. Успех их решения зависит от внедрения в практику объективных экспрессных и малоинвазивных методов экспертизы биологической адекватности тех или иных лечебных мероприятий с учетом индивидуальной чувствительности. Дифференцирующая информативность разработанных семиотически-сцепленных классификаторов ЛК-спектров сыворотки и плазмы крови перспективна для использования в мониторинге лечения.

При этом обосновано использование следующих предиктовых комбинаций:

1. В сыворотке и плазме крови отмечаются катаболический сдвиг и низкий уровень смешанных сдвигов — прогноз благоприятный.

2. В сыворотке и плазме крови выраженные анаболически-направленные сдвиги — прогноз неопределенный.

3. В сыворотке и плазме крови смешанный, не дифференцирующий сдвиг — прогноз неблагоприятный (осложненный).

Для экспертизы эффективности лечения обоснованы следующие динамические характеристики:

1. По степени выраженности ранжир гомеостатического сдвига снижается — лечение адекватное.

2. По степени выраженности сдвига ранжир не изменяется — лечение неосложняющее.

3. По степени выраженности ранжир сдвига повышается — лечение неадекватное и необходимо корректирование.

Главное, что следует из изложенного материала, заключается в том, что в задачах клинической аттестации форм, стадий ГБ и в оценке адекватности их модификаций с помощью различных фармакологических препаратов и их комбинаций клиническая фармакологическая практика оснащается принципиально новой методологией индивидуального прогнозирования адекватности используемой терапии, основанной на объективной регистрации адаптогенного функционального резерва. Применимость такого подхода еще подчеркивается и тем обстоятельством, что данная методология относится к числу малоинвазивных экспрессных и минимально затратных процедур.

Однако с позиций более всеобъемлющей аттестации индивидуального адаптогенеза саногенетический статус регуляции кровяного гомеостаза не представляется информационно-достаточным.

Вот почему наши усилия были направлены на поиск диагностических алгоритмов, позволяющих оценивать индивидуальный функциональный статус в

других регуляторных системах, относящихся к управляющим жизненно важными процессами в организме, — кардиореспираторными.

7.4. Эффективность лечения гипертонической болезни на основании оценки функционального состояния кардиореспираторной системы

Современная фундаментальная и практическая медицина нарастающими темпами ведет поиск эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации одной из наиболее актуальных болезней — гипертонической. По всем обозначенным направлениям главенствующим является поиск адекватных методов детекции наиболее информативных критериев, манифестирующих природу сопутствующих патологических нарушений в кардиоваскулярной и респираторной системах. С этой целью на службу кардиологической практике поставлен разнообразный комплекс биофизических, биохимических и молекулярно-генетических методов, позволяющих с прецизионной чувствительностью дифференцировать сдвиги в указанных системах при самых ранних проявлениях нарушений с учетом донозологических и преморбидных ранжиров их значений, отличимых от нормологически-взвешенных («золотые» стандарты) [10; 14; 20; 24].

Сразу отметим, что прецизионная детекция патологического маркера лежит и в основе поиска фармакологических препаратов, дифференцирующих механизм их действия на основе выбора той или иной фармакологической мишени. На сегодняшний день фармакоиндустрия представляет в распоряжение клинициста практически бесконечный набор препаратов синергического, потенцирующего и антагонистического воздействия на контролируемый патологический маркер. При этом в любой сопровождающей инструкции регламентируется их использование в соответствии с индивидуальной предназначенностью. И в этом отношении возникает трудно решаемая проблема: как и на основе каких критериев своевременно спрогнозировать «индивидуальную» чувствительность организма? Подчеркнем, что ключевое определение сформулированной проблемы — в методологии прогноза индивидуальной чувствительности организма.

Сразу отметим, что в многолетних исследованиях Одесского национального медицинского университета, возглавляемого акад. В. Н. Запорожаном, именно проблематика индивидуального статуса организма была предметом всесторонних исследований почти на всех клинических и теоретических кафедрах. Поэтому только кратко сформулируем основные положения, явившиеся отправной точкой и в представленных ниже результатах по изучению фармакодинамики ряда кардиологических препаратов.

1. Патологический маркер сам по себе с подавляющей частотой не прогнозирует патологической отягощенности, поскольку не может отражать адекватную адаптогенность организма на перманентно меняющиеся условия внешней и внутренней среды.

Факторы и механизмы саногенеза

2. Индивидуальный адаптогенез в своей основе генетически детерминирован, но его динамическая лабильность регулируется индивидуальными эпигенетическими механизмами.

3. Основная предназначенность индивидуального адаптогенеза — обеспечение условий динамического гомеостаза на общеорганизменном и внутриорганном уровнях.

4. Функциональная состоятельность индивидуального адаптогенеза может быть охарактеризована на основе многофункционального анализа регуляторной скоррелированности основных систем, ответственных за сохранность генетически-детерминированных здоровьесберегающих резервов (интегральный саногенез).

5. Характер степени функциональных напряжений в индивидуальном саногенезе является предиктом дизрегуляторных состояний (преморбидные стадии формирования патологического следа), определяющих как осложненность патологии, так и индивидуальную чувствительность к методам коррекции и лечения (в том числе и фармакологическими препаратами).

В соответствии с изложенными основными положениями эпигенетической регуляции саногенеза, необходимо подчеркнуть, что саногенетическое мониторирование фармакодинамики — это не антагонистический, а уточняющий подход относительно общепринятой полимаркерной детекции, позволяющий прогнозировать индивидуальную фармакочувствительность.

Вышеизложенный краткий теоретический экскурс позволяет нам обосновать основные методологические отличия полисистемного саногенетического мониторинга при изучении индивидуальной фармакодинамики от традиционно используемой в данных задачах полимаркерной диагностики.

Саногенетическое мониторирование осуществляется с помощью программно-аппаратного комплекса, позволяющего в экспрессном неинвазивном режиме одновременно и непрерывно детектировать функцию многих систем регуляции. Так, при САКР в течение 2 мин на каждом акте сердечного сокращения регистрируются систолическое и диастолическое давление и стадия спонтанного дыхания. Поэтому не составляет труда прецизионно отслеживать уровень функционального баланса регуляторных процессов, ответственных за регуляцию сократимости сердечной мышцы (PQRST-интервалография), вариабельность сердечного ритма (R-R ритмография), диастолического и систолического давления и спонтанного дыхания. Понятно, что для столь многопараметрового обследования общепринятая метрическая система анализа получаемых результатов на основе их линеаризованных отличий от статистически определяемой «идеальной» нормы (в логике медицины, основанной на доказательствах, часто определяются как «золотой стандарт») принципиально не применима. Поэтому программно-аппаратный комплекс ранжирует регистрируемые параметры на основе расчета «частных корреляций», относящих регистрируемые значения к одной из 5 функционально-значимых групп: -2 — значительно гипофункционально-напряженная; -1 — допустимо гипофункционально-напряженная; 0 — нормологически-взве-

шенная; +1 — допустимо гиперфункционально-напряженная; +2 — значительно гиперфункционально-напряженная.

Как следует из приведенной методологии полисистемного анализа эпигенетических механизмов саногенеза, в динамике фармакотерапии представляется возможным отслеживать варианты разобщенности в высокосопряженных процессах, то есть оценить достигаемый уровень адаптагенности у больных ГБ при использовании ряда фармакологических препаратов, относящихся к гипотензивным, но с разными маркерными мишенями.

В качестве примера рассмотрим динамику изменений параметров функционирования кардиореспираторной системы при монотерапии ГБ II индапамидом. В наших исследованиях больные ГБ II (16 пациентов) проходили полное обследование каждую неделю в течение месяца.

В табл. 67 представлены данные по динамике сдвигов, устанавливаемых на основе PQRS-интервалографии. С высокой достоверностью можно констатировать, что индапамид практически не модифицирует PQRS-интервалы на всех этапах наблюдений, за исключением QT-интервала, являющегося предиктом внезапной остановки кровообращения. Практически двукратное снижение частоты встречаемости на всех этапах приема индапамида можно отнести к числу позитивных событий. Вместе с тем, нужно учитывать, что QT-интервал характеризует функциональный статус электрической систолы, во многом скоррелированной с системой регуляции сосудистого ритма. С учетом сказанного можно утверждать, что индапамид не оказывает влияния на систему регуляции сердечных сокращений.

В табл. 68 приведены характеристики функциональных напряжений в системе регуляции сердечного ритма (СР). Обращает на себя внимание тот факт, что исходно обследуемая популяция по функциональной характеристике СР представляется достаточно благополучной: лишь у 1/8 пациентов регистрировался гипофункциональный статус по большинству ингредиентов спектра. Однако в процессе приема индапамида отмечается заметное нарастание частой встречаемости гипофункциональных статусов как в низкочастотном, так и высокочастотном диапазонах на фоне общего снижения интегральной мощности спектра, причем к концу наблюдений гипофункциональные статусы отмечаются у каждого 2–3-го пациента. Описанный характер сдвигов позволяет предположить, что гипотензивный эффект индапамида переводит систему регуляции СР в подчеркнuto-экономный режим. В этом убеждает и следующий факт: соотношение низко- и высокочастотных составляющих спектра вариабельности R-R интервалов, согласно исследованиям Р. М. Баевского [1], показывает «индекс централизации», высокие значения которого определяет сниженный адаптационный резерв системы регуляции СР. В нашей группе гиперфункциональные напряжения по этому соотношению встречаются только в 10–15 % наблюдений.

На основании изложенного, можно прийти к выводу, что прием индапамида при ГБ II опосредованно модифицирует систему регуляции сердечной деятельности преимущественно в сторону оптимально экономного режима.

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 67

**Динамика распределений параметров кардиоинтервалографии
на этапах лечения индапамидом**

Этап исследования	Ранг	ЧСС, л/мин	P, с	PQ, с	QR, с	QRS, с	QT, с	ST, н. е.
До лечения	-2	25,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	12,5
	-1	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
	0	37,5	25,0	37,5	37,5	75,0	50,0	37,5
	1	12,5	37,5	37,5	25,0	12,5	25,0	25,0
	2	0,0	37,5	25,0	25,0	12,5	25,0	0,0
По окончании 1-й недели лечения	-2	0,0	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	14,3
	-1	42,9	0,0	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0
	0	42,9	28,6	28,6	28,6	71,4	28,6	57,1
	1	14,3	57,1	28,6	28,6	14,3	57,1	28,6
	2	0,0	14,3	42,9	28,6	0,0	14,3	0,0
По окончании 2-й недели лечения	-2	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0
	-1	37,5	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	37,5
	0	37,5	25,0	37,5	25,0	62,5	50,0	37,5
	1	25,0	50,0	37,5	37,5	12,5	37,5	12,5
	2	0,0	25,0	25,0	25,0	12,5	12,5	12,5
По окончании 3-й недели лечения	-2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	-1	57,1	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	42,9
	0	14,3	42,9	42,9	28,6	57,1	42,9	14,3
	1	28,6	42,9	28,6	28,6	14,3	42,9	28,6
	2	0,0	14,3	28,6	28,6	28,6	14,3	14,3
По окончании 1 мес. лечения	-2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	-1	28,6	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	28,6
	0	71,4	28,6	14,3	42,9	42,9	14,3	42,9
	1	0,0	42,9	57,1	28,6	28,6	71,4	28,6
	2	0,0	28,6	28,6	14,3	28,6	14,3	0,0

В табл. 69 приведены характеристики функциональных напряжений в системах регуляции СД и ДД. Прежде всего отметим, что только на начальных стадиях приема индапамида (через 1 нед.) в половине наблюдений отмечается выраженный гипофункциональный сдвиг в интегральной мощности спектров систолических и диастолических ритмов. Дальнейший прием препарата заметно нормализует системы регуляции обоих сосудистых ритмов и к концу 1-го месяца приема индапамида мощностные характеристики совпадают с нормологически-взвешенными распределениями. Интересно отметить, что встречаемый с большой частотой гипофункциональный статус интегральных спектральных мощностей высоко скоррелирован с вкладом низкочастотных ингредиентов спектра как по систоле, так и диастоле. Принято связывать природу VLF с активностью надсегментарных структур вегетативной нервной системы и характеризовать с ее помощью центральные механизмы регуляции различных функций кардиореспираторной си-

**Динамика распределений параметров вегетативного обеспечения
сердечного ритма на этапах лечения индапамидом**

Этап исследования	Ранг	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF/HF, мс ² /мс ²
До лечения	-2	12,5	12,5	12,5	25,0	12,5
	-1	25,0	12,5	25,0	0,0	12,5
	0	37,5	62,5	12,5	62,5	37,5
	1	25,0	12,5	50,0	12,5	25,0
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5
По окончании 1-й недели лечения	-2	28,6	0,0	14,3	28,6	14,3
	-1	0,0	28,6	42,9	0,0	14,3
	0	57,1	42,9	28,6	71,4	28,6
	1	14,3	28,6	14,3	0,0	28,6
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3
По окончании 2-й недели лечения	-2	25,0	25,0	37,5	37,5	12,5
	-1	37,5	37,5	25,0	0,0	25,0
	0	25,0	37,5	37,5	50,0	25,0
	1	12,5	0,0	0,0	12,5	25,0
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5
По окончании 3-й недели лечения	-2	14,3	0,0	28,6	28,6	14,3
	-1	28,6	28,6	28,6	0,0	14,3
	0	57,1	57,1	42,9	71,4	42,9
	1	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	28,6
По окончании 1 мес. лечения	-2	28,6	28,6	42,9	57,1	0,0
	-1	28,6	0,0	14,3	0,0	14,3
	0	42,9	57,1	28,6	42,9	14,3
	1	0,0	14,3	14,3	0,0	57,1
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3

стемы, в том числе связанных с периферической иннервацией рефлекторных зон баро-, хемо- и механорецепторов. Это позволяет утверждать, что индапамид модифицирует регуляцию спектра сосудистых ритмов не через центральные, а через периферические механизмы управления, скорее всего, вовлеченные через регуляторные системы вегетативного обеспечения кровообращения в легочном сосудистом контуре.

Помимо теоретических изысканий, в приведенных результатах просматривается следующая, четко выявляемая закономерность. Принципиально соотношение LF/HF, как и в случае LF/HF в системе СР, подпадает под определение индекса централизации, высокие значения которых трактуются с позиций понижения адаптационного резерва данной функциональной системы. Как видно из приведенных данных, выраженная гиперфункциональная напряженность в системе регуляции и систолы, и диастолы по критериям LF/HF соотношений исходно от-

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 69

Динамика распределений параметров вегетативного обеспечения систолического и диастолического давления на этапах лечения индапамидом

Этап исследования	Ранг	мм	мм	мм	мм	мм	мм	мм	мм	мм	мм	мм
		ТР _{СД} , рт. ст. ²	ТР _{ДД} , рт. ст. ²	VLF _{СД} , рт. ст. ²	VLF _{ДД} , рт. ст. ²	LF _{СД} , рт. ст. ²	LF _{ДД} , рт. ст. ²	HF _{СД} , рт. ст. ²	HF _{ДД} , рт. ст. ²	LFHF _{СД} , мм рт. ст. ²	LFHF _{ДД} , мм рт. ст. ²	
До лечения	-2	0,0	12,5	0,0	12,5	12,5	0,0	37,5	0,0	0,0	0,0	
	-1	50,0	37,5	12,5	37,5	25,0	25,0	37,5	12,5	12,5	25,0	
	0	37,5	0,0	75,0	37,5	50,0	25,0	12,5	50,0	25,0	37,5	
	1	0,0	37,5	12,5	0,0	0,0	25,0	0,0	12,5	37,5	12,5	
	2	12,5	12,5	0,0	12,5	12,5	25,0	12,5	25,0	25,0	25,0	
По окончании 1-й недели лечения	-2	50,0	50,0	33,3	50,0	33,3	16,7	16,7	50,0	16,7	33,3	
	-1	0,0	16,7	16,7	16,7	50,0	16,7	50,0	16,7	33,3	0,0	
	0	50,0	33,3	50,0	33,3	16,7	66,7	33,3	16,7	33,3	0,0	
	1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	16,7	0,0	
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	66,7	
По окончании 2-й недели лечения	-2	12,5	0,0	37,5	25,0	25,0	12,5	25,0	37,5	0,0	25,0	
	-1	62,5	62,5	37,5	25,0	37,5	25,0	37,5	0,0	25,0	0,0	
	0	12,5	25,0	12,5	37,5	37,5	50,0	25,0	37,5	50,0	12,5	
	1	12,5	12,5	12,5	12,5	0,0	12,5	0,0	25,0	25,0	12,5	
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	50,0	
По окончании 3-й недели лечения	-2	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	28,6	
	-1	28,6	14,3	42,9	14,3	0,0	28,6	28,6	0,0	14,3	0,0	
	0	42,9	28,6	14,3	42,9	71,4	28,6	57,1	71,4	42,9	14,3	
	1	14,3	42,9	28,6	28,6	0,0	28,6	0,0	14,3	42,9	28,6	
	2	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	0,0	28,6	
По окончании 1 мес. лечения	-2	14,3	0,0	14,3	0,0	14,3	14,3	42,9	14,3	0,0	14,3	
	-1	28,6	57,1	14,3	28,6	28,6	28,6	42,9	28,6	14,3	14,3	
	0	57,1	28,6	28,6	57,1	57,1	42,9	14,3	57,1	14,3	0,0	
	1	0,0	14,3	42,9	14,3	0,0	14,3	0,0	0,0	57,1	42,9	
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3	28,6	

мечается у каждого четвертого пациента до начала лечения. В динамике лечения индекс централизации по регуляции систолы практически нивелируется уже через неделю приема препарата, в то время как по системе регуляции сосудистого тонуса в первые две недели встречаемости гиперфункциональных значений индекса заметно возрастает (до 60 %) и даже к концу приема индапамида она превышает исходные значения. Само собой напрашивается утверждение, что тестируемый препарат позитивно влияет на регуляцию насосной функции сердца, обеспечивающей уровень систолического давления, однако не нормализует функциональную регуляцию сосудистого тонуса, обеспечивающего уровень диастолического давления.

**Динамика распределений параметров вегетативного обеспечения
спонтанного дыхания на этапах лечения индапамидом**

Этап исследования	Ранг	ТРдых, л/мин ²	VLFдых, л/мин ²	LFдых, л/мин ²	HFдых, л/мин ²	LF/HFдых, л/мин ² /л/мин ²
До лечения	-2	25,0	62,5	12,5	0,0	0,0
	-1	62,5	12,5	25,0	62,5	12,5
	0	12,5	25,0	50,0	25,0	50,0
	1	0,0	0,0	12,5	12,5	37,5
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
По окончании 1-й недели лечения	-2	42,9	42,9	14,3	0,0	0,0
	-1	28,6	42,9	28,6	57,1	14,3
	0	28,6	14,3	42,9	42,9	57,1
	1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	2	0,0	0,0	14,3	0,0	28,6
По окончании 2-й недели лечения	-2	37,5	75,0	37,5	0,0	25,0
	-1	12,5	12,5	37,5	37,5	12,5
	0	50,0	12,5	25,0	62,5	50,0
	1	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
По окончании 3-й недели лечения	-2	28,6	71,4	28,6	14,3	14,3
	-1	28,6	14,3	28,6	28,6	14,3
	0	42,9	14,3	42,9	57,1	71,4
	1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
По окончании 1 мес. лечения	-2	14,3	28,6	28,6	14,3	0,0
	-1	57,1	71,4	42,9	28,6	28,6
	0	28,6	0,0	28,6	57,1	57,1
	1	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

В доступной нам литературе мы не нашли исследований, посвященных модификациям системы регуляции дыхания у больных ГБ II при лечении гипотензивными препаратами. Поэтому результаты, представленные в табл. 70, характеризующие модифицированность спонтанного дыхательного акта, представляют особый интерес. В принципе, изучение регуляторных параметров спонтанного дыхания стало возможным только при разработке ультразвуковой детекции дыхательного потока, способной определять дыхательные объемы с чувствительностью до 10 мл/мин. Именно таким датчиком оборудован наш комплекс.

Из особенностей регуляторных механизмов спонтанного дыхания у больных ГБ II следует отметить относительно часто встречаемую (25 %) заметно пониженную мощность дыхательного спектра и часто встречаемый (62 %) низкий вклад сверхнизкочастотных компонентов, что может предполагать депрессию

Факторы и механизмы саногенеза

дыхательного автоматизма. Сразу отметим, что индапамид на первых этапах лечения даже увеличивает частоту встречаемости гипофункциональных статусов мощности дыхательного спектра и его сверхнизкочастотных составляющих. Однако важно подчеркнуть, что до конца срока терапии заметно возрастает частота встречаемости выраженных гиподинамических низкочастотных компонентов дыхательного спектра, что может свидетельствовать о заметной активации симпатической регуляции дыхания у больных ГБ II, принимающих индапамид. Указанное обстоятельство в литературе не описано.

Следовательно, на этапе клинической аттестации САКР в объективизации динамики функциональных напряжений в отдельных регуляторных системах мы отработывали алгоритм критериальных оценок в динамике лечения ГБ II индапамидом. Выбор ГБ II в качестве апробационной модели определялся тем обстоятельством, что клиническая симптоматика ГБ II обладает заметной невнятностью в сравнении с ГБ III, что предполагало отслеживать более ранние этапы дизрегуляторной направленности. Выбор индапамида основан только на частом его применении в терапии ГБ II.

Полученные с его помощью результаты позволили утверждать, что в динамике адаптации организма к действию индапамида, предназначенного для лечения ГБ II, включаются модификации многочисленных систем регуляции насосной функции сердца, сердечного ритма, сосудистого тонуса и дыхания. Однако с теоретических позиций, изложенных выше, необходимо разработать модель, позволяющую установить уровни кооперативных перечисленных регуляторных систем с дифференциацией их функциональной предназначенности. Подобные модели на сегодняшний день наиболее востребованы всеми направлениями функциональной диагностики не только в спортивной медицине, но и в таких клинических дисциплинах как неврология, терапия, реабилитология, курортология и пр. Достаточно в качестве примера привести достижения в области индивидуализации лекарственной терапии на основе модифицирования синкопальных (нагрузочных) статусов. Совершенствование данных подходов идет в сторону возможных снижений функциональной нагруженности этих проб от активных (достаточно опасных, особенно для кардиососудистых больных) к пассивным. Подобное совершенствование синкопальной методологии напрямую зависит от прецизионной чувствительности аппаратуры, позволяющей анализировать реализацию функциональных нагрузок.

Возможности используемого нами программно-аппаратного комплекса позволили изучать сопряженную динамику кардиореспираторной системы в максимально пассивном варианте нагрузочного теста: двухминутное обследование пациента в условиях управляемого дыхания 6 раз в минуту (10 с на один дыхательный цикл). К примеру, отметим, что часто используемые дыхательные нагрузочные пробы (проба Штанге, проба Генчи) предполагают не менее 30 с задержки дыхания на вдохе (Штанге) или выдохе (Генчи). Сама синкопальная модель строилась на принципах полифункциональной кооперации в динамике кровообращения по легочному контуру.

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Со времен создания классических представлений о морфофункциональной предназначенности (Лавуазье, конец XVIII в.) малого круга кровообращения (легочной контур) и формулирования основных положений о необходимости стабилизации постоянства внутренней среды организма (Бауэр, середина XIX в.), общая схема регуляции функций кардиореспираторной системы выглядит следующим образом: на вдохе в легочной ткани депонируется до $1/6-1/5$ объема циркулирующей крови, что должно сопровождаться снижением АД в артериальном русле с обеспечением стабильности кровообращения в тканях компенсаторными механизмами, связанными с ускорением ритма сердечных сокращений; на выдохе описанная последовательность зеркально повторяется. Исходя из этой предельно простой и экспериментально обоснованной схемы, можно определить кооперативную сцепленность процессов регуляции кардиореспираторной системы: объем вдоха и выдоха, время (от начала вдоха) и величина снижения АД, время и величина повышения ЧСС и те же изменения с противоположными показателями на выдохе. Отметим только следующие затруднения в реализации диагностики подобного всеми признаваемого легочного контура: необходимо на всех стадиях дыхательного цикла определять параметры систолического и диастолического АД на каждом акте сердечного сокращения. Справиться с этой задачей может только прямая, беспрерывная САКР.

На рис. 55 приведен пример записи усредненного индивидуального дыхательного контура. Подчеркнем статистически значимую точность в построении функционирующего дыхательного контура: при двухминутной записи управляемого дыхательного акта параметры скоростей и объемов потока воздуха рассчитываются из 12 воспроизведений; при среднезаданной ЧСС за это время происходит от 130–150 реализаций ЧСС и АД (то есть от 10 до 1 % на каждом дыхательном акте). Скорее всего, на сегодняшний день приведенные параметры воспроизводимости с большой вероятностью можно отнести к числу беспрецедентных в клинической диагностике по функциональной достаточности кардиореспираторной системы.

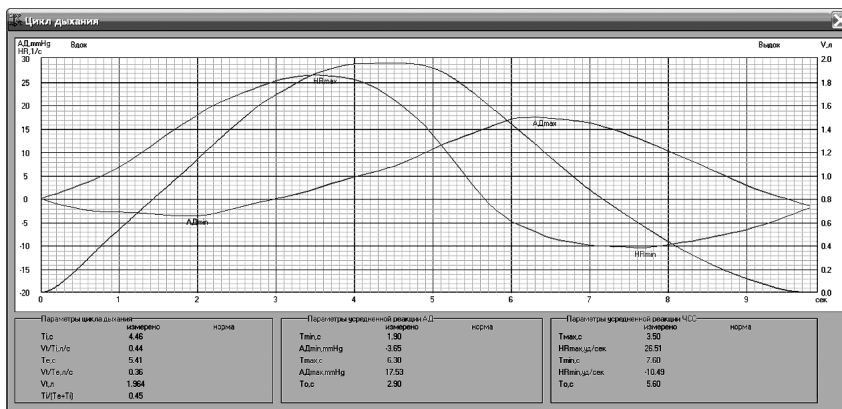


Рис. 55. Кривые изменчивости частоты сердечных сокращений и артериального давления в динамике регулируемого дыхательного цикла

Факторы и механизмы саеногенеза

Теперь обратимся к проблеме функциональной интерпретации регистрируемых параметров. Сразу отметим, что обоснованность приводимой интерпретации взята из коллективной монографии А. П. Романчука и соавт. [19], в которой по данной методике обследованы презентативные группы спортсменов разной профилизации, различного уровня мастерства, в различные периоды подготовки к соревнованиям, а также спортсмены-инвалиды (параолимпийцы) с травмами позвоночника и ампутациями.

В табл. 71 перечислены регистрируемые параметры, обозначена их локализация на усредненном дыхательном контуре (см. рис. 55) и приведена функциональная предназначенность.

Как следует из обсуждаемой модели, прямая, непрерывная, экспрессная, неинвазивная САКР позволяет с достаточной подробностью регистрировать функциональные критерии напряжений в сердечно-легочной системе. При этом ис-

Таблица 71

Показатели, определяемые при оценке изменчивости частоты сердечных сокращений и артериального давления в динамике дыхательного цикла

Обозначение параметра	Локализация на дыхательном контуре	Функциональная предназначенность
1. T_{ADmin} , с	Время достижения минимального значения АД от момента вдоха	Скорость перестройки насосной функции
2. $ADmin$, мм рт. ст.	Абсолютное значение уровня снижения АД	Уровень депонирования крови в легких
3. $T_{ЧССmax}$, с	Время достижения максимальных значений от момента вдоха	Скорость включения механизмов поддержки тонуса периферического кровообращения
4. $ЧССmax$, уд./мин	Абсолютные значения уровня повышения ЧСС	Уровень компенсации периферического кровообращения при вдохе
5. $ЧССmax/T_{ЧССmax}$, уд./ (мин·с)	Соотношение абсолютных значений параметров 4 и 3	Интегральный показатель периферического сопротивления в сосудах
6. $ADmin/T_{ADmin}$, мм рт. ст./с	Соотношение значений параметров 2 и 1	Интегральный показатель реализации баро- и механорецепции АД
7. $ADmax/T_{ADmax}$, мм рт. ст./с	Соотношения значений параметра 2 и времени достижения $ADmax$ на выдохе	Скорость аэрации в малом круге кровообращения
8. $ЧССmin/T_{ЧССmin}$, уд./ (мин·с)	Соотношение значений минимизации ЧСС на выдохе и времени ее достижения	Уровень подстройки сердечного ритма под флуктуацию давления в легочном контуре
9. $Vins$, л	Объем вдоха (аналог ДО)	Объем депонированного воздуха
10. $Vins/T_{exp}$, л/с	Соотношение значений параметра 9 и времени выдоха	Объемная скорость выдоха
11. $Vins/Tins$, л/с	Скорость вдоха	Объемная скорость вдоха
12. $Tins/T_{exp}$, с/с	Соотношение времени вдоха и времени выдоха	Аналог индекса Тиффно

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

следуемая методология позволяет отслеживать как принятые в традиционных обследованиях метрические характеристики отдельных функций, так и степень их кооперативности в условиях спонтанных синкопов. Последний вариант нам представляется существенно более информативным, поскольку направлен на интегральную оценку функционального резерва кардиореспираторной системы, обеспечивающего оптимальный сосудистый гомеостаз на уровне целостного организма. С целью обоснованности приведенного утверждения нам представляется интересным определить оценочные варианты эффективности фармакотерапии индапамидом у больных ГБ II.

Как видно из рис. 56, изолированные критерии дыхательной функции в динамике фармакотерапии отличаются следующими тенденциями: объем депонированного воздуха несколько снижается (см. рис. 56, *а*), как и интенсивность дыхательного акта (см. рис. 56, *б*) — отдаленный аналог индекса Тиффно в режиме форсированного выдоха; скорость аэрации не изменяется (см. рис. 56, *в*), в то время как соотношения времени вдоха/выдоха флуктуируют в значительном диапазоне (см. рис. 56, *г*). В совокупности данные результаты можно трактовать как достижение умеренного режима экономии дыхательной функции, скорее всего, за счет умеренного подавления барорецепции.

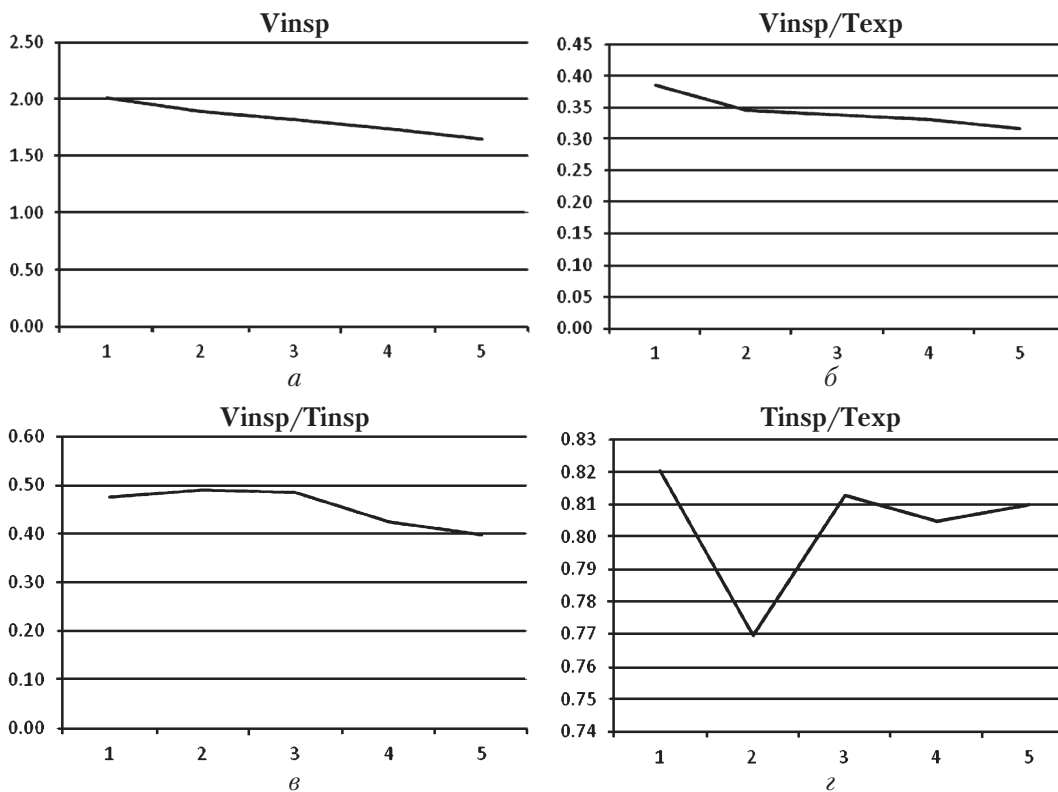


Рис. 56. Усредненная динамика изменения показателей дыхательного цикла в процессе фармакотерапии индапамидом (*а–г*)

Факторы и механизмы саногенеза

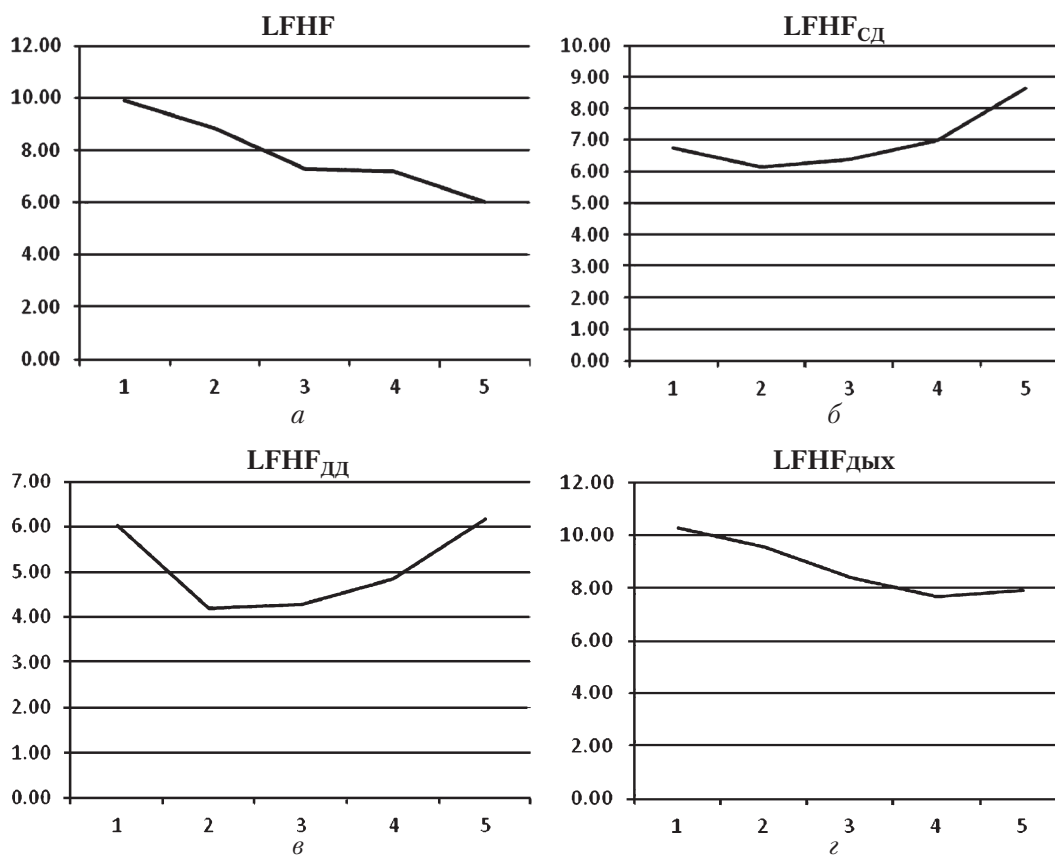


Рис. 57. Усредненная динамика изменения показателей соотношения активности симпатической и парасимпатической ветвей регуляции в процессе фармакотерапии индапамидом (а–г)

В столь же обобщенном варианте можно трактовать и результаты по расчетам соотношения активности симпатической и парасимпатической ветвей регуляции сердечного ритма (см. рис. 57, а), ритма систолического (см. рис. 57, б) и диастолического (см. рис. 57, в) давления и дыхательного ритма (см. рис. 57, г). При этом отметим, что активность симпатической регуляции сердечного ритма и дыхания в динамике приема индапамида закономерно снижается, а систолического и диастолического давления — повышается. Такое разобщение функций содержит внутреннюю компоненту кооперативности — динамичный подъем активности симпатической регуляции АД компенсируется пониженным вкладом ее в регуляцию сердечного ритма и дыхания.

Как видим, метрически оцененные параметры дыхания и частотных характеристик регуляции ритмов кардиореспираторной системы обладают заметной информативностью в оценке адаптогенеза в условиях приема индапамида. Однако по выраженности сдвигов построенные зависимости претендуют только на ранг тенденций.

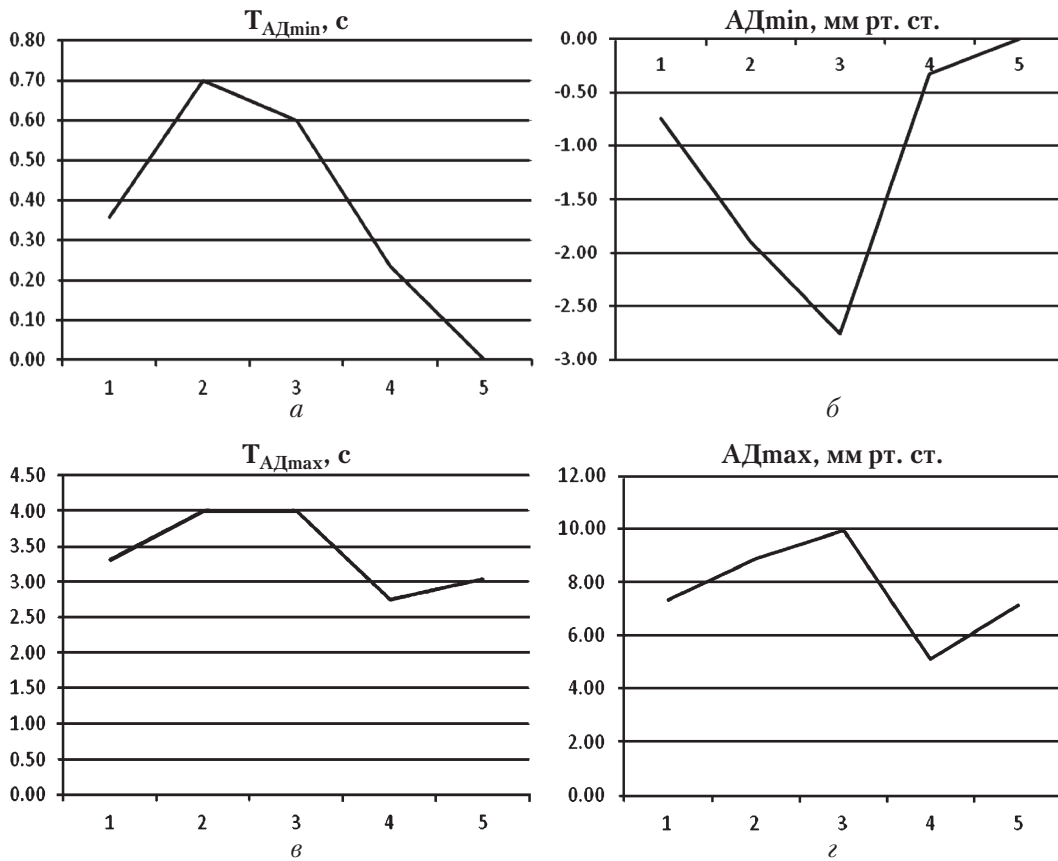


Рис. 58. Усредненная динамика изменчивости артериального давления на дыхательном цикле в процессе фармакотерапии индапамидом (а–г)

Другая ситуация отмечается при изучении критериев, полученных из анализа легочного контура. На рис. 58 приведены результаты регуляции АД в дыхательном цикле. Как видим, в динамике приема фармакологических препаратов скорость перестройки насосной функции резко снижается (см. рис. 58, а) на фоне значительного увеличения уровня депонирования крови в легких (см. рис. 58, б). При этом на выдохе время достижения максимума АД (см. рис. 58, в), а также абсолютные значения АД (см. рис. 58, г) в динамике действия фармакологических препаратов варьируют достаточно. Однако функциональная интерпретация последних на данном этапе затруднена и требует дальнейшего изучения.

Принципиально иная картина устанавливается при внутриконтурном изучении ЧСС. Только скорость включения механизмов поддержки тонуса периферического кровообращения в течение приема фармакологических препаратов не изменяется (рис. 59, а). Зато уровень компенсации периферического сопротивления в сосудах в динамике приема фармакологических препаратов резко снижается (см. рис. 59, б). Отметим также, что и на выдохе временные (см. рис. 59, в)

Факторы и механизмы саногенеза

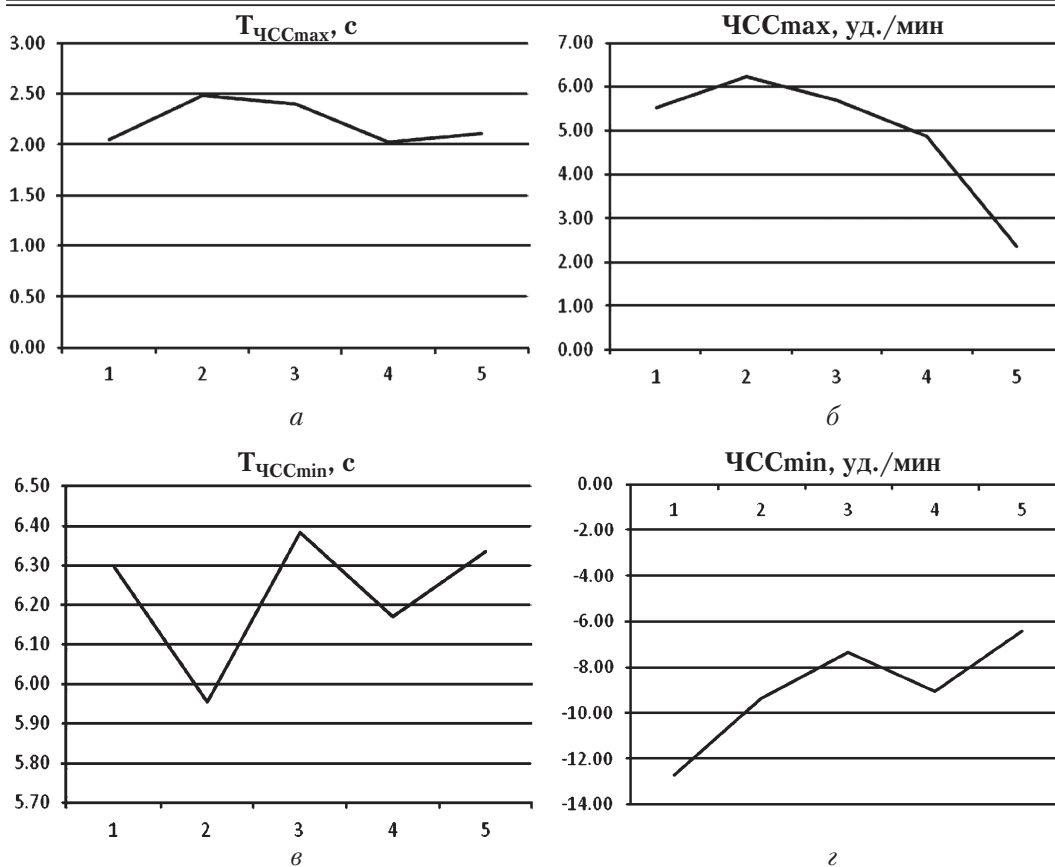


Рис. 59. Усредненная динамика изменчивости ЧСС на дыхательном цикле в процессе фармакотерапии индапамидом (а–г)

и мощностные (см. рис. 59, г) характеристики сердечного ритма с высокой достоверностью сдвигаются в сторону прогрессии.

Приведенные результаты доказывают, что методология управляемого дыхания заметно повышает информативность оценки эффективности фармакологических воздействий.

Из обсужденных результатов, демонстрирующих многоуровневый и много-системный комплекс компенсаторных сдвигов в кардиореспираторной системе в динамике лечения фармакологическими препаратами, вполне оправдано предположение о перспективе разработки программ индивидуального прогнозирования как степени отягощенности ГБ, так и оценки эффективности проводимого лечения с позиций объективной регистрации сопутствующего адаптогенеза. Сразу отметим, что подобный подход в кардиологической практике апробируется впервые. Традиционно отягощенность течения оценивается по наличию сопутствующих патологических признаков и по устойчивой коррекции основного маркера — гипертензии в ранжир «золотого» стандарта.

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Итак, на уровне обобщенного изучения саногенетических процессов, обеспечивающих адаптогенез у больных ГБ, были отобраны и апробированы по критериям диагностической информативности параметры регуляции кардиореспираторной системы.

Полифункциональная оценка динамики индапамида позволяет утверждать, что процесс компенсации в кардиореспираторной системе затрагивает многочисленные регуляторные механизмы. Подобная кооперация, прежде всего, необходима для обеспечения динамического гомеостаза во всей кардиореспираторной системе, без которого организм, подстроенный к гипертензии, не сможет адаптироваться к условиям функционирования при индуцированном гипотоническом режиме. С этих позиций традиционно распространенное мнение об оценке эффективности лечения ГБ II по критериям стабильно сниженного уровня артериальной гипертензии представляется достаточно идеалистичным. В клинической практике хорошо известно, что снижение гипертензии спасает только острую, напряженную стадию ГБ (в пиковых состояниях), но далеко не полностью нормализует функциональный статус организма (саногенез). Таким образом, лечение даже самыми современными гипотензивными препаратами представляется достаточно эффективным в предотвращении летального эффекта, но абсолютно недостаточным в профилактике инвалидизации организма.

Подобные обсуждения не представляются принципиально новыми, но только с новых позиций знаний о механизмах эпигенетической регуляции саногенеза повторяют учение Мясникова, утверждавшего, что стадийность и выраженность гипертензии не определяются степенью ее выраженности. Отсюда и сама идея о том, что насущно необходимо отслеживать как можно большее число сопутствующих маркеров патологии в других звеньях кардиореспираторной системы, также представляется традиционно обоснованной. Новой, на наш взгляд, является только сама методология строго индивидуальной детекции функциональной достаточности сопутствующих сдвигов до стадии их патологической значимости.

По многочисленным результатам, обосновывающим информационную эффективность полисистемного саногенетического мониторинга, дизрегуляторные состояния — достаточно надежный предикт формируемой патологии. По мнению акад. Г. Н. Крыжановского, в абсолютном большинстве актуальные заболевания (к которым относится и ГБ), по сути, являются дизрегуляторными патологиями (по разным данным и при разных заболеваниях их вклад составляет 75–95 %).

Теперь ответим на вопрос: в чем существо подмены «маркерной» диагностики на функционально адекватную?

Постараемся на этот вопрос ответить примерами, полученными в ряде исследований, выполненных в том числе и в ОНМедУ [18] в кооперации с институтом скорой помощи им. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия) [23]. При изучении кровяного гомеостаза (ЛКС плазмы и сыворотки крови) было установлено, что метаболический сдвиг в сторону анаболической супрессии (активация аутоиммунотенеза) — это предикт к формированию прогрессирующих форм стенокардии,

Факторы и механизмы саногенеза

в то время как сдвиг в сторону катаболической супрессии (активация гидролитических процессов) не сопровождается прогрессированием стенокардии. Однако при обширном, с большой вероятностью летальном, инфаркте миокарда катаболическая супрессия практически всегда прогнозирует летальный эффект, в то время как активация аутоиммуногенеза резко снижает вероятность летального исхода. Как видим, функциональная предназначенность кровяного гомеостаза в предельно противоположных направлениях модифицирует морфометрически идентифицированные патологические процессы даже при самых угрожающих заболеваниях и, значит, предопределяет степень их отягощенности.

Итак, мы подробно остановились на методологии оценки результатов полисистемного саногенетического мониторинга всех компонентов кардиореспираторной системы.

В полном согласии с принципами клинической практики для обсуждения предиктивной информативности прямой непрерывной САКР, в качестве иллюстративности мы отобрали 8 больных, имеющих близко совпадающий клинический статус: одинаковая стадия ГБ II, незначительная осложненность сопутствующими патологиями, относительно молодой возраст (30–55 лет), относительно небольшой стаж заболевания и умеренная гипертензия в начале лечения (140–135/90–70 мм рт. ст.). В данной группе у трех пациентов в течение месячного курса лечения артериальная гипертензия оставалась предельно близкой к исходному уровню (140>130; 90>80); а у пяти пациентов коррекция была более заметной (140>110 и 90>75). Согласно с отмеченными феноменологическими отличиями, обозначим первую группу устойчивой к гипотензивному эффекту, а вторую — чувствительной.

В табл. 72–75 приведены индивидуальные варианты функциональной осложненности, выявленной при начальном обследовании и через месяц лечения. Согласно полученным результатам, с большой уверенностью можно утверждать, что частота встречаемости выраженных функциональных напряжений по отдельным кардиореспираторным системам при ГБ II встречается во всех без исключения наблюдениях (см. табл. 72). Рассмотрим следующий ранжир напряженности кардиореспираторной функции:

- 0 — функция не отягощена;
- 1 (по модулю) — незначительное функциональное напряжение в соответствующей регуляторной системе;
- 2 (по модулю) — умеренное функциональное напряжение в соответствующей регуляторной системе;
- 3 и выше (по модулю) — выраженный дисрегуляторный статус.

С использованием предложенного ранжира функциональных статусов мы имеем возможность определить кардиореспираторную отягощенность обследованной группы (см. табл. 72). При этом она определяется суммарным ранжиром по отдельным подсистемам, характеризующим функциональное обеспечение сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Таблица 72

**Функциональная отягощенность гипертонической болезни
по уровню напряжения кардиореспираторной системы до начала лечения**

Пациент	Функциональная отягощенность ГБ по отдельным системам до начала лечения, баллы							Интегральный уровень напряженности
	Насосная функция	Вегетативное обеспечение СР	Вегетативное обеспечение СД и ДД	Вегетативное обеспечение дыхания	Паттерн дыхания	Функция гемодинамики в малом круге кровообращения	Сумма баллов	
1	1	3	3	3	0	1	11	Заметный
2	1	0	3	1	0	0	5	Минимальный
3	1	3	2	2	3	3	14	Выраженный
4	2	2	3	1	1	2	11	Заметный
5	3	0	2	1	1	3	10	Заметный
6	3	3	3	1	0	3	13	Выраженный
7	3	3	3	3	0	2	14	Выраженный
8	0	1	2	3	0	2	8	Минимальный

Из приведенных результатов видно, что наиболее часто выраженные дисрегуляторные состояния при ГБ встречаются среди системы вегетативного обеспечения АД (преимущественно диастолического). В половине наблюдений регистрируются функционально напряженные состояния в регуляции СР (более чем у 1/3 пациентов). В дисрегуляторном состоянии находятся насосная функция сердца, вегетативного обеспечения дыхания и кровообращение по малому кругу. Наконец, менее всего страдает паттерн дыхания (ЧД, ДО, соотношение

Таблица 73

Распределение уровней напряженности отдельных функций и кардиореспираторной системы в целом у пациентов с гипертонической болезнью до начала лечения, %

Уровень напряженности	Насосная функция	Вегетативное обеспечение СР	Вегетативное обеспечение СД и ДД	Вегетативное обеспечение дыхания	Паттерн дыхания	Функция гемодинамики в малом круге кровообращения	Интегральный уровень напряженности
0	12	25	0	0	62	12	0
1	38	12	0	50	25	12	24
2	12	12	38	12	0	38	38
3	38	50	62	38	13	38	38

Факторы и механизмы саногенеза

фаз вдоха и выдоха). На основе проведенных расчетов (с учетом степеней регуляторных напряжений) представляется возможным установить уровни функциональной напряженности в кардиореспираторной системе в выбранной когорте обследованных (см. табл. 73).

Согласно приведенной оценке мы видим, что по функциональной отягощенности регуляторных систем анализируемая когорта представлена тремя вариантами с относительно равными вкладами. Это позволяет обсудить проблематику индивидуальной адаптации пациентов к курсу фармакологических препаратов. В табл. 74 приведены характеристики функционального состояния кардиореспираторного гомеостаза после месячного курса лечения.

Как следует из приведенных результатов, по окончании месяца лечения функциональный статус заметно стабилизируется по всем регуляторным системам, что, безусловно, свидетельствует о выраженной адаптогенности пациентов к проведенному курсу комбинированной терапии. Так, по сумме баллов только в двух случаях зарегистрирована оценка на уровне заметной отягощенности (25 %) и в одном — на уровне выраженной (12 %).

Помимо общей характеристики эффективности используемой фармакологической комбинации, апробируемая методология саногенетического мониторинга позволяет оценивать варианты индивидуального адаптогенеза к фармаковоздействиям (табл. 76).

Согласно приведенным результатам на ограниченном числе наблюдений, мы можем обосновать разнообразный набор предиктовых заключений по каждому обследуемому (табл. 77).

Таблица 74

Функциональная отягощенность гипертонической болезни по уровню напряжения кардиореспираторной системы по окончании месячного курса лечения

Пациент	Функциональная отягощенность ГБ по отдельным системам до начала лечения, баллы							Интегральный уровень напряженности
	Насосная функция	Вегетативное обеспечение СР	Вегетативное обеспечение СД и ДД	Вегетативное обеспечение дыхания	Паттерн дыхания	Функция гемодинамики в малом круге кровообращения	Сумма баллов	
1	1	2	3	2	0	1	9	Заметный
2	1	0	2	1	0	0	4	Минимальный
3	1	1	1	1	0	0	4	Минимальный
4	2	1	0	0	0	0	3	Минимальный
5	2	0	2	0	0	2	6	Минимальный
6	3	3	3	0	0	3	12	Выраженный
7	1	3	2	3	1	1	11	Заметный
8	0	1	1	1	0	1	4	Минимальный

Таблица 75

**Распределение уровней напряженности отдельных функций
и кардиореспираторной системы в целом у пациентов с гипертонической болезнью
по окончании месячного курса лечения, %**

Уровень напряженности	Насосная функция	Вегетативное обеспечение СР	Вегетативное обеспечение СД и ДД	Вегетативное обеспечение дыхания	Паттерн дыхания	Функция гемодинамики в малом круге кровообращения
0	12	25	12	38	88	38
1	50	38	25	38	12	38
2	25	12	25	12	0	12
3	13	25	38	12	0	12

Итак, даже на малой выборке мы получили дифференцирующий набор предиктовых заключений, оценивающих фармакотерапию, от неэффективных вариантов (12 %), недостаточно эффективных (25 %), оптимально сбалансированных (25 %) и высокоэффективных (38 %). Надо отметить, что варианты предиктовых заключений мало коррелировали с терапевтической оценкой эффективности гипотензивной терапии по снижению показателей АД. Так, среди 3 пациентов с мало корректирующим гипотензивным эффектом (1, 2, 3) набор предиктовых заключений был аналогичен тому, который регистрировался у 56 пациентов с четкой гипотензивной коррекцией. Такой феномен служит дополнительным доказательством одного из основных постулатов эпигенетической регуляции саногенеза: *отягощенность формирующегося патологического следа зависит не столько от уровня его выраженности, сколько от регуляторной обеспеченности адаптогенеза.*

Наконец, индивидуальное предиктивное заключение во всех наблюдениях может быть дополнено конкретизацией состояния тех регуляторных систем, которые преимущественно вносят основной вклад в интегральную оценку кардиорес-

Таблица 76

**Динамика индивидуальных интегральных уровней
функционального напряжения в курсе лечения**

Пациент	До лечения		После лечения	
	Сумма баллов	Оценка отягощенности	Сумма баллов	Оценка отягощенности
1	11	Заметно выражена	9	Заметно выражена
2	5	Минимально выражена	4	Минимально выражена
3	14	Выраженная	4	Минимально выражена
4	11	Заметно выражена	3	Минимально выражена
5	10	Заметно выражена	6	Минимально выражена
6	13	Выраженная	12	Выраженная
7	14	Выраженная	11	Заметно выражена

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 77

Принципы формирования индивидуальных предиктивных заключений

Пациент	Динамика суммы баллов напряжений	Предиктивное заключение
1	11–9	К началу лечения имелись выраженные признаки заметных напряжений. Оценка эффективности – недостаточно эффективна
2	5–4	К началу и к концу лечения суммарная оценка гомеостаза была на минимальном уровне отягощенности. Оценка эффективности – оптимально сбалансирована
3	14–4	Терапия выражено снизила напряжения в кардиореспираторной системе. Оценка эффективности – высокоэффективная
4	11–4	Терапия снизила напряжения в кардиореспираторной системе. Оценка эффективности – высокоэффективная
5	10–6	Терапия снизила напряжения в кардиореспираторной системе. Оценка эффективности – высокоэффективная
6	13–12	Терапия не снизила напряжения в кардиореспираторной системе. Оценка эффективности – не эффективная
7	14–11	Терапия частично снизила напряжения в кардиореспираторной системе. Оценка эффективности – недостаточно эффективная
8	8–4	В начале и через месяц лечения гомеостатические сдвиги минимальные. Оценка эффективности – оптимально сбалансирована

пираторного гомеостаза. Эта возможность саногенетического мониторингования прогнозирует формирование объективно обоснованных дополнительных комплексных мероприятий, повышающих адаптогенность пациентов к лекарственной терапии.

С позиций достигнутой дифференциации экспертных заключений с помощью обсужденного аналитического акторитма при САКР-исследованиях, мы можем обсудить их информативность в сравнении с традиционными клинико-лабораторными подходами (табл. 78–80), установленными у той же группы пациентов. Как следует из вышеприведенных данных, ни анамнестические отягощающие критерии, ни субъективный опросник жалоб пациентов при поступлении не являются объективными критериями степени осложненности ГБ II и экспертной оценки проведенного лечения.

Нет строгой верификации отягощенности ГБ II в данной группе пациентов и по критериям УЗИ органов брюшной полости, сердца и сосудов, включая и динамические характеристики функциональной напряженности сердечной функций (фракция выброса, ЧСС, ударный объем, минутный объем), как это следует из табл. 79.

Наконец, регламентированный набор клинических и биохимических исследований крови и мочи в абсолютно подавляющем числе исследований не регистрирует выраженных динамических критериев изменчивости исходных пока-

Таблица 78
Динамика индивидуальных жалоб в курсе лечения гипертонической болезни
(на исходном/заключительном этапе обследования)

Показатель	Пациент							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Головные боли	Нет/нет	Да/нет	Нет/нет	Да/да	Да/нет	Да/да	Да/да	Нет/нет
Головокружения	Да/иногда	Нет/нет	Нет/нет	Да/нет	Да/нет	Нет/нет	Да/да	Нет/нет
Нарушение формулы ночного сна	Да/нет	Нет/нет	Да/иногда	Да/иногда	Да/иногда	Нет/нет	Да/да	Нет/нет
Боли в области сердца	Нет/нет	Нет/нет	Да/нет	Да/нет	Да/нет	Нет/нет	Да/да	Да/нет
Сердцебиение	Иногда/нет	Нет/нет	Да/иногда	Да/иногда	Да/нет	Нет/нет	Да/да	Нет/нет
NaCl более 5 г в сутки	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет
Курение	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Злоупотребление алкоголем	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Психоэмоциональный стресс	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет
Гиподинамия	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет
Сердечно-сосудистые заболевания в семье	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Да

зателей после фармакологических воздействий (см. табл. 80).

Как следует из совокупности приведенных данных, традиционный мономаркерный подход к оценке эффективности лечения ГБ малоинформативен. Однако в случае расчета интегрированных параметров, характеризующих индивидуальные соматотипы, ситуация представляется более прогностически значимой.

Обсуждая информативные достоинства апробируемых САКР-исследований, необходимо дополнительно учесть, что на основе тестирования индивидуальных динамик функциональных напряжений по отдельным регуляторным системам на отдельных сроках терапии появляется возможность обосновывать своевременность коррекции дополнительными, функционально адекватными мероприятиями, модифицирующими адаптогенез. В настоящее время в клинической практике лечения ГБ II арсенал средств неспецифической общеукрепляющей терапии достаточно многочисленный. Но рекомендации этих препаратов обоснованы обобщенными взглядами на их целесообразность. Скорее всего, в силу этого обстоятельства они обозначаются как неспецифические,

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 79

**Уровень отягощенности пациентов
по параметрам ультразвуковой эхокардиографии**

Показатель	Пациент							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Толщина ЗСЛЖ	10	11	10	13	9	11	12	12
Диаметр аорты	30	28	30	32	28	32	28	32
Стенка аорты	Норма	Норма	Уплотнена	Уплотнена	Норма	Норма	Умеренно уплотнена	Норма
Изменения створок аортального клапана	Нет	Нет	Фиброз	Фиброз	Нет	Нет	Фиброз	Нет
Изменения створок митрального клапана	Нет	Нет	Фиброз	Фиброз	Нет	Нет	Фиброз	Нет
Фракция выброса	77	78	60	58	63	65	58	58
ЧСС, уд./мин	84	75	58	77	59	107	92	66
УО	75	92	84	82,5	68,4	76	82	82
МОК	7,5	8,9	7,9	7,9	6,9	8,2	7,8	8
Толщина ИМ ОСА	0,8	0,9	0,9	1,2	0,7	0,9	1,1	1,1

Таблица 80

Уровень отягощенности пациентов по данным лабораторных исследований

Показатель	Пациент							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Общий анализ крови								
Гемоглобин, г/л	135	154	145	125	118	150	138	160
Лейкоциты, Г/л	4,7	4,3	5,2	4	3,8	5,1	4	5,5
СОЭ, мм/ч	5	5	8	5	7	4	5	2
Общий белок, г/л	71,5	82,5	77	67	63	72	65	81,3
Креатинин, мкмоль/л	65	72	66	67	68	77	67	82
Общий холестерин, ммоль/л	5,2	5,8	6,2	6	4	6,17	6,2	4,97
Триглицериды, ммоль/л	0,78	0,94	1,12	1,25	0,78	1,2	1,9	0,7
ХЛПНП, ммоль/л	2,45	5,45	6,7	5,54	3,2	2,47	5,45	3,8
ХПВП, ммоль/л	1,19	1,1	1,1	0,8	1,12	2,2	1,25	1,22
СРБ, мг/мл	5	5	5	5	5	5	5	5
АЛТ, ЕД/л	18	35	25	23	18	30	28	19
АСТ, ЕД/л	16	28	20	18	17	21	25	20
ПТИ, %	102	110	115	100	92	68	85	88
Тр. время, с	15	16	16	15	15	16	15	16
Глюкоза, ммоль/л	5,2	4,2	5,1	4,5	3,8	5,5	4,3	5,0
Общий анализ мочи								
Микроальбуминурия	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Глюкоза	Нет	Нет	Нет	Нет	2-4	Нет	2-4	1-2
Лейкоциты, в п/з	2-5	3-4	Нет	1-2	2-4	1-2	1-2	Нет
Эритроциты, в п/з	Нет	Нет	Нет	1-3	Нет	Нет	Нет	Нет
Цилиндры, в п/з	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

общеукрепляющие (от витаминов и ЛФК до многочисленных метаболических модификаторов, двигательных режимов и диетических рекомендаций). В том случае, если их целесообразность будет обоснована индивидуальной специфичностью адаптогенеза, то и мотивационная значимость дополнительной «общеукрепляющей» терапии возрастет до уровня, обеспечивающего необходимую адаптогенность. Ниже, на примере подробных динамических идентификаций, мы постараемся обосновать клиническую целесообразность анализа индивидуального адаптогенеза к регламентирующему курсу комбинированной гипотензивной фармакотерапии.

В обсуждаемой когорте больных ГБ исходный (до фармакотерапии) уровень дизрегуляторных состояний в системе регуляции насосной функции сердечной мышцы отмечен у трех из восьми пациентов. При этом у одного пациента показатели регуляции сократимости сердечной мышцы были предельно сбалансированными (8-й пациент) до начала лечения и на всех этапах наблюдения. Близкая по общим характеристикам ситуация зарегистрирована у 2-го и 3-го пациентов с той лишь разницей, что функциональный статус был на уровне начальных напряжений. При умеренном уровне начального функционального напряжения фармакодинамика представляется многокомпонентной: на ранних сроках устанавливается сбалансированный функциональный статус, а к концу курса вновь выявляется умеренное напряжение (табл. 81 и 82).

Обобщая приведенные варианты, можно утверждать, что регуляция насосной функции у больных ГБ относительно других кардиореспираторных систем не относится к числу выражено напряженных (38 %). И все же, даже в этом случае используемая фармакотерапия в целом достаточно эффективна, причем нормализующий эффект устанавливается уже через 2 нед. лечения: в три раза снижается частота встречаемых напряженных дизрегуляций и в той же пропорции возрастает частота сбалансированных функциональных статусов. Однако обращает на

Таблица 81

**Индивидуальные варианты функциональных напряжений
в системах насосной функции сердца и вегетативного обеспечения
сердечного ритма в динамике месячного курса лечения
с использованием комбинированной фармакологической терапии**

Пациент	Насосная функция сердца					Вегетативное обеспечение СР				
	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.
1	1	3	2	1	1	3	1	1	1	2
2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
3	1	1	0	0	1	3	0	0	0	1
4	2	0	0	1	2	2	2	3	2	1
5	3	3	3	2	2	0	1	2	1	0
6	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
7	3	3	1	1	1	3	1	2	2	3
8	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 82

Интегральное функциональное напряжение в системах насосной функции сердца и вегетативного обеспечения сердечного ритма в динамике месячного курса лечения с использованием комбинированной фармакологической терапии, %

Уровень напряжения	Насосная функция сердца					Вегетативное обеспечение СР				
	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.
0	12	25	38	25	12	25	38	25	25	25
1	38	25	25	50	50	13	38	25	38	38
2	12	12	25	12	25	12	12	25	25	12
3	38	38	13	13	13	50	12	25	12	25

себя внимание тот факт, что даже в столь ограниченной выборке встречается устойчивый к фармакотерапии дизрегуляторный статус (наблюдение 6). Система вегетативного обеспечения СР хотя и заметно чаще функционально напряжена в начале лечения, но динамические характеристики во многом совпадают с вышеприведенными: заметный нормализующий эффект регистрируется уже с ранних сроков фармакотерапии (через 1–2 нед.), встречаются (во 2, 5, 8-м наблюдениях) благоприятные стабильные варианты и в одном наблюдении (6-м) отмечен устойчивый дизрегуляторный статус, причем у того же пациента (см. табл. 81).

Суммируя приведенные в табл. 83 и 84 наблюдения, можно констатировать достоверный эффект комбинированной фармтерапии, направленный на нормализацию дизрегуляторных состояний в системе, обеспечивающей регуляцию сосудистого тонуса. При этом обратим внимание на два обстоятельства:

1. Заметная нормализация достигается уже через 2 нед. использования комбинированной фармакотерапии (по выраженному снижению частоты встречаемости у трех больных уровней функциональных напряжений).

Таблица 83

Индивидуальные варианты функциональных напряжений в системах вегетативного обеспечения сосудистого тонуса и спонтанного дыхания в динамике месячного курса лечения с использованием комбинированной фармакологической терапии

Наблюдаемый пациент	Вегетативное обеспечение сосудистого тонуса					Вегетативное обеспечение спонтанного дыхания				
	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.
1-й	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3
2-й	3	3	2	2	2	1	1	1	1	2
3-й	2	0	0	1	1	2	2	0	1	1
4-й	3	2	1	1	0	1	1	1	0	0
5-й	2	2	2	1	2	1	0	1	2	2
6-й	3	3	2	3	3	1	1	1	1	3
7-й	3	3	2	1	2	3	2	1	2	2
8-й	2	3	2	1	1	3	2	0	1	1

Таблица 84

**Интегральное функциональное напряжение в системах вегетативного обеспечения
сосудистого тонуса и спонтанного дыхания в динамике месячного лечения
с использованием комбинированной фармакологической терапии, %**

Уровень напряжения	Вегетативное обеспечение сосудистого тонуса					Вегетативное обеспечение спонтанного дыхания				
	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.
0	0	12	12	0	12	0	12	25	12	12
1	0	0	12	63	25	50	38	63	50	25
2	38	25	76	12	38	12	38	0	38	38
3	62	63	0	25	25	38	12	12	0	25

2. Выраженный нормализующий эффект отмечен у пяти пациентов (2, 3, 4, 7 и 8-е наблюдения) — 63 %, а в трех случаях (1, 5, 6-е наблюдения) заметной нормализации не отмечается. Поскольку (как было продемонстрировано выше) основной вклад в функциональную дизрегуляцию вносят варианты гипофункционально напряженные, то для последней группы больных целесообразно рассмотреть возможность использования дополнительной коррекции сосудистого тонуса, то есть снизить вклад симпатической иннервации.

В табл. 83 и 84 также представлена динамика сдвигов в системе регуляции дыхательного ритма. И относительно данной системы заметный нормализующий эффект отмечается уже на ранних стадиях комбинированной фармакотерапии. Но при этом по данной системе зарегистрированные динамические варианты были более разнообразными. Четкий нормализующий эффект регистрировался в 3, 7 и 8-м наблюдениях. Но к этому необходимо добавить, что во 2, 3, 4 и 5-м наблюдениях уровни функциональных напряжений устанавливались в пределах начально и умеренно выраженных значений как до лечения, так и в динамике комбинированной фармакотерапии. Не корректируемые варианты были зарегистрированы только в одном наблюдении, а функциональная дизрегуляция в конце курса фармакотерапии установлена только в 6-м наблюдении. Устойчивый вариант напряженной регуляции дыхательного ритма и вариант, осложненный к концу лечения, регистрировались у тех больных, у которых курс фармакотерапии не сопровождался нормотензивными сдвигами по традиционным методам оценки.

Представляется интересным обратить внимание на то обстоятельство, что наиболее четко эффективность фармакотерапии устанавливается по системе, чаще всего сопровождаемой дизрегуляторными состояниями (регуляция сосудистого тонуса). Это предполагает, что показатели сосудистой регуляции наиболее компетентны в экспертизе фармакотерапии.

Напомним, что контроль сосудистого тонуса возможен только при непрерывной регистрации вариабельности показателей СД и ДД в условиях открытого сосудистого русла, что не осуществимо в традиционной методике определения сосудистого давления, но реализуемого в используемом нами САКР. В табл. 85 и 86 приводятся динамические характеристики дыхательной функции (в аналогах

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 85

Индивидуальные варианты функциональных напряжений в паттерне дыхания и гемодинамики в малом круге кровообращения в динамике месячного курса лечения с использованием комбинированной фармакологической терапии

Пациент	Паттерн дыхания					Гемодинамика в малом круге кровообращения				
	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.
1	0	1	0	0	0	1	2	0	0	1
2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
3	3	1	0	0	0	3	2	3	1	0
4	1	2	1	0	0	2	3	1	0	0
5	1	0	0	0	0	3	2	3	1	2
6	0	0	1	0	0	3	3	2	2	3
7	0	0	0	1	1	2	3	1	0	1
8	0	1	0	1	0	2	2	0	1	1

классических параметров ЖЕЛ и Тиффно) и впервые реализуемые критерии управления малым кругом кровообращения (легочной контур).

Обратим внимание на следующее важное обстоятельство: информативность традиционных критериальных оценок дыхательной функции предельно незначительная при динамическом контроле фармакотерапии ГБ (предельно сбалансированные варианты приведенных параметров в 60–87 % детекций встречались как в начале фармакотерапии, так и на всех ее этапах). Теперь сравним эффективность данного тестирования с той, которая достижима при обследовании дыхательного контура, детекция которого возможна только при условии непрерывной регистрации variability спонтанных дыхательных актов, устанавливаемой с помощью УЗ-индикации. Наличие в кардиореспираторном комплексе (в задачах измерения низкообъемных воздушных потоков) датчика регистрации параметров спонтанного дыхательного акта создает особую привлекательность данной конструкции — выше той, которая достижима в зарубежных значительно более дорогостоящих артериокардиограффах.

Таблица 86

Индивидуальные варианты функциональных напряжений в паттерне дыхания и гемодинамики в малом круге кровообращения в динамике месячного курса лечения с использованием комбинированной фармакологической терапии, %

Уровень напряже- ния	Паттерн дыхания					Гемодинамика в малом круге кровообращения				
	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	До лечения	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.
0	62	50	75	62	87	12	12	25	50	38
1	25	37	25	38	13	12	0	38	38	38
2	0	13	0	0	0	38	50	12	12	12
3	13	0	0	0	0	38	38	25	0	1

Сравнивая результаты изучения дыхательного контура и регистрации традиционных спирометрических исследований видим, что спектральный анализ принципиально более информативен в сравнении с принятой в классической практике тестовой системой: варианты нормализации в динамике представлены в сочетании с резистентными наблюдениями (1-й пациент) и случаями ухудшения показателей к концу лечения (6-й пациент). Важно подчеркнуть, что последние варианты полностью совпадают с аналогичными результатами, описанными по системе регуляции сосудистого тонуса.

7.5. Значение антропометрических критериев в прогнозировании течения гипертонической болезни

Достаточно важен в выборе и оценке эффективности фармакотерапии учет соматотипа конкретного пациента.

В наших исследованиях были проанализированы результаты САКР с учетом показателей физического развития пациентов с ГБ II и ГБ III. На основании данных измерений были обозначены группы, критерии формирования которых и их численное распределение (табл. 87). Как видно из представленных данных, у 96 пациентов проанализированы весоростовые показатели, а у 46 — дополнительно объемные показатели и показатели содержания жира.

Учитывая весоростовые показатели (ИМТ), следует отметить, что достоверных различий между пациентами с ГБ II и ГБ III не отмечается, за исключением определенного уменьшения в группе с ГБ III вклада вариантов с нормативным

Таблица 87

Распределение пациентов с ГБ II и ГБ III с учетом показателей физического развития

Показатель физического развития	Характеристика	Нозология, абс. (%)	
		ГБ II	ГБ III
ИМТ	<25,0	12 (27,3)	11 (21,6)
	25,0–30,0	20 (45,4)	26 (51,0)
	>30,0	12 (27,3)	14 (27,5)
Содержание жира, %	ж <38 м <27	9 (40,9)	13 (56,5)
	ж ≥38 м ≥27	13 (59,1)	10 (43,5)
ОГК/ОЖ	ж ≥0,97 м ≥1,07	8 (38,1)	3 (12,5)
	ж <0,97 м <1,07	13 (61,9)	21 (87,5)
Экскурсия грудной клетки, см	≥4	8 (36,4)	8 (33,3)
	<4	14 (63,6)	16 (66,7)

Факторы и механизмы сааногенеза

ИМТ до 21,6 %. С другой стороны, по показателю процентного содержания жира (ПСЖ) у пациентов с ГБ II значительно чаще, в 59,1 % случаев против 43,5 % по сравнению с пациентами с ГБ III, встречается чрезмерное ПСЖ. Особого внимания заслуживает то, что по показателю соотношения объемов грудной клетки и живота ни в одном из случаев не отличались нормативные значения. У всех пациентов отмечалась четко выраженная тенденция к относительному и абсолютному преобладанию размеров живота. При этом умеренные значения относительного увеличения объема живота в группе с ГБ II в 38,1 % случаев с увеличением степени ГБ встречаются только у каждого восьмого пациента. В то же время варианты выраженного увеличения размеров живота при ГБ III регистрируются у 7 из 8 пациентов (в 87,5 % случаев).

Таким образом, относительное увеличение объема живота по сравнению с объемом грудной клетки — достаточно характерный признак роста артериальной гипертензии. По показателям подвижности грудной клетки существенных различий у пациентов с ГБ II и ГБ III не регистрировалось.

Дальнейший анализ данных предусматривал определение ритмологических особенностей деятельности кардиореспираторной системы с учетом показателей физического развития пациентов с ГБ II и ГБ III. В целом необходимо отметить, что среди исследованных параметров различия отмечались в показателях ПСЖ и соотношении объемов грудной клетки и живота. По другим параметрам группы пациентов с ГБ II и ГБ III были равнозначными. В таком случае, было возможно определить критерии ритмологической деятельности сердечно-сосудистой системы при прогрессировании ГБ, которое сопровождалось или не сопровождалось изменением в строении тела. К последнему следует отнести параметры ИМТ и экскурсии грудной клетки, которые достоверно не отличались в исследованных группах.

Анализируя ритмологические характеристики кардиореспираторной деятельности в исследованных группах (табл. 88) с учетом ИМТ, в первую очередь, следует отметить, что при ГБ III у 42,9 % пациентов с ожирением отмечалась по сравнению с ГБ II (16,7 % случаев) выраженная брадикардия.

Почти аналогичные данные (42,3 и 20,0 %) были получены у пациентов с избыточной массой тела.

Заслуживает внимания тот факт, что у пациентов с нормативными значениями ИМТ тенденция к выраженной брадикардии отмечается только при ГБ II (25 % пациентов), в то время как при ГБ III у 72,7 % пациентов в покое встречается умеренная брадикардия.

Данное обстоятельство обусловлено, на наш взгляд, более интенсивным использованием у пациентов с ГБ III препаратов с β -адреноблокирующим действием.

При анализе данных измерения АД по методу Короткова в исследуемых группах с разным ИМТ, которые свидетельствуют о возможном достижении целевого уровня АД при ГБ II и III с использованием медикаментозных препаратов, на амбулаторном этапе лечения были получены результаты, указанные в табл. 89.

Таблица 88

**Анализ частоты сердечных сокращений с учетом индекса массы тела
у пациентов с ГБ II и ГБ III, %**

Распределение по ИМТ	Уровень ЧСС	ГБ II	ГБ III
Ожирение	Выраженная брадикардия	16,7	42,9
	Умеренная брадикардия	50,0	50,0
	Нормокардия	16,7	7,1
	Умеренная тахикардия	16,7	0,0
	Выраженная тахикардия	0,0	0,0
Избыточный вес	Выраженная брадикардия	20,0	42,3
	Умеренная брадикардия	35,0	38,5
	Нормокардия	25,0	19,2
	Умеренная тахикардия	15,0	0,0
	Выраженная тахикардия	5,0	0,0
Норма	Выраженная брадикардия	25,0	9,1
	Умеренная брадикардия	33,3	72,7
	Нормокардия	16,7	18,2
	Умеренная тахикардия	16,7	0,0
	Выраженная тахикардия	8,3	0,0

Представленные данные указывают на неоднозначность отличий показателей АД в исследуемых группах с учетом массы тела. Однако достаточно четко визуализируются отличия величин СД, ДД, САД и ПД при ГБ II и ГБ III.

В первую очередь заслуживают внимания несколько показателей. Так, при ГБ II лечение, которое проводится, достаточно эффективно относительно поддержания АД независимо от ИМТ, который характеризуется нормативными значениями СД, ДД, САД и ПД при всех вариантах ИМТ, за исключением имеющейся избыточной массы тела, когда рядовые значения СД, ДД та САД находятся в пределах пограничной зоны.

Несколько другая ситуация складывается у пациентов с ГБ III. Наибольшие СД и ПД отмечаются у лиц с нормативными значениями ИМТ, которые определяют повышение САД. С другой стороны, существенное уменьшение этих по-

Таблица 89

**Анализ измерений артериального давления по методу Короткова
с учетом индекса массы тела у пациентов с ГБ II и ГБ III, мм рт. ст.**

Показатель	Нормативный ИМТ		Избыточный вес		Ожирение	
	ГБ II	ГБ III	ГБ II	ГБ III	ГБ II	ГБ III
СД	121,4±4,3*	147,7±5,9	130,4±1,7*	141,1±4,7	124,4±5,6*	137,7±3,4
ДД	78,0±2,6*	82,0±5,5	86,3±3,5*	75,4±3,1	80,7±3,5*	89,7±4,1
САД	92,5±2,6*	103,9±3,1	101,0±2,5	97,3±2,9	95,3±2,4*	105,7±3,2
ПД	43,4±4,2*	65,7±10,1	44,1±3,7*	65,7±4,7	43,8±7,5	48,0±4,6

Примечание. * – $p < 0,05$. Достоверность отличий значений показателей АД у больных с ГБ II и ГБ III.

Факторы и механизмы саногенеза

казателей при ожирении сопровождается наибольшими значениями ДД и, самое главное, САД, которое колеблется в границе $(105,7 \pm 3,2)$ мм рт. ст., что намного повышает риск сосудистых катастроф на данной стадии ГБ.

Значительно дополняют полученные результаты данные исследования ритмологических характеристик.

Анализируя показатели вариабельности сердечного ритма (ТР, мс²), следует отметить, что при всех вариантах значений ИМТ при ГБ II и ГБ III отмечаются существенные отклонения от нормативных значений. Более четкая тенденция сдвигов наблюдается в сторону снижения данного показателя, при том что все варианты его выраженного повышения в 34,6 % случаев у пациентов с ГБ III с избыточной массой тела и в 18,2 % случаев у пациентов с нормативными значениями ИМТ наблюдались только у больных с имеющимися экстрасистолами различного генеза (табл. 90).

Сразу необходимо отметить, что у пациентов с ГБ II экстрасистолические аритмии встречались значительно реже и не приводили к выраженному увеличению ТР. Заслуживает внимания также тот факт, что при ГБ III с имеющимся ожирением такие осложнения встречались значительно реже, чем у больных с избыточным весом и нормативными значениями ИМТ. Подтверждается данный факт вариантами распределения показателя LF / HF, который при увеличении свидетельствует о преобладании симпатической ветви активности, а при уменьшении — парасимпатической. Как показывают данные обследования пациентов с ГБ II, при нормативных значениях ИМТ отмечается наибольшее количество вариантов преобладания парасимпатикотонии (16,7 %). При увеличении массы

Таблица 90

Анализ вегетативного обеспечения сердечного ритма с учетом индекса массы тела у пациентов с ГБ II и ГБ III, %

Распределение по ИМТ	Ранг	ГБ II		ГБ III	
		ТР, мс ²	LFHF, мс ² /мс ²	ТР, мс ²	LFHF, мс ² /мс ²
Ожирение	-2	8,3	8,3	14,3	7,1
	-1	58,3	16,7	35,7	21,4
	0	33,3	41,7	35,7	50,0
	1	0,0	33,3	7,1	21,4
	2	0,0	0,0	7,1	0,0
Избыточный вес	-2	25,0	15,0	3,8	26,9
	-1	25,0	10,0	38,5	15,4
	0	50,0	35,0	11,5	46,2
	1	0,0	35,0	11,5	7,7
	2	0,0	5,0	34,6	3,8
ИМТ норма	-2	25,0	16,7	0,0	36,4
	-1	16,7	25,0	36,4	0,0
	0	41,7	41,7	36,4	27,3
	1	8,3	16,7	9,1	36,4
	2	8,3	0,0	18,2	0,0

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

тела количество вариантов с преобладанием симпатикотонии увеличивается до 33,3–40 %. При ГБ III у лиц с избыточной массой и ожирением тонус ВНС по распределению вариантов напоминает популяционный, за исключением пациентов с избыточной массой, у которых имеются явные экстрасистолы. Именно появление последних искажает данные соотношения LF / HF и свидетельствует о преобладании парасимпатических влияний на проводящую систему сердца, что, кстати, доказывается многими авторами как один из механизмов развития экстрасистолии.

Таким образом, можно утверждать, что течение ГБ III у пациентов с нормальной и избыточной массой тела чаще сопровождается аритмичными осложнениями в виде экстрасистолий, чем у пациентов с ожирением.

Определенного внимания заслуживает динамика изменений показателей variability АД. Относительно общей мощности variability АД (TP_{CD} и TP_{DD}) следует отметить, что полученные показатели TP_{CD} свидетельствуют о достаточной сбалансированности данных параметров при всех вариантах ИМТ, за исключением лиц с ГБ III, страдающих ожирением, у которых нормативные значения данного параметра встречаются только у 30,8 % пациентов. С другой стороны, во всех случаях отмечается четкая тенденция к снижению данного параметра от 16,7 до 30,8 % случаев. Причем последнее наблюдается у пациентов с ГБ III с ожирением. Повышение вклада по данному параметру ни у одной из групп не превышало ожидаемые данные, а при определенных морфометрических показателях было значительно меньше. Например, при нормативных значениях ИМТ у пациентов с ГБ II и ГБ III.

Совсем по-другому распределяются показатели общей мощности для ДД (TP_{DD}). Если при ГБ II у всех пациентов независимо от ИМТ они находятся в пределах ожидаемых интервалов, то при ГБ III они значительно варьируют и связаны с ИМТ. А именно, при нормативных значениях ИМТ отмечается тенденция к выраженному увеличению в 18,2 %, при избыточной массе тела отмечаются варианты выраженного увеличения (в 9,5 %) и выраженному уменьшению (в 14,3 %), а при ожирении преобладают варианты выраженного уменьшения (в 23,1 %), хотя достаточно часто (в 15,4 %) отмечаются варианты выраженного увеличения. Следовательно, по параметрам общей мощности variability АД отмечается выраженное снижение TP_{CD} у пациентов с ГБ III при ожирении и постепенный переход от увеличенной мощности variability ДД у пациентов с ГБ III при нормативных значениях ИМТ к снижению TP_{DD} при ожирении (табл. 91).

Дополняют полученную информацию данные распределений параметров соотношения LF / HF для СД и ДД. В первую очередь необходимо отметить, что ни в одной из групп по данным показателям распределение не отвечало ожидаемому. Наиболее приближенными к нормативным они были в группах пациентов с ГБ II при избыточной массе тела и при ожирении и только по LF / HF для СД. Во всех остальных случаях отмечалась значительная вариативность указанных параметров. Необходимо остановиться на преобладающих вкладах LF / HF для АД, ведь они характеризуют влияние ВНС на насосную функцию сердца и сосу-

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 91

Анализ вегетативного обеспечения систолического и диастолического артериального давления с учетом индекса массы тела у пациентов с ГБ II и ГБ III, %

Распределение по ИМТ	Ранг	ГБ II				ГБ III			
		Т Р С Д, мм рт. ст. ²	LF HF С Д, мм рт. ст. ² / мм рт. ст. ²	Т Р Д Д, мм рт. ст. ²	LF/HF _{ДД}	Т Р С Д, мм рт. ст. ²	LF/HF _{СД}	Т Р Д Д, мм рт. ст. ²	LF/HF _{ДД}
Ожирение	-2	25,0	8,3	8,3	16,7	30,8	15,4	23,1	38,5
	-1	16,7	25,0	25,0	16,7	15,4	46,2	23,1	15,4
	0	50,0	33,3	50,0	33,3	30,8	30,8	30,8	15,4
	1	0,0	25,0	16,7	0,0	23,1	0,0	7,7	7,7
	2	8,3	8,3	0,0	33,3	0,0	7,7	15,4	23,1
Избыточный вес	-2	10,0	0,0	5,0	20,0	9,5	9,5	14,3	57,1
	-1	20,0	20,0	25,0	10,0	14,3	47,6	19,0	19,0
	0	55,0	45,0	60,0	15,0	52,4	19,0	33,3	14,3
	1	10,0	20,0	0,0	0,0	9,5	19,0	23,8	4,8
	2	5,0	15,0	10,0	55,0	14,3	4,8	9,5	4,8
ИМТ норма	-2	16,7	8,3	8,3	25,0	27,3	0,0	0,0	27,3
	-1	8,3	33,3	25,0	16,7	0,0	27,3	27,3	18,2
	0	50,0	16,7	50,0	25,0	54,5	27,3	27,3	27,3
	1	25,0	25,0	16,7	0,0	18,2	27,3	27,3	9,1
	2	0,0	16,7	0,0	33,3	0,0	18,2	18,2	18,2

дистый тонус. При ГБ II у лиц с нормативными значениями ИМТ ритмологические параметры кардиореспираторной деятельности свидетельствуют о нестабильности вегетативной регуляции насосной функции сердца (LF/HF_{СД}), что отражается на поступлении индивидуальных показателей в зоны умеренной симпатикотонии (в 25 % случаев) и парасимпатикотонии (в 33,3 % случаев) при достаточно низком вкладе в зону эйтонии (16,7 % случаев). При ГБ III у лиц с нормативным ИМТ распределение аналогичное. Другая ситуация складывается при увеличении ИМТ к уровню избыточной массы и ожирению. Проявляется достаточно четкая тенденция к увеличению ваготропных воздействий на насосную функцию сердца, которые при избыточной массе отмечаются у 57,1 %, а при ожирении — у 61,6 % пациентов. Анализируя влияние ВНС на сосудистый тонус (LF/HF_{ДД}) следует отметить, что при ГБ II и ГБ III регистрируются нестабильность и значительные колебания данного показателя у лиц с нормативными значениями ИМТ. Достаточно информативными оказались различия в исследованных группах при избыточной массе тела. А именно, при ГБ II отмечается выраженное симпатикотоническое влияние у 55 % пациентов, а при ГБ III — выраженное парасимпатикотоническое у 57,1 % пациентов. При ожирении наблюдается такая же тенденция, только менее выраженная в 33,3 и 38,5 % случаев соответственно.

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

Полученные данные позволяют утверждать, что с увеличением ИМТ у больных ГБ II и ГБ III отмечаются существенные перестройки вегетативной регуляции насосной функции сердца и сосудистого тонуса. Выявленные тенденции довольно характерны, однако на данный момент их информативность недостаточна, так как в нашем исследовании не учитывался прием вегетотропных фармакологических средств, которые используются при лечении ГБ. Эффект последних четко просматривается только у пациентов с ожирением, страдающих ГБ III.

Анализ ритмологических параметров дыхания свидетельствует о характерных, не связанных с ИМТ изменениях, которые характеризуются существенным снижением общей мощности дыхания (ТР_{дых}) в покое, более выраженных при ГБ II (табл. 92). Последние встречаются от 83,3 % случаев (при ожирении) до 91,7 % случаев (при нормативных значениях ИМТ). В то же время при ГБ III встречаемость уменьшения ТР_{дых} составляет от 78,6 % (при ожирении) до 81,9 % случаев (при нормативных значениях ИМТ).

Относительно показателя LF / HF_{дых} следует отметить, что независимо от ИМТ при ГБ II и ГБ III характерно преобладание симпатикотонических воздействий на нерегулируемое дыхание. Наименьшие симпатикотонические воздействия отмечались при избыточной массе тела у пациентов с ГБ II (42,2 % случаев), наибольшие (63,7 % случаев) — при нормативных значениях ИМТ у больных с ГБ III.

Не связанным со стадией ГБ оказался показатель экскурсии грудной клетки, распределение которого в обеих группах было аналогичным и свидетельствовало

Таблица 92

**Анализ вегетативного обеспечения спонтанного дыхания
с учетом индекса массы тела у пациентов с ГБ II и ГБ III, %**

Распределение по ИМТ	Ранг	ГБ II		ГБ III	
		ТР _{дых} , л/мин ²	LF/HF _{дых}	ТР, дых, л/мин ²	LF/HF _{дых}
Ожирение	-2	75,0	0,0	28,6	7,1
	-1	8,3	0,0	50,0	0,0
	0	16,7	41,7	21,4	35,7
	1	0,0	41,7	0,0	50,0
	2	0,0	16,7	0,0	7,1
Избыточный вес	-2	36,8	5,3	34,6	15,4
	-1	52,6	0,0	46,2	3,8
	0	10,5	52,6	15,4	19,2
	1	0,0	21,1	3,8	23,1
	2	0,0	21,1	0,0	38,5
ИМТ норма	-2	66,7	8,3	45,5	0,0
	-1	25,0	0,0	36,4	0,0
	0	8,3	41,7	18,2	36,4
	1	0,0	25,0	0,0	36,4
	2	0,0	25,0	0,0	27,3

Факторы и механизмы саногенеза

о снижении у 2/3 пациентов подвижности грудной клетки. Проанализированы изменения ритмологических параметров кардиореспираторной функции в группах с нормальной и пониженной подвижностью грудной клетки. По параметру ТР сердечного ритма у пациентов с ГБ II отмечается четкая тенденция к уменьшению вегетативных влияний на сердечный ритм с уменьшением подвижности грудной клетки с 37,5 % случаев до 64,3 %, при ГБ III вариантов выраженного уменьшения не регистрировалось вообще. Однако здесь следует вспомнить, что ригидный сердечный ритм является одним из факторов возникновения экстрасистолической аритмии, наличие которой способствует выраженному увеличению показателя ТР, что и наблюдается у 1/4 лиц с нормальной и пониженной подвижностью грудной клетки при ГБ III, хотя в целом определялось умеренное снижение показателя ТР у 56,3 % пациентов. Причем на фоне полученных данных можно предположить, что увеличение подвижности грудной клетки у пациентов с ГБ III может приводить к возрастанию случаев экстрасистолической аритмии.

При ГБ II уменьшение вегетативного обеспечения СР сопровождается тенденцией к увеличению симпатических влияний при достаточной подвижности грудной клетки (у 62,5 % пациентов), которые при снижении подвижности характеризуются выравниванием вегетативного тонуса (эйтония) у 57,1 % пациентов. При ГБ III влияние ВНС на сердечный ритм вообще не зависит от подвижности грудной клетки и является достаточно разбалансированным, притом что варианты выраженного симпатикотонического влияния не встречаются.

Достаточно информативный критерий связан со стадией ГБ — это показатель соотношения размеров грудной клетки и живота. У всех пациентов отмечалась выраженная тенденция к умеренному и выраженному преобладанию размеров живота. Среди обследованных пациентов у 61,9 % больных ГБ II и 87,5 % больных ГБ III имели место выраженное преобладание размеров живота. Анализируя данные вегетативного обеспечения кардиореспираторной системы, следует отметить, что по показателям ЧСС в покое с увеличением размеров живота отмечается хорошо выраженная тенденция к увеличению вариантов умеренной и выраженной брадикардии: при ГБ II до 30,8 и 15,4 %, а при ГБ III — до 52,4 и 23,8 % соответственно. С другой стороны, отмечается достаточно четкая склонность к ригидному сердечному ритму у 46,2 % пациентов при ГБ II и 47,6 % пациентов при ГБ III. При этом течение ГБ II не сопровождается повышением ВСП, в отличие от ГБ III, при которой в 23,8 % случаев регистрируются варианты умеренного и выраженного повышения ВСП. Однако во всех указанных случаях отмечаются экстрасистолические аритмии. Достаточно ожидаемым было повышение активности влияния симпатической ветви ВНС на СР, которое при ГБ II в покое отмечалось в 53,9 % случаев, при ГБ III показатель LF / HF распределился равномерно между всеми вариантами, но в 23,8 % случаев, с учетом упомянутых выше причин, отмечалась выраженная парасимпатикотония.

Регуляция АД — как систолического, так и диастолического — у пациентов с ГБ II была предельно сбалансированна при умеренном и выраженном увеличе-

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

нии объемов живота, хотя и у 12,5 % больных при умеренных отклонениях отмечается выраженное уменьшение вегетативных влияний на СД и ДД. При ГБ III регуляция АД несколько отличается. При умеренном преобладании размеров живота отмечается четкая тенденция к увеличению вегетативных влияний у 66,7 % пациентов, а при выраженном преобладании размеров живота — к оптимизации вегетативных влияний на СД (у 50 % пациентов) и к их уменьшению на ДД (у 35 % пациентов). Более существенные изменения отмечались в тоне ВНС. Так, при всех вариантах течения ГБ и соотношения размеров грудной клетки и живота тонус вегетативных влияний достаточно разбалансирован. Однако при ГБ II в целом отмечается существенное преобладание симпатикотонических влияний на ДД (в 37,5 % случаев при умеренном преобладании размеров живота и в 61,5 % случаев при выраженном преобладании размеров живота) при абсолютно разбалансированных влияниях СД. При ГБ III у пациентов с умеренным и выраженным преобладанием размеров живота отмечается тенденция к умеренным парасимпатикотоническим влияниям на СД и выраженным парасимпатикотоническим влияниям на ДД, хотя в последнем случае у 1/4 пациентов отмечается выраженное преобладание симпатикотонических влияний.

Наиболее весомым во всех группах было снижение вегетативной регуляции нерегулируемого дыхания, которое колебалось в пределах от 71,4 % при ГБ II у пациентов с выраженным преобладанием размеров живота до 100 % при ГБ III у пациентов с умеренным преобладанием размеров живота. При этом во всех случаях отмечалось увеличение симпатикотонических воздействий на нерегулируемое дыхание.

Таким образом, исследование ритмологических параметров деятельности кардиореспираторной системы у больных ГБ II и ГБ III в зависимости от подвижности грудной клетки и соотношения объемов грудной клетки и живота позволило установить, что у пациентов с ГБ II уменьшение подвижности грудной клетки почти вдвое увеличивает вероятность ригидного сердечного ритма, которое сопровождается симпатикотоническими влияниями на СР, в то же время увеличение variability сердечного ритма при ГБ III у лиц с нормальной подвижностью грудной клетки сопровождается экстрасистолической аритмией, притом что тонус ВНС достаточно разбалансирован. Выраженное преобладание размеров живота у пациентов с ГБ II и ГБ III сопровождается склонностью к умеренной и выраженной брадикардии, которая в большинстве случаев ригидная при синусовом ритме, а в случаях увеличения variability сердечного ритма сопровождается экстрасистолической аритмией.

Указанные изменения при ГБ II характеризуются в большинстве случаев существенным повышением симпатикотонии. При ГБ III случаи, характеризующиеся повышением variability сердечного ритма, в 100 % случаев сопровождаются преобладанием ваготонии. Существенно с увеличением размеров живота возрастают симпатикотонические влияния на ДД у пациентов с ГБ II. При ГБ III указанные изменения нивелируются наличием экстрасистолической аритмии.

Факторы и механизмы саногенеза

С целью выявления взаимосвязи между показателями вегетативного обеспечения гемодинамики и антропометрическими данными у пациентов с ГБ была использована методика корреляционного анализа. При этом связь считалась тесной, если коэффициент корреляции $r \geq 0,8$. Умеренная связь констатировалась в тех случаях, если величина r составляла от 0,79 до 0,4. Показатель r менее 0,39 расценивался как слабая корреляционная связь. Учитывая тот факт, что количество исследуемых пациентов в обеих группах не превышало 30, то анализ полученных данных проводился с использованием метода малых выборок.

При сравнении двух исследуемых групп по данным антропометрии, прежде всего, обращают на себя внимание отличия по следующим параметрам. В частности, значима разница в показателях динамометрии в правой руке среди женщин в группах ГБ II ($n=21$) и ГБ III ($n=24$), где средние значения составили $(22,00 \pm 1,57)$ и $(14,40 \pm 2,29)$ даН соответственно ($p=0,01$). Таким образом, можно говорить о том, что у данных пациентов имеется снижение мышечной силы в ведущей руке, по сравнению со среднестатистическими показателями в популяции, причем в группе ГБ III это отклонение более выражено. Что касается показателей динамометрии в левой руке, то были определены средние значения — $(17,00 \pm 1,34)$ даН для первой группы и $(13,500 \pm 2,096)$ даН — для второй, при этом разница оказалась недостоверной ($p=0,1$). Что касается аналогичного анализа в группе пациентов мужского пола, то получить достоверные различия в исследуемых параметрах не удалось, что, вероятно, связано с накоплением большого количества ошибок вследствие малого количества исследуемых.

При проведении корреляционного анализа между антропометрическими показателями и параметрами вегетативного обеспечения системной гемодинамики установлены следующие зависимости.

При обследовании общей совокупности пациентов с ГБ II и ГБ III коэффициент корреляции между массой тела и окружностью грудной клетки (ОГК) во время паузы составил ($r=+0,87$). Умеренная положительная взаимосвязь между указанными параметрами отмечалась во второй группе пациентов ($r=+0,70$). Умеренные положительные взаимосвязи установлены между физиометрическими параметрами и ОГК. Так, значение коэффициента корреляции между ОГК во время паузы и показателями динамометрии в левой руке составило $+0,57$ в группе пациентов с ГБ II, а во второй выборке пациентов взаимосвязь отсутствовала.

Что касается взаимосвязи показателей функционирования кардиореспираторной системы, которые оценивались при помощи САКР и антропометрических данных, то установлены следующие умеренные взаимосвязи между показателями динамометрии в левой руке и ЧСС ($r = +0,41$ в группе ГБ II), $LF_{дд}/HF_{дд}$ ($r = -0,43$ в группе ГБ II), конечно-диастолическим объемом левого желудочка сердца ($r = +0,4$ в группе ГБ III) и минутным объемом крови ($r = 0,4$ в группе ГБ II). Данное обстоятельство предполагает, что при ГБ II сила левой кисти является критерием более экономичного взаимодействия центрального (по ЧСС) и периферического контуров регуляции системной гемодинамики, а данный показатель можно использовать при оценке эффективности фармакотерапии. В то же время

при ГБ III увеличение силы левой кисти отражает, скорее всего, напряжение внутрисердечной гемодинамики.

Относительно ОЖ и показателей вегетативного обеспечения кардиореспираторной системы выявлены следующие зависимости. Коэффициент корреляции между указанным параметром и LF составил $-0,5$ в группе ГБ III. Несколько меньшие величины r отмечены между ОЖ и HF, где они составили $-0,4$ и $-0,47$ соответственно. И наконец, умеренная отрицательная связь была установлена с TP в группе пациентов ГБ III ($r = -0,49$). Представленное позволяет предположить отсутствие значимости ОЖ при ГБ II и компенсирующую роль последнего при ГБ III, связанную с влиянием на коллекторную функцию внутрибрюшного кровообращения, что, в свою очередь, повышает риск развития ишемических процессов органов брюшной полости.

Достаточно информативными оказались взаимосвязи между показателями подвижности грудной клетки и параметрами деятельности сердечно-сосудистой системы — ЧСС и скоростью проведения импульса через атриовентрикулярное соединение. При ГБ II отмечена отрицательная ($r = -0,5$) связь с ЧСС, а при ГБ III положительная ($r = 0,4$) связь с PQ. Понимая, что снижение экскурсии грудной клетки является индикатором развития ГБ, возможно предположить ее информативность для прогноза течения и лечения ГБ при стабильно повышенном АД (ГБ II) с учетом участия грудной клетки в гемодинамических перестройках в бассейне грудь-живот. С другой стороны, увеличение экскурсии грудной клетки при наличии осложнений в течение ГБ может прогнозировать развитие нарушений внутрисердечного электрогенеза. При этом следует отметить, что ОГК в паузе у пациентов с ГБ III отрицательно связана ($r = -0,5$) с общей активностью вегетативной регуляции сердечного ритма (TP, мс).

Полученные данные позволяют предположить, что увеличение ОГК при ГБ II прогнозирует нарушение внутрисердечной и атриовентрикулярной проводимости, а при ГБ III — выраженное снижение адаптационных возможностей миокарда, проявляющееся разнообразными вариантами нарушений электрогенеза последнего.

7.6. Оценка эффективности фармакотерапии гипертонической болезни с учетом функционального состояния нейросенсорной системы

В клинической симптоматике ГБ традиционно обсуждается нейросоматика, заметно часто сопровождающая основной патологический процесс.

Однако используются при этом подходы стандартного неврологического исследования, нацеленные на выявление патологических маркеров. Поэтому как все маркерные, диагностические подходы, достаточно обоснованные для индикации нозологии патологического следа, они в задачах функционального адаптогенеза не обладают заметной информативностью. Вот почему в наших иссле-

Факторы и механизмы саногенеза

дованиях мы обосновали необходимость аттестовать информационно-приборный комплекс УПИД.

Рациональность принятого решения в том, что УПИД предназначен для комплексного решения проблем обеспечения нейросенсорной регуляции на общеорганизменном уровне.

Пожалуй, традицией можно считать утвердившиеся взгляды, что промо-тирующим фактором, отягощающим течение ГБ, является сопутствующая неврологическая симптоматика. Устанавливается этот факт с помощью стандартного неврологического обследования топики нарушений в основных путях черепно-мозговых проводников.

Однако в последние 15–20 лет были получены многочисленные нейрофизиологические свидетельства о существовании в мозге человека и животных как традиционно обсуждаемых нейрональных сетей, формирующих и поддерживающих определенную модель системы отношений организма со средой, так и нейрональных модулей рассогласования этой модели с реальными результатами.

Среди разнообразных типов нейрональных реакций наиболее распространенными оказались следующие:

1. Нейроны ожидания, длительная самоподдерживающаяся активность, которых служит коррелятом ожидания определенных сигналов и событий.

2. Нейроны детекции отклонений (ошибок), активирующиеся не на всякий сенсорный сигнал, а только на тот, который был отклонением от ожидаемого события.

3. Тип нейронов, который избирательно возбуждается только при смене собственного регистрирования (отклонения от прогноза «ненормальностей» в текущей стереотипной системе действий). Эти нейроны тормозятся при многократных стереотипных поведенческих реакциях, то есть после многократного подтверждения адекватности «новой» схемы действий.

Итак, методология традиционной (маркерной по дифференциации топики нарушений) в корне отличается от методологии функциональной оценки нейрональных модулей рассогласования реальных результатов деятельности: первая методология основана на выявлении патологически значимого критерия нарушений в отдельных зонах (тонах), обеспечивающих нейрон-аксонную регуляцию; а вторая определяет функциональную согласованность отдельных этапов передачи управленческих задач. Последняя методология начала формироваться недавно благодаря созданию аппаратно-аналитических комплексов, способных в автоматическом режиме детектировать функциональную достаточность передачи командных инициаций от переработки входящей информации в ЦНС до конечного включения нервно-мышечных периферических рецепторов.

Отметим при этом, что определять функцию доменных нейрональных структур пытались задолго до того, как обосновали фундаментальные механизмы нейрональных модулей рассогласования действий. В качестве примера можно привести часто используемую в спортивной диагностике так называемую зрительно-моторную координацию. Правда, точно прогнозировать параметры этого простого теста достаточно проблематично, поскольку интегральный ответ не диф-

ференцирует функциональные напряжения на отдельных уровнях нейросенсорного управления.

В свое время большие надежды связывали с разработкой кинематографа Жуковского, позволяющего анализировать управление актом движения. К сожалению, значительная громоздкость конструкции, недостаточная воспроизводимость и во многом визуальный анализ получаемых результатов не позволили широко использовать эту обоснованную методологию.

Прорыв (в методическом плане) произошел в начале 90-х годов, когда в НЭМ РАН профессором Г. А. Поповым была разработана новая версия кинематографии, позволяющая осуществлять автоматизированный анализ результатов в достаточно короткие интервалы исследования (до 5 мин.).

Собственно говоря, именно данная версия контроля инициированного движения используется в информационно-аппаратном комплексе УПИД.

Подробно методика УПИД диагностики изложена в разделе «Материалы и методы». Поэтому в данном разделе «Собственных исследований» мы лишь кратко остановимся на узловых критериях интерпретации результатов.

Определение уровней управления нейросенсорной реакцией соответствовало трем градациям:

1. Центральный по измерению критериев скорости переключения центральных установок (ПЦУ) и контроль краткосрочной двигательной реакции (КДП).

2. Синаптический по расчету скоррелированности критериев длительности цикла движений (ДЦД), время включения реакции флексоров — мышечных сгибателей и экстензоров — мышечных разгибателей (ВРФ и ВРЭ), оценка эффективности коррекции движения (ОК) и времени коррекции движения, визуально контролируемый акт инициации и по памяти (ВКД и ВНКД).

3. Нервно-мышечный по измерению латентного периода мышечной сократимости на свет (ВРС) и по оценке плавности инициируемого движения.

Определение уровней асимметрии в управлении нейросенсорной системой осуществлялось на основе сравнения перечисленных критериев на левой и правой группе мышц руки. Наконец, количественный расчет значений регистрируемых параметров осуществлялся методом центильного ранжирования и соотношения в 5-балльном интервале:

- 2 — напряженная гипофункциональность;
- 1 — допустимая гипофункциональность;
- 0 — нормологически взвешенная;
- +1 — допустимая гиперфункциональность;
- +2 — напряженная гиперфункциональность.

Для обсуждения результатов наших обследований напомним, что центильное ранжирование предполагает неотягощающие варианты напряженности в обобщенной референтной группе до 5 % в диапазоне — 2 и до 5 % в диапазоне +2.

Теперь обратимся к обсуждению полученных результатов. Обобщенный фон нейросенсорной функциональной напряженности, соответствующей референт-

Факторы и механизмы самогенеза

ной группе (24 пациента с диагностированной ГБ II) до начала комбинированного гипотензивного лечения, согласно данным табл. 93, можно охарактеризовать следующим образом:

1. С наибольшей частотой встречаются гипофункциональные напряжения в реализации сенсомоторики на центральном уровне управления; ПЦУ функционально разбалансирована почти у половины обследованных, а КДП с явными признаками асимметрии в управлении — у каждого 5-го (асимметрия преимущественно по левому управляющему контуру).

2. Гиперфункциональная напряженность встречается также достаточно часто (ВРС — 26,7 % в левом и 40 % в правом управляющем контуре) на уровне нервно-мышечной периферической рецепции.

3. В подавляющем числе наблюдений не регистрировались напряженные функциональные статусы на уровне синаптического звена управления сенсомоторикой: из 5 критериев только по одному (ОКЭ) отмечена умеренная частота (13 %) гиперфункционального статуса с явной левосторонней асимметрией.

Итак, из перечисленных характеристик можно утверждать, что в генезе ГБ II часто контрастируют выраженные гипофункциональные дизрегуляции, находящиеся под контролем ЦНС. Близкая по частоте встречаемости противоположная гиперфункциональная выраженная дизрегуляция отмечается со стороны периферической нервно-мышечной сенсомоторной регуляции. Столь четко установленные нарушения в доменном нейрональном управлении инициированным действием доказывают, что в генезе ГБ II осложняющим фактором выступает определенная деструкция нейрональных структур управления, чаще на центральном уровне (причем в сторону функционального угнетения) и несколько реже — на периферическом уровне (причем в сторону функциональной активности).

В табл. 94 и 95 приведены результаты, полученные на той же референтной группе через одну и через две недели приема комбинации фармакологических препаратов.

Анализ приведенных результатов свидетельствует о том, что комбинированная фармакологическая терапия заметно нормализует напряженность нейросенсорного управления на нервно-мышечном уровне регуляции (от 40 до 20 %). При этом положительный эффект регистрируется только через 2 нед. приема фармакологических препаратов, а на ранних этапах (через неделю) эффект отсутствует. Важно при этом подчеркнуть, что центральный уровень управления остается интактным на протяжении использованного курса терапии. Значит, можно полагать, что испытываемая фармакологическая терапия ГБ II относительно эффективна только на уровне периферического управления нейросенсорикой и достаточно интактна в направлении модификации центральных регулирующих доменов.

Полученный результат прогностически нам представляется достаточно информативным относительно обоснованной необходимости в дополнительном совершенствовании комплексных вариантов лечения ГБ II с привлечением дополнительных модификаторов угнетенных управляющих контуров ЦНС.

Таблица 93

Распределение показателей функции нейросенсорной системы до начала лечения

Ранг	Д П Д, лев	Д П Д, пр	В Р Ф, лев	В Р Ф, пр	В Р Э, лев	В Р Э, пр	В Р Ф, лев	В Р Ф, пр	О К Ф, лев	О К Ф, пр	О К Э, лев	О К Э, пр	П П У, лев	П П У, пр	П Д, лев	П Д, пр	В Р С, лев	В К Д, лев	В К Д, пр	В Н К Д, лев	В Н К Д, пр	К Д П, лев	К Д П, пр	
-2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	46,7	46,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	20,0
-1	46,7	33,3	40,0	53,3	20,0	40,0	6,7	0,0	6,7	0,0	6,7	0,0	40,0	53,3	26,7	20,0	0,0	0,0	66,7	13,3	26,7	20,0	33,3	33,3
0	53,3	66,7	47,7	46,7	80,0	60,0	13,3	40,0	46,7	40,0	46,7	40,0	13,3	0,0	66,7	53,3	33,3	6,7	46,7	66,7	66,7	46,7	60,0	60,0
1	0,0	0,0	13,3	0,0	0,0	0,0	73,3	60,0	46,7	46,7	0,0	0,0	6,7	26,7	40,0	53,3	53,3	0,0	20,0	6,7	13,3	6,7	6,7	6,7
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	0,0	0,0	13,3	0,0	0,0	0,0	0,0	26,7	40,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблица 94

Распределение показателей функции нейросенсорной системы через неделю приема препаратов

Ранг	Д П Д, лев	Д П Д, пр	В Р Ф, лев	В Р Ф, пр	В Р Э, лев	В Р Э, пр	В Р Ф, лев	В Р Ф, пр	О К Ф, лев	О К Ф, пр	О К Э, лев	О К Э, пр	П П У, лев	П П У, пр	П Д, лев	П Д, пр	В Р С, лев	В К Д, лев	В К Д, пр	В Н К Д, лев	В Н К Д, пр	К Д П, лев	К Д П, пр	
-2	6,7	0,0	13,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	60,0	60,0	6,7	6,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	6,7
-1	33,3	33,3	33,3	40,0	60,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	40,0	26,7	6,7	0,0	0,0	66,7	0,0	6,7	60,0	46,7	46,7
0	60,0	66,7	60,0	53,3	60,0	40,0	33,3	26,7	46,7	20,0	6,7	0,0	40,0	60,0	60,0	20,0	20,0	33,3	73,3	86,7	40,0	46,7	46,7	46,7
1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	60,0	73,3	53,3	66,7	0,0	0,0	26,7	6,7	40,0	46,7	66,7	0,0	20,0	6,7	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	0,0	0,0	13,3	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	40,0	33,3	0,0	6,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблица 95

Распределение показателей функции нейросенсорной системы через две недели приема препаратов

Ранг	Д П Д, лев	Д П Д, пр	В Р Ф, лев	В Р Ф, пр	В Р Э, лев	В Р Э, пр	В Р Ф, лев	В Р Ф, пр	О К Ф, лев	О К Ф, пр	О К Э, лев	О К Э, пр	П П У, лев	П П У, пр	П Д, лев	П Д, пр	В Р С, лев	В К Д, лев	В К Д, пр	В Н К Д, лев	В Н К Д, пр	К Д П, лев	К Д П, пр	
-2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	60,0	46,7	0,0	6,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
-1	66,7	53,3	80,0	33,3	73,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	26,7	46,7	33,3	20,0	0,0	0,0	73,3	6,7	13,3	60,0	66,7	66,7
0	33,3	40,0	40,0	13,3	60,0	20,0	20,0	20,0	46,7	13,3	6,7	46,7	33,3	6,7	46,7	33,3	26,7	26,7	53,3	80,0	33,3	33,3	33,3	33,3
1	0,0	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	60,0	66,7	53,3	60,0	0,0	0,0	20,0	26,7	53,3	73,3	60,0	0,0	33,3	6,7	6,7	6,7	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	13,3	0,0	26,7	0,0	0,0	0,0	13,3	20,0	20,0	13,3	0,0	6,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Факторы и механизмы саногенеза

Список литературы

1. *Анализ* вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65–72.
2. *Бажора Ю. И.* Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, В. Н. Запорожан. – К. : Здоров'я, 1996. – 206 с.
3. *Бажора Ю. И.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одесса : Друк, 2002. – 400 с.
4. *Классификация* результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний / К. С. Терновой, Г. Н. Крыжановский, Ю. И. Музычук [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 1998. – № 2. – С. 53–65.
5. *Комаров Г. Д.* Полисистемный саногенетический мониторинг / Г. Д. Комаров, В. Г. Кучма, Л. А. Носкин. – М. : МИПКРО, 2001. – 342 с.
6. *Крыжановский Г. Н.* Дизрегуляционная патология / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 2002. – 630 с.
7. *Кушаковский М. С.* Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия) / М. С. Кушаковский. – СПб. : Сотис, 1995. – 311 с.
8. *Ланг Г. Ф.* Избранные труды / Г. Ф. Ланг. – М. : Медицина, 1975. – 230 с.
9. *Лисовая Н. А.* Новый подход к лабораторной диагностике нарушений гомеостаза: диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии / Н. А. Лисовая // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 33–36.
10. *Макаров Л. М.* Холтеровское мониторирование : рук. для врачей по использованию метода у детей и лиц молодого возраста / Л. М. Макаров. – М. : Медпрактика, 2000. – 216 с.
11. *Мерлич К. И.* Субфракционный состав плазмы крови при доброкачественных опухолях и раке молочной железы по данным лазерной корреляционной спектроскопии / К. И. Мерлич, С. А. Гешелин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – Т. 8, № 3. – С. 193–195.
12. *Многотомное* руководство по внутренним болезням. Т. 1 / отв. ред. А. Л. Мясников. – М. : Медгиз, 1962. – 686 с.
13. *Многотомное* руководство по внутренним болезням. Т. 2 / отв. ред. А. Л. Мясников [и др.]. – М. : Медгиз, 1964. – 658 с.
14. *Саногенетический* поход к дифференциации патологии сосудистой системы в условиях санаторно-курортной реабилитации / Л. А. Носкин, А. В. Паненко, В. В. Пивоваров [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 41–45.
15. *Полисистемная* оценка состояния саногенеза работников предприятия ядерно-топливного цикла. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и психомоторной систем / Л. А. Носкин, В. В. Пивова-

Глава 7. Саногенетический мониторинг...

ров, М. М. Хомич [и др.] // Радиационная биология, радиоэкология. – 2004. – Т. 44, – № 3. – С. 269–277.

16. *Паненко А. В.* Особливості міжсистемних взаємодій на рівні макро- та мікросистемних відносин основних систем саногенезу / А. В. Паненко // Вісник морської медицини. – 2004. – № 2. – С. 58–64.

17. *Паненко А. В.* Принципи інтегральної оцінки рівнів функціональних напружень при експресному полісистемному саногенетичному моніторингу пацієнтів багатопрофільного санаторію / А. В. Паненко, В. В. Пивоваров, О. П. Романчук // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – № 3. – С. 66–69.

18. *Поляков А. Е.* С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 64–66.

19. *Комплексный* подход к диагностике состояния кардиореспираторной системы у спортсменов / А. П. Романчук, Л. А. Носкин, В. В. Пивоваров, М. Ю. Карганов. – Одесса : Феникс, 2011. – 256 с.

20. *Савицкий Н. Н.* Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. – Л. : Медицина, 1974. – 307 с.

21. *Судаков К. В.* Системное построение функций человека / К. В. Судаков. – М. : ИНФ им. П. К. Анохина РАМН, 1999. – 15 с.

22. *Титов В. Н.* Семейная гиперхолестеринемия. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. Н. Титов, Х. Г. Алиджанова, П. П. Малышев. – СПб. : Бинном ; Лаборатория знаний, 2011. – 624 с.

23. *Экспресс-диагностика* ургентных состояний по оценке гомеостаза методом лазерной корреляционной спектроскопии / Ю. П. Ковальчук, Л. А. Носкин, С. Б. Ланда [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2005. – № 7. – С. 21–23.

24. *Marzeniuk V. P.* System analysis methods of medical and biological processes / V. P. Marzeniuk. – Ternopil : Ukrmedknyha, 2003. – 241 p.

Глава 8
**САНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ
В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ
БОЛЬНЫХ**

**8.1. Традиционные подходы к оценке эффективности
санаторно-курортной реабилитации**

Санаторно-курортное лечение (СКЛ) является этапом медицинской реабилитации. Использование естественных лечебных факторов — минеральных вод, пеллоидов и климатических условий совместно с физиотерапевтическими факторами в специализированных оздоровительно-лечебных заведениях с применением лечебной физкультуры и лечебного питания в условиях специально организованного режима активного отдыха содействует восстановлению функций организма человека после перенесенных заболеваний и травм. Именно исходя из этих соображений, проблема адекватного полисистемного мониторинга изменений состояния больных при разных заболеваниях вследствие влияния лечебных факторов весьма актуальна [12], ведь активность патологических процессов имеет остаточный характер, а лечебные мероприятия направлены на восстановление утраченных или поврежденных функций [3; 41]. В этой ситуации стоит вопрос оптимизации и эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий [18; 19; 22; 49], которые должны быть адекватны функциональному состоянию отдельных, причем не только наиболее поврежденных, систем организма [21].

Патологическую отягощенность принято измерять по степени отклонения показателей, отображающих соматическое состояние [5]. Диагностические показатели обычно рассматриваются изолировано, без взаимосвязи друг с другом. Вместе с тем, патогенез конкретного заболевания всегда объединяет несколько патофизиологических механизмов [6; 9; 13; 16; 25]. Наглядным примером является сопряженное нарушение функций регуляции кровообращения и дыхания при патофизиологически разных процессах [1; 23; 27; 45].

Наиболее важное и вместе с тем сложное в клинической практике четкое отслеживание патогенетических механизмов, особенно при продолжительных хронических заболеваниях, когда кроме развития основной патологии, манифестируют ряд сопредельных приспособительных механизмов, направленных на нивелирование основных отклонений, вызывающих в ряде случаев самостоятель-

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

ные дополнительные осложнения, так называемые дизрегуляторные патологии [10; 11; 25]. Именно функциональное состояние компенсированных систем, в конечном итоге, и определяет тяжесть течения патологического процесса для данного организма [2; 15].

Приспособительно-компенсаторные процессы управляются генетически контролируемые механизмами саногенеза и в силу многообразия генетически обусловленных вариантов регуляции являются исключительно индивидуальными [4; 14; 26]. Для четкого контроля объективного состояния больного, вне зависимости от характера имеющегося заболевания, должна определяться степень функциональной сбалансированности отдельных, наиболее важных, с точки зрения общего функционального обеспечения организма, регуляторных систем саногенеза: эффективности регуляции насосной функции миокарда, состояния вегетативной регуляции сердечного ритма, уровня артериального давления, системной гемодинамики, частоты и других показателей функции внешнего дыхания, основных параметров гуморального и тканевого гомеостаза и т. п., что предоставит возможность повысить эффективность СКЛ.

По данным многих исследователей, СКЛ можно считать наиболее естественным, физиологическим. При многих заболеваниях, особенно в период ремиссии, то есть после исчезновения острых проявлений, оно является наиболее эффективным. Наряду с естественными лечебными факторами, на курортах широко используются методы физиотерапии, диетотерапия, лечебная физкультура, массаж, рефлексотерапия — все это позволяет свести к минимуму применение лекарственных препаратов, а во многих случаях и совсем от них отказаться. Как этап процесса медицинской реабилитации, СКЛ направлено на восстановление и компенсацию медицинскими и другими методами функциональных возможностей организма человека, задействованных вследствие врожденного дефекта, перенесенных заболеваний, травм, интоксикаций, экопатологических и техногенных влияний [2; 8; 18; 30].

Основные принципы выполнения программы реабилитации — последовательность, комплексность, непрерывность, требующие соблюдения определенных этапов в определении и выполнении реабилитационной программы [28; 42; 43].

Прежде всего, это проведение реабилитационно-экспертной диагностики, которая на основании тщательного обследования больного и определения его диагноза служит основой, на которой строится следующая программа лечения. Как правило, обследование содержит в себе сбор жалоб и анамнеза пациентов, проведение клинических и инструментальных исследований. Особенностью этого обследования должен быть анализ не только степени повреждения органов и систем, но и его функциональных возможностей.

Определение лечебного прогноза — предвиденной вероятности реализации восстановительного потенциала в результате проведения лечения — довольно важный этап, который предусматривает установление вероятной цели проведения лечебных мероприятий. Для лиц с физическими дефектами — это определение способов, технических средств реабилитации и услуг, которые позволят па-

Факторы и механизмы саногенеза

циенту восстановить затронутые или компенсировать утраченные способности к бытовой, социальной или профессиональной деятельности. Для больных хроническими соматическими заболеваниями или лиц, перенесших острые соматические заболевания, — определение средств восстановления или компенсирование сниженных или утраченных функций задействованных органов и систем. Эта задача решается на стационарном, амбулаторном, санаторно-курортном, а потом и на домашнем (для инвалидов) этапах восстановительного лечения [42].

Составленная программа на санаторно-курортном этапе предусматривает применение определенных лечебно-реабилитационных мероприятий, с одной стороны, восстанавливающих функциональные системы и межсистемные взаимосвязи, а с другой — содействующих функциональной адаптации организма человека к конкретному патологическому следу [20; 29; 46], сформировавшемуся в динамике течения болезни, восстановление функциональных систем которого не представляется возможным на данном этапе развития практической медицины.

Обычно СКЛ завершает стадию неполной клинической ремиссии. Именно поэтому лечебные мероприятия должны быть направлены на переход стадии неустойчивой ремиссии в стойкую, на профилактику рецидивов болезни и ее прогрессирования. Для реализации этих задач используются преимущественно естественные лечебные факторы, направленные на нормализацию микроциркуляции, увеличение кардиореспираторных резервов, стабилизацию функционирования нервной, эндокринной и иммунной систем, органов ЖКТ и мочевого выделения. Санаторно-курортное лечение занимает особое место в системе мероприятий по профилактике заболеваний и укреплению здоровья человека. Влияние естественных физических факторов, а также режима двигательной активности и рационального лечебного питания способствует повышению приспособительных сил организма. Физические факторы, в отличие от большинства лечебных средств, наиболее физиологические, естественные для организма, мобилизующие его резервные возможности и не вызывающие побочных нежелательных явлений и аллергических реакций.

Существенная проблема в определении эффективности СКЛ — выбор адекватных методов контроля динамики изменений в организме. Современные подходы к оценке эффективности СКЛ предусматривают применение патогномичных критериев динамики течения процесса реабилитации конкретных патологических состояний. Конечно, для различных систем они отличаются. Некоторыми авторами осуществлялась систематизация применяемых восстановительных факторов по ответным реакциям организма, в основу оценки которых были положены количественные и качественные изменения показателей, отображающих состояние определенных системных уровней, в которых отмечались проявления влияний физиотерапевтических агентов — то есть в которых возникал клинико-функциональный и лабораторный признак реакции. Выраженность реакции, как правило, определяется по действию конкретного физиотерапевтического фактора на изменение объективных показателей локального ответа. Для

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

объективизации оценки влияния изучаемого лечебного фактора на основе определения «удельного веса» системно-органных ответов применяется метод построения характерных графиков-изображений «тип-профиль» фактора [48].

Концепция оптимизации СКЛ должна быть основана на отборе индивидуального, наиболее эффективного варианта организации восстановления здоровья пациента и предусматривать комплекс мероприятий, направленных на овладение пациентом максимально достижимым для него объемом функциональной активности и общей физической дееспособностью за счет реализации имеющихся потенциальных возможностей, сохраненных тканями, органами и системами после уменьшения острых проявлений болезни [7].

Методология оптимизации СКЛ базируется на текущем анализе клинико-лабораторных и функциональных показателей пациента, объединенных с соответствующей индивидуальной коррекцией составляющих — исходного базисного коррекционно-реабилитационного курса. Последовательные циклы этого процесса можно представить в виде звеньев: анализ клинического состояния пациента — восстановительное влияние — повторный анализ клинического состояния — коррекция восстановительных влияний — дальнейшее восстановительное влияние [42].

Основой оптимизации является индивидуализация СКЛ, предусматривающая на основе оценки динамики изменений клинико-лабораторных и функциональных показателей, а точнее, специально отобранных процедур, коррекцию исходного базисного коррекционно-реабилитационного курса с учетом резервных способностей конкретного пациента. Методологическое обобщение отдельных выводов, полученных в процессе мероприятий индивидуализации по налаживанию СКЛ для конкретного пациента, в конечном варианте совершенствует состав исходного базисного лечебно-реабилитационного курса и превращает его в оптимизированный.

Как объективные критерии положительного результата лечебно-реабилитационных мероприятий, как правило, учитываются постепенное уменьшение дозы поддерживающих медикаментозных препаратов, улучшение клинического состояния и уменьшения количества полиморфных жалоб. Такая динамика состояния пациента расценивается как улучшение [30].

Однако такой подход к оценке и контролю эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий во многих случаях себя не оправдывает, ведь он, в основном, опирается на критерии тяжести течения заболеваний (маркеры патологии) и субъективно-интуитивную оценку врача [50]. А если учесть возможность возникновения постреабилитационных реакций (у больных с хронической патологией), то такой подход нужно считать не только малоинформативным, но и вредным относительно прогнозирования дальнейшего применения разных лечебных факторов.

Именно поэтому наше внимание привлекла концепция саногенеза, которая последовательно адекватна функциональному обеспечению отдельных систем организма, определяющих течение адаптационно-приспособительных реакций,

Факторы и механизмы саногенеза

и позволяет определить роль каждой из систем в реализации определенных реакций с учетом типологических особенностей конкретного больного. Особенно актуальными с этих позиций являются саногенетические механизмы, позволяющие объяснить «стоимость» компенсаторных и адаптационных перестроек в организме [43].

8.2. Клиническая характеристика обследуемого контингента

Проведено обследование, верификация патологических состояний и определение информативности тестов относительно течения заболевания во время медицинской реабилитации в клиническом санатории им. В. П. Чкалова (Одесса). Результатом исследований традиционными методами диагностики 1221 пациента (из них 438 мужчин – 36 % и 783 женщин – 64 %) в возрасте от 18 до 85 лет было распределение на 10 групп согласно нозологической форме основной патологии (табл. 96):

- I) лица без четко установленного диагноза;
- II) лица с патологией опорно-двигательной системы (ОДС);
- III) лица с патологией сердца;
- IV) лица с патологией сосудов;
- V) лица с патологией ВНС;
- VI) лица с патологией верхних дыхательных путей (ВДП);
- VII) лица с патологией эндокринной системы;
- VIII) лица с патологией ЖКТ;

Таблица 96

**Распределение обследованного контингента
согласно нозологическим группам заболеваний**

Нозологическая группа	Уровень клинической отягощенности			Всего	Вклад, %
	Минимальный	Допустимый	Повышенный		
I. Без четко установленного диагноза	41			41	3,4
II. Заболевания ОДС	48	120	60	228	18,8
III. Патология миокарда	12	72	62	146	12
IV. Сосудистые заболевания	6	60	58	124	10,2
V. Вегетативные расстройства	116	154	58	328	27
VI. Заболевания ВДП	38	92	18	148	12,2
VII. Эндокринные заболевания	4	16	14	34	2,8
VIII. Заболевания ЖКТ	14	52	10	84	6,3
IX. Аутоиммунная патология	2	18	10	30	2,5
X. Другие заболевания	14	32	12	58	4,8
Всего				1221	100

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

IX) лица с патологией иммунной системы;

X) лица с другими заболеваниями.

Отдельно с целью апробации алгоритма саногенетического мониторинга обследованы 162 пациента в динамике санаторно-курортного лечения. Уровень клинической отягощенности оценивался следующим образом:

– минимальная отягощенность (клинически диагностировано только одно основное заболевание);

– допустимая отягощенность (случаи, когда основное заболевание сопровождается дополнительным сопутствующим патологическим процессом);

– повышенная отягощенность (основное заболевание сопровождается двумя и более сопутствующими патологическими процессами).

Напомним, что в силу специфики отбора в санаторно-курортной практике большинство пациентов находилось в неактивной (или малоактивной) стадии заболевания, которое, естественно, ограничивало возможности дифференциации степени клинической отягощенности основного заболевания выше того уровня, который охвачен изложенными критериями.

С целью полифункционального саногенетического мониторинга различных патологических состояний, согласно их дифференциации по идентифицированным нозологическим группам, было проведено 817 идентификаций методом САКР. Структура обследований нозологических групп представлена в табл. 97.

Сразу же отметим, что две последние группы в сравнении с другими заметно менее референтно значущие как по количеству наблюдений, так и по гетерогенности представленных в них заболеваний. Необходимо также отметить особенности I группы. В ее состав вошли преимущественно лица, проходившие курс так называемых общеоздоровительных мероприятий. Вместе с тем, четкому пониманию группы здоровых лиц данная группа не отвечает, потому что не совсем

Таблица 97

Распределение первичных идентификаций методом САКР по нозологическим группам

Нозологическая группа	Количество, чел.	%
I. Без четко установленного диагноза	41	5
II. Заболевания ОДС	167	20
III. Патология миокарда	95	12
IV. Сосудистые заболевания	81	10
V. Вегетативные расстройства	236	29
VI. Заболевания ВДП	79	10
VII. Эндокринные заболевания	38	4
VIII. Заболевания ЖКТ	39	5
IX. Аутоиммунная патология	17	2
X. Другие заболевания	24	3
Всего	817	100

Факторы и механизмы сааногенеза

четкие признаки, преимущественно нейрогенного происхождения, у большинства пациентов этой группы были. Поэтому верней эту группу определять как наименее патологически отягощенную.

Кроме того, численный состав отдельных референтных групп (с учетом САКР) не всегда позволял дифференцировать все три критериальных уровня, в силу чего в отдельных случаях мы должны были пациентов 1-й и 2-й подгрупп объединять. В конце концов, в довольно представительной группе пациентов с распространенным остеохондрозом позвоночника варианты третьего уровня (с учетом САКР) практически отсутствовали, в силу чего мы ограничились сравнительным анализом только 1-го и 2-го уровня.

Для оценки и анализа состояния гуморального и тканевого гомеостаза методом ЛКС был исследован биологический материал 476 лиц, структура обследований которых по соответствующим нозологическим группам представлена в табл. 98.

Учитывая данные приведенные в табл. 98, следует отметить определенную неравномерность распределения исследованного контингента по нозологическим группам. А именно, наибольший вклад по количеству обследованных вносит нозологическая группа с вегетативными расстройствами (27%), немного меньший — группа с патологией ОДС (18,8%). Приблизительно одинаковый вклад в структуру распределения имеют нозологические группы с заболеваниями миокарда, сосудистой системы и ВДП (от 10,2 до 12,2%). Вклад других нозологических групп значительно меньше и колеблется в пределах от 2,5% (аутоиммунная патология) до 6,3% (заболевания ЖКТ), что при дальнейшем анализе требовало от нас в некоторых случаях объединять их [34].

Достаточно информативным выглядит распределение в данных группах по уровню клинической отягощенности. Ожидаемо самым большим, согласно избранному алгоритму, повышенный уровень клинической отягощенности идентифицируется в группах с патологией миокарда (42,5%), сосудистыми заболе-

Таблица 98

Распределение идентификаций методом ЛКС по нозологическим группам

Нозологическая группа	ЛКС крови		ЛКС мочи	
	К-во	%	К-во	%
II. Заболевания ОДС	52	17,7	156	21,0
III. Патология миокарда	36	12,2	84	11,4
IV. Сосудистые заболевания	42	14,3	96	12,9
V. Вегетативные расстройства	84	28,6	190	25,5
VI. Заболевания ВДП	36	12,2	100	13,4
VII. Эндокринные заболевания	14	4,8	38	5,1
VIII. Заболевания ЖКТ	16	5,4	39	5,2
IX. Аутоиммунная патология	6	2,1	17	2,3
X. Другие заболевания	8	2,7	24	3,2
Всего	294	100	744	100

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

ваниями (46,8 %) и эндокринными заболеваниями (41,2 %). С другой стороны, наименее клинически отягощенными выглядят нозологические группы с вегетативными расстройствами, заболеваниями ЖКТ, ВДП и ОДС (при наиболее низком вкладе повышенного уровня клинической отягощенности и наибольшем вкладе минимального самое большое количество лиц данных групп имеет допустимый уровень).

Дальнейший анализ отдельных нозологических групп позволил определить, что самый большой вклад в клиническую отягощенность патологии ОДС вносят заболевания ЖКТ (44,6 %) и ВНС (52,6 %). В свою очередь, при патологии ВНС наиболее значимый вклад в клиническую отягощенность имеет патология ОДС (66,7 %), патология других систем отягощает патологию ВНС в значительно меньшем количестве случаев. Так, патология ЖКТ — в 33,3 %, репродуктивной системы — в 26,7 % и эндокринной системы — в 22,2 % случаев.

Наиболее выраженный вклад сопутствующей патологии отмечался при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Так, патология ОДС здесь имеет определяющий взнос — 83,3 %, в 38,9 % случаев данная патология сопровождается вегетативными симптомокомплексами, в 42,6 % — патологией ЖКТ и в 25,9 % — эндокринными нарушениями. Интересно, что наименьший вклад в клиническую отягощенность патологии сердечно-сосудистой системы имеют отклонения в дыхательной системе — 5,6 %.

На основании этого следует отметить, что патологию ВДП наиболее часто отягощают заболевания ОДС (81,8 %), ВНС и ЖКТ (по 45,5 %), а также сердечно-сосудистой системы (36,4 %).

Таким образом, анализ клинической отягощенности выделенных нами нозологических групп свидетельствует о взаимосвязи отдельных систем организма при формировании конкретной патологии. При этих условиях следует отметить значительный вклад патологии ОДС в клиническую отягощенность сердечно-сосудистой системы, ВНС и ДС, что может характеризовать определенные механизмы компенсации при них [31; 35; 36].

В целом анализ клинической отягощенности позволил охарактеризовать структуру контингента, прибывающего на СКЛ в многопрофильный санаторий, и лишней раз подчеркнуть актуальность и необходимость полисистемного исследования на этапе первичного диагностического обследования данного контингента.

Следующим этапом нашего исследования было определение информативности традиционных методов полисистемной диагностики, базирующихся на принципах определения маркеров патологических процессов и доступных на этапе СКЛ. С этой целью использовались традиционные клинические, биохимические и инструментальные методы исследования: ЭКГ, ИРГТ, реография верхних и нижних конечностей, реоэнцефалография, спирография, УЗИ, фонокардиография, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, рентгенография позвоночника, суставов, грудной клетки, мочевыводящих путей и др.

Факторы и механизмы саногенеза

Безусловно, каждая нозологическая форма заболевания требует применения своего комплекса диагностических методик. Поэтому даже из априорно возможного уровня усовершенствования клинических и функциональных лабораторий в практике санаторно-курортной службы достижение уровня диагностического центра практически невозможно. С другой стороны, определение маркеров патологии в условиях сформированного патологического следа довольно ограничено и возможно только при наличии определенной активности основного патологического процесса, что во многих случаях служит противопоказанием для СКЛ. Учитывая вышесказанное, нам представлялось необходимым определить уровень охвата традиционными клинико-лабораторными методами полисистемной диагностики пациентов многопрофильного санатория. Сразу отметим, что в основном речь идет о методах первичного диагностического обследования. Вклад повторных в общую структуру обследований обычно не превышает 10 %. В табл. 99 представлена структура первичных идентификаций традиционными методами исследования в отдельных нозологических группах.

Наибольший процент охвата пациентов среди обозначенных методов исследования принадлежит ЭКГ. Все другие методы имеют показатели охвата, колеблющиеся в пределах от 1,5 % (реографические методы при заболеваниях ВДП) до 61 % (клинический анализ крови при сосудистых заболеваниях), что связано, прежде всего, с трудоемкостью выполнения или их незначительной информативностью относительно динамики изменений патологического следа в периоде восстановления организма.

Выбор конкретных методов СКЛ базировался на традиционных критериях течения основного патологического процесса и зависел от наличия его маркеров, которые определялись традиционными клинико-лабораторными методами детекции, анамнестических данных санаторно-курортных карт и субъективно-интуитивной оценки состояния организма больного врачом. Таким же образом проводилась оценка эффективности СКЛ.

Таблица 99

Охват пациентов отдельных нозологических групп традиционными методами исследования, %

Нозологическая группа	п, чел.	Методы исследования			
		ЭКГ	Реография	Гематологические	Биохимические
II. Заболевания ОДС	228	100	16,7	47,4	15,8
III. Патология миокарда	146	100	20,5	49,3	15,1
IV. Сосудистые заболевания	124	100	40,3	61,2	45,2
V. Вегетативные расстройства	328	100	17,1	45,7	13,4
VI. Заболевания ВДП	148	100	1,5	47,3	12,2
VII. Эндокринные заболевания	34	100	52,9	52,9	35,3
VIII. Заболевания ЖКТ	84	90,3	19,1	40,5	23,8
IX. Аутоиммунная патология	30	100	0	46,7	20
X. Другие заболевания	58	100	13,8	34,5	10,3

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

В целом, в нашем исследовании оценка эффективности использования коррекционно-реабилитационных мероприятий опиралась на широко принятые в курортологической практике субъективные подходы, учитывающие конечный эффект самочувствия пациентов, а также на динамику объективных сдвигов по основным маркерам того или другого заболевания.

В табл. 99 приведены обобщенные результаты анализа эффективности применения и апробации некоторых программ лечения отдельных нозологий с определенными базовыми методами.

Приведенные данные применения различных программ реабилитации имеют достаточно информативный характер относительно программ реабилитации и базовых методов лечения. Однако не останавливаясь на эффективности отдельных методов коррекционно-реабилитационных мероприятий, отметим определенные обобщения, вытекающие из данных, представленных в табл. 99.

1. Субъективные критерии охватывают всю популяцию, а объективные — значительно меньшую ее часть (много неинформативных результатов лабораторных исследований).

2. Экспертные оценки по самочувствию значительно превосходят те, которые базируются на объективных методах исследования.

Сравнительный анализ эффективности субъективных и объективных методов исследования позволяет сделать несколько выводов:

1. Практически отсутствует корреляция между результатами объективной и субъективной оценки эффективности лечения.

2. Информационная значимость традиционных методов клиничко-лабораторного тестирования ограничена.

3. Отсутствует возможность индивидуального прогнозирования эффективности реабилитационных мероприятий.

4. Примененные методы лечения хороши, адаптированы к санаторно-курортным условиям, но отсутствует строгая объективная экспертиза их эффективности и возможность их адресатного использования.

Причина выявленных недостатков лежит в тестировании маркеров патологии, на основании которых невозможно построение межсистемных корреляций и затруднена объективная идентификация адаптационных резервов организма [38; 40].

Субъективная экспертиза имеет определенные недостатки, отрицательно влияющие на ее результаты. Главным недостатком такого подхода является тот факт, что сами условия организованного отдыха во многих случаях положительно воздействуют на пациента вне зависимости от адекватности коррекционно-реабилитационных мероприятий. Такие улучшения крайне нестойкие и не позволяют прогнозировать отдаленные результаты лечения. Иногда возвращение в обычные условия жизнедеятельности связано с существенной реадаптацией, приводящей к заметному ухудшению самочувствия.

Поэтому с позиций теоретического обсуждения понятно, что объективная идентификация адаптационных резервов организма возможна только на основа-

Факторы и механизмы саногенеза

нии методов индивидуального санотипирования, позволяющих определить индивидуальную функциональную достаточность организма.

В арсенале традиционных методов на эту роль с определенной натяжкой претендуют методы реографического анализа органной, внутриорганной и периферической гемодинамики, но как видно из данных, приведенных в табл. 99, уровень методического обеспечения не позволяет проводить массовые динамические обследования. Поэтому при выборе методов нами, кроме информативной чувствительности, учитывались экспрессность исследования и автоматизация анализа. Данное обстоятельство побуждало нас на следующем этапе исследований поставить задачу широкого внедрения в практику СКЛ более информативно-значимых методов.

8.3. Интегральная оценка саногенеза обследованного контингента

С целью определения саногенетических особенностей разных патологических состояний сначала необходимо было проанализировать особенности саногенеза исследованной когорты в целом. В дальнейшем, согласно данным верификации патологических состояний, — сформировать отдельные нозологические группы. Напомним, что по данным верификации патологических состояний нами были определены 10 нозологических групп, к каждой из которых относились лица с заболеваниями отдельных систем. Неравномерное распределение по отдельным нозологическим группами позволило нам на уровне межсистемных взаимоотношений наиболее достоверно охарактеризовать группы с поражениями ОДС, сердца, сосудов, вегетативными расстройствами, патологией ВДП. Другие группы в определенных случаях необходимо было объединять (см. табл. 96).

Саногенетические особенности исследованного контингента по уровню функционального напряжения устанавливались отдельно по каждой из тестируемых систем:

- конституциональный статус;
- регуляция насосной функции сердечной мышцы;
- вегетативная регуляция сердечного ритма;
- поддержка периферического кровообращения;
- вегетативная и барорефлекторная регуляция периферического кровообращения;
- регуляция дыхания;
- функциональная устойчивость гемодинамики.

Среди всех обследованных пациентов с различными нозологиями частота встречаемости напряженных уровней регуляции по каждой из перечисленных систем варьировала в пределах, указанных в табл. 100.

Таблица 100

**Частота встречаемости напряженных уровней регуляции
по отдельным функционально-напряженным системам**

Система	Отмеченные напряжения регуляции, абс. (%)	Из них встречаемость данных напряжений регуляции в других системах, абс. (%)
Конституциональный статус	73 (11)	14 (19)
Регуляция насосной функции миокарда	18 (3)	5 (28)
Вегетативная регуляция сердечного ритма	24 (4)	10 (42)
Поддержка периферического кровообращения	74 (11)	19 (26)
Вегетативная и барорефлекторная регуляция периферического кровообращения	17 (4)	6 (35)
Регуляция дыхания	18 (4)	7 (39)
Гемодинамика	54 (8)	9 (17)

Из табл. 100 следует, что напряженные состояния по конституциональному статусу и поддержке периферического кровообращения встречаются в 3–4 раза чаще, чем напряженная регуляция насосной функции миокарда, сердечного ритма, вегетативной и барорефлекторной регуляции периферического кровообращения и регуляции дыхания. Напряженность по системе гемодинамики при этом занимает промежуточное значение между перечисленными системами.

Вместе с тем, если за основу функциональной напряженности интегрального саногенеза принято частоту сочетаемости установленных напряжений в соответствующих системах с предельно выраженными напряжениями в других системах, то «коэффициент» напряженности анализируемых систем никак не сочетается с их общей частотой встречаемости. Так, наиболее часто «напряжены» системы, прежде всего, регуляции сердечного ритма, дыхания и вегетативной и барорефлекторной регуляции периферического кровообращения. В меньшей степени напряженными являются регуляции насосной функции сердечной мышцы и поддержки периферического кровообращения (напряженное состояние которых встречается наиболее редко). В 2–2,5 раза реже напряжены, в сравнении с априорным нормологическим распределением, системы регуляции конституции и гемодинамики.

Напомним, что использованный САКР, дополнительно к традиционным функциональным методам диагностики, позволяет корректно определить состояние именно вегетативной регуляции основных саногенетических систем, которые, согласно приведенным результатам в прогнозе функциональной обремененности организма, наиболее информативные. Однако в современной практике верификации патологического состояния, особенно на этапе медицинской реабилитации,

Факторы и механизмы саногенеза

преимущественно используются методы детекции систем конституции, регуляции насосной функции сердечной мышцы и гемодинамики.

В принципе, довольно низкий процент встречаемости напряженных функциональных состояний в отдельных системах среди контингента санатория, отягощенного разнообразнейшими патологиями, которые довольно часто сочетаются, с позиций современной диагностической практики, представляется значительно заниженным.

Прежде чем приступить к дальнейшей алгоритмизации полисистемного саногенетического исследования, мы подробно остановимся на критериальных методах оценки функциональных напряжений. Прежде всего напомним, что в основе работы санаторно-курортной сети во всей мировой практике используются принципы комплектации контингента, исключающие возможность наличия у пациентов с предельно допустимыми уровнями функциональной дизрегуляции организма, которые отмечаются при развитии и лечении тех или других патологических процессов.

Поэтому априорные предположения о выраженной дисфункции организма, в связи с отягощенностью анамнеза сложными актуальными болезнями, нам не представляются аргументированными. Речь может идти только об определенной функциональной проблемности того или другого организма, который только и можно скорректировать адресатными обоснованными коррекционно-реабилитационными мероприятиями. Общую ситуацию с функциональной достаточностью данного контингента мы можем проанализировать с учетом соотношений по каждой системе отдельно и по суммарному функциональному балансу так называемых резервов в целом: 1 — сбалансированный; 2 — достаточный; 3 — напряженный.

Для объективности такого подхода мы сравнивали полученный результат с тем, что априорно рассчитан для неотягощенной верифицированными заболеваниями нормологически-взвешенной популяции [39], построенный с учетом половозрастного ранжира всех определяющих параметров.

Согласно предложенному подходу, априорная нормологическая популяция имеет соотношение 3 уровней: 1–50 %, 2–40 %, 3–10 %.

Обратим внимание на то (табл. 101), что по интегральному функциональному напряжению саногенеза данная популяция представляется заметно неблагополучной, особенно за счет превалирования предельно напряженных состояний (почти в 3,5 раза).

Таблица 101

Функциональное напряжение саногенеза в целом по группе пациентов, %

Показатель	Уровень функционального напряжения саногенеза		
	1	2	3
Ожидаемый	50	40	10
Полученный	30	36	34

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

Прежде чем проанализировать результаты, представленные в табл. 102, напомним, что исследуемый контингент составили пациенты, относящиеся (по основному диагнозу) к 10 разным нозологическим группам, к тому же в каждой группе отмечались многочисленные сочетания сопутствующих патологий. Далее подробно рассмотрим дифференциацию отдельных систем внутри каждой нозологической группы.

Однако на данном этапе обсуждений необходимо иметь в виду нозологический полиморфизм функциональных достаточностей каждой из систем. Такой нозологически сцепленный полиморфизм на уровне обобщенного контингента, естественно, заметно сглаживает общие характеристики функциональных соотношений. И все-таки, даже с обсужденным условием, ни по одной из изученных функций мы не установили заметного соответствия априорной нормологически взвешенной популяции. Правда, основной осложняющий эффект выражался в перераспределении сбалансированных состояний за счет функционально достаточных.

Но самым важным обстоятельством является то, что данный сдвиг регистрировался без исключения по всем системам, хотя относительно систем поддержания АД (см. табл. 102) и насосной функции сердечной мышцы сдвиги представляются более существенными, чем по другим.

Совокупность представленных результатов однозначно предполагает, что анализируемая популяция относится к числу заметно функционально отягощенной. Важно, что отмеченное отягощение выражается в достаточном функциональном напряжении, которое, с одной стороны, констатирует приемлемые принципы в отборе пациентов для санаторно-курортного лечения, а с другой — перспективизирует адресатную коррекцию установленных сдвигов.

Возвращаясь к проблеме сочетанных функциональных напряжений в разных системах, представляется важным подробнее обсудить возможную роль сочетанных случаев в нозологически сцепленных вариантах распределения функциональных напряжений.

Всего среди обследованного контингента был установлен 41 случай сочетанных 3-уровневых напряжений. Понятно, что все эти сочетанные напряжения во-

Таблица 102

Функциональное напряжение отдельных систем саногенеза в целом по группе пациентов, %

Система саногенеза	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
Конституция	44	45	11
Насосная функция миокарда	39	58	3
Вегетативное обеспечение СР	36	60	4
Поддержание АД	38	51	11
Вегетативное обеспечение АД	45	47	8
Вегетативное обеспечение дыхания	41	55	4
Гемодинамика	44	52	4

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 103

**Варианты сочетаний напряженных состояний
в группе с общим функциональным напряжением**

Варианты системных взаимоотношений	К-во наблюдений, чел.	%
По большинству систем достаточный уровень регуляции; ни в одной из систем не отмечается напряженный уровень	75	27
Напряженный уровень регуляции регистрируется по одной из систем	162	58
Напряженный уровень регуляции регистрируется по двум системам	33	12
Напряженный уровень регуляции отмечается по трем и более системам	8	3

шли в группу с предельно напряженным интегральным саногенезом (278 наблюдений, или 34 % от всех идентификаций). В табл. 103 приведена структура этой группы в зависимости от вариантов сочетанности напряженных состояний.

Итак, интегрально напряженный саногенез у половины пациентов связан с идентификацией предельного напряжения в отдельных системах. Правда, в большем количестве наблюдений напряжения отмечаются только на уровне состояния конституции и только в 15 % наблюдений — выраженные напряжения по двум и более системам. В принципе, изложенные результаты свидетельствуют об определенной умеренности саногенетических напряжений в исследуемой популяции, которая, с одной стороны, перспективизирует их возможную адресатную коррекцию на данном этапе лечения, а с другой — позволяет определить особенности саногенетических механизмов при разных патологических состояниях.

В табл. 100 мы продемонстрировали, что по конституции и поддержке периферического кровообращения чаще всего определяются функционально напряженные состояния. Поэтому ожидаемым является их повышенный вклад в разные сочетания функциональных напряжений, как это видно из табл. 104.

Однако вклады и других систем в общее саногенетическое напряжение заметно выше, чем это можно было бы предполагать согласно данным, представленным в табл. 103. А это означает, что специфика сочетаний возможно связана с определенным нозологическим характером основной патологии. И действительно, как видно из табл. 105, наиболее часто сочетанные напряжения отмечаются при эндокринных и сердечных патологиях, не намного реже — при вегетативных, сосудистых заболеваниях и воспалениях верхних дыхательных путей и др., а при заболеваниях пищеварительного тракта и аутоиммунных — совсем не регистрируются. Следовательно, можно утверждать, что наибольшая функциональная отягощенность у больных с эндокринными и сердечными патологиями [38].

Таким образом, саногенетические особенности исследованного контингента, по данным САКР, свидетельствуют об умеренных функциональных напряжениях в данной популяции в целом. Однако, кроме этого, определились системы,

Таблица 104

**Вклад отдельных саногенетических систем
в общее функциональное напряжение организма в целом по группе, абс. (%)**

Название системы	Частота встречаемости в разных сочетанных вариантах, абс. (%)
Конституция	14 (41)
Насосная функция миокарда	5 (15)
Вегетативное обеспечение СР	10 (30)
Поддержание АД	19 (56)
Вегетативное обеспечение АД	6 (18)
Вегетативное обеспечение дыхания	7 (2)
Гемодинамика	9 (27)

которые наиболее функционально напряжены (независимо от нозологической формы патологии), что имеет основное значение для интерпретации функциональных напряжений при разных патологических состояниях, особенно при патологиях миокарда и эндокринной системы.

По данным ЛКС-метрии пазмы крови и мочи, нами определялись саногенетические особенности гуморального и тканевого метаболизма в исследованной когорте лиц.

В табл. 106 представлены результаты ЛКС-исследования плазмы крови и мочи у обследованного контингента.

Как видно из данных табл. 106, в этой популяции в организменном метаболизме отмечаются существенные отличия от нормологических характеристик.

Во-первых, следует отметить довольно низкий вклад лиц без отклонений в гуморальном (13 %) и тканевом (7 %) гомеостазах и достаточно высокий (21 %) уровень неидентифицированных состояний в тканевом метаболизме.

Во-вторых, если в гуморальном гомеостазе направленность сдвигов достаточно определена (значительный вклад аллергоподобных — 25 %, аутоиммунных —

Таблица 105

**Сочетаемость напряженных состояний по отдельным системам саногенеза
в зависимости от основного патологического процесса**

Нозологическая группа	К-во наблюдений	К-во предельных функциональных напряжений	Вклад предельных функциональных напряжений, %
II — Опорно-двигательная патология	169	8	5
III — Сердечная патология	95	9	9
IV — Сосудистая патология	81	5	6
V — Вегетативные нарушения	236	9	4
VI — Заболевания ВДП	79	4	5
VII — Эндокринная патология	38	5	13
VIII — Заболевания ЖКТ	39	0	0
IX — Аутоиммунные заболевания	17	0	0
X — Другие заболевания	24	1	4
Всего	776		

Факторы и механизмы саногенеза

22 %, интоксикационноподобных – 21 % сдвигов), то в тканевом гомеостазе таких вкладов отдельных направленностей не определено (по всем направлениям регистрируются вклады, колеблющиеся в пределах 6–15 %), что может свидетельствовать о достаточном уровне вариативности изменений тканевого гомеостаза в сравнении с гуморальным (особенно по вкладу начальных сдвигов).

В-третьих, обращают на себя внимание определенные отличия распределения в данной популяции. А именно, значительное преобладание (в 3,5 раза) вкладов в гуморальном гомеостазе интоксикационноподобных сдвигов и значительное преобладание вкладов дистрофическиподобных (в 13 раз) и катаболических (в 3 раза) сдвигов в тканевом гомеостазе.

Анализируя направленность метаболических сдвигов в плазме и в моче в целом по группе (рис. 60), следует отметить, что в данной популяции наблюдается определенная диссоциация склонностей к анаболизму и катаболизму, которая характеризуется 1,5-разовым преобладанием в гуморальном метаболизме анаболических процессов и почти 2-разовым преобладанием катаболических процессов при более выраженном вкладе смешанных вариантов метаболизма в крови.

Достаточно информативным для определения особенностей саногенеза в данной популяции оказалось распределение сдвигов в плазме крови и мочи по степени выраженности (рис. 61), свидетельствующее о значительном преобладании выраженных нарушений метаболизма как в крови, так и в моче. Причем при условии почти одинакового вклада минимально напряженных состояний метаболит-

Таблица 106

**Результаты анализа метаболических сдвигов
в гуморальном и тканевом гомеостазах в исследованной группе, %**

Симптомокомплекс	Гуморальный гомеостаз				Тканевый гомеостаз			
	Начальные	Умеренные	Выраженные	Всего	Начальные	Умеренные	Выраженные	Всего
Норма	13	–	–	13	7	–	–	7
Аллергизация	–	8	17	25	4	7	4	15
Интоксикация	–	10	11	21	4	1	1	6
Катаболический (кровь)/ дистрофический (моча)	–	3	–	3	3	4	6	13
Аутоиммунизация	9	5	8	22	–	1	10	11
Дистрофический (кровь)/ катаболический (моча)	–	1	–	1	2	5	3	10
Интоксикационно-аллергический	–	7	–	7	6	1	4	11
Дистрофически-аллергический (кровь)/ аллергически-аутоиммунный (моча)	–	9	–	9	6	–	1	7
Аутоиммунно-дистрофический (кровь)/ неидентифицируемые (моча)	–	–	–	–	21	–	–	21
				100				100

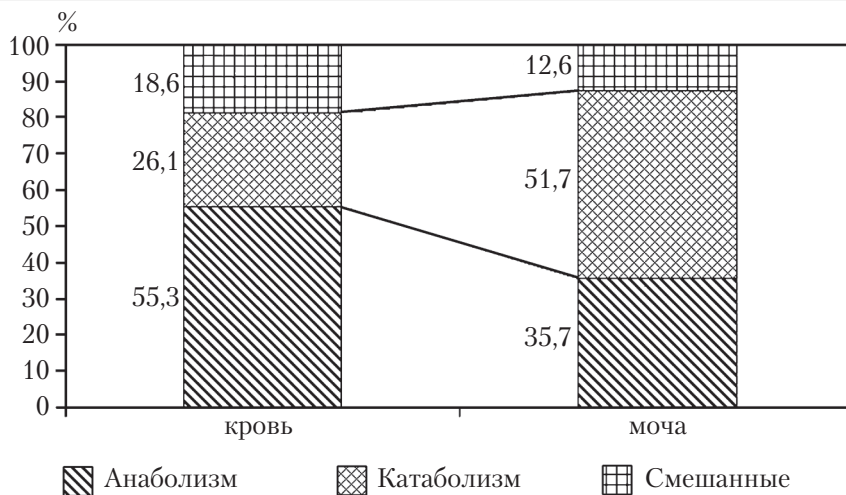


Рис. 60. Распределение направленности сдвигов в целом среди исследованного контингента

ма в крови и моче, отмечается определенное преобладание выраженных метаболических отклонений в моче, которое наблюдается почти в 2/3 исследованной популяции.

Итак, по выраженности сдвигов в метаболизме исследованная популяция определяется как значительно напряженная.

На следующем этапе определения саногенетических особенностей необходимо было установить варианты межсистемного метаболизма по данным сочетанного ЛКС-исследования плазмы крови и мочи. Так, при согласованности сдвигов метаболизма в плазме крови и моче в целом среди исследованного контингента согласованные сдвиги отмечались в 46,7 % случаев, а несогласованные — в 53,3 %

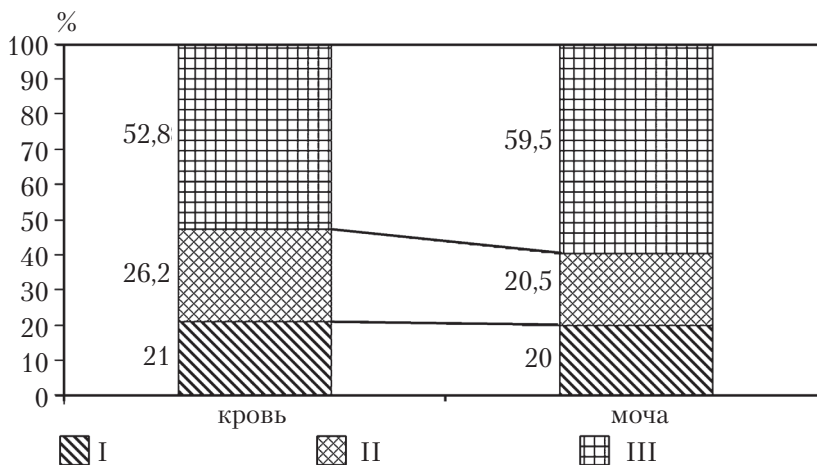


Рис. 61. Саногенетические особенности контингента по выраженности сдвигов в плазме крови и моче (I, II, III)

Факторы и механизмы саногенеза

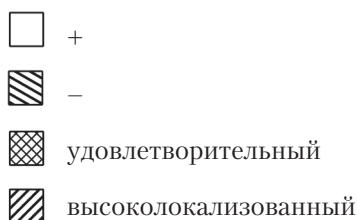
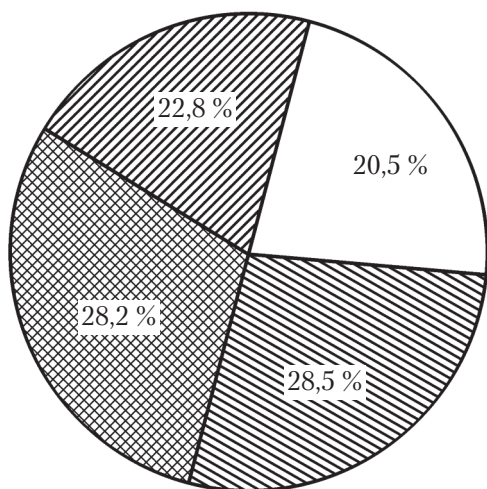


Рис. 62. Особенности саногенеза по качественной оценке метаболических сдвигов в плазме крови и моче

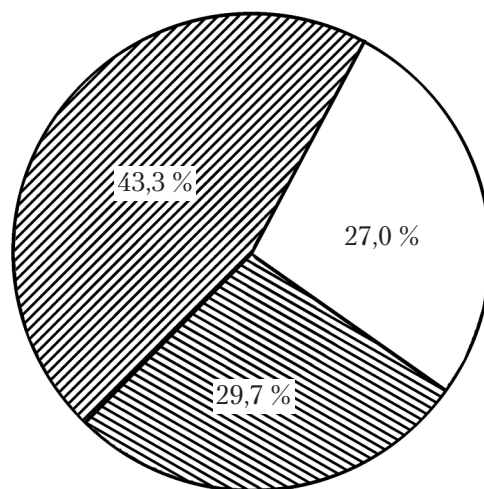


Рис. 63. Особенности саногенеза по наличию уропротеинов в моче: 0 — без трансформации; — — осаждение низкомолекулярных фракций; + — осаждение высокомолекулярных фракций

случаев, которые на уровне межсистемного взаимодействия метаболизма в исследованных жидкостях прогнозируют некоторую напряженность, определяющуюся почти у половины обследованных согласованных сдвигов, наличие которых свидетельствует о генерализации метаболических изменений в организме. Полученные данные подтвердились при качественной оценке одно- и разнонаправленных сдвигов (рис. 62).

Как видно из представленного рис. 61, благоприятные метаболические отклонения в исследованной когорте отмечались только в 20,5 % случаев, благоприятные относительно генерализации метаболических сдвигов, однако высоколокализованные относительно сдвигов в тканевом (почечном) метаболизме — в 22,8 % случаев. При данных обстоятельствах удовлетворительный и негативный (-) варианты прогнозируют, соответственно, хронизацию метаболических сдвигов и достаточно выраженную генерализованную активность патологического процесса, требующего адекватных коррекционно-лечебных вмешательств.

С целью определения саногенетической склонности к уролитиазу и метаболическим трансформациям в тканях почек исследовалась динамика макромолекулярных изменений мочи до и после осаждения уропротеина (рис. 63), которая сви-

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

детельствовала о том, что в целом среди исследованной когорты лиц отмечалась повышенная склонность к камнеобразованию (43,3 % обследованных). Довольно информативной оказалась особенность саногенеза в отношении дистрофических процессов в почках (27 % обследованных), что почти совпадает с качественной оценкой, свидетельствующей о метаболических сдвигах в тканях почек (22,8 %).

Таким образом, исследования саногенеза лиц, находящихся на этапе медицинской реабилитации, независимо от основного патологического процесса свидетельствуют о их функциональной напряженности по системам гуморального и тканевого метаболизма.

Полифункциональные напряжения саногенеза кардиореспираторной системы при различных заболеваниях (по данным САКР) устанавливались отдельно для каждой саногенетической системы с учетом нозологической группы, к которой относился конкретный пациент.

Напомним, что согласно первичному распределению, нами были сформированы 10 групп, в которые входили пациенты с разными нозологиями.

Согласно их дифференциации по идентифицированным нозологическим группам было проведено 817 идентификаций методом САКР.

В табл. 107 по каждой из групп приведены профили 3 уровней функциональных напряжений конституции. Обращает на себя внимание определенное функциональное благополучие в IX и X группах. Скорее всего, это связано с относительно более молодым составом этих групп, но более подробная аргументация, в силу немногочисленности и гетерогенности этих групп, на данном этапе исследований затруднительна.

Наименее благополучными по состоянию конституции представляются группы с сердечными, сосудистыми и эндокринными патологиями, при которых вклад напряженных состояний повышен. В принципе, это полностью предсказуемо, поскольку варианты отклонения антропоморфометрических параметров (особенно массы тела) служат предпосылкой к формированию этой патологии.

Таблица 107

Уровень функционального напряжения по состоянию конституции у пациентов разных нозологических групп, %

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	39	51	10
II	54	43	3
III	41	43	16
IV	38	47	15
V	45	43	12
VI	52	39	9
VII	45	42	13
VIII	38	59	13
IX	59	35	6
X	56	44	0

Факторы и механизмы саногенеза

В табл. 108 приведен анализ профилей 3-уровневых напряжений в различных нозологических группах по системе регуляции насосной функции мышцы сердца, оцененный по длительности PQRST интервалов. Сразу отметим, что заметный уровень отягощенности по высокому вкладу выражено напряженных состояний отмечен только в IV группе (сосудистая патология). Вместе с тем, обращает на себя внимание наиболее значимый вклад напряжений «достаточного» уровня в VII нозологической группе (эндокринная патология). В группах с заболеваниями ОДС (преимущественно распространенный остеохондроз), ВДП и другими патологиями (преимущественно репродуктивной системы) представленные профили максимально отвечают априорным нормологически-взвешенным значениям, свидетельствующим о сравнительно наибольшем благополучии по данной системе у пациентов с этими патологическими состояниями.

В табл. 109 приведен анализ профилей 3-уровневых напряжений в различных нозологических группах по системе вегетативной регуляции сердечного ритма (ВСР). Некоторый уровень напряженности при этом отмечается только в III (патология сердца), VIII (патология ЖКТ), IX (аутоиммунные заболевания), X (другая патология) группах на фоне того, что при других нозологиях ситуация максимально приближена к нормологически-взвешенной.

В табл. 110 приведен анализ профилей 3-уровневых напряжений в разных нозологических группах по системе поддержания периферического кровообращения. В отличие от функциональной достаточности предыдущих систем, в данном случае вариант, близкий к априорному нормологически-взвешенному, отмечается только в I группе (без четко установленного диагноза). На фоне общего относительного функционального благополучия во всех нозологических группах, наиболее неблагоприятной отмечается ситуация в VII (эндокринная патология) и в меньшей степени — в IV (сосудистая патология) группах.

В табл. 111 приведен анализ 3-уровневых напряжений в разных нозологических группах по системе вегетативной регуляции артериального давления и

Таблица 108

Уровень функционального напряжения по регуляции насосной функции сердца у пациентов разных нозологических групп, %

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	37	63	0
II	46	54	0
III	35	62	3
IV	38	47	15
V	39	60	1
VI	48	52	0
VII	37	63	0
VIII	41	61	8
IX	41	53	6
X	35	57	8

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

Таблица 109

**Уровень функционального напряжения по вегетативной регуляции сердца
у пациентов разных нозологических групп, %**

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	42	58	0
II	44	54	2
III	39	53	8
IV	48	48	4
V	46	53	1
VI	52	44	4
VII	37	58	5
VIII	41	51	8
IX	41	53	6
X	44	52	4

Таблица 110

**Уровень функционального напряжения по поддержанию артериального давления
у пациентов разных нозологических групп, %**

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	44	56	0
II	39	51	10
III	40	49	11
IV	38	43	19
V	35	53	12
VI	41	54	5
VII	34	34	32
VIII	41	52	7
IX	41	53	6
X	35	65	0

Таблица 111

**Уровень функционального напряжения по вегетативной и барорефлекторной
регуляции артериального давления у пациентов разных нозологических групп, %**

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	43	57	0
II	36	63	1
III	30	64	6
IV	30	61	9
V	36	59	3
VI	40	58	2
VII	28	72	0
VIII	27	69	4
IX	50	50	0
X	45	45	10

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 112

Уровень функционального напряжения по вегетативной регуляции дыхания у пациентов разных нозологических групп, %

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	45	55	0
II	35	62	3
III	30	60	10
IV	27	61	12
V	39	58	3
VI	33	57	10
VII	30	70	0
VIII	27	65	8
IX	55	45	0
X	40	50	10

барорефлекса, оцененных по анализу спектров вариабельностей ритмов (спектральный анализ артериоритма). Как видим, по данной системе наиболее заметное функциональное неблагополучие отмечается в группах: III (патология сердца), IV (сосудистая патология), VII (эндокринная патология) и VIII (патология ЖКТ), причем степень неблагополучия близка к той, которая установлена по системе поддержки периферического кровообращения.

В табл. 112 приведен анализ 3-уровневых напряжений в разных нозологических группах по системе вегетативной регуляции дыхания, оцененной по вариабельностям вдоха и выдоха (спироритмометрия). Общий уровень функционального неблагополучия по этой системе немного уступает тому, который устанавливался по системе поддержания периферического кровообращения, но в сравнительном аспекте в III (патология сердца), IV (сосудистая патология), V (патология ВДП), VIII (патология ЖКТ) и X (другая патология) группах напряжение более выражено, чем в других.

В табл. 113 приведен анализ профилей 3-уровневых напряжений в разных нозологических группах по системе регуляции гемодинамики, оцененный по МОК, ОПСС и другим сочетанным межсистемным показателям. Функциональное благополучие, которое совпадает с априорно нормологически-взвешенной популяцией, заметно в I (без четко установленного диагноза) и V (вегетативные расстройства), а наиболее выраженный сдвиг отмечен в II (патология ОДС), III (патология сердца), VIII (патология ЖКТ) и X (другая патология) группах.

Для дифференциации нозологически сцепленных функциональных напряжений относительно природы первичного патологического процесса нами изучена частота встречаемости тех или других функциональных напряжений среди пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы, сердечными, сосудистыми, вегетативными, эндокринными заболеваниями и заболеваниями ВДП [37]. Результаты приведены на рис. 64.

Таблица 113

**Уровень функционального напряжения в системе регуляции гемодинамики
у пациентов разных нозологических групп, %**

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	45	55	0
II	44	44	12
III	48	40	12
IV	36	59	5
V	47	45	8
VI	41	49	10
VII	39	50	11
VIII	59	28	13
IX	35	59	6
X	37	50	13

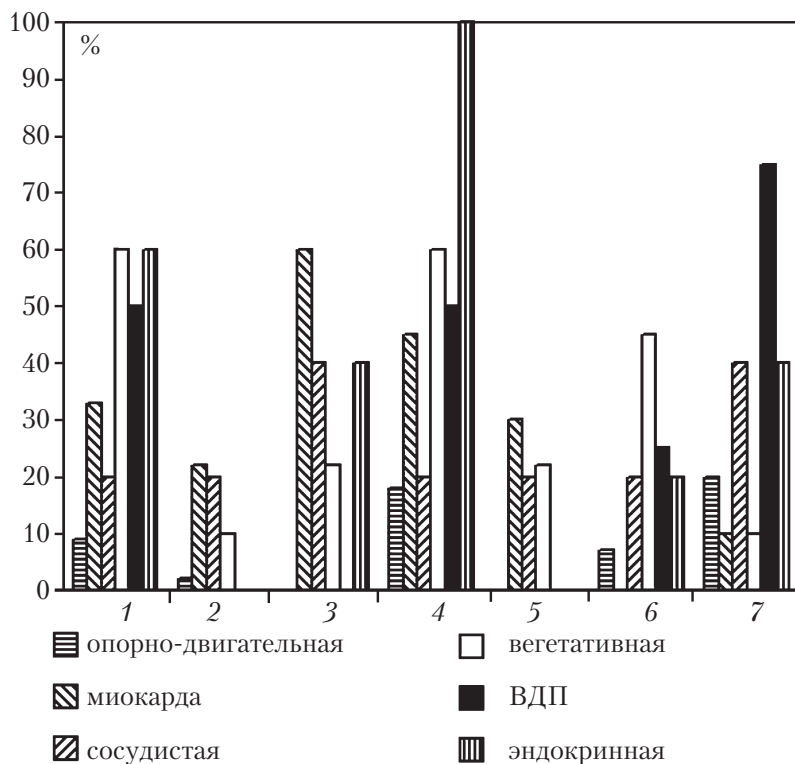


Рис. 64. Характер сочетаний напряженных уровней регуляции при различных патологиях. По вертикали — процентный вклад, по горизонтали: 1 — по состоянию конституции; 2 — по насосной функции миокарда; 3 — по вегетативному обеспечению ритма сердца; 4 — по поддержке артериального давления; 5 — по вегетативному и барорефлекторному обеспечению артериального давления; 6 — по вегетативному обеспечению дыхания; 7 — по гемодинамике

Факторы и механизмы саногенеза

На рис. 64 можно увидеть, что с позиций дифференциации, для каждой из перечисленных нозологических групп существует довольно специфический комплекс функциональных напряжений. Так, выраженные функциональные напряжения со стороны состояния конституции (1) вносят основной вклад в условиях предельного функционального напряжения при вегетативных и эндокринных нозологиях; немного меньший — при заболеваниях ВДП; в то же время при сердечных и сосудистых патологиях этот вклад меньше в 2–3 раза.

Функциональное напряжение в системе регуляции насосной функции сердечной мышцы (2) при сердечных и сосудистых патологиях заметно выше, чем при вегетативных расстройствах и еще более отличается при патологии ВДП и эндокринной системы.

Вклад в полисистемное напряжение отклонений регуляции сердечного ритма (3) наибольший при патологиях сердца; немного ниже (в 1,5 раза) он при сосудистых и эндокринных патологиях; в 3 раза вклад снижается при вегетативных дисфункциях и практически отсутствует при патологии ВДП.

Система поддержки периферического кровообращения наиболее отягощает функциональное напряжение при эндокринных патологиях; приблизительно в 2 раза этот вклад меньше при сердечных, вегетативных и заболеваниях верхних дыхательных путей; интересно, что при сосудистых патологиях полисистемная осложненность по данной системе отмечается в 5 раз реже, чем при эндокринных патологиях.

Функциональная напряженность системы вегетативного обеспечения артериального давления и барорефлекса при сердечных заболеваниях отягощает их течение в 1,5 раза чаще, чем при сосудистых и вегетативных патологиях. В то же время при заболеваниях ОДС, ВДП и эндокринной патологии вклад этой системы в общее функциональное напряжение организма не определяется.

Функциональная напряженность вегетативного обеспечения системы дыхания наиболее часто отягощает течение вегетативных расстройств и заболеваний ВДП, в то время как при сердечных заболеваниях ее вклад в общую функциональную отягощенность минимальный [37].

Система гемодинамики наиболее часто напряжена при заболеваниях ВДП; почти в 2 раза реже ее напряженность отмечается при эндокринных и сосудистых заболеваниях и в 7 раз реже — при сердечных и вегетативных нозологиях.

Как видно, приведенный анализ полисистемной функциональной осложненности позволяет четко дифференцировать уровень функциональных напряжений в тесной зависимости от нозологической принадлежности того или другого патологического процесса.

Приведенные результаты свидетельствуют, что практически по всем изученным системам данный контингент отличается заметно сниженным вкладом сбалансированных функциональных состояний. Необходимо при этом отметить, что напряженные уровни отмечаются довольно редко. Отсюда вытекает, что по функциональной напряженности данный контингент не отличается выраженным

функциональным разбалансом, часто сопровождающим патологически отягощенные процессы.

Напомним, что концепция саногенетического баланса предполагает допустимый (и даже выраженный) уровень напряжения по отдельным системам. Однако для неотягощенных популяций напряженные состояния в одной системе проходят на фоне высокосбалансированных функций других сочетанных систем.

Межсистемный уровень взаимоотношений, установленный в контингенте, находящимся на СКЛ, принципиально другой и в отличие от выше обсужденного характеризуется сниженным уровнем сбалансированных состояний практически по всем изученным системам. Именно в силу подобной однонаправленности сдвигов интегральная степень напряженности саногенеза в целом по каждой сопутствующей патологии выражено отличается от априорной нормологически-взвешенной популяции (см. рис. 64): на фоне заметного снижения частоты встречаемости почти у каждого третьего регистрируется напряженное функциональное состояние. С учетом полисистемного анализа, полученный результат означает, что функциональный дисбаланс у пациентов, которые находятся на СКЛ, вызван не столько резким функциональным сдвигом в какой-либо одной регуляторной системе саногенеза, сколько низким уровнем их скоординированности, не обеспечивающим достаточную функциональную компенсацию патологических изменений. Отсюда следует, что основной задачей медицинской реабилитации является не столько коррекция какой-нибудь одной саногенетической функции (системы), сколько достижение условий полисистемной скоординированности, а также проведение полифункционального мониторинга при различных патологических процессах, который позволяет адекватно направлять коррекционно-лечебные мероприятия на комплекс функционально разбалансированных саногенетических систем. Кроме этого, важна адекватная полисистемная экспертиза эффективности лечения различных патологических процессов, которая возможна только при условии полифункционального саногенетического мониторинга течения патологии [34].

Однако прежде чем перейти к проблеме индивидуального санотипирования, необходимо установить, в какой системе предложенный вариант аттестации полифункциональной напряженности организма способен прогнозировать уровень его патологической отягощенности. Напомним, что согласно основному патологическому процессу все 817 пациентов были распределены на 10 референтных групп, которые отличаются по нозологической принадлежности основного патологического следа.

В табл. 114 приведен характер 3-уровневых распределений интегральных оценок напряжений для каждой из выделенных референтных групп. Легко увидеть, что по низкой частоте встречаемости наиболее сбалансированных состояний на фоне наименьшей частоты встречаемости напряженных состояний (интегральный критерий наименьшего функционального благополучия), прежде всего, дифференцируются сердечные и сосудистые заболевания. Близко к ним расположены группы с вегетативными и эндокринными нарушениями. Относительно наи-

Факторы и механизмы сааногенеза

Таблица 114

**Уровень суммарного функционального напряжения
у пациентов разных нозологических групп, %**

Нозологическая группа	Уровень функционального напряжения		
	1	2	3
I	37	39	24
II	35	34	31
III	26	34	40
IV	31	28	41
V	28	39	33
VI	38	34	28
VII	29	34	37
VIII	36	38	26
IX	42	29	29
X	24	38	38

более благополучными представляются контрольная группа и группа с заболеваниями опорно-двигательной системы (остеохондроз, артроз и т. п.).

В принципе, и на основании общеклинических исследований прогноз отягощенности сердечных, сосудистых и эндокринных патологий относительно метаболических (остеохондрозы), заболеваний ЖКТ, ВДП и других патологических процессов представляется довольно оправданным. Для задач реабилитационной практики подтвержденные ожидания важны в силу того, что они четко отслежены с использованием экспрессных интегральных методик.

Более детально взаимосвязь функциональных напряжений, связанных с тем или другим патологическим следом, может быть обсуждена при изучении скоррелированности функциональных напряжений с уровнем клинической отягощенности основного заболевания.

8.4. Индивидуальные особенности сааногенетического статуса при различной патологии

Наиболее сложная проблема в аттестации индивидуальной достаточности сааногенеза — это согласованность гуморального и тканевого гомеостазов.

В клинической практике, в том числе в практике реабилитации, вопросы взаимодействия тканевого и гуморального гомеостаза практически не учитываются. Есть только относительно информативные методики таких исследований (одновременное исследование наличия белка в моче (протеинурии) и состава белков крови (протеинемии); одновременное исследование наличия глюкозы в моче и крови (глюкозурии и гликемии); клиренс метаболитов белкового обмена и т. п.).

Вместе с тем, полностью очевидно, что с позиций полисистемного анализа взаимодействия микро- и макроуровней данные подходы информативны ограни-

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

ченно, поскольку не учитывают функциональную сцепленность различных метаболических путей. Вот почему особого внимания, с позиций данных теоретических представлений, заслуживают методы полифакторного анализа систем гуморального и тканевого гомеостаза с помощью ЛКС биологических жидкостей.

На уровне анализа частоты встречаемости отдельных нозологических групп четкой дифференциации по выраженности ЛКС-сдвигов не отмечается, исключением является только IV нозологическая группа, для которой характерен заметно более низкий уровень выраженных ЛКС-сдвигов как в плазме, так и в моче. Обращает на себя внимание также факт однотипности выраженности сдвигов в плазме и моче, которая скорее подтверждает адекватность использованного анализа для изучения степени сцепления регуляторных сдвигов на микро- и макросистемном уровнях [32].

Частота анаболических сдвигов в плазмовом гомеостазе при всех нозологиях выше, чем в тканевом. Соответственно катаболические сдвиги на тканевом уровне заметно преобладают в сравнении с плазмовым. Именно такая популяционная выраженная разнонаправленность предполагает, что на тканевом уровне чаще преобладают патологические процессы с некробиотической направленностью (в пределах изученных патологических состояний), а на плазмовом уровне заметно преобладают процессы иммунной модификации.

Анаболические процессы на уровне плазмового гомеостаза наиболее часто определяются у больных II, III и IV нозологических групп (от 57 до 73 % случаев), в то время как у пациентов V, VI, VII–X групп их частота колеблется от 42 до 50 % случаев. Это предполагает, что иммунная модификация при II, III, IV нозологических формах является признаком, который сопровождает течение данных патологических процессов. Выраженность некробиотических процессов со стороны почек наиболее часто проявляется в III, V, VII–X нозологических группах, предполагающая наличие более выраженного интоксикационного компонента в патогенезе этих заболеваний (табл. 115 и 116).

Таблица 115

Направленность сдвигов в гуморальном гомеостазе в выделенных нозологических группах, %

Симптомокомплекс	Нозологическая группа						
	II	III	IV	V	VI	VII–VIII	IX–X
0 – Нормологические	15	11	8	15	19	6	14
1 – Аллергоподобные	33	39	24	22	12	18	44
2 – Интоксикационноподобные	7	28	28	27	13	25	14
3 – Катаболические	4	0	0	2	0	13	0
4 – Аутоиммунные	18	11	40	14	25	19	14
5 – Дистрофические	0	0	0	0	6	0	0
6 – 1+2	19	0	0	0	6	0	0
7 – 4+2	4	11	0	12	25	6	0
8 – 1+5	0	0	0	2	0	0	0

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 116

**Направленность сдвигов в тканевом гомеостазе
в выделенных нозологических группах, %**

Симптомокомплекс	Нозологическая группа						
	II	III	IV	V	VI	VII-VIII	IX-X
0 – Нормологические	5	5	7	14	4	10	0
1 – Аллергоподобные	24	0	18	14	19	10	23
2 – Интоксикационноподобные	7	10	4	4	7	10	8
3 – Катаболические	7	10	7	15	15	5	15
4 – Аутоиммунные	10	13	7	12	22	15	0
5 – Дистрофические	2	13	7	14	11	5	8
6 – 1+2	12	10	14	9	7	20	8
7 – 4+2	5	13	7	6	4	10	0
8 – 1+5	27	26	29	13	11	15	39

В конце концов, наиболее отягощенные по вышеприведенной шкале (3-й уровень выраженности) смешанные сдвиги в плазмовом гомеостазе отмечаются в II, V, VI нозологических группах, что предполагает наибольшую напряженность в системе регуляции обмена веществ и гуморального иммунитета при соответствующих патологиях.

Особая ситуация наблюдается в IV нозологической группе, для которой характерна предельно выраженная частота встречаемости смешанных сдвигов в моче на фоне отсутствия таковых в плазме крови. Такая дифференциальная картина скорее всего предусматривает сосудистые патологии, когда в наибольшей степени нарушения локализуются в системе почек.

Наименьший градиент частот встречаемости смешанных сдвигов в плазме и тканевом гомеостазе отмечается при эндокринных и иммуномодифицированных патологиях, предполагающий наиболее заметную генерализацию основных патологических процессов на организменном уровне.

Сравнительный анализ результатов (рис. 65 и 66) подчеркивает максимальную информативность полисистемных подходов, которые учитывают не столько частоту выявления маркеров патологии, сколько уровни их функциональной разобщенности. В этом лишний раз можно убедиться при анализе результатов (рис. 67).

Интересно отметить, что по соотношению согласованных и несогласованных сдвигов в гомеостазе плазмы и тканей почек снова же резко отличаются IV, VII–X группы; в III нозологической группе максимально высокая частота встречаемости согласованных, а в VII–X – несогласованных сдвигов.

Сравнивая результаты с вышеприведенными мы можем утверждать, что ведущим саногенетическим механизмом перестройки регуляции плазмового и тканевого гомеостаза при сосудистых патологиях является выраженная локализация тканевых воспалительных процессов, а при эндокринных и иммунных патологиях – разбаланс регуляторных систем на макро- и микроуровнях, что мы и наблюдаем при качественной характеристике одно- и разнонаправленных сдвигов (рис. 68).

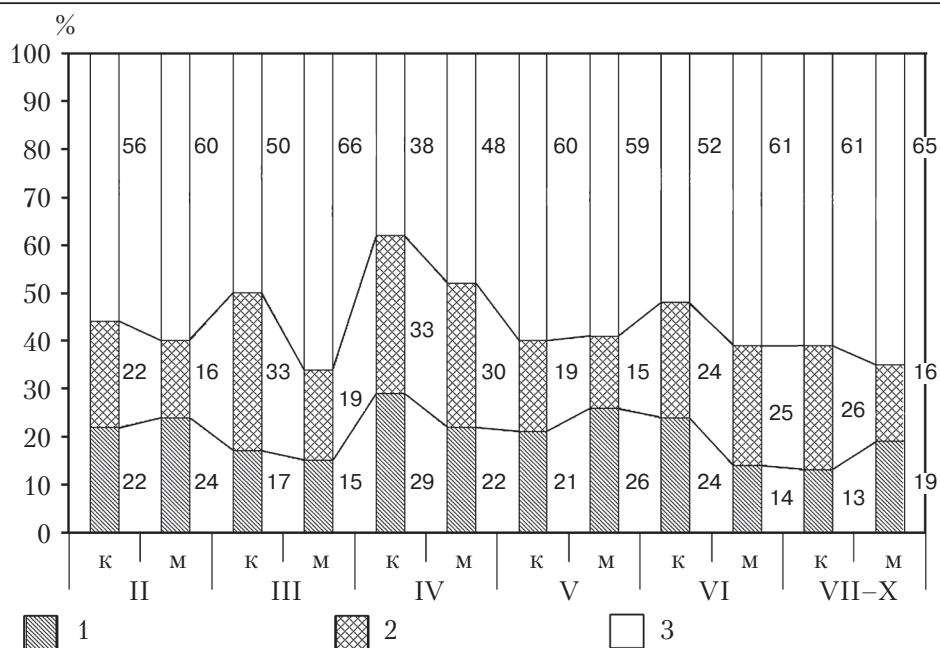


Рис. 65. Распределение сдвигов в гуморальном (к) и тканевом (м) гомеостазе по выраженности (1, 2, 3) при различных патологических состояниях (II, III, IV, V, VI, VII-X)

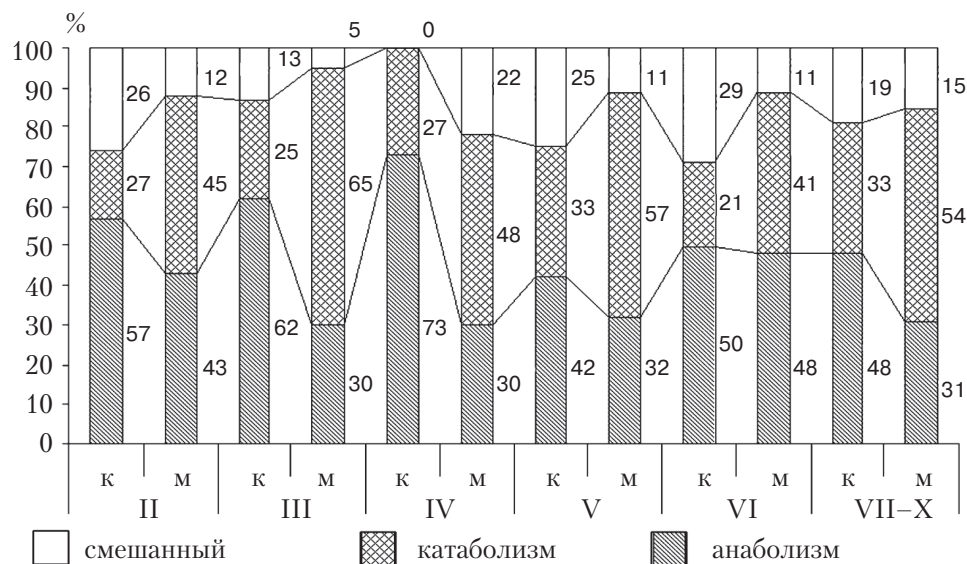


Рис. 66. Распределение сдвигов в гуморальном (к) и тканевом (м) гомеостазе по направленности метаболизма при различных патологических состояниях (II, III, IV, V, VI, VII-X)



Факторы и механизмы саногенеза

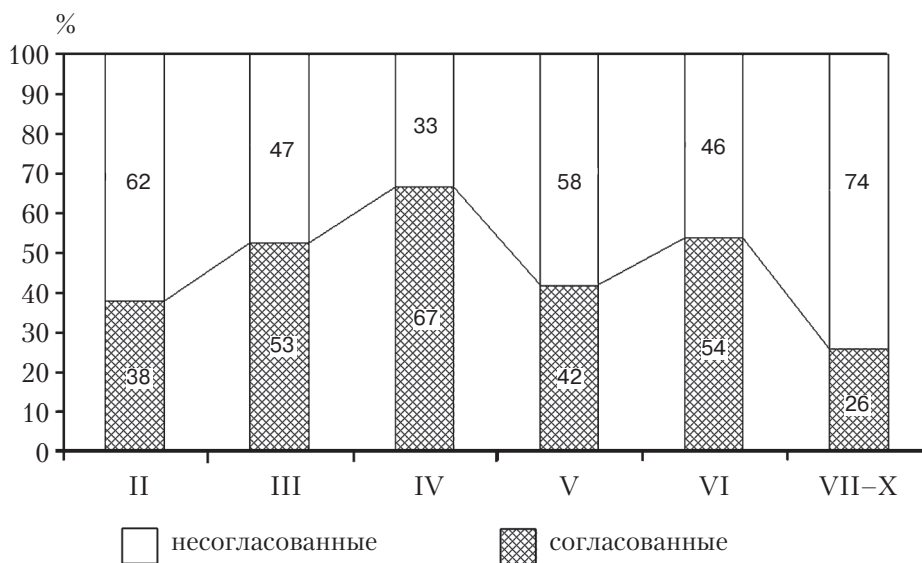


Рис. 67. Дифференциация патологических состояний (II, III, IV, V, VI, VII-X) по согласованности сдвигов в гуморальном и тканевом гомеостазе

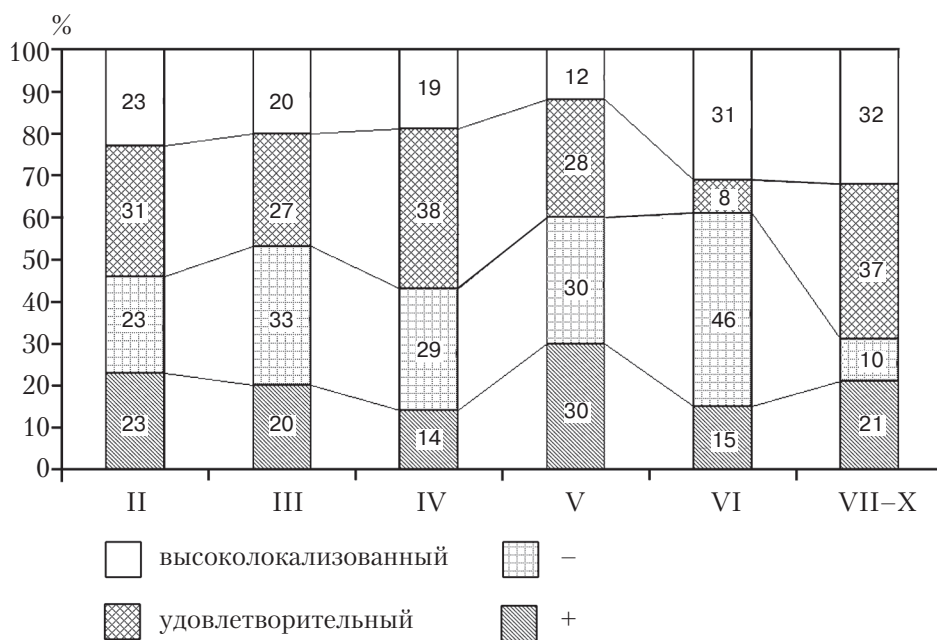


Рис. 68. Дифференциация патологических состояний по качественным вариантам согласованности сдвигов в плазме крови и моче



Глава 8. Саногенетический мониторинг...

Если за критерий прогноза тяжести основных изученных патологий принять соотношение вариантов (+) и (-), то по степени функциональной напряженности системы гомеостаза отдельных референтных групп можно выделить следующие закономерности. Наиболее напряженными являются III, IV и VI нозологические группы, менее напряженными — II и V нозологические группы, а наиболее функционально благоприятной — VII–X нозологическая группа (см. рис. 68).

При этом отметим, что указанные прогнозы не связаны со степенью локализации тканевых воспалительных процессов. Ведь высокая частота встречаемости локализованных вариантов разнонаправленных сдвигов регистрируется как в самой неблагоприятной VI нозологической группе, так и в самой благоприятной — VII–X.

Отсюда следует, что уровень разобщенности гомеостатических сдвигов не зависит от конкретного патологического процесса, а отображает индивидуальный вариант саногенетической реактивности организма.

По функциональному состоянию системы уролитиаза все патологические состояния достаточно дифференцируются (рис. 69).

Почти у половины пациентов II и VI нозологических групп уропротейн не определяется, а у пациентов IV, VII и VIII нозологических групп таких наблюдений меньше 20 %. С другой стороны, при IV, V, VII и VIII патологиях от половины до 2/3 наблюдений характеризуются высокой склонностью к уролитиазу, а при III нозологии отмечается склонность к биодеградации ткани почек.

Таким образом, анализ результатов полифункционального исследования саногенеза организма и разных систем позволил выявить определенные закономерности течения обозначенных выше заболеваний на санаторно-курортном этапе реабилитации, которые требовали от нас на следующем этапе исследования обработать критерии комплексной полифункциональной оценки течения разных патологических состояний с целью дальнейшего прогнозирования и определения эффективности коррекционно-реабилитационных мероприятий.

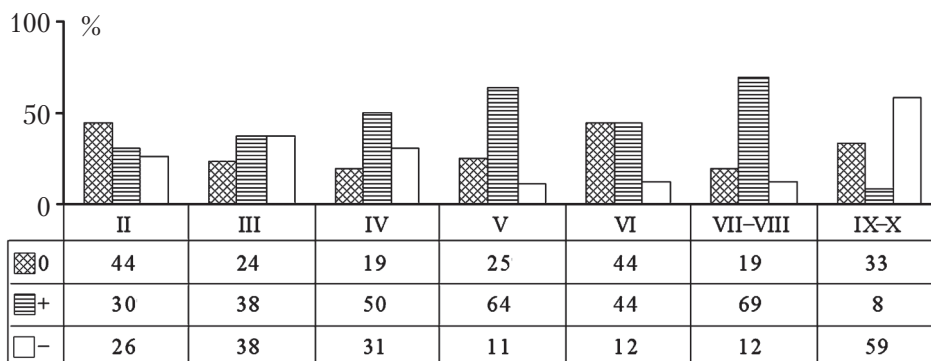


Рис. 69. Дифференциация патологических состояний по макромолекулярным сдвигам мочи после осаждения: 0 — без трансформации; — — осаждение низкомолекулярных фракций; + — осаждение высокомолекулярных фракций

Факторы и механизмы саногенеза

8.5. Комплексная оценка саногенеза при различных патологических состояниях

Учитывая полученные выше результаты, на данном этапе необходимо было определить саногенетические критерии межсистемных взаимоотношений кардиореспираторной системы с учетом клинической отягощенности пациентов отдельных нозологических групп.

Согласно интегральной оценке саногенетического баланса, отмечается определенный рост напряженных состояний у больных патологией ОДС при более клинически отягощенных вариантах. Достигается указанное незначительное напряжение преимущественно за счет снижения частоты встречаемости сбалансированных состояний в системах регуляции насосной функции миокарда, вегетативной регуляции СР, поддержки периферического кровообращения и его вегетативной и барорефлекторной регуляции (табл. 117, 118). Конечно, указанные критерии функциональной дифференциации при разных степенях клинически осложненных вариантов течения данной патологии (в основном остеохондрозов позвоночника) выражены не в той степени, чтобы говорить о четкой скоррелированности, но, с другой стороны, характер клинической отягощенности двух сравниваемых вариантов минимальный.

Не менее важным обстоятельством является то, что дифференциация отслеживается по 5 из 7 использованных мониторинговых критериев. Напомним, что каждый из них отображает особенности функционального состояния определен-

Таблица 117

Распределение уровней функциональных напряжений при заболеваниях опорно-двигательного аппарата различной степени отягощенности в изученных системах, %

Уровень отягощенности	Уровень функционального напряжения	Система						
		Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	Сбалансированный	53	50	76	43	49	37	46
	Достаточный	46	49	24	48	49	58	45
	Напряженный	1	1	0	9	2	5	9
Допустимый	Сбалансированный	52	42	50	33	29	47	44
	Достаточный	41	58	47	59	71	53	44
	Напряженный	7	0	3	9	0	0	12

Таблица 118

Распределение общего уровня функционального напряжения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата различной степени отягощенности, %

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Минимальный	33	34	33
Допустимый	32	41	27

ной системы. А их идентификация с определенной достоверностью позволяет утверждать, что в функциональной напряженности остеохондрозов основное место принадлежит дискоординации регуляторных процессов сердечных, сосудистых и нервных функций [17; 52].

В табл. 119–122 представлены результаты полисистемных обследований пациентов с сердечными и сосудистыми заболеваниями в зависимости от уровней их клинической отягощенности. Как видно из разноуровневых взаимоотношений интегральных саногенетических напряжений, по мере возрастания степени клинической осложненности основного процесса закономерно нарастает вклад напряженных состояний, которые достигают почти 50 % частоты встречаемости. В случае с анализом заболеваний сердца минимальные расхождения 1-го и 2-го ранжиров клинической осложненности, скорее всего, связаны с относительной немногочисленностью I группы (всего 12 %), в силу чего для внутрисистемного анализа она объединена со II группой (33 %). Подгруппы больных с сосудистыми заболеваниями представлены более равномерно (1-я – 33 %, 2-я – 24 %, 3-я – 44 %) и потому анализируются отдельно.

Таблица 119

Распределение уровней функциональных напряжений при заболеваниях миокарда различной степени отягощенности в изученных системах, %

Уровень отягощенности	Уровень функционального напряжения	Система						
		Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный и допустимый	Сбалансированный	42	30	44	49	23	36	47
	Достаточный	42	68	49	40	73	64	42
	Напряженный	16	2	3	11	4	0	11
Выраженный	Сбалансированный	40	38	35	33	30	32	50
	Достаточный	48	58	56	48	63	60	38
	Напряженный	12	4	9	19	7	8	12

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 120

Распределение общего уровня функционального напряжения при заболеваниях миокарда различной степени отягощенности, %

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Минимальный	29	27	44
Допустимый	26	40	34
Выраженный	17	50	33

Таблица 121

Распределение уровней функциональных напряжений при сосудистых заболеваниях различной степени отягощенности в изученных системах, %

Уровень отягощенности	Уровень функционального напряжения	Система						
		Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	Сбалансированный	40	52	44	52	41	41	44
	Достаточный	52	48	56	36	47	59	52
	Напряженный	8	0	0	12	12	0	4
Допустимый	Сбалансированный	40	52	42	26	40	27	26
	Достаточный	52	48	58	60	40	55	68
	Напряженный	8	0	0	14	20	18	6
Выраженный	Сбалансированный	40	32	46	35	21	36	25
	Достаточный	54	65	46	49	66	64	70
	Напряженный	6	3	8	16	13	10	5

Таблица 122

Распределение общего уровня функционального напряжения при сосудистых заболеваниях различной степени отягощенности, %

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Минимальный	47	38	15
Допустимый	46	30	24
Выраженный	28	20	52

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

Сначала обратим внимание на принципиальные расхождения между сравниваемыми группами. Легко заметить, что по системе регуляции насосной функции миокарда при сердечных патологиях уровень сбалансированных состояний заметно ниже, чем при сосудистых патологиях. Соответственно отмечается повышенный вклад напряженных состояний. Близкая ситуация отмечается и по системе регуляции периферического кровообращения [31; 35; 44].

В то же время по параметрам вегетативной регуляции дыхания и по состоянию гемодинамики заметно более выраженная напряженность отмечается в группе с сосудистыми патологиями [51]. Отсюда следует, что на внутрисистемном уровне функциональных состояний достигается заметная дискриминация здоровьесоберегающих сдвигов при сердечных и сосудистых патологических следах [31].

Вариативный анализ разных уровней клинической отягощенности и в одном и в другом случае показывает не только скоррелированность с интегральной оценкой саногенеза, но и с уровнем напряженности в большинстве проанализированных систем.

В табл. 123, 124 представлены результаты полисистемных исследований самой представительной группы – вегетативных дизрегуляций (29 % от всех обследованных). Прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что уже при минимальной клинической осложненности у больных с вегетативными дисфункциями один из наибольших уровней встречаемости напряженных полифункциона-

Таблица 123

**Распределение уровней функциональных напряжений
при вегетативных расстройствах различной степени отягощенности
в изученных системах, %**

Уровень отягощенности	Уровень функционального напряжения	Система						
		Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	Сбалансированный	55	41	45	32	40	45	44
	Достаточный	31	58	53	55	58	52	45
	Напряженный	13	1	2	13	2	3	11
Допустимый	Сбалансированный	48	41	48	38	38	46	54
	Достаточный	43	58	52	49	59	54	40
	Напряженный	9	1	0	13	3	0	6
Выраженный	Сбалансированный	54	27	45	43	32	37	32
	Достаточный	23	73	55	43	63	47	68
	Напряженный	23	0	0	14	0	16	0

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 124

Распределение общего уровня функционального напряжения при вегетативных расстройствах различной степени отягощенности, %

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Минимальный	27	27	46
Допустимый	27	42	31
Выраженный	28	38	34

нальных состояний (34 %) при минимальном вкладе наиболее сбалансированных (28 %). Если эту ситуацию сравнить с той, что отмечается при гипертонической болезни (гипертензивный вариант вегетативных дисфункций в нашей группе был представлен более значительно), то расхождения более чем существенные. В сравнении с гипертонической болезнью у больных с вегетативными дисфункциями заметно выше вклад выраженных напряжений в состоянии конституции (в 2–4 раза), но резко снижен вклад по системе вегетативной регуляции периферического кровообращения (в 3–5 раз) (см. табл. 123). Достаточно сравним в обеих группах вклад напряжений в системах регуляции дыхания и гемодинамики [44].

Таким образом, можно утверждать, что на основе саногенетического мониторинга, несмотря на принципиальную схожесть основной симптоматики, характер и степень выраженности функциональных нарушений достаточно уверенно дифференцируются. Нам представляется, что данный результат дополнительно оправдывает использование экспрессного полисистемного мониторинга в курортологической практике.

При заболеваниях ВДП (табл. 125), как и при вышеперечисленных нозологиях, клиническая отягощенность заметно коррелирует с ростом наиболее напряженных состояний в системе саногенеза в целом. Но в плане дифференциации функциональных напряжений, именно при данных патологиях, особенно при значительной клинической отягощенности, наиболее резко снижается вклад сбалансированных состояний в системе регуляции дыхания (что наиболее ожидаемо) и возрастает вклад напряженных состояний в системах регуляции кардиоритма и гемодинамики (табл. 126). Напомним, что при заболеваниях других систем настолько характерных межсистемных сочетаний не отмечалось. Еще одна особенность данной группы — тот факт что заметная функциональная дисрегуляция по переменным критериям отслеживается только при значительном количестве сопутствующих заболеваний (наиболее клинически отягощенных вариантах), в то время как при клинически неотягощенных и минимально отягощенных вариантах по большинству регуляторных систем 3-уровневые функциональные распределения предельно близки к априорным нормологически-взвешенным.

Таблица 125

**Распределение уровней функциональных напряжений
при заболеваниях верхних дыхательных путей
различной степени отягощенности в изученных системах, %**

Уровень отягощенности	Уровень функционального напряжения	Система						
		Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	Сбалансированный	59	50	51	46	38	50	48
	Достаточный	32	50	43	54	43	48	52
	Напряженный	9	0	6	3	8	7	4
Допустимый	Сбалансированный	44	52	44	47	43	50	38
	Достаточный	52	48	56	53	57	43	51
	Напряженный	4	0	0	0	0	7	11
Выраженный	Сбалансированный	47	41	65	28	38	28	35
	Достаточный	35	59	18	60	54	72	47
	Напряженный	18	0	17	12	8	0	18

Из этого следует, что сами по себе патологические сдвиги в тканях ВДП не сопровождаются напряжением в регуляции дыхания, гемодинамики и сердечного ритма (скорее всего в силу того, что на этапе медицинской реабилитации лиц с активными стадиями заболевания не встречается). Только при значительной отягощенности сопутствующими заболеваниями уровень функциональных дизрегуляций заметно повышается.

Понятно, что установленные закономерности обосновывают коррекционно-реабилитационные мероприятия, направленные на адресатное снижение напряжений в перечисленных регуляторных системах, в основном относительно пациентов с хроническими процессами в верхних дыхательных путях, которые сопровождаются сопутствующими заболеваниями [24].

Таблица 126

**Распределение общего уровня функционального напряжения при заболеваниях
верхних дыхательных путей различной степени отягощенности, %**

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Минимальный	18	41	41
Допустимый	40	36	24
Выраженный	35	41	24

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 127

Распределение уровней функционального напряжения при эндокринных заболеваниях различной степени отягощенности в изученных системах, %

Уровень отягощенности	Уровень функционального напряжения	Система						
		Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный и допустимый	Сбалансированный	57	43	38	42	33	54	30
	Достаточный	33	57	52	29	67	46	70
	Напряженный	10	0	10	29	0	0	0
Выраженный	Сбалансированный	29	30	35	23	23	33	48
	Достаточный	53	70	65	41	77	59	33
	Напряженный	18	0	0	36	0	8	19

Референтная группа с эндокринной патологией не позволяла четко дифференцировать варианты клинической отягощенности за счет недостаточного количества наблюдений, в силу чего лица с 1-м и 2-м вариантом клинической отягощенности мы объединили в одну группу.

В отличие от предыдущей группы, при наличии эндокринной патологии (табл. 127, 128), даже при минимальной клинической отягощенности, отмечаются заметные функциональные перераспределения в отдельных саногенетических системах и прежде всего в системе регуляции кардиоритма, вегетативной регуляции артериоритма и гемодинамики (уровень сбалансированных состояний в этих системах от 30 до 38 %), что подтверждает данные других исследователей [47].

Особого внимания заслуживает система регуляции периферического кровотока, которая даже при минимальной клинической отягощенности почти у каждого третьего пациента отличается выраженным функциональным напряжением. Подобное не отмечено ни в одной другой нозологической группе. По мере клинической отягощенности в данной группе напряженное состояние са-

Таблица 128

Распределение общего уровня функционального напряжения при эндокринных заболеваниях различной степени отягощенности, %

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Минимальный и допустимый	15	35	50
Выраженный	43	33	24

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

ногенеза устанавливается в 50 % наблюдений, что не отмечено ни при одной другой нозологии. В силу этого контингент данной группы, наряду с лицами с сердечными и сосудистыми заболеваниями, мы относим к функционально наиболее напряженным. Подчеркнем, что особенностью этих напряжений являются наиболее высокие уровни функциональной дизрегуляции по состоянию конституции (18 %), гемодинамики (19 %) и вариабельности периферического кровообращения (36 %). Эти показатели свидетельствуют о достаточной функциональной дифференциации клинически осложненных и менее осложненных вариантов эндокринной патологии.

В группе больных с заболеваниями ЖКТ варианты со значительным клиническим отягощением не регистрировались, в силу чего мы сравнивали функциональное состояние только 1-го и 2-го уровней (табл. 129, 130). Отличительной особенностью данной группы являлось то, что варианты без сопутствующей патологии, в сравнении со всеми изученными нозологиями, представляются функционально наиболее сбалансированными. Так, по интегральной оценке 3-уровневых напряжений в саногенезе только в данном случае отмечается вариант, предельно близкий к нормологически-взвешенной популяции.

Таблица 129

**Распределение уровней функциональных напряжений
при заболеваниях желудочно-кишечного тракта
различной степени отягощенности в изученных системах, %**

Уровень отягощенности	Уровень функционального напряжения	Система						
		Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	Сбалансированный	53	41	50	41	50	40	59
	Достаточный	41	59	50	53	50	60	35
	Напряженный	6	0	0	6	0	0	6
Допустимый	Сбалансированный	27	32	30	41	15	38	59
	Достаточный	73	68	64	50	77	54	23
	Напряженный	0	0	6	9	8	8	18

Таблица 130

**Распределение общего уровня функционального напряжения при заболеваниях
желудочно-кишечного тракта различной степени отягощенности, %**

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Минимальный	23	36	41
Допустимый	53	41	6

Факторы и механизмы саногенеза

Вместе с тем, даже при минимальной клинической отягощенности хронических процессов в ЖКТ, уровень функциональных дизрегуляций предельно напряженный (см. табл. 129). Таких расхождений между 1-м и 2-м ранжирами клинической отягощенности не наблюдалось ни при одной из изученных нозологий. Основными регуляторными системами, по которым нарастает уровень функциональной напряженности, являются: состояние конституции, вегетативная регуляция сердечного ритма, артериального давления и состояние гемодинамики. По последней при минимальной клинической отягощенности уровень выражено напряженных состояний оказывается почти у каждого пятого. Как видим, и данная категория больных заметно дифференцируется от других нозологических групп.

Отдельного внимания заслуживает так называемая контрольная группа. Состав этой группы клинически не верифицирован, хотя определенные функциональные проблемы у большинства лиц, которые ее составляли, были, в силу чего они получали общеоздоровительные процедуры.

В табл. 131, 132 приведены саногенетические характеристики этой группы. Достаточно четко определяется, что по общему функциональному напряжению саногенеза данная группа представляется наиболее благополучной среди всех изученных, хотя сравнивая с априорно нормологически-взвешенной популяцией, можно отметить определенное напряжение: повышенный вклад напряженных состояний. Относительно отдельных систем саногенеза отмечается умеренно напряженный уровень сбалансированных состояний (ниже 40 %) только по состоянию конституции и по системе регуляции насосной функции миокарда. Другими словами, по степени минимизации функциональной дизрегуляции данная группа

Таблица 131

Распределение уровней функциональных напряжений в изученных системах в группе без четко верифицированных нозологий, %

Уровень отягощенности	Система						
	Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	39	37	42	44	43	42	45
Допустимый	51	63	58	54	57	58	55
Выраженный	10	0	0	2	0	0	0

Таблица 132

Распределение общего уровня функционального напряжения в группе без четко верифицированных нозологий, %

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Все уровни	37	39	24

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

относительно благополучна, что позволяет нам отнести ее к опорной группе сравнения, хотя и имеются определенные функциональные отличия от репрезентативной нормологически-взвешенной популяции.

Оставшиеся две нозологические группы (аутоиммунная патология и другие заболевания) представлены наименее репрезентативными выборками. Обычная дифференциация вкладов клинической отягощенности при незначительном составе этих групп предельно затруднена (табл. 133–136).

Вместе с тем, как видно в табл. 133–136, по совокупным критериям общесистемных и внутрисистемных напряжений эти группы дифференцируются не только одна от другой, но и от всех оптимальных по количеству наблюдений но-

Таблица 133

**Распределение уровней функциональных напряжений
в изученных системах при аутоиммунных заболеваниях, %**

Уровень отягощенности	Система						
	Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	59	29	53	41	50	42	35
Допустимый	35	71	41	53	50	58	59
Выраженный	6	0	6	6	0	0	6

Таблица 134

**Распределение общего уровня функционального напряжения
в изученных системах при аутоиммунных заболеваниях, %**

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Все уровни	42	29	29

Таблица 135

**Распределение уровней функциональных напряжений
в изученных системах при других заболеваниях, %**

Уровень отягощенности	Система						
	Конституция	Насосная функция миокарда	Вегетативное обеспечение СР	Поддержание АД	Вегетативное обеспечение АД	Вегетативное обеспечение дыхания	Гемодинамика
Минимальный	56	46	35	22	45	37	37
Допустимый	44	50	57	65	44	58	50
Выраженный	0	4	8	13	11	5	13

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 136

Распределение общего уровня функционального напряжения в изученных системах при других заболеваниях, %

Уровень отягощенности	Общий уровень функционального напряжения		
	Сбалансированный	Достаточный	Напряженный
Все уровни	24	38	38

зологических групп. Прежде всего, по общесистемным напряжениям, которые превосходят уровень контрольной группы, группа с другими заболеваниями не-много превосходит полифункциональную отягощенность группы с аутоиммунными патологиями, но не достигает уровней напряженности других групп, особенно при заметном клиническом отягощении. Основной функциональный симптомокомплекс в группе «Другие заболевания» представлен сочетаниями напряжений по системам регуляции кардиоритма, периферического кровообращения, дыхания, гемодинамики. Напомним, что, например, в гинекологической практике именно такое объединение дисрегуляций чаще всего определяется при воспалениях в тканях репродуктивной системы. При аутоиммунных патологиях заметно сочетание напряжений в системе регуляции насосной функции миокарда и гемодинамики. С позиций клиники аутоиммунных патологий, напряжения именно в этих системах наиболее ожидаемы.

Важным элементом использованного полисистемного анализа является то обстоятельство, что прогнозируемые нарушения детектируются на уровне начальных нерезко выраженных дисфункций, что может быть эффективно скорректировано адресатными методами медицинской реабилитации. Другими словами, полисистемный саногенетический мониторинг позволяет решать проблемы ранней преморбидной (донозологической) диагностики, что принципиально важно для успешной медицинской реабилитации.

8.6. Саногенетическая оценка межсистемных взаимоотношений организма

На уровне достигнутой дифференциации характера гомеостатических сдвигов относительно природы патологического процесса и в динамике реабилитационных мероприятий естественно возникала проблема с установлением характера взаимоотношений метаболических сдвигов с уровнем функциональных напряжений в кардиореспираторной системе:

- 1) кардиореспираторная система и гуморальный гомеостаз;
- 2) кардиореспираторная система и тканевый гомеостаз.

По направленности метаболизма в системе гуморального метаболизма отмечается четкая зависимость от степени функционального напряжения по САКР;

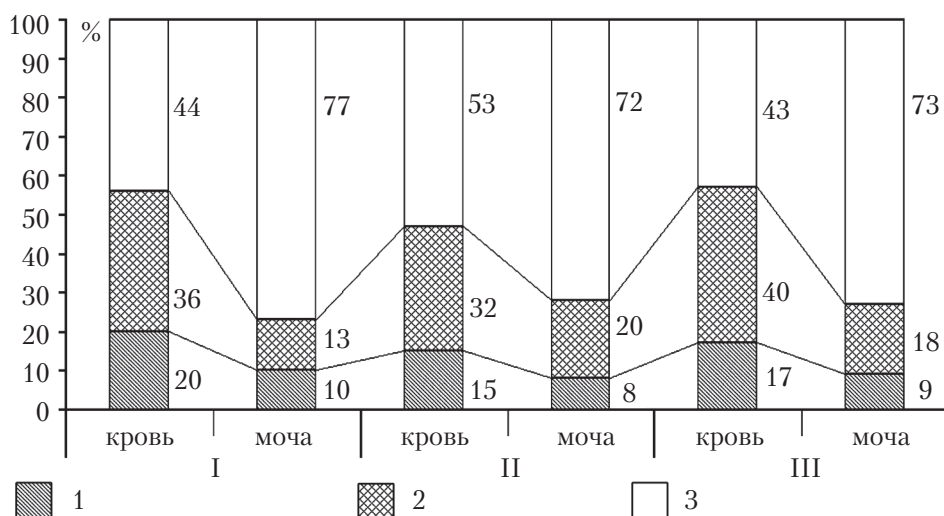


Рис. 70. Дифференциация ЛКС-сдвигов по уровню (1, 2, 3) в зависимости от уровня функциональной напряженности организма, установленной с использованием САКР (I, II, III)

при этом в системе поддержки тканевого гомеостаза такой зависимости не имеется (рис. 70).

Анализируя варианты, приведенные на рис. 70, прежде всего возможно утверждать, что независимо от уровня функциональных напряжений по САКР почти у половины исследованных наблюдается функционально напряженное состояние в гуморальном гомеостазе, у почти 3/4 больных — в тканевом гомеостазе системы почек.

Сразу отметим, что настолько заметный уровень функциональной напряженности организма, и тем более инкреторно-экскреторной системы, не определялся на основании совокупных клиничко-лабораторных детекций патологических следов. Отсюда полностью очевидно, что примененный подход к детекции уровня функциональной отягощенности организма на основании изучения гуморального и тем более тканевого гомеостаза намного чувствителен, чем набор традиционных клиничко-лабораторных исследований.

Больше того, преимущественно более высокий уровень функционального напряжения тканевого гомеостаза по отношению к гуморальному предполагает, что большинство пациентов находится на стадии преморбидных состояний, которые не детектируются методами определения патологических маркеров.

По направленности метаболизма в системе гуморального гомеостаза отмечается четкая зависимость от степени функционального напряжения по САКР (рис. 71); при этом в системе поддержания тканевого гомеостаза такой зависимости нет.

Уровень встречаемости смешанных сдвигов ни в плазме, ни в тканях не связан с функциональным напряжением по САКР. Отсюда следует, что функциональ-

Факторы и механизмы саногенеза

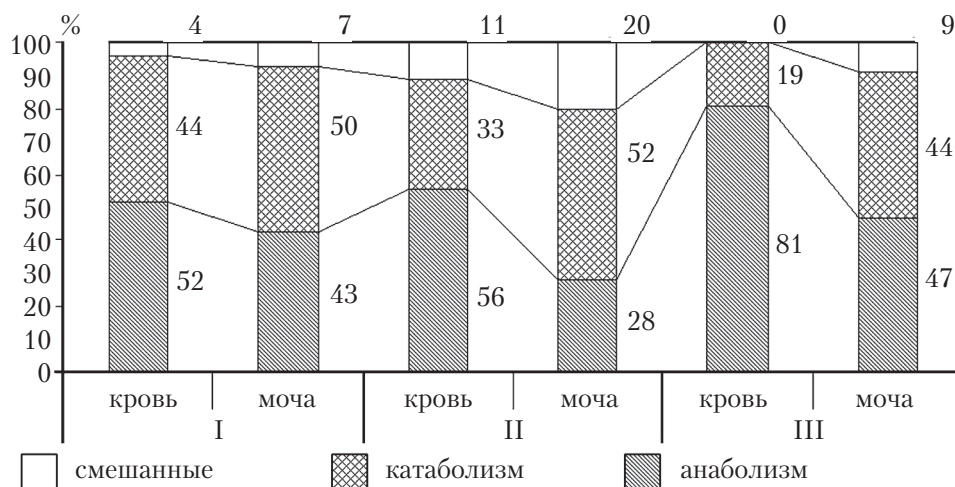


Рис. 71. Дифференциация результатов ЛКС с учетом направленности сдвигов в зависимости от уровня функциональной напряженности организма

ное напряжение по САКР, сопровождающееся в основном увеличением скорости кровообращения, инициирует пролиферативные сдвиги в системе плазматического гомеостаза на фоне компенсированного снижения катаболизма, но не лимитирует состояние тканевого метаболизма. Возможно, эта ситуация и определяет тот факт, что выраженные напряжения в тканевом гомеостазе отмечаются в 1,5–2 раза чаще.

В одном из вариантов метода ЛКС мочи в условиях селективного осаждения уропротеинов реализуется возможность дифференцированного учета тканевых гомеостатических сдвигов в сторону преобладания некробиотических процессов, или склонности к камнеобразованию.

С этих позиций, приведенные на рис. 72 результаты определяют исключительно интересные закономерности в тканевом метаболизме в зависимости от напряженности по САКР.

Так, при наиболее сбалансированном функциональном состоянии сдвиги в тканевом метаболизме как в сторону некробиоза, так и уrolитиаза определяются в 1/3 пациентов.

По мере повышения уровня функционального напряжения по САКР они отмечаются почти у 2/3 пациентов. При этом важно отметить, что заметное увеличение напряженности сдвинуто в сторону тканевого некробиоза. Так, при переходе от сбалансированного к напряженному состоянию по САКР частота встречаемости склонности к уrolитиазу увеличивается в 1,5 раза, а к некробиотическим процессам — в 3,5 раза. Такая тесная сцепленность гемодинамических характеристик с системами тканевого метаболизма нами продемонстрирована впервые.

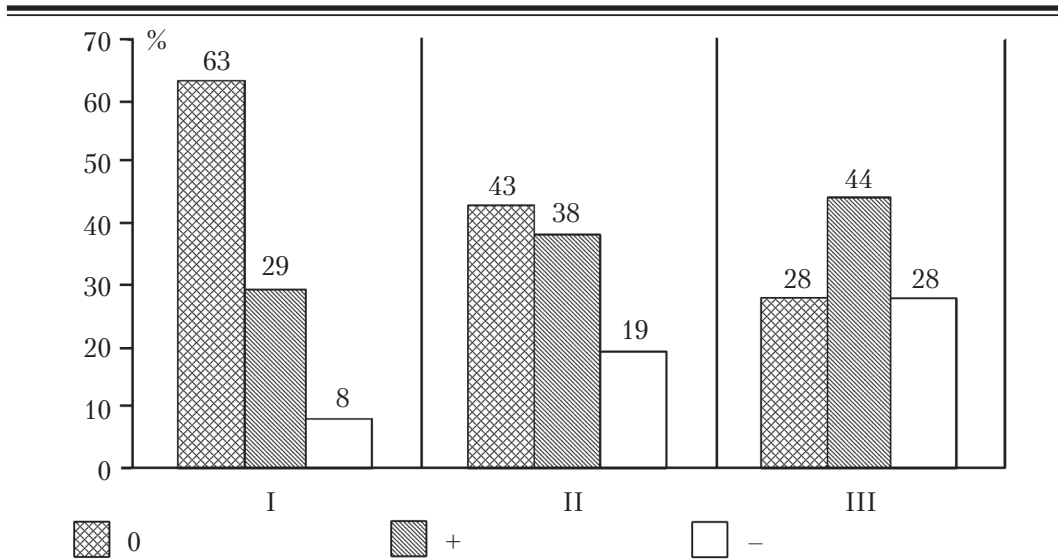


Рис. 72. Дифференциация результатов ЛКС с учетом уролитиаза в зависимости от уровня функциональной напряженности организма: 0 — отсутствие трансформации спектра после осаждения; + — трансформация спектра в сторону наличия уропротеина Тамма — Харсвелла; — — трансформация спектра в сторону низкомолекулярных уропротеинов

Не меньший интерес представляют межсистемные взаимоотношения метаболизма и сердечно-сосудистой системы, оцененные по критериям согласованности тканевого и гуморального гомеостаза.

Как видно на рис. 73, по степени нарастания напряжения по САКР заметно снижается частота встречаемости согласованных состояний (от более 2/3 к менее 1/2 случаям) на фоне пропорционального нарастания несогласованности метаболизма (от менее 1/3 к более 1/2 случаям). Скорее всего данное обстоятельство позволяет предположить, что напряженность гемодинамических параметров содействует большей локализованности сдвигов в тканевом гомеостазе [33].

Учитывая большую благоприятность локализованных процессов относительно генерализованных, можно предположить, что функциональные напряжения по САКР являются положительными в плане реализации механизмов адаптации организма к напряжению в тканевом метаболизме.

В приведенном примере еще раз проиллюстрировано преимущество полисистемного сочетанного анализа, позволяющего интерпретировать степень функциональной адекватности дезадаптивных состояний, возникающих в организме.

В конце концов, более дифференцированный полный анализ качественных вариантов согласованных и несогласованных сдвигов в плазме и моче в зависимости от напряженности по САКР позволяет установить (рис. 74), что в 10–20 % наблюдений у нашего контингента присутствуют так называемые высоколокализованные состояния, которые относительно зависят от напряженности по САКР, и до 1/3 состояний, не дифференцирующиеся по направленности ткане-



Факторы и механизмы саногенеза

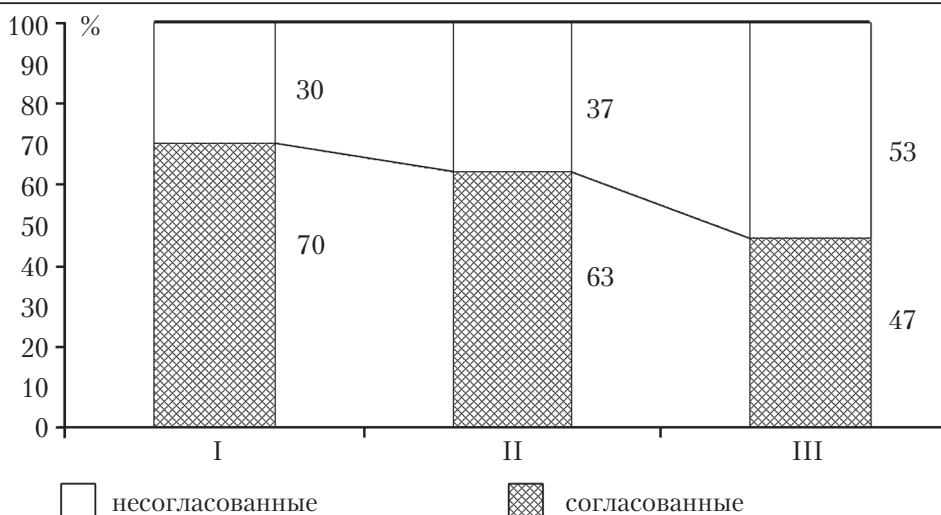


Рис. 73. Дифференциация результатов ЛКС с учетом согласованности сдвигов в плазме и моче в зависимости от уровня функциональной напряженности организма по САКР (I, II, III)

вого и гуморального гомеостаза, но которые тесно связаны с уровнем напряженности по САКР. Скорее всего, в этой группе больных функциональное напряжение по САКР является физиологически неадекватным.

Таким образом, мы получили последовательный ряд критериев характера межсистемных взаимодействий, позволяющих интерпретировать функциональную значимость напряжений гомеостаза, их направленности, степени сцеплен-

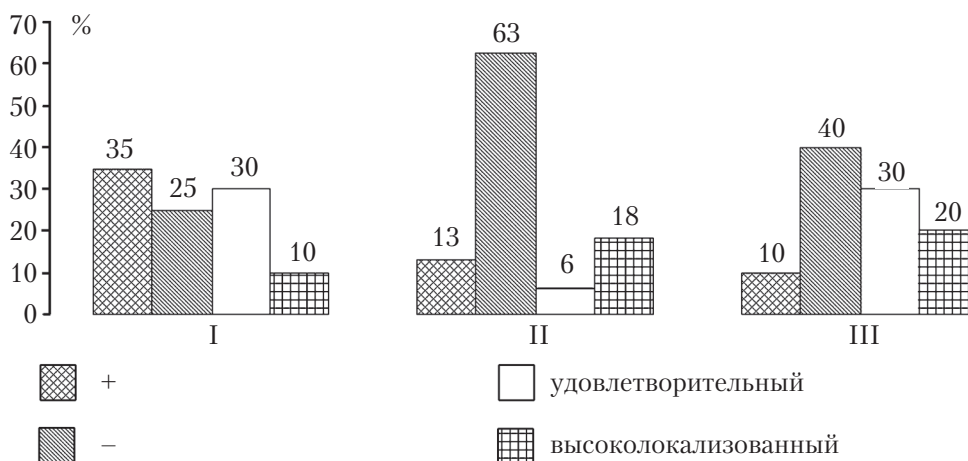


Рис. 74. Дифференциация результатов ЛКС с учетом вариантов качественных оценок одно- и разнонаправленных сдвигов в плазме крови и моче в зависимости от уровня функциональной напряженности организма по САКР (I, II, III)



ности и природы адекватной и неадекватной направленности напряженности в кардиореспираторной системе.

Сформулированный поликритериальный подход требовал построения унифицированной алгоритмизации при анализе полисистемных саногенетических сдвигов.

8.7. Критерии саногенетической оценки эффективности коррекционно-реабилитационных мероприятий

Итак, предварительно установленные корреляции напряженных функций в отдельных системах позволяют предположить, что наиболее существенны в прогностическом плане одновременные напряжения в системах вегетативной регуляции кардиоритма, вегетативной и барорефлекторной регуляции периферического кровообращения и дыхания. Принципиальная новизна подобных исследований в том, что впервые в курортологической практике (в том числе на мировом уровне) функциональные соотношения определялись не отдельными детекциями кардиоритма, артериоритма и дыхания, а одновременно. С общеизвестных позиций функциональной диагностики, одновременность в изучении перечисленных систем регуляции имеет априорно значительные преимущества. Так, согласно многочисленным рекомендациям международного союза кардиологов, повторенных в большинстве национальных комитетов, основная информационная значимость ритмологических исследований связана с определением показателей индивидуальной variability. В то же время, если одним подходом определять variability кардиоритма, другим подходом variability показателей кровяного давления, то при расчете взаимных отношений (принятому для расчетов параметров барорефлекса, минутного объема кровообращения, периферического сопротивления сосудов и других самых важных показателей гемодинамики) точность упомянутых критериев снижена в связи с высокой дисперсией variability. В случае когда уровни кровяного давления определяются на каждом R-R-интервале кардиоритма, так еще и с условием соответствующей фазы дыхания (что достигается при спиреоартериокардиографии), соответствующие гемодинамические параметры измерятся заметно более строго. Как видно из коротко обсужденных аргументов, основное преимущество данного подхода в том, что функциональные параметры, рекомендуемые мировым опытом, с использованием одновременной спиреоартериокардиографии определяются более экспрессно и более информативно.

Особого внимания заслуживает используемый в САКР подход к измерению дыхательной функции. При проведении традиционной спирометрии, как правило, точно измеряются значения жизненной емкости легких (ЖЕЛ), реверсированного выдоха (индекс Тиффно). Для расчетов большинства гемодинамических параметров указанные критерии имеют мало выраженную физиологическую ин-

Факторы и механизмы саногенеза

терпретацию, в силу чего они учитываются только как отдельные критерии потенциальных емкостных резервов дыхания. Используемый в САКР подход к измерению обратной высокочастотной составляющей позволяет с высокой точностью фиксировать фазу физиологически адекватного дыхательного акта, отнесенного к тому или другому кардиоритму и сосудистому давлению, и детектировать параметры объемов и скоростей каждого дыхательного акта. Благодаря этому в экспрессном режиме удается устанавливать индивидуальную вариабельность используемого варианта неуправляемого дыхания, а вариабельность кардиоартериоритма оценивать в зависимости от фазы дыхания.

Таким образом, с учетом обсужденной корректности измеренных функций, предложенные методы автоматизированного анализа созначений позволяют устанавливать индивидуальный ранжир каждой и суммарный ранжир их совокупности в пределах 3-уровневой функциональной напряженности.

Однако при этом, исходя из общезиологических основ саногенеза, необходимо четко понимать, что даже выраженная напряженность далеко не всегда прогнозирует функциональную дизрегуляцию. Вот почему в задачах функциональной диагностики первостепенное внимание необходимо уделять вопросам дифференциации функциональных напряжений (во многом положительный процесс) от так называемых вариантов функциональной усталости — аналога функциональной дизрегуляции, что прогнозирует заметную напряженность организма в реальных условиях «продуктивного его взаимодействия с окружающей средой» [25], в том числе с болезнями.

Другими словами, основной задачей полифункциональной диагностики является выяснение «физиологической стоимости» (М. М. Куинжи) того или другого варианта функциональных напряжений. В решении практических задач курортологической практики именно данная задача имеет первостепенное значение в силу следующих обстоятельств:

— большинство коррекционно-реабилитационных мероприятий априорно предполагают повышение функциональных напряжений в отдельных саногенетических системах, без чего недостижимо включение компенсаторных механизмов, которые нивелируют возможные следствия патологического следа (основное содержание реабилитации);

— комплексный подход, наиболее часто используемый в санаторно-курортной реабилитации, сопровождается разными кинетиками по основным саногенетическим функциям, причем достаточно индивидуализированным (основная проблема в организации унифицированных динамических обследований, прямо зависящих от экспрессности, неинвазивности и достаточной физиологической интерпретированности измеренных функциональных сочетаний).

Конечно, сложная проблема дифференциации «физиологической стоимости» зарегистрированных полифункциональных регуляторных напряжений принципиально не решается на уровне поиска единичных, принципиально значимых критериев. Поэтому априорно необходимо сформулировать поликритериальные принципы оценки, среди которых нами были определены статические (характере-

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

ризуют имеющееся функциональное состояние организма) — 1, 2 и динамические (характеризуют динамику полифункциональных сдвигов при влиянии лечебных и коррекционных мероприятий) — 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Критерий 1 — состояние функции системы, параметры которой не превышают достаточный уровень напряженности; не может быть отнесен к критериям, прогнозирующим функциональную дизрегуляцию организма.

Критерий 2 — функциональное напряжение отмечается в одной из систем, в других сочетанных системах регистрируется на уровне сбалансированных состояний; отвечает физиологически адекватному состоянию с положительным прогнозом для функционального состояния организма.

Критерий 3 — полифункциональное снижение уровней напряжения, сопровождаемое снижением интегрального напряжения гомеостаза; прогностически относится к числу наиболее благоприятных, что отображает достаточную эффективность проведенной реабилитации.

Критерий 4 — функциональная динамика, регистрирующая переходы отдельных систем от сбалансированных в сторону достаточных; прогностически трактуется как функционально адекватная относительно используемого коррекционно-реабилитационного комплекса.

Критерий 5 — определенный уровень повышенной напряженности, не достигающий предельной выраженности (на уровне достаточных ранжиров), предполагает удовлетворительный эффект реабилитационных мероприятий.

Критерий 6 — функциональная динамика, не сопровождающаяся функциональными переходами выше сбалансированных ранжиров; прогнозирует недостаточную функциональную способность используемого комплекса влияний для данного индивидуума.

Критерий 7 — разнонаправленный уровень полифункциональных напряжений в динамике реабилитации, не прогнозирует дизрегуляторных состояний, но и не характеризует заметный реабилитационный эффект.

Критерий 8 — выраженные функциональные напряжения, которые в динамике комплексной реабилитации сопровождаются заметным напряжением в других саногенетических системах; свидетельствуют о прогнозируемой функциональной дизрегуляции (в направлении функционально-напряженной системы).

В динамике СКЛ у 162 лиц мужского и женского пола (из них 58 (36 %) мужчин и 104 (64 %) женщины) в возрасте от 27 до 64 лет, которые были распределены по отдельным нозологическим группам, было проведено комплексное исследование, включающее регистрацию САКР и изучение плазмы крови и мочи методом ЛКС (табл. 137). Исследования проводились в первые 2 дня после поступления пациентов и за 1–2 дня до окончания курса лечения. Общая продолжительность курса СКЛ составляла 21 день.

На первом этапе наших исследований основной задачей было определение исходного уровня сдвигов в системах метаболизма пациентов (табл. 138).

Анализируя результаты ЛК-спектрометрии плазмы крови пациентов с различными патологическими состояниями, проходивших СКЛ, можно констати-

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 137

**Структура распределения обследованного контингента
в динамике лечения в зависимости от нозологической группы**

Нозологическая группа	ЛКС крови	
	Абс.	%
I. Заболевания ОДС	29	17,7
II. Патология миокарда	20	12,2
III. Сосудистые заболевания	23	14,3
IV. Вегетативные расстройства	46	28,6
V. Заболевания ВДП	20	12,2
VI. Эндокринные заболевания	8	4,8
VII. Заболевания ЖКТ	9	5,4
VIII. Аутоиммунная патология	3	2,1
IX. Другие заболевания	4	2,7
Всего	162	100

ровать, что у большинства из них (88 %) определяются сдвиги в метаболическом статусе, причем у 36 % они имеют выраженный характер, еще у 40 % отмечаются сдвиги, свидетельствующие об их неблагоприятной направленности (аутоиммунные и смешанные), и только в 12 % случаев сдвигов не определяется, что можно охарактеризовать как адекватное функциональное состояние систем метаболизма. Умеренные и начальные сдвиги в сторону аллергизации и интоксикации, встречающиеся в 20 % случаев, можно считать переходным вариантом функционального состояния систем метаболизма, связанным с их некоторым напряжением.

Не приступая к углубленному анализу отмеченных сдвигов, обратим внимание на некоторые отличия распределений. Во-первых, наименьший вклад нормологических состояний наблюдается при заболеваниях сосудов и патологии эн-

Таблица 138

Результаты определения сдвигов в исходном уровне метаболического статуса

Симптомокомплекс	Степень выраженности, %			Абс.	%
	Начальный	Умеренный	Выраженный		
0 – Норма	12	–	–	20	12
1 – Аллергизация	–	10	15	40	25
2 – Интоксикация	–	10	11	34	21
3 – Катаболизм	–	1	–	2	1
4 – Аутоиммунитет	3	10	10	37	23
5 – Дистрофия	–	1	–	1	1
1+2	–	7	–	12	7
4+2	–	10	–	16	10
1+5	–	–	–	0	0
Всего				162	100

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

докринной и пищеварительной систем — соответственно 8 и 6 %. Наибольший вклад аллергоподобных сдвигов при патологии опорно-двигательной системы, сердца, аутоиммунных и других патологиях. Обращает также внимание наименьший вклад интоксикационноподобных сдвигов при заболеваниях опорно-двигательной системы и значительный вклад катаболических — при патологии эндокринной системы. Отмечается также значительный вклад смешанных интоксикационно-аллергических сдвигов — при патологии опорно-двигательного аппарата и аутоиммунно-интоксикационных — при патологии дыхательной системы.

В соответствии с основным заболеванием пациентам назначался курс восстановительного лечения. После проведения исследования состояния систем метаболизма методом ЛКС в каждом конкретном случае пациентам проводилась коррекция лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом направленности и выраженности сдвигов в метаболическом статусе.

По окончании курса лечения у пациентов были вновь определены параметры метаболического статуса, результаты которых представлены в табл. 139. Анализируя результаты контрольного исследования, без учета нозологической группы, следует обратить внимание на то, что проведенное лечение существенно улучшило состояние систем метаболизма при различных патологических состояниях: в 1,8 раза увеличилось количество пациентов с адекватным функциональным состоянием системы метаболизма (21 % против 12 % до лечения). Достаточно существенно изменилась структура распределения по отдельным симптомокомплексам и их выраженности. В первую очередь, вклад выраженных сдвигов уменьшился с 36 до 27 %, вклад смешанных сдвигов уменьшился с 17 % до лечения до 3 % после. Менее выраженная, однако достаточно стойкая тенденция к улучшению наблюдалась по другим сдвигам.

На основании проведенного исследования при поступлении на лечение, в целом по группе среди пациентов отмечается достаточно напряженное состояние

Таблица 139

Результаты определения сдвигов в метаболическом статусе по окончании санаторно-курортного лечения

Симптомокомплекс	Степень выраженности, %			Абс.	%
	Начальный	Умеренный	Выраженный		
0 – Норма	21	–	–	34	21
1 – Аллергизация	3	16	10	47	29
2 – Интоксикация	2	14	10	39	25
3 – Катаболизм	–	1	–	1	1
4 – Аутоиммунитет	7	7	7	36	21
5 – Дистрофия	–	–	–	0	0
1+2	–	3	–	5	3
4+2	–	–	–	0	0
1+5	–	–	–	0	0
Всего				162	100

Факторы и механизмы саногенеза

саногенеза, характеризующееся сбалансированным состоянием в 30 % случаев, функционально достаточным — в 36 % и напряженным — в 34 % [39]. В свою очередь, напряженное состояние саногенеза в большинстве случаев (58 %) определяется на основании напряжения в одной из исследованных систем, в 27 % случаев напряженное состояние саногенеза отмечалось по сумме функционально достаточных состояний в отдельных системах, в 12 % — по функционально напряженным состояниям двух систем и только в 3 % случаев — по функциональным напряжениям трех и более систем.

Все пациенты получали СКЛ в соответствии с вариантами нозологических заболеваний и их клинической отягощенности.

По окончании лечения (за 1–2 дня до окончания срока) проводилось контрольное исследование, на основании которого отмечалась эффективность проведенного лечения по разработанным нами критериям.

В данном случае по общему состоянию саногенеза наблюдалась следующая динамика: положительная — в 28 % случаев, без динамики — в 47 % и отрицательная — в 25 %, то есть в целом по группе положительная динамика по данному показателю была незначительной и расходилась с субъективными оценками эффективности лечения (в соответствии с ними отрицательная динамика — ухудшение самочувствия — отмечалась только в 3 % случаев, а положительная динамика — улучшение самочувствия — в 75 % случаев).

Поэтому на следующем этапе были проанализированы случаи с функционально отрицательной динамикой саногенеза в целом в соответствии с разработанными критериями. Среди пациентов с негативной динамикой ($n=40$) в 1/3 случаев ($n=13$) отмечался переход от функционально сбалансированного к функционально достаточному состоянию, что в целом как отрицательную динамику расценивать нельзя (по субъективным характеристикам все пациенты данной группы отмечали улучшение). В данном случае следует констатировать некоторое адаптационное напряжение указанных систем при влиянии коррекционно-лечебных факторов, что, как правило, является этапом процесса восстановления функциональных и органических дизрегуляций. В 2/3 случаев ($n=27$) отмечался переход от функционально достаточных к функционально напряженным состояниям, что требовало дальнейшего уточнения структуры этих переходов по отдельным системам.

С учетом динамики в отдельных системах функционально напряженное состояние саногенеза в большинстве случаев (71 % — 19 пациентов) отмечалось по сумме достаточных функциональных напряжений в отдельных системах (субъективно только 1 пациент отмечал ухудшение самочувствия), в 22 % случаев (6 пациентов) функциональное напряжение саногенеза определялось на основании функционального напряжения в одной системе (субъективное ухудшение самочувствия отмечали 3 пациента) и только в 7 % случаев (2 пациента) регистрировалось функциональное напряжение в двух системах (причем только 1 пациент отмечал ухудшение самочувствия). Вариантов с функциональным напряжением в трех и более системах по окончании лечения не отмечалось.

**Оценка эффективности санаторно-курортного лечения
по критериям саногенетического мониторинга**

Оценка	Анализ эффективности, %	Критерий саногенетического мониторинга
Явное улучшение	28	3
Вероятное улучшение	47	4
Предсказуемая адаптация	20	5
Отсутствие эффекта	2	6, 7
Отрицательные сдвиги	3	8

Таким образом, на основании проведенных исследований и разработанных динамических критериев (критерии 3–8) можно оценить эффективность СКЛ в динамике (табл. 140).

Понятно, что выполнение поставленной задачи было мотивировано практикой обоснования организации СКЛ.

На наш взгляд, достаточно перспективными представляются результаты, полученные в процессе разработки алгоритма саногенетического мониторинга и позволяющие определить функциональный риск факторов, потенциально влияющих на саногенез.

При использовании данного алгоритма саногенетического мониторинга достаточно однозначно можно устанавливать преобладающий вклад тех или иных функциональных напряжений в развитие патологических процессов.

Список литературы

1. *Абросимов В. Н.* Нарушения регуляции дыхания / В. Н. Абросимов. – М. : Медицина, 1990. – 248 с.
2. *Агаджанян Н. А.* Экология человека / Н. А. Агаджанян, В. И. Торшин. – М., 1994. – С. 183–201.
3. *Аронов Д. М.* Постстационарная реабилитация больных с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе / Д. М. Аронов // Кардиология. – 1998. – № 8. – С. 69–80.
4. *Аршавский Н. А.* Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / Н. А. Аршавский. – М. : Наука, 1982.
5. *Баевский Р. М.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 235 с.
6. *Бажора Ю. И.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одесса : Друк, 2002. – 400 с.
7. *Безматерных Л. Э.* Диагностическая эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья / Л. Э. Безматерных, В. П. Куликов // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 3. – С. 79–85.

Факторы и механизмы саногенеза

8. *Бокша В. Г.* Справочник по климатотерапии / В. Г. Бокша. – К. : Здоровье, 1989. – 204 с.
9. *Вайндрух Ф. А.* Некоторые итоги изучения проблемы «телосложение и болезнь» / Ф. А. Вайндрух, Н. С. Смирнова // Вопросы антропологии. – 1972. – Вып. 42. – С. 137–156.
10. *Ван В. Ч.* Варианты энергетического дисбаланса как типовые пато- и сано-генетические реакции при заболеваниях нервной системы / В. Ч. Ван, Л. В. Ван, И. Р. Шмидт // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 3. – С. 12–15.
11. *Воложин А. И.* Болезнь и здоровье: две стороны приспособления / А. И. Воложин, Ю. К. Субботин. – М. : Медицина, 1998. – 480 с.
12. *Применение* аппаратно-программного комплекса КЭС-01 для диагностики функционального состояния организма в системе восстановительного лечения / В. В. Горбаль, А. И. Умеренков, В. А. Умеренков, О. В. Федорова // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2001. – № 4. – С. 46–47.
13. *Грипти М. А.* Патофизиология легких / М. А. Грипти. – СПб. : Невский диалект ; М. : Бином, 2000. – 318 с.
14. *Давидко Л. В.* Клинико-метаболические особенности у подростков с отягощенной наследственностью по инфаркту миокарда / Л. В. Давидко, Г. Н. Костюрина, Д. А. Кашкалда // Вестник проблем биологии и медицины. – 1998. – № 5. – С. 48–58.
15. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека / И. В. Давыдовский. – М. : Медицина, 1969. – 611 с.
16. *Шейман Джеймс А.* Патофизиология почки / Джеймс А. Шейман ; пер. с англ. – 2-е изд., испр. – М. : БИНОМ ; СПб. : Невский Диалект, 1999. – 206 с.
17. *Дифференциация* клинической отягощенности дистрофической патологии позвоночного столба методами исследования саногенеза для проведения восстановительного лечения / Л. А. Носкин, А. В. Паненко, А. П. Романчук [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 48–50.
18. *Заболевания сердца и реабилитация* / под ред. М. Л. Поллака, Д. Х. Шмидта. – К. : Олимпийская литература, 2000. – 408 с.
19. *Иванов Е. М.* Актуальные вопросы восстановительной медицины / Е. М. Иванов. – Владивосток : Изд-во ДВГАЭУ, 2001. – 204 с.
20. *Иванов Е. М.* Физические факторы в управлении механизмами саногенеза и патогенеза / Е. М. Иванов // Бюллетень отделения РАМН. – 1998. – № 1. – С. 6–0.
21. *Иванов Е. М.* Методологические вопросы восстановительной терапии / Е. М. Иванов, Э. А. Эндакова, М. В. Антонюк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2000. – Вып. 6. – С. 10–18.
22. *Каладзе Н. Н.* Конституциональные аспекты оценки эффективности в детской курортологии / Н. Н. Каладзе, В. М. Любчик // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2000. – № 3. – С. 18–21.

Глава 8. Саногенетический мониторинг...

23. *Князева М. В.* О возможных биологических механизмах взаимосвязи остеохондроза с острым инфарктом миокарда / М. В. Князева // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 2. – С. 114–115.
24. *Кокосов А. Н.* Проблемы реабилитации больных заболеваниями легких / А. Н. Кокосов // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 10.
25. *Крыжановский Г. Н.* Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – 352 с.
26. *Кузьмина К. И.* Психофизиологические механизмы индивидуальной адаптации организма и перспективы использования этих знаний для управления его функциональным состоянием / К. И. Кузьмина. – К. : НАН Украины, 1999. – 44 с.
27. *Ларина Т. А.* Состояние органов дыхания у больных гипертонической болезнью / Т. А. Ларина // Клиническая медицина. – 2002. – № 1. – С. 37.
28. *Медицинская реабилитация в педиатрии* / под общ. ред. М. В. Лободы, А. В. Зубаренко, К. Д. Бабова. – К. : «Куприянова О. О.», 2004. – 384 с.
29. *Меерсон Ф. З.* Адаптационная медицина: Концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон. – М. : Дело, 1993. – 138 с.
30. *Основы курортології : посібник для студентів та лікарів* / за ред. М. В. Лободи, Е. О. Колесника. – К. : «Купріянова О. О.», 2003. – 512 с.
31. *Паненко А. В.* Диференціація патології серця коронарогенного генезу методами саногенетичного моніторингу / А. В. Паненко // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 107–112.
32. *Паненко А. В.* Макромолекулярні трансформації у біологічних рідинах організму як критерій напруженості метаболізму при різних патологічних станах / А. В. Паненко // Вісник морської медицини. – 2004. – № 1. – С. 38–44.
33. *Паненко А. В.* Особливості міжсистемних взаємодій на рівні макро- та мікросистемних відносин основних систем саногенезу / А. В. Паненко // Вісник морської медицини. – 2004. – № 2. – С. 58–64.
34. *Паненко А. В.* Поліфункціональний саногенетичний моніторинг адекватності санаторно-курортного лікування при різних патологічних станах / А. В. Паненко // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2004. – № 2. – С. 32–34.
35. *Паненко А. В.* Прогнозування адресної санаторно-курортної корекції та реабілітації, експертиза їх ефективності у осіб з вегетосудинними розладами / А. В. Паненко // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2005. – № 1. – С. 36–39.
36. *Паненко А. В.* Саногенетичний моніторинг патології судинної системи / А. В. Паненко // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 68–72.
37. *Паненко А. В.* Тяжкість патологічних процесів і рівні функціональної напруженості, що диференціюються за допомогою поліфункціонального саногенетичного комплексу в умовах санаторно-курортного лікування / А. В. Паненко // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 6. – С. 65–69.
38. *Паненко А. В.* Індивідуальне санотипування як основа адресатних корекційно-реабілітаційних заходів / А. В. Паненко, Л. О. Носкін, О. П. Романчук // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 1. – С. 65–68.

Факторы и механизмы сааногенеза

39. *Паненко А. В.* Принципи інтегральної оцінки рівнів функціональних напружень при експресному полісистемному сааногенетичному моніторингу пацієнтів багатопрофільного санаторію / А. В. Паненко, В. В. Півоваров, О. П. Романчук // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – № 3. – С. 66–69.

40. *Паненко А. В.* Передумови та можливості практичного застосування комплексного дослідження функціонального стану організму пацієнтів під час санаторно-курортної реабілітації / А. В. Паненко, О. П. Романчук // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2003. – № 1. – С. 30–33.

41. *Пономаренко Г. Н.* Общая физиотерапия / Г. Н. Пономаренко. – К. : «Купріянова О. О.», 2004. – 384 с.

42. *Пономаренко Г. Н.* Основы доказательной физиотерапии / Г. Н. Пономаренко. – К. : «Купріянова О. О.», 2005. – 336 с.

43. *Санатрон: система оценки и реабилитации ранних нарушений физиологических функций человека в реальных условиях жизнедеятельности* / под ред. академика РАМН К. В. Судакова / В. В. Андрианов, Н. А. Василюк, О. С. Глазачев [и др.]. – М. : Горизонт, 2001. – 395 с.

44. *Сааногенетический* подход к дифференциации патологии сосудистой системы в условиях санаторно-курортной реабилитации / Л. А. Носкин, А. В. Паненко, А. П. Романчук [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 3. – С. 34–40.

45. *Саркисов Д. С.* Общая патология человека / Д. С. Саркисов, М. А. Пальцев, Н. К. Хитров. – М., 1998. – 608 с.

46. *Судаков К. В.* Стресс: Постулаты с позиции общей теории функциональных систем / К. В. Судаков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1992. – № 4. – С. 86–93.

47. *Тищенко І. В.* Стан центральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет з різними формами артеріальної гіпертензії / І. В. Тищенко, Є. М. Марцинік // Медичні перспективи. – 1999. – Т. IV, № 1. – С. 35–38.

48. *Торохтін О. М.* Оцінка результатів санаторної реабілітації з використанням математичної n-вимірної функціонально-діагностичної моделі організму / О. М. Торохтін // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 1998. – Вип. 5. – С. 110–116.

49. *Торохтин А. М.* Новый подход к оценке эффективности санаторно-курортного этапа восстановительного лечения / А. М. Торохтин // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 1999. – № 3 (19). – С. 16–20.

50. *Ярошенко А. Н.* Оценка качества и эффективности работы многопрофильной больницы / А. Н. Ярошенко // Здравоохранения Российской Федерации. – 1996. – № 6. – С. 36–37.

51. *Endocrine* factors of blood pressure regulation in different age groups / M. E. Thompson, G. Y. Nicolau, D. J. Lakatua [et al.] // Prog. Clin. Biol. Res. – 1987. – Vol. 227 B. – P. 79–95.

52. *Shneerson J. M.* The cardiorespiratory response to exercise in thoracic scoliosis / J. M. Shneerson // Thorax. – 1978. – Vol. 33. – P. 457–463.

Глава 9
**САНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В ОЦЕНКЕ
КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ
РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ
ВОЗМОЖНОСТЯМИ**

**9.1. Функциональное состояние
дыхательной и сердечно-сосудистой систем
у больных с травмами позвоночника**

Современные высокоавтоматизированные методы анализа структурных нарушений в позвоночнике (МРТ, КТ, оптическая топография и пр.) позволяют с прецизионной точностью установить локализацию и объем структурной уязвимости во всех сегментах позвоночного столба [25]. Вместе с тем хорошо известно, что идентичные по размеру травмы сопровождаются разнообразными индивидуально-выраженными функциональными напряжениями в регуляции жизнеобеспечивающих систем кровообращения, дыхания и сердечной деятельности [3; 8; 21; 23; 27; 28; 30; 31; 33; 36–38; 44; 47; 52–54; 56].

Уровень функциональной адекватности этих систем определяет степень отягощенности основного патологического процесса в позвоночнике, что прогнозирует многочисленные варианты инвалидизации пациентов как после консервативного, так и оперативного лечения. В условиях клинического ведения больных с травматическими повреждениями позвоночника указанная проблема решается с помощью медицинских консультаций, устанавливающих варианты сопутствующих травмам патологических нарушений в каждой из перечисленных систем [5; 22; 26; 40]. Не обсуждая методологические сложности в организации многопрофильных медицинских консультаций, подчеркнем тот факт, что с их помощью устанавливаются только те нарушения, которые достигают патологической степени выраженности и нуждаются в дополнительном медикаментозном лечении. Современными фундаментальными представлениями о патологических изменениях безоговорочным признается то, что в основе сопутствующих нарушений лежат процессы дисрегуляций в отдельных жизнесохраняющих системах, в силу чего от 80 до 90 % регистрируемых патологий относят к числу дисрегуляторных [12].

Факторы и механизмы саногенеза

Состоянию функциональной дизрегуляции предшествуют стадии функциональных напряжений в регуляции организменного гомеостаза. Уровни функциональных напряжений определяют ту стадию в развитии патологических дизрегуляций, которую обозначают как преморбидная (то есть предболезненная). На этой стадии развития дизрегуляторной патологии предельно эффективны многочисленные профилактические мероприятия, предупреждающие формирование патологического следа. Прогнозирование исхода преморбидных состояний строится на хорошо оправданном принципе: «где тонко, там и рвется».

Необходимо подчеркнуть, что уже многие десятилетия способы диагностики преморбидных состояний внедряются в практику клинических исследований в виде обобществленного направления функциональной диагностики. Основная проблемность их прогностической информативности в том, что они достаточно трудоемки (проводятся в условиях специализированных отделений функциональной диагностики), не экспрессны (от нескольких часов до суток, например, как это требуется при проведении холтеровского мониторирования) и часто непрогнозируемо опасны (медикаментозные провокации, неоднозначно лимитированные физические нагрузки и пр.) [15; 45; 49].

Перечисленные недостатки нивелированы в бурно развивающейся в последние годы одновременной непрерывной САКР, позволяющей с помощью миниатюризованного программно-аппаратного комплекса отслеживать варианты систолического и диастолического давления на каждом акте сердечных сокращений на всех стадиях спонтанного дыхания [14; 18; 20; 55].

Однако несмотря на то, что данная методика прошла необходимую медикотехническую аттестацию, мы не нашли работ по клинической оценке ее прогностической эффективности у больных с травмами позвоночника. Поэтому целью данной серии исследований было установление основных предиктов функциональных дизрегуляций в легочной, сердечной и сосудистой системах, выявляемых у больных с травмами позвоночника.

Всего под наблюдением находилось 103 пациента с травмами позвоночника. В табл. 141 и 142 приведены клинические характеристики обследованной когорты.

Как следует из приведенных данных, в качестве опорной дифференциации обследованных больных были составлены группы осложненных и неосложненных травм и по характеру неврологической симптоматики (тетра-, парапарез, параплегия). Важно подчеркнуть, что согласно выбранной градации, референтные группы содержали от 25 до 60 пациентов, что соответствует требованиям сравнительного анализа групп с близким числом наблюдений.

Все пациенты проходили обследование с помощью САКР в общеклинических условиях в двух режимах 2-минутной записи:

1. На фоне спонтанного дыхания.
2. На фоне регулируемого (6 раз в минуту) дыхания.

Тест регулируемого дыхания использовался в качестве дыхательной нагрузки на уровне пассивного синкопа. В современной функциональной диагностике на-

Таблица 141

Распределение пациентов по тяжести травм позвоночника, %

Оценка тяжести травмы	Вид лечения		Состояние при поступлении		Период травмы		
	Оперативное	Консервативное	Удовл.	Средней тяжести	Острый	Ранний	Поздний
Осложненные	40	60	68	32	–	34	66
Неосложненные	40	60	78	22	16	53	31

Таблица 142

Распределение пациентов с учетом сопутствующего неврологического синдрома, %

Сопутствующий неврологический синдром	Вид лечения		Состояние при поступлении		Период травмы		
	Оперативное	Консервативное	Удовл.	Средней тяжести	Острый	Ранний	Поздний
Тетрапарез	32	68	58	42	–	35	65
Парапарез	24	76	88	12	3	14	83
Параплегия	84	16	36	64	–	80	20

грузочные тесты являются основными для выявления возможных скрытых функциональных дефектов в регуляторных системах организма. К сожалению, чувствительность детектирующих средств измерения часто обеспечивает регистрацию индуцибельных сдвигов только при относительно значительных нагрузках [15; 19]. Поэтому их проведение осуществимо только в условиях специализированных центров функциональной диагностики, обеспечивающих своевременную регистрацию осложненных реакций. Такие функциональные пробы обозначаются как активные синкопы. Чувствительность используемого в наших исследованиях комплекса САКР позволяет снизить функциональную нагрузку до уровня пассивного синкопа, что резко уменьшает вероятность непредвиденных регуляторных осложнений [9; 19; 35].

Анализ результатов САКР проводился в автоматическом режиме online в соответствии с методическими рекомендациями [18].

В рекомендуемом варианте функциональный ранжир каждого параметра оценивается относительно их распределений в презентативной выборке по полу и возрасту людей, неотягощенных верифицированными заболеваниями. При этом выделяется 3 функциональных уровня:

- 1) нормологически-взвешенный;
- 2) допустимо напряженный;
- 3) выражено напряженный.

Для интерпретации результатов наших исследований мы дополнили программу классификации следующим анализом: относительно нормологических значений допустимо напряженные уровни могут быть выше и ниже их, соответ-

Факторы и механизмы саногенеза

ственно, превышающие значения обозначались как гиперфункционально направленные, а сниженные значения — как гипофункционально направленные [11; 24].

Таким образом, унифицированная оценка всех измеряемых параметров включала в себя следующие ранжиры:

- 0 — номологически-взвешенный уровень;
- +1 — допустимо напряженный гиперфункционально направленный уровень;
- +2 — выражено напряженный гиперфункционально направленный уровень;
- 1 — допустимо напряженный гипофункционально направленный уровень;
- 2 — выражено напряженный гипофункционально направленный уровень.

Сравнительный анализ наблюдаемых по отдельным параметрам функциональных напряжений оценивался относительно частот их встречаемости в репрезентативной нормологической выборке.

Согласно поставленным нами задачам экспертизы отягощенности функционального статуса сердечно-сосудистой системы у больных с травмами позвоночника, мы обозначили два направления исследований: дифференциация гомеостаза в зависимости от диагностированной сложности самой травмы и в зависимости от устанавливаемого характера сопутствующей неврологической симптоматики. Основанием для проведенной классификации задач послужило то, что осложненные травмы позвоночника в 23 % случаев сопровождались тетрапарезами, в 40 % — парапарезами и в 37 % — параплегиями. Отсюда следует, что осложняющая неврологическая симптоматика травм позвоночника варьирует в широком пределе от прогностически инвалидизирующих — параплегии, тетрапарезы, до относительно благоприятных исходов — парапарезов [8; 9; 16; 43].

Все первичные обследования пациентов проводились в момент госпитализации пациентов с осложненными и неосложненными травмами позвоночника. Поэтому обосновано было отследить состояние кардиореспираторной системы на самом процессе травматизации, вне зависимости от сопутствующей неврологической патологии.

В табл. 143–146 приведены ранжиры функциональных уровней напряжений в кардиореспираторной системе у пациентов с осложненными и неосложненными неврологической симптоматикой травмами позвоночника.

Сразу отметим, что регуляторные сдвиги при осложненных и неосложненных травмах позвоночника по подавляющему числу регистрируемых параметров достаточно однотипны в сторону выраженной гипофункциональной направленности. Наиболее часто выраженный гипофункциональный статус отмечается в регуляции АД (с акцентом на ДД), выявляемый у 50–70 % пациентов (см. табл. 145), и в саморегуляции дыхательного ритма (VLF_{дых}), отмеченного у каждого третьего пациента (см. табл. 146). Выраженный гиперфункциональный дисбаланс отмечается только на уровне симпатической иннервации ДД (LF/HF_{ДД}), зарегистрированный в 30–40 % наблюдений (см. табл. 145).

Следует отметить, что независимыми расчетами вариантов системной гемодинамики по формулам Лилиенистранда — Цандера гиподинамическое состояние (гипокинетический тип кровообращения) выявлено у 74 %, гипердинамиче-

Таблица 143

**Распределение показателей насосной функции сердца
при осложненном и неосложненном течении травм позвоночника**

Показатель	Встречаемость, %									
	Неосложненное течение					Осложненное течение				
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
ЧСС, 1/мин	6,1	39,4	36,4	12,1	6,1	14,2	23,6	34,9	17,0	10,4
P, с	3,0	3,0	39,4	33,3	21,2	2,8	6,6	34,9	33,0	22,6
PQ, с	0,0	6,1	27,3	45,5	21,2	0,9	0,0	37,7	34,0	27,4
QR, с	33,3	36,4	12,1	12,1	6,1	16,0	32,1	36,8	14,2	0,9
QRS, с	12,1	27,3	48,5	12,1	0,0	7,5	13,2	54,7	17,9	6,6
QT, с	0,0	3,0	45,5	30,3	21,2	1,9	7,5	50,0	19,8	20,8
ST, н. е.	12,1	21,2	24,2	15,2	27,3	16,0	14,2	32,1	28,3	9,4

Таблица 144

**Распределение показателей variability сердечного ритма
при осложненном и неосложненном течении травм позвоночника**

Показатель	Встречаемость, %									
	Неосложненное течение					Осложненное течение				
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
TP, мс	24,2	33,3	27,3	15,2	0,0	20,8	27,4	35,8	12,3	3,8
VLF, мс	30,3	21,2	33,3	12,1	3,0	17,9	16,0	47,2	15,1	3,8
LF, мс	30,3	42,4	15,2	12,1	0,0	29,2	17,0	32,1	18,9	2,8
HF, мс	18,2	27,3	39,4	12,1	3,0	22,6	3,8	59,4	11,3	2,8
LF/HF, мс ² /мс ²	12,1	21,2	39,4	12,1	15,2	10,4	12,3	46,2	17,9	13,2

ское (гиперкинетический тип) — у 4 % и номологически взвешенное (эукинетический тип) — у 22 % пациентов.

Как видим, результаты непрерывной САКР совпадают с обобщенными оценками ударного индекса, но значительно подробнее дифференцируют основные механизмы функциональных дизрегуляций в сердечно-дыхательном гомеостазе, подчеркивая превалирующий вклад регуляции периферического кровообращения в силу часто встречаемых нарушений центральных механизмов регуляции дыхательного ритма.

Отталкиваясь от обобщенной предназначенности отдельных параметров непрерывной САКР, более подробно остановимся на регистрируемом у каждого пятого пациента с осложненной неврологической симптоматикой и неосложненной травмой позвоночника удлиненном QT-интервале, детектируемом PQRST-интервалометрией. Подчеркнем, что удлиненный QT-интервал в кардиологической практике, обозначаемый как симптом Бругарда, интерпретируется как предикт внезапной смерти (см. табл. 143). Это, пожалуй, одно из наиболее угрожающих последствий посттравматических состояний. Исходя из приведенных данных,

Факторы и механизмы сааногенеза

Таблица 145

Распределение показателей поддержания артериального давления и вариабельности систолического и диастолического давления при осложненном и неосложненном течении травм позвоночника

Показатель	Встречаемость, %									
	Неосложненное течение					Осложненное течение				
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
АДсист., мм рт. ст.	53,1	18,8	15,6	6,3	6,3	34,0	15,5	26,2	17,5	6,8
АДдиаст., мм рт. ст.	68,8	12,5	9,4	3,1	6,3	51,5	17,5	19,4	7,8	3,9
ТР _{СД} , мм рт. ст.	6,3	18,8	37,5	31,3	6,3	8,7	18,4	39,8	24,3	8,7
ТР _{ДД} , мм рт. ст.	15,6	34,4	25,0	12,5	12,5	15,5	26,2	34,0	15,5	8,7
VLF _{СД} , мм рт. ст.	12,5	31,3	31,3	18,8	6,3	4,9	21,4	35,9	30,1	7,8
VLF _{ДД} , мм рт. ст.	34,4	18,8	31,3	9,4	6,3	10,7	25,2	48,5	11,7	3,9
LF _{СД} , мм рт. ст.	9,4	31,3	37,5	9,4	12,5	14,6	19,4	37,9	19,4	8,7
LF _{ДД} , мм рт. ст.	15,6	28,1	34,4	9,4	12,5	19,4	20,4	33,0	20,4	6,8
HF _{СД} , мм рт. ст.	0,0	25,0	31,3	37,5	6,3	13,6	22,3	36,9	19,4	7,8
HF _{ДД} , мм рт. ст.	3,1	12,5	59,4	18,8	6,3	27,2	4,9	45,6	12,6	9,7
LF/HF _{СД} , мм рт. ст. ² /мм рт. ст. ²	21,9	25,0	28,1	21,9	3,1	8,7	24,3	32,0	19,4	15,5
LF/HF _{ДД} , мм рт. ст. ² /мм рт. ст. ²	28,1	12,5	21,9	9,4	28,1	25,2	7,8	16,5	11,7	38,8

Таблица 146

Распределение показателей вариабельности и паттерна нерегулируемого дыхания при осложненном и неосложненном течении травм позвоночника

Показатель	Встречаемость, %									
	Неосложненное течение					Осложненное течение				
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
ТР _{дых} , л/мин	6,1	24,2	60,6	9,1	0,0	12,7	25,5	51,0	8,8	2,0
VLF _{дых} , л/мин	30,3	36,4	33,3	0,0	0,0	30,4	30,4	37,3	1,0	1,0
LF _{дых} , л/мин	21,2	21,2	45,5	12,1	0,0	13,7	16,7	36,3	26,5	6,9
HF _{дых} , л/мин	6,1	12,1	54,5	27,3	0,0	9,8	28,4	47,1	12,7	2,0
LFHF _{дых} , (л/мин) ² /(л/мин) ²	12,1	24,2	42,4	9,1	12,1	9,8	9,8	38,2	23,5	18,6
ЧД, 1/мин	6,3	18,8	68,8	6,3	0,0	19,8	27,1	37,5	15,6	0,0
Твд, с	0,0	12,5	62,5	18,8	6,3	3,1	10,4	46,9	25,0	14,6
Тввд, с	3,1	6,3	65,6	15,6	9,4	1,0	13,5	45,8	18,8	20,8
ДО, л	0,0	6,3	62,5	31,3	0,0	2,1	9,4	47,9	34,4	6,3
Твд/Тввд	3,1	18,8	68,8	6,3	3,1	9,4	11,5	67,7	11,5	0,0

Глава 9. Саногенетический мониторинг...

можно считать, что пусковыми событиями в часто отмечаемой гипофункциональности сердечно-легочных функций, скорее всего, являются центральные механизмы регуляции дыхания и связанный с этим пониженный тонус периферического кровообращения [3; 9; 21; 29; 42; 51].

Было установлено, что среди исследуемого контингента 16 % имеют значительное увеличение длительности вдоха, 20 % — значительное увеличение длительности выдоха. Прямую зависимость от приведенной статистики имеет частота дыхания, которая ожидаемо снижается у 20 % обследованных. Распространенность данных отклонений проявлялась в 3–4 раза чаще в сравнении со здоровой популяцией [23].

Для оценки ритмологических особенностей спонтанного нерегулируемого дыхания у лиц с травмами позвоночника оценивались дисперсия дыхательных потоков в заданном временном интервале (ТР_{дых}, л/мин), мощность спектра в сверхнизкочастотном диапазоне (VLF_{дых}, л/мин), мощность спектра в низкочастотном диапазоне (LF_{дых}, л/мин), мощность спектра в высокочастотном диапазоне (HF_{дых}, л/мин) и соотношения $LF[(л/мин)^2]/HF[(л/мин)^2]$.

В табл. 147 приведены распределения частотных характеристик нерегулируемого дыхания с учетом центильных ранжиров.

Следует отметить, что вариабельность спонтанного дыхания (ТР_{дых}) существенно снижается как при выраженном брадипноэ (26,3 %), так и при выраженном увеличении длительности вдоха и выдоха (14,3 и 25 % соответственно); умеренное снижение ТР_{дых} также встречается гораздо чаще, чем среди здоровой популяции (при снижении ЧД — в 47,4 %; при увеличении вдоха — в 57,1 %; при увеличении выдоха — в 40 %). Значительное снижение надсегментарной составляющей (VLF_{дых}) нерегулируемого дыхания составляет 21,1 % при сниженной ЧД, 7,1 % при удлинённом вдохе и 20 % — при удлинённом выдохе. Снижение симпатикотонической составляющей (LF_{дых}) спонтанного дыхания в случае брадипноэ и удлинёнии выдоха встречается в 2 раза чаще ожидаемого, а в случае значительного удлинёния вдоха — не встречается вообще. Данный показатель имеет тенденцию к значительному и умеренному увеличению. Показатель пара-

Таблица 147

Распределение показателей вариабельности нерегулируемого дыхания у лиц с осложненным течением травм позвоночника при выраженных отклонениях показателей паттерна дыхания, %

Показатель	Выраженное снижение ЧД					Выраженное удлинёние вдоха					Выраженное удлинёние выдоха				
	-2	-1	0	1	2	-2	-1	0	1	2	-2	-1	0	1	2
ТР _{дых} , л/мин	26,3	47,4	21,1	5,3	0,0	14,3	57,1	28,6	0,0	0,0	25	40	30	5	0
VLF _{дых} , л/мин	21,1	31,6	42,1	5,3	0,0	7,1	35,7	50,0	7,1	0,0	20	35	40	5	0
LF _{дых} , л/мин	10,5	5,3	10,5	47,4	26,3	0,0	0,0	7,1	57,1	35,7	10	5	10	50	25
HF _{дых} , л/мин	26,3	68,4	0,0	5,3	0,0	35,7	64,3	0,0	0,0	0,0	25	60	10	5	0
LFHF _{дых} , (л/мин) ² /(л/мин) ²	0,0	0,0	15,8	21,1	63,2	0,0	0,0	0,0	14,3	85,7	0	0	15	30	55

Факторы и механизмы саногенеза

симпатикотонической (НФдых) составляющей спонтанного дыхания критически снижен. Его значительное снижение отмечается у 26,3 % лиц с брадикардией и в 35,7 и 25 % — с удлиненным вдохом и выдохом соответственно. Еще чаще встречается данный показатель на уровне умеренного снижения — во всех трех случаях выше 60 %. Соотношение же LF/НФдых имеет ярко выраженное увеличение. При брадикардией частота встречаемости составляет 63,2 %, при увеличении вдоха — 85,7 %, при увеличении выдоха — 55 %.

Отсюда следует, что ритмологические характеристики спонтанного дыхания этой категории пациентов требуют соответствующей управляемой коррекции с акцентом, в первую очередь, на тренировку мышц выдоха, позволяющих адекватно укоротить фазу выдоха, которая в большинстве вариантов спонтанного дыхания пассивна, а в условиях денервации только усугубляется [10; 41].

Если такое предположение правильное, то ситуацию сочетанного управления сердечно-сосудистым циклом можно изменить за счет регуляции дыхательного ритма [46]. Модификация дыхательного ритма нами достигалась за счет навязанного замедленного ритма дыханий (6 раз в минуту). Понятно, что при таком ритме дыхания через баро- и хеморецепторы регулируются на новом уровне и артериальное кровообращение, и отдельные стадии сократимости сердечной мышцы [33; 34; 50].

Подавляющая часть параметров, характеризующаяся выраженной гиподисфункциональной направленностью в регуляции сосудистого ритма, при регулируемом дыхании практически полностью нивелировалась. Более того, выраженный гиперфункциональный тонус регуляции дыхательного ритма, отмечаемый практически у каждого третьего пациента в заметном числе наблюдений (почти у 1/5), сменился на выраженный гиперфункциональный уровень регуляции.

Отметим важную деталь: полное нивелирование выраженных гиподисфункциональных состояний в регуляции СД, и особенно ДД, не сопровождалось изменением в спектре сердечного ритма, но резко уменьшило выраженное напряжение в деполяризации предсердий (зубец Р) и, главное, в 2,5 раза снизило частоту выявляемости удлиненного QT-интервала. О том, что это напрямую связано с дыхательным ритмом, говорит тот факт, что более чем в 3 раза чаще регистрировались выраженные гиперфункциональные уровни в дыхательном объеме (ДО). Итак, из приведенных результатов следует, что апробируемый метод непрерывной САКР в клинике лечения травм позвоночника обладает высокой информативностью в оценке дизрегуляторных состояний в посттравматическом периоде, связанных с деятельностью сердечно-легочной системы. Немаловажно и то обстоятельство, что без предварительного специализированного кардиологического консультирования, экспрессно, объективно, в условиях травматологического отделения выявляются те сочетанные функциональные дизрегуляции, которые могут прогнозировать самые опасные последствия.

Наконец, в наблюдениях с низконагрузочной дыхательной пробой установлена высокая информативность метода в выборе адекватных способов коррекции регистрируемых дефектов.

Таблица 148
 Распределение показателей насосной функции сердца при различных вариантах осложненности травм позвоночника, %

Показатель	Тетрапарез				Парапарез				Параплегия						
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
ЧСС, 1/мин	15,4	30,8	30,8	3,8	19,2	15,4	21,2	40,4	21,2	1,9	8,0	20,0	28,0	24,0	20,0
P, с	7,7	7,7	30,8	38,5	15,4	0,0	3,8	30,8	32,7	32,7	4,0	12,0	48,0	24,0	12,0
PQ, с	3,8	0,0	34,6	34,6	26,9	0,0	0,0	40,4	30,8	28,8	0,0	0,0	28,0	44,0	28,0
QR, с	34,6	23,1	34,6	7,7	0,0	5,8	34,6	42,3	15,4	1,9	20,0	36,0	28,0	16,0	0,0
QRS, с	15,4	3,8	65,4	7,7	7,7	1,9	19,2	48,1	23,1	7,7	12,0	12,0	56,0	16,0	4,0
QT, с	3,8	19,2	34,6	15,4	26,9	0,0	1,9	53,8	23,1	21,2	4,0	8,0	56,0	20,0	12,0
ST, н. е.	30,8	7,7	26,9	23,1	11,5	13,5	15,4	38,5	23,1	9,6	8,0	16,0	24,0	44,0	8,0

Следующая задача, которую мы решали в наших исследованиях, — в какой степени апробируемый подход может дифференцировать различия функциональных дизрегуляций в зависимости от отягощенности сопутствующих неврологических осложнений.

С этой целью мы провели анализ функциональных состояний, сопутствующих тетра-, парапарезным неврологическим осложнениям. Априори предполагается большая степень осложненности тетрапарезной симптоматики относительно парапарезной. Отдельно обследована группа с параплегической симптоматикой, поскольку формирование параличей принципиально отличимо от парезов, а значит они могут сопровождаться другими вариантами функциональных дизрегуляций в сердечно-дыхательной системе.

В табл. 148 и 149 приведены результаты полисистемной регистрации функциональных уровней регуляции сердечно-дыхательной системы у больных тетра- и парапарезами.

Сравнительный анализ приведенных результатов позволяет отметить следующие отличия:

— при тетрапарезах заметно чаще отмечаются гипофункционально направленные сдвиги в системе регуляции СР, уровней гипофункции (в 1,5–2 раза) регуляции сосудистого тонуса (см. табл. 149);

— при тетрапарезах заметно больший вклад гипофункциональных уровней по трем составляющим анализа кардиокомплекса: QR, QRS, ST (см. табл. 148);

— удлиненный QT-интервал определяется со сравнимой частотой, как и гипофункциональные значения регуляции дыхания (табл. 150 и 151).

В целом приведенные результаты свидетельствуют о том, что тетрапарезы заметно чаще отягощены гиподинамическим состоянием кровотока, чем парапарезы. Но при этом сохраняется одинаково высокий уровень гипофункциональной регуляции дыхательного акта и, главное, частота встречаемости удлиненного QT-интервала (у каждого 4–5-го пациента). Последние обстоя-

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 149

Распределение показателей вариабельности сердечного ритма при различных вариантах осложненности травм позвоночника, %

Показатель	Тетрапарез				Парапарез				Параплегия						
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
TP, мс	23,1	38,5	26,9	7,7	3,8	17,3	28,8	38,5	15,4	0,0	28,0	16,0	40,0	4,0	12,0
VLF, мс	15,4	26,9	53,8	0,0	3,8	17,3	15,4	46,2	21,2	0,0	24,0	8,0	44,0	16,0	8,0
LF, мс	38,5	7,7	42,3	11,5	0,0	28,8	21,2	25,0	21,2	3,8	24,0	20,0	32,0	20,0	4,0
HF, мс	23,1	11,5	53,8	7,7	3,8	17,3	1,9	69,2	11,5	0,0	36,0	0,0	48,0	8,0	8,0
LF/HF, мс ² /мс ²	3,8	19,2	46,2	23,1	7,7	13,5	11,5	51,9	13,5	9,6	12,0	4,0	32,0	24,0	28,0

Таблица 150

Распределение показателей поддержания артериального давления и вариабельности систолического и диастолического давления при различных вариантах осложненности травм позвоночника, %

Показатель	Тетрапарез				Парапарез				Параплегия						
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
АД сист., мм рт. ст.	57,7	3,8	11,5	19,2	7,7	27,5	19,6	31,4	13,7	7,8	21,7	17,4	34,8	21,7	4,3
АД диаст., мм рт. ст.	61,5	11,5	19,2	7,7	0,0	49,0	17,6	15,7	9,8	7,8	43,5	26,1	26,1	4,3	0,0
TP _{СДр} , мм рт. ст.	19,2	30,8	19,2	26,9	3,8	7,8	19,6	49,0	15,7	7,8	0,0	4,3	39,1	43,5	13,0
TP _{ДДр} , мм рт. ст.	38,5	30,8	19,2	11,5	0,0	11,8	25,5	37,3	15,7	9,8	0,0	26,1	34,8	21,7	17,4
VLF _{СДр} , мм рт. ст.	11,5	26,9	26,9	26,9	7,7	3,9	27,5	39,2	27,5	2,0	0,0	4,3	34,8	43,5	17,4
VLF _{ДДр} , мм рт. ст.	23,1	46,2	23,1	7,7	0,0	7,8	23,5	52,9	11,8	3,9	4,3	8,7	60,9	17,4	8,7
LF _{СДр} , мм рт. ст.	26,9	30,8	23,1	15,4	3,8	13,7	21,6	41,2	17,6	5,9	4,3	4,3	47,8	26,1	17,4
LF _{ДДр} , мм рт. ст.	42,3	26,9	15,4	15,4	0,0	15,7	19,6	35,3	21,6	7,8	4,3	17,4	43,5	21,7	13,0
HF _{СДр} , мм рт. ст.	15,4	26,9	34,6	19,2	3,8	13,7	25,5	29,4	23,5	7,8	13,0	8,7	56,5	8,7	13,0
HF _{ДДр} , мм рт. ст.	46,2	3,8	34,6	15,4	0,0	23,5	5,9	47,1	9,8	13,7	17,4	0,0	52,2	17,4	13,0
LF/HF _{СДр} , мм рт. ст. ² /мм рт. ст. ²	7,7	46,2	26,9	15,4	3,8	13,7	17,6	33,3	13,7	21,6	0,0	17,4	39,1	26,1	17,4
LF/HF _{ДДр} , мм рт. ст. ² /мм рт. ст. ²	30,8	7,7	26,9	11,5	23,1	25,5	7,8	9,8	13,7	43,1	21,7	8,7	21,7	4,3	43,5

Таблица 151

Распределение показателей variability и паттерна нерегулируемого дыхания при различных вариантах осложненности травм позвоночника, %

Показатель	Тетрапарез					Парапарез					Параплегия				
	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95	<5	5-25	25-75	75-95	>95
	ТРдых, л/мин	12,0	24,0	48,0	16,0	0,0	20,0	30,0	48,0	0,0	2,0	0,0	20,0	56,0	20,0
VLFдых, л/мин	28,0	32,0	40,0	0,0	0,0	32,0	38,0	28,0	0,0	2,0	28,0	16,0	52,0	4,0	0,0
LFдых, л/мин	16,0	16,0	44,0	20,0	4,0	16,0	20,0	30,0	28,0	6,0	8,0	12,0	36,0	32,0	12,0
HFдых, л/мин	4,0	36,0	44,0	16,0	0,0	14,0	30,0	50,0	4,0	2,0	8,0	16,0	44,0	28,0	4,0
LFHFдых, (л/мин) ² /(л/мин) ²	12,0	8,0	44,0	20,0	16,0	8,0	12,0	36,0	24,0	20,0	12,0	8,0	32,0	28,0	20,0
ЧД, 1/мин	8,7	39,1	47,8	4,3	0,0	26,1	23,9	37,0	13,0	0,0	20,0	20,0	32,0	28,0	0,0
Твд, с	0,0	4,3	52,2	34,8	8,7	2,2	13,0	43,5	23,9	17,4	4,0	12,0	52,0	16,0	16,0
Твдд, с	0,0	4,3	69,6	17,4	8,7	2,2	6,5	41,3	21,7	28,3	0,0	32,0	36,0	12,0	20,0
ДО, л	0,0	8,7	43,5	39,1	8,7	4,3	13,0	43,5	34,8	6,5	0,0	4,0	60,0	28,0	8,0
Твд/Твдд	4,3	0,0	82,6	13,0	0,0	15,2	17,4	60,9	4,3	0,0	4,0	12,0	64,0	20,0	0,0

тельства свидетельствуют о том, что функциональная отягощенность в регуляции кардиореспираторной системы при парезной симптоматике идентична по инициализирующим механизмам, но заметно чаще выявляется при тетрапарезах. При этом опасные предикты синкопальных состояний в сценарии функциональных дизрегуляций сохраняются на одинаковом уровне. Принципиально иная ситуация складывается при параплегическом течении травм позвоночника. Так, только при данных неврологических осложнениях у каждого 4-го пациента отмечается выражено напряженный уровень симпатической иннервации СР, практически редко регистрируются варианты (на уровне нормологически взвешенной популяции) гипофункционально направленных регуляций сосудистого ритма и дыхания на фоне заметной частоты встречаемости выраженных гиперфункциональных напряжений.

Скорее всего, низкий уровень включенности гипофункциональных состояний дыхательного ритма предопределяет тот факт, что при параплегиях снижена частота выявления удлиненных QT-интервалов (в 2 раза и более) на фоне (видимо, в силу частичного поражения дыхательных мышц) выраженного частого (у каждого 5–6-го пациента) напряженных удлинений времени вдоха и выдоха. Таким образом, на основе полисистемного мониторингирования систем регуляции кардиореспираторных функций представляется возмож-

Факторы и механизмы саногенеза

ность дифференцировать варианты дизрегуляторных состояний, сопутствующие различным неврологическим осложнениям.

Несмотря на то, что безусловный критерий эффективности реабилитационных мероприятий при спинальных травмах — это восстановление двигательной функции, важным критерием в этих условиях является также «цена» адаптационных перестроек, которая определяется адекватностью включения автономных механизмов регуляции внутренних органов. В первую очередь, речь идет о приспособительных и компенсаторных механизмах в системе обеспечения гемодинамики как основной жизнеобеспечивающей системы.

В более ранних исследованиях было показано, что именно показатели артериального барорефлекса наиболее информативны с позиций развития компенсаторных изменений в организме лиц со спинальными повреждениями [54]. В табл. 152 представлены результаты тестирования интегральных уровней функционального состояния кардиореспираторной системы по уровням напряженности до начала лечебно-реабилитационных мероприятий.

Как видно из данных табл. 152, по всем изученным функциям определялось существенное преобладание выраженных уровней напряжения, притом что только по системе интегральной оценки системы нерегулируемого дыхания отмечались предельно сбалансированные состояния (в 79,3 %). Однако даже такая предельная сбалансированность системы дыхания сопровождалась наиболее выраженными напряжениями его регуляции (в 53,3 %). Следует отметить, что не принимая во внимание уровень спинального повреждения, наличие синдромов и сопутствующих осложнений, наравне с вегетативным обеспечением дыхания наиболее функционально напряженными оказались системы насосной функции сердца (только у 16,7 % пациентов отмечался сбалансированный уровень регуляции при 40 % выражено-напряженных состояний) и вегетативного обеспечения ДД (уровень сбалансированных состояний отмечался в 30 % случаев при 46,7 % выражено-напряженных). По остальным системам встречаемость сбалансированных состояний не достигала ожидаемого уровня, а выражено-напряженных — варьировала от 23,3 % для вегетативного обеспечения СД до 30 % для вегетативного обеспечения СР, что 2,5–3 раза превышает популяционные значения. Следовательно, при спинальных повреждениях отмечается существенное напря-

Таблица 152

Интегральные уровни напряжения систем саногенеза в начале курса лечения, %

Уровень напряжения	Насосная функция сердца	Вегетативная регуляция сердца	Поддержание АД	Вегетативная регуляция СД	Вегетативная регуляция ДД	Вегетативная регуляция дыхания	Паттерн дыхания
I — сбалансированный	16,7	40,0	33,3	43,3	30,0	23,3	79,3
II — умеренный	43,3	30,0	40,0	33,3	23,3	23,3	17,2
III — выраженный	40,0	30,0	26,7	23,3	46,7	53,3	3,4

Таблица 153

Интегральные уровни напряжения систем саногенеза в начале курса лечения при выполнении теста с регулируемым дыханием, %

Уровень напряжения	Насосная функция сердца	Вегетативная регуляция сердца	Поддержание АД	Вегетативная регуляция СД	Вегетативная регуляция ДД	Вегетативная регуляция дыхания	Паттерн дыхания
I – сбалансированный	20,0	30,0	55,2	37,9	48,3	50,0	56,7
II – умеренный	50,0	23,3	37,9	51,7	37,9	30,0	36,7
III – выраженный	30,0	46,7	6,9	10,3	13,8	20,0	6,7

жение функции кардиореспираторной системы, наиболее выраженное в насосной функции сердца и в вегетативном обеспечении нерегулируемого дыхания, при этом что паттерн дыхания является предельно сбалансированным.

Информативным оказалось то, что проведение теста с регулируемым дыханием достаточно четко дифференцирует участие различных систем в реализации барорефлекторного механизма. Как видно из представленных в табл. 153 данных, при глубоком дыхании, активизирующем присасывающую функцию грудной клетки и рефлекторно стимулирующем барорецепторы синокаротидной зоны, происходит существенное изменение интегральных уровней функционирования всех перечисленных систем. В первую очередь, необходимо отметить, что по системам поддержки АД и его вегетативного обеспечения по показателям сосудистых ритмов отмечается существенное снижение уровней напряжений более чем в 3 раза по поддержке АД и вегетативному обеспечению ДД и более чем в 2 раза – по вегетативному обеспечению СД. Достаточно существенной выглядела оптимизация вегетативного обеспечения регулируемого дыхания, однако данное обстоятельство только подтверждает нормализующее влияние навязанного ритма дыхания на его регуляцию, а такая динамика показателей поддержания и регуляции АД подтверждает определяющую роль дыхания в вегетативном управлении гемодинамикой. С другой стороны, по показателям насосной функции сердца и его вегетативной регуляции ситуация остается достаточно напряженной. В насосной функции сердца отмечается лишь некоторое улучшение (за счет снижения выраженных напряжений в 1/4 случаев), а по вегетативному обеспечению СР динамика свидетельствует о существенном ухудшении – на 1/4 снижается количество вариантов сбалансированной регуляции и более чем 1,5 раза увеличивается количество вариантов выраженного напряжения. Итак, в исходном состоянии при спинальной травме навязанный ритм дыхания способствует существенной оптимизации механизмов поддержания системной гемодинамики за счет снижения напряжения вегетативного обеспечения СД и ДД, а также их абсолютных значений.

С этих позиций заслуживает внимания анализ индивидуальных вариантов изменений интегральных напряжений в перечисленных системах.

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 154

Оценка динамики изменений интегральных уровней напряжения систем саногенеза в начале курса лечения при выполнении теста с регулируемым дыханием, %

Уровень напряжения	Насосная функция сердца	Вегетативная регуляция сердца	Поддержание АД	Вегетативная регуляция СД	Вегетативная регуляция ДД	Вегетативная регуляция дыхания	Паттерн дыхания
Выраженное ухудшение	6,7	10,0	0,0	6,7	3,3	3,3	3,3
Умеренное ухудшение	10,0	16,7	10,0	20,0	3,3	6,7	33,3
Адекватная реакция	50,0	63,3	43,3	40,0	36,7	40,0	53,3
Умеренное улучшение	30,0	10,0	40,0	23,3	50,0	26,7	6,7
Выраженное улучшение	3,3	0,0	6,7	10,0	6,7	23,3	3,3

Следует отметить, что наиболее адекватная (ожидаемая) реакция на регулируемое дыхание отмечается по насосной функции сердца (с небольшой тенденцией к улучшению), по вегетативному обеспечению СР (с выраженной и умеренной тенденцией в 26,7 % случаев к ухудшению) и по вегетативному обеспечению СД (с умеренной тенденцией к улучшению в 33,3 % случаев), а по остальным системам варианты ожидаемого улучшения существенно возрастают: в системе поддержания АД — на 46,7 %, вегетативного обеспечения ДД — на 56,7 % и вегетативного обеспечения дыхания — на 50 % (вполне ожидаемо с позиций навязанного ритма). По системе паттерна отмечается незначительное ухудшение, что возможно связано с некоторыми затруднениями при выполнении дыхательного теста пациентами со спинальными травмами (табл. 154).

В целом, на основании теста с регулируемым дыханием четко дифференцируются пациенты, имеющие неадекватные реакции, так как ухудшение реакции свидетельствует о низких адаптационных способностях, а ее улучшение — о сохранности резервных возможностей системы гемодинамики [15; 33; 39].

В табл. 155 представлены варианты уровней функциональной напряженности исследуемых систем по окончании курса лечебно-реабилитационных мероприятий в состоянии покоя.

Таблица 155

Интегральные уровни напряжения систем саногенеза в конце курса лечения, %

Уровень напряжения	Насосная функция сердца	Вегетативная регуляция сердца	Поддержание АД	Вегетативная регуляция СД	Вегетативная регуляция ДД	Вегетативная регуляция дыхания	Паттерн дыхания
I — сбалансированный	11,5	26,9	30,8	38,5	42,3	34,6	65,4
II — умеренный	61,5	23,1	26,9	38,5	34,6	23,1	23,1
III — выраженный	26,9	50,0	42,3	23,1	23,1	42,3	11,5

Глава 9. Саногенетический мониторинг...

Отмечая эффекты лечебно-реабилитационных мероприятий, необходимо обратить внимание на то, что в состоянии покоя регистрируется повышение напряжения до 50 % случаев в системе вегетативного обеспечения СР и в 2 раза — с 46,7 до 23,1 % снижается частота встречаемости выраженных напряжений вегетативного обеспечения ДД, на 11 % (до 42,3 %) снижается частота выраженных напряжений вегетативного обеспечения нерегулируемого дыхания. При этом в системе вегетативного обеспечения СД уровень функционального напряжения практически не изменяется. Кроме этого, у преобладающего числа пациентов (61,5 %) отмечается умеренное напряжение насосной функции сердца, притом что число выраженных напряжений уменьшается в 1,5 раза и на 15 % повышается частота выраженных напряжений по поддержанию АД. Таким образом, эффект лечебно-реабилитационных мероприятий характеризуется умеренным напряжением насосной функции сердца, выраженным напряжением вегетативного обеспечения СР и поддержания АД на фоне существенного улучшения вегетативного обеспечения нерегулируемого дыхания и ДД.

Информативными оказались интегральные уровни функционального напряжения в ответ на тест с регулируемым дыханием. Отмечено, что по системам насосной функции сердца, ее вегетативного обеспечения, вегетативного обеспечения ДД и спонтанного дыхания изменения в ответ на навязанное дыхание соответствовали популяционным. Как эффект проведенного лечения следует отметить существенное улучшение реакции системы поддержания АД и вегетативного обеспечения СД. С другой стороны, напомним, что в начале курса лечения реакция на регулируемое дыхание была более генерализованной (табл. 156).

В табл. 157 представлены варианты индивидуальных изменений интегральных уровней напряжений в системах при выполнении теста с регулируемым дыханием по окончании курса лечебно-реабилитационных мероприятий. Следует отметить, что уровень функциональных подстроек при выполнении теста характеризуется к концу реабилитации изменением в системе вегетативного обеспечения ДД, которое, в отличие от исходного состояния, имеет тенденцию к ухудшению, что подтверждает ряд данных, свидетельствующих о существенном напряжении периферической гемодинамики в процессе реабилитационных мероприятий при утрате соматической иннервации нижней половины туловища [21; 32; 48].

Таблица 156

Интегральные уровни напряжения систем саногенеза в конце курса лечения при выполнении теста с регулируемым дыханием, %

Уровень напряжения	Насосная функция сердца	Вегетативная регуляция сердца	Поддержание АД	Вегетативная регуляция СД	Вегетативная регуляция ДД	Вегетативная регуляция дыхания	Паттерн дыхания
I — сбалансированный	19,2	23,1	60,0	44,0	36,0	42,3	50,0
II — умеренный	53,8	26,9	32,0	44,0	40,0	26,9	38,5
III — выраженный	26,9	50,0	8,0	12,0	24,0	30,8	11,5

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 157

Оценка динамики изменений интегральных уровней напряжения систем саногенеза в конце курса лечения при выполнении теста с регулируемым дыханием, %

Уровень напряжения	Насосная функция сердца	Вегетативная регуляция сердца	Поддержание АД	Вегетативная регуляция СД	Вегетативная регуляция ДД	Вегетативная регуляция дыхания	Паттерн дыхания
Выраженное ухудшение	0,0	3,8	3,8	0,0	15,4	11,5	7,7
Умеренное ухудшение	26,9	26,9	3,8	23,1	19,2	19,2	34,6
Адекватная реакция	38,5	42,3	38,5	42,3	42,3	26,9	30,8
Умеренное улучшение	34,6	23,1	38,5	30,8	23,1	23,1	19,2
Выраженное улучшение	0,0	3,8	15,4	3,8	0,0	19,2	7,7

В конечном итоге следует отметить, что в динамике лечебно-реабилитационных мероприятий происходит существенное изменение реактивности центрального и периферического контуров обеспечения системной гемодинамики.

К критериям эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий при выполнении теста с регулируемым дыханием следует отнести:

1. Выраженное улучшение интегрального уровня системы поддержания АД.
2. Соответствие популяционным данным реактивности вегетативного обеспечения СД.
3. Тенденцию к снижению реактивности вегетативного обеспечения ДД.
4. Тенденцию к снижению реактивности вегетативного обеспечения регулируемого дыхания.

На основе изложенных принципов дифференциации уровней функциональных дизрегуляций в кардиореспираторной системе нам представлялось важным проследить динамику саногенетического статуса в постоперационном и в посттравматическом периодах.

Динамика изучалась в разные периоды (от нескольких недель до 15–17 мес.) у 21 пациента.

В табл. 158 представлены подробные характеристики встречаемых дизрегуляторных вариантов, а в табл. 159 обобщены основные клинические параметры, соотношенные с вариантами лечения и неврологической осложненностью травм позвоночника.

Прежде всего отметим, что у обследованной когорты больных на основе медицинских консультаций не выявлялась верифицированная патология со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Отсюда следует, что устанавливаемые функциональные дизрегуляции соответствовали уровням преморбидных (доболезненных) состояний. Другим важным фактором является то обстоятельство, что ни первичная посттравматическая функциональная напряженность, ни варианты исходов лонгитюдинальных наблюдений принципиально не зависели от регистрируемого неврологического осложнения, а также от выбран-

**Индивидуальные динамики функциональных напряжений
у пациентов с травмами позвоночника**

Характеристика пациента	Динамика функциональных напряжений
А-ва, парапарез, 45 лет, консервативное лечение	<p>При поступлении: ↓ ↓ СР ДД, удлинение QT, ↓ регуляции дыхания.</p> <p>Через 3 нед.: тот же статус; (+) динамика по QT.</p> <p>Через 10 мес.: тот же статус; QT – норма, умеренное напряжение регуляции дыхания.</p> <p>Через 16 мес.: допустимое ↓ регуляции СР, ДД, дыхания, компенсация по регуляции давления, декомпенсация по дыханию.</p>
Б-нов, 37 лет, парапарез, консервативное лечение	<p>При поступлении: Допустимое ↓ регуляции СД, ДД.</p> <p>Через 10 мес.: умеренное ↑ регуляции СД, ДД.</p> <p>Через 14 мес.: удлинение QT, допустимое ↓ регуляции СД, ДД, выраженная симпатикотония по ДД и дыханию, удлинение вдоха и выдоха.</p>
Б-ков, 28 лет, парапарез, оперативное лечение	<p>При поступлении до операции: ↓ регуляции АД, симпатикотония по ДД и дыханию.</p> <p>Через 3 нед. после операции: ↑ регуляции СД и ДД.</p> <p>Через 1,5 мес. после операции: компенсация по всем показателям.</p> <p>Через 13 мес. после операции: ↑ регуляции СД и ДД.</p> <p>Через 18 мес. после операции: компенсация по АД, дизрегуляция дыхания с увеличением длительности вдоха и выдоха.</p>
В-ев, 37 лет, параплегия, оперативное лечение	<p>Через 3 нед. после операции: все показатели в норме.</p> <p>Через 6 мес. после операции: ↓ регуляции СР, дыхания, учащение дыхания.</p>
Г-ва, 50 лет, парапарез, оперативное лечение	<p>Через 3 нед. после операции: ↓ АД и регуляции ДД.</p> <p>Через 6 мес. после операции: оптимизация регуляции ДД.</p>
Р-к, 48 лет, позднее восстановление функции, консервативное лечение	<p>Начало лечения: ↓ регуляции СД и ДД, выраженная симпатикотония ДД.</p> <p>Через 2 нед. лечения: все показатели близки к норме.</p>
Р-ов, 49 лет, парапарез, консервативное лечение	<p>В начале лечения: ↓ регуляции СД и ДД.</p> <p>Через 3 нед. лечения: дизрегуляция дыхания, удлинение Р, PQ, QT.</p> <p>Через 3 мес.: все показатели близки к норме.</p>
Р-ков, 23 года, парапарез, оперативное лечение	<p>До операции: все показатели близки к норме.</p> <p>Через 3 дня после операции: все показатели близки к норме.</p>
С-н, 27 лет, тетрапарез, консервативное лечение	<p>В середине курса лечения: ↓ регуляции дыхания.</p> <p>Через 11 мес.: все показатели близки к норме.</p> <p>Через 15 мес.: все показатели близки к норме.</p>
С-в, 35 лет, тетрапарез, консервативное лечение	<p>До операции: ↓ регуляции СР, СД и ДД.</p> <p>Через 3 дня после операции: ↓ регуляции СР, СД и ДД.</p> <p>Через 6 мес. после операции: ↓ регуляции СД и ДД.</p>

Факторы и механизмы сааногенеза

Окончание табл. 158

Характеристика пациента	Динамика функциональных напряжений
Я-н, 23 года, параплегия, консервативное лечение	В начале лечения: все показатели близки к норме Через 2 нед. лечения: ↑ регуляции АД, парасимпатикотония по ДД.
Г-в, 33 года, тетрапарез, консервативное лечение	В середине курса лечения: ↓ СД и ДД, ↓ регуляции СР, СД и ДД, ↑ регуляции дыхания. В конце курса лечения: все показатели близки к норме.
Д-в, 28 лет, параплегия, оперативное лечение	Через 3 нед. после операции: ↓ регуляции СР. Через 4 мес. после операции: удлинение Р, PQ, QT, ↓ регуляции СР, СД, ДД, ↑ регуляции дыхания.
Е-н, 59 лет, параплегия, оперативное лечение	До операции: выраженная парасимпатикотония по СР. Через 1 нед. после операции: ↓ регуляции СР, ДД. Через 13 мес.: ↓ СД, ДД.
З-ц, 55 лет, парапарез, консервативное лечение	В начале лечения: ↓ СД и ДД. Через 12 мес.: ↓ СД и ДД, удлинение Р, PQ, смещение ST.
З-ва, 36 лет, парапарез, консервативное, затем оперативное лечение	В начале лечения: удлинение QT. В конце курса лечения: все показатели близки к норме. До операции: все показатели близки к норме. Через 3 дня после операции: ↓ регуляции СР, ↓ СД и ДД. Через 6 мес. после операции: все показатели близки к норме.
И-н, 54 года, парапарез, консервативное лечение	В начале лечения: все показатели близки к норме Через 4 нед. курса лечения: удлинение Р, PQ, QT, смещение ST, ↓ ДД, парасимпатикотония по СД и ДД.
К-в, 32 года, параплегия, оперативное лечение	Через 2 нед. после операции: удлинение Р, Q, ↓ регуляции СР, симпатикотония по СД и ДД. Через 12 мес. после операции: все показатели близки к норме.
К-ва, 54 года, парапарез, консервативное лечение	В начале лечения: ↓ регуляции СР, СД, ДД. Через 1 мес.: удлинение QT, ↓ регуляции СР, ДД.
М-ва, 52 года, тетрапарез, консервативное лечение	Через 3 мес.: все показатели близки к норме.
П-ва, 30 лет, парапарез, консервативное лечение	До операции: все показатели близки к норме. Через 3 дня после операции: ↓ СД и ДД, ↓ регуляции дыхания. Через 3 мес. после операции: ↓ СД и ДД, парасимпатикотония по СД и ДД. Через 12 мес. после операции: ↓ регуляции СР, парасимпатикотония по СД и ДД. Через 15 мес. после операции: ↓ регуляции СР, парасимпатикотония по СД и ДД, укорочение вдоха, удлинение выдоха.

Таблица 159

Обобщенные данные о виде лечения, исходном функциональном статусе и его динамике с учетом неврологической осложненности травм позвоночника, абс. (%)

Неврологическая осложненность	Вид лечения		Функциональный статус при первичном обследовании		Динамика		
	Оперативное	Консервативное	Напряж.	Не напряж.	Без изм.	-	+
Парапарезы, n=11	5 (44)	6 (56)	6 (56)	5 (44)	3 (27)	2 (18)	6 (56)
Тетрапарезы, n=5	–	5 (100)	3 (60)	2 (40)	–	2 (40)	3 (60)
Параплегии, n=5	5 (100)	–	3 (60)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	2 (40)

ного вида лечения травмы (оперативное или консервативное). Это предполагает, что функциональная адекватность сердечно-сосудистого и дыхательного гомеостаза детерминирована индивидуальным санотипом пациентов, определяющим индивидуальную восприимчивость к травме позвоночника.

Наконец отметим, что во всех лонгитюдных наблюдениях на основе общеклинических наблюдений было установлено улучшение относительно первичного состояния после травмы. С позиций функциональной состоятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, позитивная динамика устанавливалась только у половины леченых пациентов. Установленные различия предполагают, что конечная реабилитация больных с травмами позвоночника должна включать комплекс индивидуально-ориентированных корректирующих мероприятий, оптимизирующих функциональную адаптацию сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При этом достигнутый уровень информативности полисистемного саногенетического мониторинга [11] может быть определяющим в задачах экспертизы эффективности коррекционно-реабилитационных мероприятий.

Проблемы реабилитации лиц с повреждениями спинного мозга связаны со сложностью восстановления двигательной функции, обеспечивающей стимулирующее влияние на системы и органы организма человека, связанные с поддержанием жизнедеятельности. Ведь основные факторы, вызывающие жизнеугрожающие осложнения, — это не только нарушения соматической и автономной регуляции внутренних органов, связанной с повреждением афферентных и эфферентных звеньев центральной и периферической нервной системы, но и их функциональная невосприимчивость в условиях выраженной гиподинамии.

9.2. Функциональное состояние сенсомоторной системы у больных с травмами позвоночника

В ортопедо-травматологической практике оценка отягощенности травм позвоночника осуществляется на основе анализа многочисленных многоуровневых рентгено-радиологических методов обследования, с высокой точностью регистрирующих даже минимизированные морфоструктурные нарушения в кост-

Факторы и механизмы сааногенеза

ном остове позвоночного столба [22]. В наших более ранних исследованиях мы разработали подходы к объективному анализу скоррелированности различных патологических маркеров, идентифицируемых различными методами МРТ и КТ, с целью дифференциации вариантов отягощенности визуализируемых травм. Тогда же нами было обосновано предположение о необходимости дополнительного поиска критериев, позволяющих аттестовать степень функциональной ущербности тех или иных патологически значимых структурных маркеров. В клинической практике уровни функциональной ущербности устанавливаются преимущественно на основе патологически выраженной неврологической симптоматики сопровождающих травму тетра-, парапарезов и параплегий [22; 43]. При таком подходе можно учесть ту функциональную ущербность тестируемой травмы, которая напрямую связана только со степенью травматизации спинного мозга, оставляя вне поля наблюдения физиологические уровни центральной, подкорковой и периферической регуляции [6]. Априори можно утверждать, что именно их функциональная напряженность во многом определяет варианты неврологической компенсации индивидуума, объективно прогнозирующие степень его адаптации к оперативно и консервативно леченной травме. К сожалению, многоуровневая психомоторная регуляция отслеживается на основе традиционных достаточно субъективных критериев адиадохокинеза и зрительно-моторной координации, с помощью которых сложно определять функциональную сцепленность психомоторного акта [1; 43].

В последние годы арсенал методов анализа функциональной регуляции психомоторики обогатился инновационными компьютерными технологиями, позволяющими в экспрессном режиме объективно регистрировать уровни функциональной достаточности психомоторики, дифференцируя такие важные критерии, как длительность цикла движения (ДЦД), скорость переключения центральных установок (ПЦУ), время (латентный период) акта движения на световой, звуковой и памятный сигнал (ВРС), ошибка коррекции движения (ОК), плавность движения (ПД) и степень сцепленности сокращений флексоров и экстензоров (dЭФ) относительно право- и левосторонней возбудимости ЦНС. Метод прошел необходимую медико-техническую аттестацию и рекомендован в качестве диагностического средства [2; 4; 13; 17].

Соответствующий программно-аппаратный комплекс, обозначенный как УПИД (универсальный прибор, определяющий изменения движений), выдает результаты анализа online и адаптирован к условиям эксплуатации у постели больного. Понятен и интерес к данному способу исследований больных с травмами позвоночника, поскольку априори очевидно, что степень функциональной сцепленности напряженных уровней регуляции психомоторного акта коррелирует с тяжестью различных травм позвоночника. Важно подчеркнуть, что таким способом можно регистрировать функциональные напряжения на стадии преморбидных (доболезненных) состояний. Это перспективизирует разработку адекватных профилактических мероприятий, повышающих адаптивность организма к тем или иным травматическим состояниям.

Глава 9. Саногенетический мониторинг...

Несмотря на очевидные диагностические достоинства в клинике травм позвоночника, клиническая аттестация информативности УПВД проведена нами впервые и включала в себя дифференциацию регистрируемых критериев по частоте встречаемости у больных, леченных консервативными и оперативными способами.

Был обследован 41 пациент с различными по локализациям травмами позвоночника, из которых в 8 случаях отслеживалась динамика сдвигов через 6–11 мес. после консервативного или оперативного лечения.

Каждый из указанных критериев ранжировался в 3-балльном диапазоне со следующей функциональной оценкой:

1 — критерий нормологически взвешенный в сравнении с диапазоном значений, установленных на презентативной выборке популяции, неотягощенной верифицированными патологиями позвоночника;

2 — критерий допустимо напряженный в соответствии с попаданием его значений в центильные диапазоны 5–25 и 75–95 %, установленные для неотягощенной популяции;

3 — критерий напряженный в соответствии с попаданием его значений в центильные диапазоны 0–5 и 95–100 %, установленные для неотягощенной популяции.

Итак, каждому из измеренных параметров придавалось значение 1, 2 или 3. По сумме 6 оценок проводился расчет интегральной напряженности психомоторной системы, исходя из следующих значений:

1. Сумма баллов до 8 соответствовала нормологически взвешенному психомоторному статусу.

2. Сумма баллов 9–11 соответствовала допустимо напряженному психомоторному статусу.

3. Сумма баллов более 11 соответствовала выражено напряженному психомоторному статусу.

Согласно подробно изложенной концепции полисистемного саногенетического статуса психомоторной регуляции [2; 11], предполагается, что параметры ПЦУ и ОК лимитированы центральным уровнем; параметры ДЦД и ПД — подкорковым, а параметры ВРС и dЭФ — периферическим.

На основе такой, относительно условной, классификации, за счет соотношений отдельных критериев предполагаются следующие обобщенные характеристики регуляции двигательного акта: зрительно-моторная координация; точность движений; адаптированность движений и реактивность движений [2]. Подобный феноменологический ранжир облегчает клиническую интерпретацию результатов исследований и выдается программой online.

В табл. 160 приведены частотные характеристики встречаемости различных функциональных уровней в когорте обследованных больных.

Согласно расчетной концепции полисистемного саногенетического мониторинга, полученные соотношения уровней необходимо сравнивать с принятым стандартом для неотягощенной популяции:

Факторы и механизмы сааногенеза

Таблица 160

Распределение показателей сенсомоторной функции по уровню напряжения при травмах позвоночника, %

Показатель	Уровень напряжения		
	I – сбалансированный	II – умеренный	III – выраженный
ДЦД	22	37	41
ПЦУ	7	43	44
ВРС	2	51	47
ПД	66	27	7
ОК	73	24	3
dЭФ	5	34	61

- нормологически-взвешенных – 50 %;
- допустимо-напряженных – 40 %;
- выражено-напряженных – 10 %.

Как видно из приведенных результатов относительно неотягощенной популяции, 3 критерия (ПЦУ, ВРС и ОК) из 7 представляются нормологически взвешенными у больных с травмами позвоночника. Относительно ДЦД обследованная когорта более чем в 2 раза отличается по частоте встречаемости напряженных состояний в сравнении с неотягощенной популяцией. Наконец, по критериальным оценкам ПД и ОК обследуемая популяция в 7 раз превосходит нормологически-взвешенную по частоте встречаемости напряженных состояний.

Обращает на себя внимание следующий факт: наиболее часто встречаемые регуляторные напряжения психомоторики относятся к разным уровням, лимитирующим двигательный акт, – к центральному (ОК) и подкорковому (ПД). При этом другие параметры, сцепленные с данными уровнями (ПЦУ и ДЦД), находятся в пределах нормологически заданных значений. Из приведенного сопоставления можно обосновать следующие предположения: часть напряженных состояний в регуляции психомоторики скомпенсирована другими регуляторными процессами в общей системе психомоторики. Если такое предположение справедливо, то на уровне интегральной оценки психомоторной функции должно регистрироваться меньшее число напряженных состояний.

Как видно из табл. 161, выраженное напряжение на уровне обобщенного психомоторного статуса отмечается только у половины обследованных, что на 1/3 меньше, чем по моносистемной оценке согласно критериям ПД и ОК. Отсюда

Таблица 161

Частота встречаемости различных по выраженности регуляторных статусов, оцененных на уровне интегральных напряжений при травмах позвоночника, %

Показатель	Уровень напряжения		
	I – сбалансированный	II – умеренный	III – выраженный
Частота встречаемости	40	39	51

Глава 9. Саногенетический мониторинг...

следует, что в значительном числе наблюдений имеют место компенсаторные процессы, смысл которых заключается в адаптации системы психомоторики к условиям посттравматической ситуации.

Этот вывод может быть аргументирован на основе суммарной фенотипической оценки психомоторного статуса, рассчитанного программой классификации, прилагаемой к аппаратно-инструментальному комплексу УПИД [4].

В табл. 162 приведен обобщенный результат частот встречаемости уровней оценки зрительно-моторной координации, точности движений и реактивности психомоторного акта.

По фенотипической аттестации адаптивности движений 87 % обследованных пациентов находились в пределах нормологических оценок, а у 5 (12 %) больных регистрировалась даже повышенная адаптированность. По другим фенотипическим характеристикам реактивность движений была разбалансирована (3-й ранжир) только в 10 % наблюдений на фоне 23 % нескоординированных вариантов психомоторики и 37 % неспособности к точности движений.

Как следует из приведенных результатов, по фенотипическим характеристикам психомоторного статуса предиктивными состояниями у больных с травмами позвоночника являются нескоординированность психомоторной регуляции и обеспечение точности движений, в сумме регистрируемые в 60 % наблюдений. Интересно отметить, что только в 4 % наблюдений зрительно-моторная дискоординация сочеталась с неспособностью к точности движений, а в 5 случаях напряженная зрительно-моторная координация отмечалась на уровне достаточной точности движений. К этому можно добавить и тот факт, что слабо выраженной зрительно-моторной координации во всех 8 наблюдениях соответствовала нормологически ранжированная точность движений. Нам представляются приведенные сочетания важными аргументами в пользу сохранности адаптивного статуса психомоторной регуляции у больных с травмами позвоночника.

Обобщая приведенные результаты тестирования психомоторного статуса больных с травмами позвоночника, мы можем заключить, что с помощью инструментально-аппаратного комплекса УПИД в условиях клинических наблюдений представляется возможным регистрировать ряд предиктивных напряжений в системе психомоторики на стадии преморбидных состояний, то есть тех напряжений, которые предшествуют нарушениям адаптационных потенциалов нейросенсорной системы [13].

Таблица 162

Частота встречаемости оценок психомоторной функции, %

Сенсомоторная характеристика	I	II	III
Зрительно-моторная координация	В пределах нормы 57	Слабокоординирована 20	Некоординирована 23
Точность движений	В пределах нормы 48	Низкая 15	Неспособность к точности 37
Реактивность движений	В пределах нормы 90	Низкая 0	Низкая, внимание не сфокусировано 10

Факторы и механизмы саногенеза

Согласно полученным результатам, представляется оправданным использовать данную методологию в целях совершенствования объективного прогнозирования отягощенности отдаленных исходов посттравматического периода [7; 17].

На данной стадии наших исследований проведены лонгитюдинальные наблюдения за 8 пациентами в сроки 8–11 мес. посттравматического периода.

Все наблюдаемые больные были оперированы по поводу травм грудного отдела позвоночника и, по данным клинических обследований, аттестованы как коррекционно успешные.

В табл. 163 приведены результаты динамических психомоторных обследований в наблюдаемой когорте.

Как видно из приведенных результатов, сразу после операционного вмешательства напряженный психомоторный статус был зарегистрирован у 5 (63 %) пациентов. В постоперационном периоде положительная динамика регистрировалась в 3 (38 %) наблюдениях, в 2 наблюдениях она сохранялась на напряженном уровне, в 2 наблюдениях — на допустимо напряженном уровне и в 1 наблюдении через месяц отмечалось заметное возрастание напряжения, сменившееся снижением к 6-му месяцу наблюдений. Главное, что обращает на себя внимание, это индивидуальная вариабельность прогнозов, недостижимая при общеклинических методах обследования. Скорее всего, это означает, что на основе мониторинга психомоторного статуса может представиться возможность назначения индивидуализированного комплексного реабилитационно-коррекционного курса, заметно повышающего его лечебную эффективность. К сожалению, из-за малого числа наблюдений мы можем говорить только об обоснованной перспективности аттестуемого мониторинга, основанного на экспрессном, автоматизированном анализе регуляции психомоторной системы.

Перспективность данного направления в заметной степени подкрепляется теми исследованиями, в которых психомоторный статус изучался одновременно с сердечно-сосудисто-дыхательным статусом, детектируемым с помощью прямой беспрерывной САКР. Когорта таких пациентов составила 28 человек с со-

Таблица 163

Индивидуальные динамики оценок интегрального психомоторного статуса в восстановительном посттравматическом периоде

Пациент	Балльные оценки интегрального психомоторного статуса				
	Сразу после операции	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 6 мес.	Через 11 мес.
А-ова	3	—	3	—	2
Б-ов	2	2	2	—	—
Г-ва	3	—	—	—	3
Е-ин	3	2	2	—	—
З-ов	3	2	—	2	—
П-ко	1	3	—	2	—
Р-ов	3	3	—	—	—
Р-ов	1	1	—	2	—

ответствующей симптоматикой неврологических нарушений, детектируемых как парапарез нижних конечностей.

К сожалению, методика УПВД, используемая для экспертизы регуляции психомоторной функции, сложно выполнима при тетрапарезах и параплегиях. Этим обстоятельством предопределена относительно ограниченная выборка наблюдений.

Напомним, что прямая непрерывная одновременная САКР в экспрессном режиме (время детекции составляет 2 мин) позволяет определить гипо- и гипернаправленные функциональные напряжения в регуляции сократимости сердечной мышцы (PQRST-интервалометрия), сердечного ритма (вариабельность сердечного ритма), уровней систолического и диастолического давления (по Пеназу — на разгруженных пальцевых артериях), сосудистого ритма (вариабельность артериального давления), дыхательного ритма (ультразвуковая спирография спонтанного дыхания) и управлений в пределах дыхательного контура (оценка изменчивости ЧСС и артериального давления на отдельных стадиях спонтанного дыхательного акта). Оставляя в стороне способы расчета гипо- и гипернаправленных вариантов функциональных напряжений, для задач данного исследования мы ограничились только обозначением самого факта выраженного функционального напряжения в каждой из перечисленных подсистем, отмечаемых при различных уровнях суммарно оцененной напряженности в психомоторной системе, как это было обсуждено выше.

Полученные результаты приведены в табл. 164. Отметим, что анализировались выражено-напряженные состояния в регуляции процессов в кардиореспираторной системе в 11 индивидуальных наблюдениях с выражено-напряженным уровнем психомоторной регуляции, в 14 наблюдениях с допустимо-напряженным уровнем и в 3 наблюдениях с нормологически-взвешенным.

Отметим, что по всей изученной когорте частота выявления выражено-напряженных состояний по каждой детектируемой подсистеме колеблется в широком пределе значений (от 1/5 до 2/3). Чаще всего встречаются напряжения в системе регуляции уровней артериального давления, кардио- и сосудистого ритмов. С частотой в 2–3 раза меньшей фиксируются напряжения в паттерне дыхания. Промежуточные значения частот отмечаются в системе регуляции сократимости сердечной мышцы и дыхательного ритма.

Вместе с тем, несмотря на подчеркнутую политропность напряженных функциональных уровней, приведенные результаты достаточно однозначно демонстрируют дифференциацию функциональной отягощенности интегрального уровня кардиореспираторной системы в зависимости от степени выраженности напряжений в психомоторной регуляции. Так, из 11 наблюдений с установленным выражено-напряженным уровнем функционального статуса психомоторики только в одном наблюдении (9 %) отмечены выраженные функциональные напряжения в двух сердечно-дыхательных системах; при допустимо-напряженных уровнях в регуляции психомоторики двухсистемная сцепленность прослеживается в 13 (93 %) из 14 наблюдений; при нормологически-взвешенных функцио-

Факторы и механизмы саногенеза

Таблица 164

**Распределение уровней выраженных напряжений
в кардиореспираторной системе с учетом индивидуальных уровней напряжения
в психомоторной системе**

Оценка уровня напряжения в психомоторной системе	№ пациента	Выраженное напряжение в кардиореспираторной системе					
		Сократимость миокарда	Регуляция сердечного ритма	АД	Регуляция АД	Регуляция дыхания	Паттерн дыхания
Выраженное	1		+	+	+		
	2	+	+		+	+	
	3	+		+	+	+	+
	4			+	+		
	5		+	+		+	+
	6	+	+	+			+
	7	+	+			+	
	8	+		+	+	+	
	9			+	+		
	10	+		+	+		
	11	+	+			+	
Всего, %		63	55	73	64	55	27
Допустимое	1			+			
	2	+	+				
	3			+	+		
	4			+	+		
	5			+			+
	6	+		+		+	
	7					+	
	8		+	+			
	9	+	+				+
	10			+	+		
	11		+				+
	12		+	+			
	13			+	+		
	14		+	+			
Всего, %		14	43	70	30	14	22
Норма	1				+		
	2		+				
	3					+	
Всего		0	33	0	33	33	0
Итого, %		32	46	64	43	32	22

нальных состояниях психомоторики во всех трех наблюдениях идентифицированы только односистемные сцепления. Обращает на себя внимание и другой вариант дифференциации функциональных статусов психомоторной регуляции. При выраженном психомоторном напряжении частота сцепленности с напряженной системой в регуляции сердечных сокращений почти в 5 раз превалирует относительно допустимого уровня напряжений в психомоторной системе; выраженность напряжения в регуляции АД встречается в 2 раза чаще, а в регуляции дыхания — в 4 раза чаще.

В наших предыдущих исследованиях, устанавливающих степень функциональной отягощенности травм позвоночника с позиций выявления функциональных дизрегуляций в кардиореспираторной системе, мы неоднократно констатировали ведущую роль в этих процессах угнетения пейсмекерных ритмов в спектре мощностей артериального и дыхательного ритмов.

Нет сомнений в том, что психомоторная регуляция по сути своей отражает те же многоуровневые нейрогенные дизрегуляции. Представляется, что в силу этой сцепленности, даже на уровне относительно малой выборки, нам удалось выявить обсужденные ассоциации.

С позиций интересов практики клинической травматологии проведенный цикл исследований открывает новую перспективу в совершенствовании экспрессной, объективной, неинвазивной дифференциации уровней функциональной осложненности травм позвоночника с использованием автоматизированного полисистемного саногенетического мониторингования.

9.3. Экспертиза функционального состояния кардиореспираторной системы у лиц с ограниченными возможностями в процессе физической деятельности

Важным элементом физической и социальной реабилитации лиц с различными повреждениями опорно-двигательного аппарата является организация мотивированной физической активности, обеспечивающей наиболее адекватные компенсаторно-приспособительные механизмы в кардиореспираторной системе в условиях нарушенной двигательной функции.

Для выявления последних обследованы лица с повреждениями спинного мозга и ампутанты, занимающиеся организованной физической деятельностью.

С целью определения вегетативного обеспечения кардиореспираторной системы с использованием САКР обследованы 24 инвалида на колясках (мужчины в возрасте от 21 до 41 года), регулярно занимающиеся различными видами спорта, которые с учетом уровня поражения спинного мозга были распределены на три группы. К первой из них отнесены инвалиды, имеющие высокое поражение спинного мозга — на уровне 4–5-го грудного сегмента спинного мозга (7 лиц), ко вто-

Факторы и механизмы самогенеза

рой — инвалиды, имеющие поражение спинного мозга на уровне 8–10-го грудного (10 лиц) и 1–2-го поясничного сегментов спинного мозга, к третьей группе — инвалиды, имеющие культю на уровне верхней и нижней трети голени (7 лиц).

Показатели вариабельности сердечного ритма (ТР, мс) свидетельствуют об адаптационных возможностях функционирования синусового узла сердца, а также о вегетативном обеспечении его функции. Учитывая полученные результаты, мы можем констатировать, что наибольшую вариативность функционирования синусовый узел имеет у спортсменов-инвалидов 3-й группы ($67,7 \pm 29,5$), хотя и не достоверно. Они более чем в два раза превышают такие же возможности функционирования сердца у спортсменов-инвалидов 1-й группы ($27,8 \pm 12,2$). Такое уменьшение резервных возможностей функционального обеспечения синусового узла сердца, на наш взгляд, предопределено степенью тяжести поражения спортсменов-инвалидов 1-й группы, имеющих высокий уровень поражения спинного мозга, что, безусловно, влияет на нейровегетативное обеспечение функции синусового узла. У представителей 2-й группы вариабельность СР хотя и превышает таковую у представителей 1-й ($38,5 \pm 8,4$), однако значительно уступает показателям как практически здоровых лиц, так и спортсменов-инвалидов 3-й группы. Можно предположить, что резервные возможности функционирования синусового узла напрямую связаны с уровнем поражения спинного мозга.

Баланс вегетативного влияния на СР характеризуется показателем LF/HF ($\text{мс}^2/\text{мс}^2$). Во всех обследованных группах он колеблется в границах эйтонии от $0,70 \pm 0,21$ в 3-й группе до $1,00 \pm 0,32$ во 2-й группе, имея в 1-й группе промежуточные значения $0,90 \pm 0,24$. Несмотря на недостоверность данных различий, все-таки следует констатировать сбалансированность вегетативных влияний во всех группах инвалидов, занимающихся организованной физической деятельностью.

По показателю ТР_{СД}, мм рт. ст., свидетельствующему о вариабельности СД, которое в основном обеспечивается насосной функцией сердца и дает представление о ее резервах, видим, что он у лиц 2-й группы ($3,9 \pm 1,5$) почти вдвое меньше, чем у первой ($8,4 \pm 3,4$) и третьей ($7,5 \pm 0,4$). Напомним, что в соответствии с ранее полученными популяционными данными, а также показателями спортсменов высокой квалификации, наблюдаются некоторые отличия этого результата. Так, границы нормативных значений у первых из них лежат в пределах $4,4$ – $7,6$ мм рт. ст., а у вторых — $2,6$ – $5,0$ мм рт. ст., то есть у высококвалифицированных спортсменов данная функция менее вариабельна, чем в целом в популяции, что может свидетельствовать о более стабильном уровне обеспечения СД у них. Анализируя полученные данные, однозначно можно сделать несколько заключений, а именно: у лиц 1-й группы вариабельность СД наибольшая, что можно объяснить нестабильностью насосной функции миокарда и это при условии выраженной ригидности СР. Показатели, полученные у лиц 2-й группы, наиболее стабильны с позиций поддержания СД, причем их границы напоминают таковые у спортсменов высокой квалификации. Такой вариант распределения показателей веге-

Глава 9. Саногенетический мониторинг...

тативного обеспечения СД при поражении нижнегрудных и поясничных сегментов спинного мозга можно объяснить с позиций минимизации гемодинамических влияний на СД механизмов, связанных с участием нижних конечностей, органов малого таза, а также нижних отделов грудной клетки и диафрагмы. В то же время в 1-й группе данные экстракардиальные факторы кровообращения исключаются.

Именно эта особенность предполагает разные механизмы высокой вариабельности СД у лиц 1-й и 3-й групп. Если в 1-й группе механизм вегетативного обеспечения СД связан с исключением из регуляции диафрагмы и нижних отделов грудной клетки, то в 3-й группе такие показатели $TP_{СД}$, мм рт. ст., могут свидетельствовать о нестабильных механизмах кровообращения, связанных с укорочением одной нижней конечности, что, безусловно, влияет на системную гемодинамику, в том числе на вегетативное обеспечение СД (табл. 165).

Анализируя показатель $TP_{ДД}$, мм рт. ст., свидетельствующий о вариабельности сосудистого тонуса, мы видим, что у лиц 2-й группы ($3,1 \pm 0,8$) отмечается склонность к стабильному обеспечению тонуса сосудов, а у лиц 1-й ($5,9 \pm 2,7$) и 3-й ($5,9 \pm 1,0$) групп — тенденция к определенной вариативности сосудистого тонуса, причем, на наш взгляд, разного характера. Если у первых такая вариативность может быть предопределена денервацией сосудов нижней половины туловища, то у вторых возможен дистонический вариант вегетативного обеспечения тонуса периферических сосудов в условиях различной длины нижних конечностей.

При характеристике баланса вегетативного влияния на СД, исходя из данных $LF/HF_{СД}$, мм рт. ст.²/мм рт. ст.², можем отметить, что лица 1-й ($1,50 \pm 0,43$) и 2-й групп ($1,40 \pm 0,21$) имеют приблизительно одинаковый тонус вегетативного влияния, причем он более низкий, хотя и недостоверно, чем у лиц 3-й группы ($1,70 \pm 0,62$). Сопоставляя эти данные с популяционными, а также с данными спортсменов высокой квалификации, следует отметить, что по сравнению с первыми и вторыми эти показатели находятся в пределах эйтонических влияний на СД.

Таблица 165

Показатели кардиореспираторной системы спортсменов-баскетболистов на колясках с разным уровнем поражения, $M \pm m$

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
TP , мс	$27,8 \pm 12,2$	$38,5 \pm 8,4$	$67,7 \pm 29,5$
LF/HF , мс ² /мс ²	$0,90 \pm 0,24$	$1,00 \pm 0,32$	$0,70 \pm 0,21$
$TP_{СД}$, мм рт. ст.	$8,4 \pm 3,4$	$3,9 \pm 1,5$	$7,5 \pm 0,4$
$TP_{ДД}$, мм рт. ст.	$5,9 \pm 2,7$	$3,1 \pm 0,8$	$5,9 \pm 1,0$
$LF/HF_{СД}$, мм рт. ст. ² /мм рт. ст. ²	$1,50 \pm 0,43$	$1,40 \pm 0,21$	$1,70 \pm 0,62$
$LF/HF_{ДД}$, мм рт. ст. ² /мм рт. ст. ²	$1,50 \pm 0,35$	$2,00 \pm 0,58$	$1,30 \pm 0,46$
$TP_{дых}$, л/мин	$12,2 \pm 6,3$	$12,7 \pm 5,3$	$16,1 \pm 5,7$
$LF/HF_{дых}$, (л/мин) ² /(л/мин) ²	$0,200 \pm 0,072$	$0,600 \pm 0,553$	$0,400 \pm 0,273$

Факторы и механизмы саногенеза

Вегетативное влияние на ДД (по показателю $LF/HF_{\text{ДД}}$, мм рт. ст.²/мм рт. ст.²) у лиц 2-й группы наибольшее ($2,00 \pm 0,58$), в 1-й и в 3-й группах эти показатели соответственно составляют $1,50 \pm 0,35$ и $1,30 \pm 0,46$. При сопоставлении с аналогичными параметрами границ эйтонии для практически здоровых лиц (2,7–4,8) и спортсменов (1,8–3,5) следует отметить, что только в 3-й группе они попадают в пределы нижней границы нормы для спортсменов высокой квалификации, в то же время вегетативное обеспечение ДД в 1-й и 2-й группах значительно ниже, чем в сравниваемых группах. Эти данные полностью подтверждают клинкоморфологические характеристики поражения спинного мозга у спортсменов 1-й и 2-й групп, связанные с симпатической денервацией сосудов нижней половины туловища при данном типе повреждений.

Рассматривая показатели variability спонтанного дыхания ТРдых, л/мин, свидетельствующие о резервных возможностях реагирования дыхательного центра на модуляторы дыхания, мы видим, что у обследуемых 3-й группы ($16,1 \pm 5,7$) степень напряжения регуляции дыхательного центра наименьшая, а у лиц, составляющих 1-ю ($12,2 \pm 6,3$) и 2-ю группы ($12,7 \pm 5,3$), — наибольший. Такой уровень реагирования дыхательного центра на модулирующие влияния может свидетельствовать об определенной функциональной ограниченности в этих группах, особенно учитывая ЧД. В сравнении с популяционными показателями и показателями высококвалифицированных спортсменов, у которых нормологические границы данных показателей составляют соответственно 21,9–33,0 и 17,0–25,3 л/мин, следует отметить, что они достоверно меньше во всех исследуемых группах. И только в 3-й группе они приближены к нормативным у высококвалифицированных спортсменов. В целом, напрашивается вывод, что ухудшение работы сегментарного аппарата регуляции функции мышц грудной клетки и диафрагмы в 1-й группе, а также нервной регуляции нижней половины туловища во 2-й группе снижает модулирующие влияния на дыхательный центр.

Показатели баланса влияния на функцию внешнего дыхания $LF/HF_{\text{Дых}}$ ($\text{л/мин}^2/\text{л/мин}^2$) разночастотных модуляторов свидетельствуют о значительном преобладании высокочастотных влияний на функцию внешнего дыхания как в 1-й группе ($0,200 \pm 0,072$), так и во 2-й ($0,600 \pm 0,553$) и в 3-й группах ($0,400 \pm 0,273$). Напомним, что у практически здоровых лиц и высококвалифицированных спортсменов нормативные параметры находятся в пределах 0,018–0,106 ($\text{л/мин}^2/\text{л/мин}^2$) и 0,024–0,151 ($\text{л/мин}^2/\text{л/мин}^2$) соответственно.

На следующем этапе проводимого нами анализа мы изучили индивидуальное распределение полученных показателей в исследуемых группах в сопоставлении с популяционными параметрами.

Полученное распределение свидетельствует (табл. 166), что в 1-й группе вклад сбалансированных состояний по данному показателю составляет лишь 14 %, наибольший вклад умеренно-напряженных состояний — 58 %, а вклад выражено-напряженных состояний — 28 %, что значительно отличается от априорно нормологического. Во 2-й группе 60 % составляет вклад сбалансированных состояний, и 40 % — умеренно-напряженных состояний, причем лиц с выражено-напряженным

Таблица 166

**Распределение уровней напряжения
вегетативного обеспечения сердечного ритма в исследуемых группах, %**

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	14	60	0
Умеренное	58	40	42
Выраженное	28	0	58

состоянием по данному показателю отмечено не было. И наоборот, в 3-й группе 58 % составлял вклад выражено-напряженных состояний и 42 % – умеренно-напряженных состояний, а со сбалансированным вообще не определялись. Однако здесь следует отметить, что если в 1-й группе напряжение данного показателя определялось снижением параметра, то в 3-й группе параметр вариабельности СР значительно превосходил по абсолютным значениям таковые в популяции, что вполне объяснимо с позиций повышения резервных возможностей организма у лиц, регулярно занимающихся физическими упражнениями. Поэтому более целесообразным будет в последующем сравнение этой группы лиц с нормологическим распределением, характерным для высококвалифицированных спортсменов.

Не менее информативными с позиций интерпретации вегетативного обеспечения кардиореспираторной системы являются показатели вариабельности СД и ДД при измерении АД на каждом сердечном цикле (табл. 167 и 168).

Анализируя распределение показателей вариабельности СД, следует отметить, что наиболее сбалансированными в сравнении с популяционными они являются в 3-й группе, причем при отсутствии выраженных напряжений данного

Таблица 167

**Распределение уровней напряжения вегетативного обеспечения
систолического давления в исследуемых группах, %**

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	40	0	63
Умеренное	40	83	33
Выраженное	20	17	0

Таблица 168

**Распределение уровней напряжения вегетативного обеспечения
диастолического давления в исследуемых группах, %**

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	40	67	0
Умеренное	40	33	100
Выраженное	20	0	0

Факторы и механизмы саэнгенеза

показателя. В 1-й и 2-й группах распределения данного показателя также достаточно информативны. Так, в 1-й группе отмечаются более чем в 2 раза чаще варианты выраженных напряжений, а во 2-й группе при умеренном превышении выраженных напряжений (17 % против 10 % априорно допустимых) ни в одном случае не отмечается сбалансированный вариант показателя.

Анализируя распределение показателей ТР_{ДД} в сравнении с популяционными, следует отметить, что наиболее сбалансированными они являются во 2-й группе, как и было показано выше при сопоставлении абсолютных значений. В 1-й и 3-й группах они отличаются от таковых в популяции, причем в 3-й группе более значительно: во всех случаях показатели ТР_{ДД} находятся в пределах выраженного отклонения, что предполагает выраженное нарушение вегетативной регуляции ДД у лиц с ампутациями нижних конечностей.

Как видно из представленных данных (табл. 169), распределение показателей вариабельности дыхания во всех группах значительно отличается от популяционных. Причем ожидаемо высокое отклонение этих показателей отмечается в 1-й и 2-й группах, где 72 и 75 % случаев соответственно определяются как выражено-напряженные. Немного меньше это отклонение в 3-й группе, где около 50 % случаев относится к выражено-напряженным. Полученные результаты позволяют предположить, что именно нарушение модулирующих влияний на ритм дыхания во всех группах лиц с ограниченными возможностями является определяющим в функции вегетативного обеспечения кардиореспираторной системы, что обусловлено передачей контура влияний дыхательного ритма на сердечный и артериальный ритмы.

С этих позиций целесообразно было проследить изменения соотношения низкочастотной и высокочастотной составляющих ритмов, в определенном плане характеризующих преобладание той или иной ветви регуляции вегетативной нервной системы.

Так, при анализе соотношения LF/HF, характеризующего вегетативные влияния на СР, мы получили следующие варианты распределений (табл. 170).

Согласно данным табл. 170, только в 1-й группе уровень вегетативного тонуса значительно смещен в сторону умеренного напряжения, во 2-й и 3-й группах эти показатели предельно сбалансированы. То есть только в 1-й группе, у лиц которой отмечается высокое поражение спинного мозга, уровень вегетативных влияний на СР достаточно нарушен, хотя по абсолютным показателям вегетативного тонуса он находится в пределах нормологических границ.

Таблица 169

Распределение уровней напряжения вегетативного обеспечения спонтанного дыхания в исследуемых группах, %

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	14	12,5	17
Умеренное	14	12,5	33
Выраженное	72	75	50

Таблица 170

**Распределение уровней напряжения по вегетативному тонусу регуляции
сердечного ритма в исследуемых группах, %**

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	28	70	86
Умеренное	72	30	14
Выраженное	0	0	0

Как видно из табл. 171, по сравнению с популяционными данными наиболее существенными являются отличия вегетативного тонуса СД в 3-й группе лиц, у которых только 33 % случаев определения находятся в пределах нормологических значений. В двух остальных группах данные показатели представляются предельно сбалансированными. В то же время напомним, что у высококвалифицированных спортсменов границы эйтонических влияний по данному параметру значительно шире, что не предполагает существенных отклонений вегетативного тонуса регуляции СД у лиц с ампутациями нижних конечностей (3-я группа).

Анализируя индивидуальные показатели вегетативного тонуса ДД, следует отметить, что по сравнению с популяционными они определяются как предельно сбалансированные во всех трех группах, в которых ни в одном из случаев не были определены варианты выраженных отклонений тонуса регуляции ДД (табл. 172).

Анализируя варианты соотношения LF/HFдых, (л/мин)²/(л/мин)², следует отметить, что во всех группах наблюдается выраженное отклонение данных показателей от популяционных (табл. 173). Причем, что наименее объяснимо, наиболее приближенный к сбалансированному вариант распределения отмечается в 1-й группе, где отсутствуют варианты крайних напряжений, а перераспределение отмечается только в сторону умеренно-выраженных отклонений. В то же вре-

Таблица 171

**Распределение уровней напряжения по вегетативному тонусу
регуляции систолического давления в исследуемых группах, %**

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	60	83	33
Умеренное	40	17	67
Выраженное	0	0	0

Таблица 172

**Распределение уровней напряжения по вегетативному тонусу
регуляции систолического давления в исследуемых группах, %**

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	80	67	67
Умеренное	20	33	33
Выраженное	0	0	0

Факторы и механизмы сааногенеза

Таблица 173

Распределение уровней напряжения по вегетативному тону су регуляции спонтанного дыхания в исследуемых группах, %

Уровень напряжения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сбалансированное	28	0	0
Умеренное	72	87,5	67
Выраженное	0	12,5	33

мя у лиц 2-й и 3-й групп варианты соотношения низко- и высокочастотных составляющих спектра регуляции дыхания значительно отличаются от таковых в популяции. Ни в одном из этих случаев не зарегистрированы варианты нормологического соотношения.

Не останавливаясь на особенностях вегетативного обеспечения в каждой из исследуемых групп, следует отметить, что одним из основных факторов, лимитирующих вегетативное обеспечение кардиореспираторной системы, является нарушение вегетативного обеспечения дыхания.

Таким образом, проведенные исследования позволили нам установить основные направления компенсаторно-приспособительных реакций кардиореспираторной системы у лиц с ограниченными возможностями, регулярно занимающихся физическими упражнениями, с учетом уровня поражения спинного мозга, а также лиц с ампутациями нижних конечностей, что во многом объясняет направления коррекционно-реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Базян А. С. Регуляция моторного поведения / А. С. Базян, Г. А. Григорьян, М. Е. Иоффе // Успехи физиологических наук. – 2011. – № 42 (3). – С. 65–80.
2. *Возрастные* особенности организации двигательной активности у детей 6-16 лет / М. М. Безруких, М. Ф. Киселев, Г. Д. Комаров, А. П. Козлов // Физиология человека. – 2000. – № 26 (3). – С. 100–107.
3. *Бутуханов В. В.* Особенности регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных с травмой спинного мозга / В. В. Бутуханов. – М.: Медпресс, 2005. – 632 с.
4. Оценка нарушений нейросенсорной проводимости у пациентов с травмами и заболеваниями позвоночника с использованием аппарата КИД / Г. М. Кавалерский, М. В. Боев, А. А. Боголюбова [и др.] // Медицинский вестник Эрбунуи. – 2010. – № 3 (43). – С. 115–119.
5. *Веселовский В. П.* Клиническая классификация вертеброневрологических синдромов / В. П. Веселовский, А. П. Ладыгин, О. С. Кочергина // Неврологический вестник. – 1995. – Т. XXVII, вып. 3/4. – С. 45–50.

6. Ильин Е. П. Психомоторная организация человека / Е. П. Ильин. – СПб. : Питер, 2003. – 384 с.
7. Оценка нейросенсорной проводимости у больных с травмами шейного отдела позвоночника / Г. М. Кавалерский, А. Д. Ченский, К. С. Терновой [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 189–190.
8. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем при вертебро-висцеральном синдроме / Г. М. Кавалерский, К. С. Терновой, В. Ю. Богачев [и др.] // Вестник восстановительной медицины – 2011. – № 5. – С. 28–33.
9. Неинвазивный метод исследования функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с травмами и дегенеративными заболеваниями позвоночника / Г. М. Кавалерский, А. А. Боголюбова, К. С. Терновой [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Пирогова. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 89–93.
10. Карепов Г. В. ЛФК и физиотерапия в системе реабилитации больных травматической болезнью спинного мозга / Г. В. Карепов. – К. : Здоровья, 1991.
11. Полисистемный саногенетический мониторинг / М. Ю. Карганов, М. Ф. Киселев, Г. Д. Комаров, Н. Н. Куинжи. – М. : МИПКРО. – 2001. – 492 с.
12. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология / Г. Н. Крыжановский. – М., 2002. – 96 с.
13. Панкова Н. Б. Применение компьютерного измерителя движений КИД-3 для исследования психомоторной координации и сенсомоторной реактивности больных заболеваниями позвоночника / Н. Б. Панкова // Патогенез. – 2003. – № 1. – С. 86–89.
14. Спироартериоритмография – новый метод изучения состояния сердечно-сосудистой системы. Патогенез / Н. Б. Панкова, М. А. Лебедева, Л. Е. Курнешова [и др.]. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 84–88.
15. Информативность различных функциональных проб состояния кардиореспираторной системы человека в норме и при патологии / Н. Б. Панкова, С. А. Надоров, О. А. Ежова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1 (23). – С. 67–71.
16. Попелянский А. Я. Синдром боковой грудной стенки / А. Я. Попелянский // 1-й Междунар. конгресс вертеброневрологов : материалы. – Казань, 1991. – С. 116.
17. Пивоваров В. В. Компьютеризированный измеритель движений / В. В. Пивоваров // Мед. техника. – 2006. – № 2. – С. 21–24.
18. Пивоваров В. В. Спироартериокардоритмограф / В. В. Пивоваров // Мед. техника. – 2006. – Ч. 1. – С. 623.
19. Диагностический тест для выявления начальной ортостатической гипотонии у больных гипертонической болезнью / А. И. Рогоза, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Кузьмина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3 (XV), № 1. – С. 12–22.
20. Комплексный подход к диагностике состояния кардиореспираторной системы у спортсменов / А. П. Романчук, Л. А. Носкин, В. В. Пивоваров, М. Ю. Карганов. – Одесса : Феникс, 2011. – 256 с.

Факторы и механизмы сааногенеза

21. *Романчук А. П.* Особенности вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой и дыхательной систем спортсменов-баскетболистов на колясках с различным уровнем поражения спинного мозга / А. П. Романчук, М. Ю. Сорокин // Наука в олимпийском спорте. – 2006. – № 1. – С. 84–90.
22. *Соколов Л. П.* Клиническая нейротравматология / Л. П. Соколов, Е. Л. Соколов, С. Л. Соколов. – М. : Камерон. – 2004. – Ч. 1. – 527 с.
23. *Нерегульоване дихання в осіб з травматичною хворобою спинного мозку / К. С. Терновой, О. П. Романчук, М. М. Глущенко [та ін.] // Наука і освіта : спецвипуск «Психологічні, педагогічні та медико-біологічні аспекти фізичного виховання». – 2012. – № 2. – С. 85–87.*
24. *Ушаков А. А.* Использование центильного метода статистики в практике научных исследований / А. А. Ушаков // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 5. – С. 150–151.
25. *Щеголев А. В.* Заболевания и повреждения центральной нервной системы / А. В. Щеголев. – М. : ГЭОТАР-Мед, 2004. – С. 420.
26. *Aebi M.* Classification of thoracolumbar fractures and dislocations / M. Aebi // Eur. Spine J. – 2010. – Vol. 19, Suppl 1. – P. S2.
27. *Effects of paraplegia on cardiac autonomic regulation during static exercise / S. Agiovlasitis, K. S. Heffernan, S. Y. Jae [et al.] // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2010. – Vol. 89, N 10. – P. 817.*
28. *Recurrent autonomic dysreflexia exacerbates vascular dysfunction after spinal cord injury / N. Alan, L. M. Ramer, J. A. Inskip [et al.] // Spine J. – 2010. – Vol. 10, N 12. – P. 1108.*
29. *Respiratory modulation of human autonomic rhythms / L. J. Badra, W. H. Cooke, J. B. Hoag [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280, N 6. – P. H2674.*
30. *Cardiovascular alterations after spinal cord injury: an overview / G. Bravo, G. Sahagn Guzar, A. Ibarra [et al.] // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents. – 2004. – Vol. 2, N 2. – P. 133.*
31. *Mechanisms of blood pressure and heart rate variability: an insight from low-level paraplegia / P. Castiglioni, M. Di Rienzo, A. Veicsteinas [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 292, N 4. – P. R1502.*
32. *Christey G. R.* Serious parasport injuries in Auckland, New Zealand / G. R. Christey // Emerg. Med. Australas. – 2005. – Vol. 17, N 2. – P. 163.
33. *Claydon V. E.* Clinical correlates of frequency analyses of cardiovascular control after spinal cord injury / V. E. Claydon, A. V. Krassioukov // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294, N 2. – P. H668.
34. *Development of autonomic dysreflexia after spinal cord injury is associated with a lack of serotonergic axons in the intermediolateral cell column / C. M. Cormier, K. Mukhida, G. Walker, D. R. Marsh // J. Neurotrauma. – 2010. – Vol. 27, N 10. – P. 1805.*
35. *Eckberg D. L.* Arterial baroreflexes and cardiovascular modeling / D. L. Eckberg // Cardiovasc. Eng. – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 5.

36. *Furlan J. C.* Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: pathophysiology, diagnosis, and management / J. C. Furlan, M. G. Fehlings // *Neurosurg. Focus.* – 2008. – Vol. 25, N 5. – P. E13.
37. *Cardiac* dysfunctions following spinal cord injury / V. T. Grigorean, A. M. Sandu, M. Popescu [et al.] // *J. Med. Life.* – 2009. – Vol. 2, N 2. – P. 133.
38. *Sympathovagal* balance of the heart in subjects with spinal cord injury / D. R. Grimm, R. E. Meersman, P. L. Almenoff [et al.] // *Am J Physiol.* – 1997, Feb. – Vol. 272 (2 Pt2). – P. 835–842.
39. *Karemaker J. M.* Variability in cardiovascular control: the baroreflex reconsidered / J. M. Karemaker, K. H. Wesseling // *Cardiovasc. Eng.* – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 23.
40. *Kostovski E.* Complications of chronic spinal cord injury / E. Kostovski, P. O. Kostovski, N. Hjeltnes // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2010. – Vol. 130, N 12. – P. 1242.
41. *Kurtzer I. A.* multi-level approach to understanding upper limb function / I. Kurtzer, S. H. Scott // *Progress in Brain Research.* – 2007. – N 165. – P. 347–362.
42. *Laird A. S.* Cardiovascular and temperature changes in spinal cord injured rats at rest and during autonomic dysreflexia / A. S. Laird, P. Carrive, P. M. Waite // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 577, N 1. – P. 39.
43. *Latash M. L.* Synergy / M. L. Latash. – Oxford University Press, 2008.
44. *Maiorov D. N.* Relationship between severity of spinal cord injury and abnormalities in neurogenic cardiovascular control in conscious rats / D. N. Maiorov, M. G. Fehlings, A. V. Krassioukov // *J. Neurotrauma.* – 1998. – Vol. 15, N 5. – P. 365.
45. *Mayorov D. N.* Telemetric blood pressure monitoring in conscious rats before and after compression injury of spinal cord / D. N. Mayorov, M. A. Adams, A. V. Krassioukov // *J. Neurotrauma.* – 2001. – Vol. 18, N 7. – P. 727.
46. *Exercise* and muscle dysfunction in COPD: implications for pulmonary rehabilitation / W. D. Man, P. Kemp, J. Moxham, M. I. Polkey // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2009. – Vol. 117, N 8. – P. 281.
47. *Early* repolarization in patient with spinal cord injury, prevalence and clinical significance / R. R. Marcus, D. Kalisetti, V. Raxwal [et al.] // *J Spinal Cord Med.* – 2002, Spring. – Vol. 25 (1). – P. 33–38.
48. *Altered* Mayer wave and baroreflex profiles in high spinal cord injury / M. Munakata, J. Kameyama, T. Nunokawa [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, N 2. – P. 141.
49. *Perini R.* Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions / R. Perini, A. Veicsteinas // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 90, N 3/4. – P. 17.
50. *Spontaneous* “baroreflex sequences” occur as deterministic functions of breathing phase / B. W. Rothlisberger, L. J. Badra, J. B. Hoag [et al.] // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2003. – Vol. 23, N 6. – P. 307.
51. *Schachinger H.* Cardiovascular indices central sympathetic activation / H. Schachinger, M. Weinbacher, A. Kiss // *Psychosom Med.* – 2001. – Vol. 63 (5). – P. 788.

Факторы и механизмы самогенеза

52. *Pullmonary* function and spinal cord injury / G. J. Schilero, A. M. Spungen, W. A. Bauman [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2009. – Vol. 166, N 3. – P. 129.

53. *Determinants* of lung volumes in chronic spinal cord injury / E. L. Stepp, R. Brown, C. G. Tun [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2008. – Vol. 89, N 8. – P. 1499.

54. *Characteristics* of the Functioning of the Cardio-Respiratory System and Autonomic Regulation in Para-Athletes with Spinal Injury / K. S. Ternovoi, A. P. Romanchuk, M. Yu. Sorokin, N. B. Pankova // *Human Physiology.* – 2012. – Vol. 38, N 4. – P. 410–415.

55. *The Use* of Spiroarteriocardiography as a Functional Test for Estimating the State of the Cardiorespiratory System in Adults and Children / A. I. Trukhanov, N. B. Pankova, N. N. Khlebnikova [et al.] // *Fiziol. Chel.* – 2007. – Vol. 33, N 5. – P. 585.

56. *Decreased* autonomic nervous system activity as assessed by heart rate variability in patient with chronic tetraplegia / Y. H. Wang, T. S. Huang, J. L. Lin [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2000, Sep. – Vol. 81 (9). – P. 1181–1184.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптогенез — основной механизм, позволяющий всему живому приспособиться к складывающимся условиям жизнедеятельности. Но за этой внятной формулировкой предназначенности процесса приспособления скрыт целый пласт часто противоречивых представлений о реальных механизмах его обеспечения.

Согласие на протяжении многих столетий достигнуто только в том, что именно адаптивные изменения определяют эволюцию. Однако современное эволюционное учение не сводится только к дарвинизму. Наиболее популярная его версия — синтетическая теория эволюции (СТЭ) значительно шире дарвинизма и включает его как компонент, да и то в весьма трансформированном виде. Сегодня существуют и альтернативные с СТЭ взгляды: теория номогенеза, теория прерывистого равновесия, нейтралистская концепция и др. С позиции современных представлений об общих принципах познания, все они имеют право на существование, но в то же время касаются отдельных конкретных механизмов процессов приспособления и по-разному пытаются его объяснить, хотя и солидарны в признании самого процесса как *научно доказанного факта*.

Нам представляется важным подчеркнуть приведенные обстоятельства именно при осмысливании механизмов адаптогенеза, чтобы читатель проникся пониманием нашего отрицания строго детерминированных взглядов на механизмы приспособления. Мы считаем необходимой конструктивную критику даже тех положений, которые еще недавно представлялись самодостаточными и принадлежат признанным авторитетам. С этой целью напомним формулировку положений об адаптогенезе, сделанную классиком стрессологии (науки о стрессе) Г. Селье: «Приспособляемость, или *адаптационная энергия*, — это ограниченный запас жизнедеятельности, отпущенный нам при рождении. Он подобен унаследованному капиталу: можно всю жизнь брать со своего счета, но прибавить к нему ничего нельзя» (Г. Селье, 1960). Это во всех отношениях яркое афористичное определение, на многие годы наметившее пути развития теоретической мысли в сторону детерминизма не-энтропийных процессов (И. Пригожин), теорий поверхностей (Р. Руднер) и скелетно-мышечных законов (А. Аршавский). Более того, следствия этих положений оказались вполне приемлемыми для ин-

Факторы и механизмы саногенеза

терпретации отдельных этапов формирования организма и постнатального развития. Однако предполагаемый детерминизм этих стройных утверждений стал камнем преткновения в вопросах наследования «ограниченного запаса жизнеспособности, отпущенного при рождении»! Теория стресса Г. Селье и сегодня достаточно широко применима в обосновании формирования обширного класса болезней «дезадаптации», куда включается большинство актуальных заболеваний сердечной, почечной, сосудистой и нервной систем. Развивая наши представления о механизмах саногенетической регуляции, определяющей вариативность индивидуального адаптогенеза, мы прежде всего столкнулись с необходимостью конструктивной критики наследования «адаптационной энергии». Так, в онтогенезе эволюционных преобразований с регуляцией процессов адаптации исследователи сталкиваются даже на уровне жизнеобеспечения таких биообъектов, как вирусы. Примером тому может служить феномен Вейгловской реактивации фагов (бактериальных вирусов). Суть феномена в том, что предоблучение фагов в дозах радиации, вызывающих умеренную инактивацию (в пределах двух порядков выживаемости), приводит к заметно высокому уровню их выживаемости в клетках кишечной палочки, сопровождаемой повышенной мутабельностью. Феномен принято обозначать как «W-реактивация» и «W-мутагенез». Расшифрован и молекулярный механизм этого феномена. В процессе восстановления нуклеотидной последовательности фагового генома включается индуцированная предоблучением *red*-зависимая репарация, которая (в отличие от конститутивно наличествующей) эффективно справляется с восполнением больших брешей, образующихся при гамма-облучении, но при этом часто ошибается, что приводит к заметному мутагенезу. Примеров, аналогичных этому, в первой главе данной монографии приведено несколько. Главное утверждение состоит в том, что включение процессов адаптации связано с переключением механизмов регуляции генетической информации, а не с использованием наследуемого «ограниченного запаса жизнеспособности».

На примере достижений молекулярной генетики в вопросах интерпретации механизмов гормональной регуляции, онкогенеза, атерогенеза и наследственной предрасположенности ко многим заболеваниям, изложенных в первой главе, мы пришли к выводу, что в основе саногенетической регуляции адаптогенеза заложены процессы управления генетической нестабильностью. Поэтому наша дискуссия с защитниками классических представлений об адаптогенезе с позиций теории стресса Г. Селье касается только механизмов запуска индивидуальных вариантов приспособлений, а не роли самого инициатора (стресса). В этой взаимосвязи не подлежит критике основной постулат теории Г. Селье о генезе дезадаптационных состояний, предшествующих формированию стойких патологий.

Открытие мобильных генетических элементов во 2-й половине XX в. позволило, хотя бы и частично, научно обосновать механизмы приспособительных реакций вплоть до реализации быстрого «сальтационного» видообразования. Мобильные генетические элементы (МГЭ), обнаруженные Барбарой Мак-Клинток у кукурузы (1957), впоследствии были описаны у всех живущих в настоящее время

Заключение

живых организмов — от бактерий до человека (Kidwell, Lish, 1977). И хотя происхождение МГЭ до сих пор не выяснено, на их долю приходится от 5 до 50 % генетического материала в зависимости от вида. При этом в недавно прочитанном геноме человека доля МГЭ составляет почти 45 % всей ДНК (Baltimore, 2001).

Для сравнения отметим, что на долю структурных генов (определяющих наследственные признаки организма) приходится лишь 1–3 % всей ДНК. Таким образом, в нашем геноме функционально важные гены выглядят как островки, плавающие в море МГЭ и других классов повторяющихся последовательностей.

Наличие небольшого числа «нормальных» генов, детерминирующих те или иные функции организма, наряду с огромной массой МГЭ, эндогенных вирусов и других видов повторов («сорная», «паразитическая» ДНК, как ее определял один из первооткрывателей генетического кода Фрэнсис Крик), позволили предложить концепцию, согласно которой геном высших организмов подразделяется на две взаимосвязанные структуры: облигатный компонент (ОК), куда входят все «нормальные» гены, и факультативный компонент (ФК), включающий все вставочные элементы (М. Д. Голубовский, 2000). Скорее всего, классическая менделевская генетика имела дело с ОК и поэтому принципы наследования строго детерминированы первым правилом (менделирующие признаки). Таким образом, ДНК, содержащая ФК, может варьировать не только в пределах одного вида, но и в пределах одной особи. Согласно современным представлениям о механизмах эпигенетической регуляции (не-менделевское наследование), высокая пропорция ФК нужна, в целом, для того, чтобы быстро и адекватно («целесообразно» по Бергу и Голубовскому) реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды. «Иными словами, за счет ФК происходит тонкая настройка генетического аппарата, а когда необходима в ходе приспособления, и коренная перестройка всего наследственного аппарата» (Л. И. Корочкин, М. Б. Евгеньев, 2003).

С позиций изложенной концепции о предназначенности эпигенетической регуляции в процессах адаптогенеза, подвергаясь конструктивной критике теория стресс-индуцированной адаптации Г. Селье, скорее всего, нуждается только в определенной коррекции: «запас жизнеспособности, отпущенный нам при рождении», не ограничен «унаследованным» капиталом, а достаточно широко варьирует в зависимости от баланса тех эпигенетических процессов, которые, в конечном счете, и определяют на момент стрессовой инициации жизнеспособную (саногенетическую) потенцию отдельного субъекта. Вот почему с позиций современных представлений в теории общего познания нам кажется обоснованным «со-участие» положений теории адаптационного стресса Г. Селье (в механизмах инициации эпигенетических трансформаций, предопределяющих формируемый саногенетический потенциал). Гениальная догадка Г. Селье о том, что «адаптационная энергия» высоко индивидуализирована и поэтому нестрого детерминирована степенью выраженности индуктора (стресса) в предлагаемой «синтетической» модели, приобретает особо выраженный статус: адаптивные перестройки нестрого зависят от силы индуктора. На уровне целого организма

Факторы и механизмы саногенеза

сформулированная концепция эпигенетической регуляции саногенеза («запас жизнеспособности» по Г. Селье) априори предполагает выраженную индивидуальную вариабельность организма к формированию патологического следа. Другими словами, предикт патологической осложненности далеко не всегда определяется этиопатогномичностью патологического маркера, а наиболее часто — индивидуальным саногенетическим статусом.

В первой главе мы изложили многочисленные взгляды на механизмы регуляции атерогенеза, канцерогенеза, эндокринной регуляции и регуляции иммунопоэза. Во всех без исключения случаях подчеркивалась выраженная полиотропность любого иницирующего эти процессы индуктора. Поэтому мы считаем достаточно обоснованным полагать ведущую роль эпигенетической регуляции саногенеза в формировании последствий адаптации организмов к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Изложенная точка зрения позволяет не только обосновать предикт тех или иных иницированных процессов, но и обсудить подходы, направленные на коррекцию формируемого саногенетического статуса, повышающую резистентность организма к патологическим процессам.

В качестве примера такой направленной саногенетической коррекции во второй главе мы подробно обсудили проблематику иммунотерапии онкологических заболеваний, предполагающей создание строго индивидуализированной вакциноотерапии. Основа такой терапии зиждется на следующей методологической последовательности. Сначала устанавливается природа антигена, на который иммунокомпетентные клетки организма (макрофаги) утратили память. Заодно на полученные тканевые образцы индивидуальной клеточной агрегации устанавливается его чувствительность к различным цитотоксическим агентам, что, естественно, повышает эффективность химиотерапии. Затем выделенные из данного субъекта макрофаги, иницированные к образованию дендритных форм, вступают в контакт с идентифицированным антигеном, за счет которого они приобретают память на его присутствие. Наконец, такие «излеченные» макрофаги вводятся пациенту, что позволяет организму укрепить иммунную защиту к данному новому образованию. В серии достаточно презентативных выборок продемонстрирована заметно повышенная эффективность такой вакцинации относительно базового уровня традиционной химиотерапии. Важно, что эта эффективность проявлена на глиобластомах ЦНС — наиболее сильно пожирающих мозг опухолях, обладающих бесконечной регенеративной способностью. Заслуживает особого внимания сам принцип осуществленной саногенетической коррекции в одной из ведущих систем организменного клеточного иммунопоэза. По нашему мнению, достигнутые успехи перспективизируют не только широкий пласт эффективного лечения и других онкозаболеваний, но и крайне часто встречаемых аутоиммунных патологий, относящихся к числу актуальных заболеваний. Исключительность этой проблематики связана с тем, что аутоиммунная десинхронизация саногенеза сопровождается и воспалительные, и инфекционные, и неврологические, и эндокринные нарушения.

На основании приведенных выше фундаментальных фактов достаточно актуализировалась проблематика выбора методологий, позволяющих индивидуализировать саногенетический статус того или иного биообъекта. На клеточном или внутриорганном уровнях методологический арсенал определенно включает одновременную комплексную идентификацию генного полиморфизма, генных мутаций, многоклеточный пептидный анализ (бионическая масс-спектрометрия), антигенный состав, эндокринный баланс и биохимические характеристики процессов метилирования, аденирования, фосфорилирования и прочие трансформации. Перечисление компонентов диагностического комплекса приведено нами с целью подчеркнуть основную трудность идентификации локальных регуляторных напряжений в индивидуальном саногенезе: потребность в полифункциональном анализе. Это, как подчеркивалось в первой и второй главах, резко отличает саногенетическую диагностику от принятой в традиционной медицинской практике этиопатогномоничной маркерной диагностики, устанавливающей сам факт присутствия патологического следа, но, в меньшей степени, прогнозирующей возможные риски. Мы крайне далеки от попыток дискредитации, тем более современного уровня маркерной патологии, поскольку считаем оправданным синтез маркерной и функциональной саногенетической диагностики: задача первой — установление этиопатогномоничной природы риска, а задача второй — прогнозирование отягощенности установленного риска. С учетом постулированной необходимости методологического симбиоза, трудности многофакторного анализа саногенетического статуса на молекулярно-клеточном уровне представляются достаточно мнимыми. Для перечисленных выше анализов сегодня создана эффективно функционирующая робототехника, минимизирующая размеры анализируемого образца, скорость идентификаций, снабженная программами дифференциации online и выдающих информацию любым визуализированным способом (графическим, цифровым, многовекторным и пр.). Для достижения результата осталось преодолеть только существующую на сегодняшний день высокую экономическую затратность. Но наблюдаемая последние годы динамика внушает оправданный оптимизм и в этом направлении. Например, себестоимость секвело́в ДНК, ПЦР-анализа генного полиморфизма, масс-спектрометрии пептидов и биохимических идентификаций за 5–7 лет сократилась в 5–10 раз.

Значительно большие трудности возникают при дифференциации саногенетического статуса на уровне целого организма. В третьей главе мы обсудили современный уровень методологической оснащенности дифференциальной диагностики общеорганизменного саногенеза.

Принятая в традиционных клинко-лабораторных исследованиях методика регистрации результатов во многом лимитируется требованиями «медицины, основанной на доказательствах», предполагающей регистрируемые результаты представлять в численном виде с учетом отличий от значений, установленных для нормологической популяции. Однако в изучении санотипа такой параметрический анализ принципиально не применим. Поэтому в третьей части мы охарактеризовали рекомендуемые в настоящее время другие аналитические про-

Факторы и механизмы саногенеза

цедуры, использующие непараметрические подходы. В наибольшей степени адекватными представляются ранжиры центильных интервалов в силу двух обстоятельств:

- 1) центильное ранжирование позволяет унифицировано оценивать значения каждого измеренного параметра вне зависимости от вариантов популяционного распределения;
- 2) получаемые с помощью корреляционного анализа значения дают возможность оценивать степень их выраженности относительно «индивидуальной» нормы, а не популяционной (метод расчета частных корреляций).

К сожалению, формулярные выкладки, сопровождающие обоснованность нашего выбора, предназначены только для специалистов по матанализу. Но мы, хотя и в несколько упрощенном виде, сочли необходимым их представить, поскольку на их основе приводятся табулированные варианты значений центильных интервалов, используемые во всех дифференциальных заключениях. Ради иллюстративности мы сопроводили текст демонстрационными круговыми диаграммами, позволяющими видеть вклад в многопараметровую оценку санотипа, устанавливаемый с помощью частных корреляций в сравнении с линейризованным анализом «идеальной» (популяционной) нормой.

Функциональная адекватность используемого нами анализа может быть продемонстрирована простыми аргументами. В традиционной «маркерной» диагностике дисперсионный анализ презентативных референтных групп с учетом половозрастных закономерностей, допустим, диапазон «нормологических» значений систолического давления, обозначен в пределах 110–120 мм рт. ст., относительно этих значений варианты ниже 110 мм рт. ст. будут отнесены к гипотензивным, а выше 120 мм рт. ст. — к гипертензивным. Вместе с тем, частные корреляции с поправкой на тип конституции, нейротип, функциональную исходную заданности других функций и прочие модулирующие факторы могут определить и индивидуальный параметр как принципиально допустимый (адаптационно-адекватный). Вот почему столь значительный упор в данной главе сделан на гистограммы скоррелированных половозрастных вариантов.

К сказанному надо добавить, что используемые методики одновременной регистрации функций сердечно-сосудистой, легочной и нейросенсорной систем регистрируют десятки функционально-сцепленных параметров. В такой ситуации обработка результатов представляется осуществимой только при использовании программированных процедур записи, транспортировки и обработки исходных измеряемых результатов. В этой связи нам представлялось обоснованным для заинтересованных исследователей в деталях изложить алгоритмы программного обеспечения.

Несколько обособлено описаны методы регистрации субфракционного состава биологических жидкостей с помощью лазерной корреляционной спектроскопии. Данный раздел изложен достаточно кратко, поскольку авторами этого пособия с 1998 по 2004 г. опубликованы более подробные методические рекомендации, в которых приводится информационная предназначенность в прогнозировании

нии метаболических дизрегуляций и их роль в предиктивной диагностике осложненности многих актуальных заболеваний.

Поэтому мы посчитали достаточным только изложить принципы регистрации функционального статуса сывороточного/плазменного гомеостаза, а с целью более углубленного ознакомления перенаправить заинтересованных к ранее изданным монографиям.

Четвертая глава целиком посвящена описанию приборов, входящих в информационно-аппаратные комплексы. При этом основной упор делается на те приборы, которые содержат принципиальную новизну относительно кажущихся аналогов (по предназначенности), используемых в традиционных медико-диагностических направлениях. Речь идет прежде всего об изучении регуляции легочного контура и многоуровневой индикации функционального статуса нейросенсорных процессов. Именно эти позиции, обычно используемые методами тестирования, не имеют обоснованного решения, хотя с точки зрения теоретической аргументации индивидуального санотипа, предсказывающего степень сбалансированности индивидуального адаптогенеза, только предлагаемый полисистемный анализ обеспечивает экспрессную объективную диагностику. Важно при этом подчеркнуть следующее обстоятельство. В номенклатуре многочисленных изделий, предназначенных для полифункциональной диагностики, представлены разнообразные приборы, претендующие на маркетинговое указание функций, реально детектируя сопутствующие параметры, вроде изменения тканевых вольт-амперных характеристик (многочисленные варианты рефлексогенных регуляций), форма периферической ударной волны (варианты сфингоманометрии), прямая инпедансометрия, прямая спирометрия (величина жизненной емкости легких и индекса Тиффно) и ряд других. Расчетные коэффициенты, критериальная необоснованность и часто функциональная неадекватность заметно подрывают авторитет объективности используемых подходов. Обсуждаемые нами методики способны определять соответствующие критерии в экспрессном, функционально-ненагруженном режиме, что открывает перспективы к реализации продиктованных «жизнью» насущных задач. Приведем один пример. В современной медицинской практике, перенасыщенной лекарственными рекомендациями, часто (чаще, чем ожидалось) возникает необходимость выбора индивидуального назначения. С этой целью предлагается использование «провокационных» проб. Например, при подборе гипотензивных препаратов под наблюдением врачей провоцируют гипертензивный синдром и подбирают лекарственные препараты. Такой подход обозначается как активная инициация синкопальных состояний. Пограничная опасность активных синкопов часто обсуждается и выход из этой опасности постулируется в создании экспертных систем на основе пассивных синкопов. В обсуждаемых нами результатах подробно изложена проблематика оценки функциональной детекции разнообразных нагрузочных проб. При этом показано, что при таких воздействиях, как изменение положения тела или навязанный режим уреженного дыхания (до 6–10 дыханий в минуту), методика детекции «дыхательного контура» обладает достаточной разре-

Факторы и механизмы саногенеза

шающей информативностью. В дальнейших главах монографии демонстрируется информационная эффективность такого подхода в отборе гипотензивных препаратов.

Все описанные в данном разделе приборные комплексы прошли необходимые медико-технические аттестации компетентных организаций Российской Федерации с получением предусмотренных лицензий и сертификации. В Одесском медуниверситете проводится многолетняя и многопрофильная медицинская аттестация указанных комплексов, позитивные результаты которой позволяют рассчитывать на утверждение лицензий и сертификатов в Украине. На настоящем уровне апробаций мы сочли возможным изложить наш опыт использования описанных измерительно-аналитических комплексов в решении задач предиктивной медицинской диагностики по многим специализированным направлениям. С учетом того обстоятельства, что апробации осуществлялись многие годы, мы не имеем возможности обсудить все медицинские направления. Это заставило нас ограничиться изложением только части апробированного опыта в следующих диагностических направлениях:

1. Саногенетическая экспертиза отягощенности актуальных заболеваний (на примере гипертонической болезни различного генеза, фаз и стадий).

2. Саногенетическая экспертиза индивидуальной эффективности различных фармакологических препаратов и их комплексов (на примере лечения гипертонической болезни).

3. Обоснование селективного выбора реабилитационно-коррекционных мероприятий в курсе санаторно-курортного лечения.

4. Коррекция функционального статуса у лиц с врожденными и приобретенными дефектами развития.

Подробное обсуждение исследований в указанных направлениях изложено в пятой главе данной монографии.

Методология экспертизы отягощенности гипертонической болезни основывается на учете выраженности отдельных семиотических признаков, указывающих на сочетанное присоединение к основному поражению системы кровообращения патологических признаков со стороны ЦНС, почечной и сердечной систем. По крайней мере, именно этот принцип заложен в классификации, предложенной А. Л. Мясниковым (1954). Однако дифференцирующая семиотика гипертонической болезни далеко не всегда строго соответствует прогнозу степени осложненности заболевания в прогрессе его развития. С этих позиций, обоснованная классификация достаточно информативна для выбора комплексной терапии, но ограничено приемлема в задачах предиктов индивидуальных осложнений, связанных с индивидуальным напряжением эпигенетических систем регуляции адаптогенеза.

В полном соответствии с высокой частотой встречаемости гипертонической болезни, ведущим вкладом в инвалидизацию населения, различные ее формы и стадии исследовались комплексом методов саногенетического мониторинга.

Заключение

При изучении сывороточного гомеостаза было установлено, что по частотам встречаемости отдельных метаболических трансформаций выделяемые клинические формы гипертонической болезни заметно дифференцируются. Согласно современным представлениям о генетической предрасположенности к гипертонической болезни, данная патология относится к числу полигенных, то есть не имеющих четкого генетически сцепленного признака. Вместе с тем, на уровне детекции метаболического санотипа, как следует из приведенных результатов, вариант эпигенетической регуляции индивидуального санотипа представляется прогностически достаточно информативным. Более того, на основе динамических изменений направленности метаболических трансформаций обоснованы кластеры вариантов, предсказывающие характер осложненности в течении гипертонической болезни. При этом индивидуальное прогнозирование заметно превосходит тот уровень, который достигим при использовании набора клинико-лабораторных параметров, обычно используемых в клинических наблюдениях. Выявленная сцепленность кластеров метаболических трансформаций с формами и стадиями гипертонической болезни позволила разработать подходы к индивидуальной экспертизе эффективности различных фармакологических препаратов и их комбинаций. Надо отметить, что для лечения фарминдустрия обеспечивает предельно широкий набор лечебных препаратов, что априори совпадает с фактом генетической полиотропности гипертонической болезни. Отсюда вполне ожидаемым было то обстоятельство, что в каждой референтной группе, сформированной на принципах дифференцированного лечения, представилась возможность детектировать чувствительные, устойчивые и осложненные варианты. Считаю такой практически ориентированный результат принципиально значимым в решении проблематики создания эффективной фармакологической терапии.

Важно подчеркнуть, что в той же последовательности изучалась диагностическая информативность прямой, непрерывной САКР. В принципе, при использовании данной методики получены критерии ее информативной эффективности. Они достаточно аналогичны тем, которые обоснованы при динамичном исследовании эпигенетической регуляции индивидуального метаболизма. Однако нам представляется существенным подчеркнуть следующее обстоятельство. В терапии гипертонической болезни общепринято отслеживать как отягощенность заболевания, так и эффективность его лечения на основе достигаемого уровня систолического и диастолического давления. Вместе с тем, в клинической практике достаточно часто определяется динамическая осложненность гипертонической болезни на фоне достигнутых нормологически-взвешенных значений артериального давления. В таких случаях возникает малопредсказуемая дилемма: продолжать ли выбранную терапию, использовать ли другие препараты, добавить ли дополнительный комплекс коррекционных препаратов и какой?

И в этом случае оправданной считается методика провокационных тестов, прогностически достаточно небезопасная. С использованием подходов «пассивных» синкопов однозначные ответы на поставленные вопросы принципиально обосновываются в обычных клинических и амбулаторных условиях. Более того,

Факторы и механизмы саногенеза

использование минимизированных нагрузочных проб позволяет уточнить состояние дизрегуляций в сцепленных с кровообращением функциях. Последнее обстоятельство предполагает не только обоснование того или иного выбора гипотензивной терапии, но и селективной дополнительной комплексной коррекции.

Наиболее адекватно селекция коррекционных мероприятий устанавливается на основе практики современной санаторно-курортной реабилитации. Сразу отметим, что модель санаторно-курортной реабилитации в плане установления информативности саногенетической предиктивной диагностики представляется особо необходимой. Прежде всего, санаторно-курортное лечение проходят лица с самыми разнообразными патологиями, как правило, в стадиях условных ремиссий. Методологический арсенал коррекционно-реабилитационных мероприятий включает в себя значительные наборы физио-, бальнеопроцедур, ЛФК и физических нагрузок, часто — в условиях продолжения медикаментозной терапии. Осложняющим условием является ограниченный по времени курс коррекционно-реабилитационных мероприятий, многие из которых осуществимы только в санаторно-курортных условиях. Сказанное особо подчеркивает необходимость использования методов надежной предиктивной диагностики, предопределяющей обоснованный выбор коррекционно-реабилитационных мероприятий. При этом предиктивные заключения должны быть экспрессными и объективно обоснованными.

Многолетняя практика информационной апробации методов полисистемного саногенетического мониторинга включила более 1000 наблюдений лиц, относящихся к 9 наиболее часто встречаемым нозологиям. Апробированный алгоритм был аналогичен тому, который использовался в клинике актуальных заболеваний (например гипертонической болезни), что априори предопределило обоснованность полученных заключений. Практически ориентированная назначенность заключений состояла в том, что был обоснован выбор конкретных критериев оценки приведенных курсов, строго дифференцирующих интегральную эффективность санаторно-курортного лечения в шкале: явное улучшение, вероятное улучшение, предсказуемая адаптация, отсутствие эффекта и осложнение функционального статуса. Такая дифференциация эпикризных заключений не достижима на основе традиционных клинико-лабораторных обследований и служит объективной основой для выбора индивидуальных рекомендаций по дальнейшей назначенности санаторно-курортного лечения.

Относительно практики санаторно-курортного лечения крайне позитивными представляются следующие выводы:

— с учетом высокой пропускной способности инструментального саногенетического мониторинга себестоимость индивидуального обследования в разы ниже той, которая составляет традиционный комплекс клинико-лабораторных обследований;

— автоматизация саногенетического мониторинга заметно сокращает необходимость в комплексном специализированном медицинском консилиуме, что

заметно сокращает расходы на медицинское сопровождение санаторно-курортного лечения;

— объективная обоснованность выбора коррекционно-реабилитационных процедур снижает перегрузки физио-, бальнеологическими и ЛФК-процедурами.

Таким образом, внедрение в практику лечебно-санаторной сети инструментальных методов мониторинга функционального статуса организма не только повышает эффективность санаторно-курортного лечения, но и экономически рентабельно.

С позиций совершенствования методов коррекционно-реабилитационных мероприятий, в современном здравоохранении все более важной становится проблематика социализации инвалидов как с наследственными аномалиями развития, так и приобретенными дефектами, ограничивающими различные функции. С позиций общей проблематики социализации этих контингентов, основное внимание уделяется методикам морально-волевого воспитания на фоне совершенствования методов протезирования, направленных на частичную компенсацию утраченных функций. При этом без должного внимания остаются проблемы управления адаптогенезом. Априори можно утверждать, что приспособительные процессы у лиц с ограниченными возможностями имеют заместительный характер: непосредственно непострадавшие функции, не затронутые сформировавшимся дефектом, заметно переориентируются по функциональной емкости. Сохранность оптимума функциональной перенастройки создает приемлемые условия жизнедеятельности всего организма. Поэтому современная методология исследования перестраиваемых функций должна опираться не на их нормологическую заданность, а на обеспечение целесообразности такой перестройки. Как следует из основных положений эпигенетически регулируемого адаптогенеза, детекция функциональных перестроек может осуществляться с помощью полисистемного саногенетического мониторинга. В пятой главе основное внимание уделено установлению критериальных оценок функциональных перестроек при различных дефектах и подходах их направленной модификации для достижения успешного результата. Так, на примере лиц с травматическими повреждениями спинного мозга показано, что существенные функциональные дизрегуляции сердечно-сосудистой системы, развивающиеся вследствие денервации нижележащих отделов туловища, связаны, в первую очередь, с выраженными отклонениями фазовой структуры дыхательного цикла и последующими регуляторными отклонениями в управлении сердечного ритма и артериального давления. Именно последние ограничивают возможности адаптационно-приспособительных механизмов в компенсации двигательных нарушений. В то же время продемонстрированный вариант физической активизации данной категории лиц подтверждает, что по некоторым системам компенсаторные изменения достигают уровня высококвалифицированных спортсменов. Следовательно, регулируемый адаптогенез на основе параметров саногенетического мониторинга позволяет целенаправленно компенсировать отмеченные дизрегуляции у данной категории лиц.

Факторы и механизмы саногенеза

Рассмотренные аспекты внедрения инструментальных методов мониторинга индивидуального саногенеза, на наш взгляд, способствуют развитию предиктивной диагностики во многих направлениях лечебной и профилактической практики. Мы ограничились только отдельными иллюстрациями медицинских апробаций, хотя накоплен заметный опыт медицинской аттестации обсуждаемых подходов в онкологической, общехирургической, офтальмологической, акушерско-гинекологической, невропатологической и прочих практиках. С результатами этих апробаций можно ознакомиться в многочисленных работах, выполненных объединенными коллективами исследователей.

Возвращаясь к вступительному напутствию классика современной адаптологии, Нобелевского лауреата А. Сент-Дьёрди о заведомой ошибочности нового научного направления, нам представляется оправданным заключить, что направление инструментального саногенетического мониторинга, опирающегося на фундаментальную обоснованность эпигенетической регуляции адаптогенеза, на современный уровень биофизической инструментальной базы, снабженной инновационными методами программно обеспеченного анализа, и достаточно разнонаправленными, лонгитюдными медицинскими аттестациями, в целом еще не лишено ошибок, но открывает принципиальные возможности в разработке предиктивной медицинской диагностики. Надеемся, что ошибки окажутся устранимыми, а принципы саногенетической диагностики оправданными.

Концепция комплексного полифункционального мониторинга, реализуемая сегодня во многих направлениях практической деятельности, напрямую зависит от технических возможностей, а также возможностей многопараметровой оценки получаемых данных.

Это возможно только с использованием экспрессных информативных методов, позволяющих в режиме одновременной регистрации устанавливать сопряженность функционирования отдельных систем организма, которые в конечном итоге и формируют определенную функциональную систему, образующуюся в организме при влиянии внешних и внутренних факторов.

Анализ, представленный в данной монографии, является результатом многолетних исследований, проведенных в Одесском национальном медицинском университете, Украинском НИИ медицинской реабилитации и курортологии, Южноукраинском национальном педагогическом университете им. К. Д. Ушинского, клиническом санатории им. В. П. Чкалова, Центре реабилитации детей-инвалидов «Будущее» командами ученых Одессы в сотрудничестве с Петербургским институтом ядерной физики им. Б. П. Константинова, Московским институтом открытого образования, НИИ общей патологии и патологической физиологии РАМН.

Были обследованы более 10 000 практически здоровых детей и взрослых, не занимающихся спортом (всего около 24 000 исследований).

Следует отметить, что многие из полученных нами параметров функционирования организма в той или иной степени описаны в мировой литературе в ка-

Заключение

честве критериальных показателей функционального состояния организма, его адаптационных возможностей. Однако впервые все параметры были получены с использованием методики, позволившей регистрировать их в одновременном режиме съема, что безусловно значительно уменьшает погрешность оценки взаимодействия различных систем, по мнению некоторых авторов, в несколько сот раз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

От редактора	3
Введение	5
<i>Часть I. Санология адаптогенеза на молекулярном и субмолекулярном уровнях</i>	7
<i>Глава 1. Эпигенетические механизмы управления саногенезом</i> (написана совместно с М. Ю. Каргановым, ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва)	7
1.1. Концептуальные основы науки о здоровье на молекулярном уровне	7
1.2. «Детерминизм признаков» и «насущная необходимость» — конкуренция взглядов в теории и практике современного естествознания.	12
1.3. Несостоятельность детерминистских взглядов на прогностическую эффективность генных мутаций.	15
1.4. Саногенез — система управления функциональными ошибками в процессе развития организма и его приспособления	18
1.5. Современные представления о нарушениях регуляции функциональных систем как основе большинства актуальных заболеваний	23
1.6. Молекулярные нарушения регуляции систем в предикации злокачественных трансформаций	26
1.7. Эпигенетическая регуляция механизмов адаптации в динамике воздействия фармакологических средств	36
Список литературы	41
<i>Глава 2. Эпигенетическая регуляция адаптационного клеточного иммуногенеза в динамике опухолевых трансформаций</i> (написана совместно с М. В. Филатовым, НИЦ «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», Гатчина).	43
2.1. Современные подходы к эффективной противоопухолевой иммунотерапии	43
2.2. Иммунологический надзор за злокачественным перерождением. Возможности иммунотерапии и потенциальный прогресс иммунологических технологий	48

2.3. Метод специфической противоопухолевой иммунотерапии как составная часть комплексного лечения злокачественных опухолей	69
2.4. Противоопухолевая иммунотерапия с использованием дендритных клеток	74
Список литературы	82
Глава 3. Магнитное поле как эпигенетический фактор: теоретические и медицинские аспекты (написана совместно с В. А. Пономаренко, Одесский национальный медицинский университет, Одесса)	100
3.1. Природа регуляторных сигналов в живых системах	101
3.2. Теоретические предпосылки и научные подтверждения биорегуляторных эффектов слабых магнитных полей	102
3.3. Акцепторы магнитного поля в генетическом аппарате клетки и чувствительные к магнитному полю сигнальные пути	107
3.4. Медико-биологические аспекты генорегуляторных эффектов магнитного поля	116
Список литературы	122
 Часть II. Эпигенетические механизмы регуляции адаптогенеза на уровне целого организма	129
Глава 4. Автоматизированные системы мониторинга функциональных резервов организма (написана совместно с В. В. Пивоваровым и Г. Н. Зайцевым, ООО «Интокс», Санкт-Петербург)	129
4.1. Концепция саногенеза как основа донозологической медицинской диагностики	129
4.2. Методологические подходы к полисистемной функциональной диагностике	140
4.3. Влияние вариабельности физиологических функций на оценку активности вегетативной нервной системы	146
4.4. Использование функциональных проб для оценки вегетативного обеспечения деятельности организма	152
4.5. Полифункциональный подход к оценке нейросенсорной регуляции	156
Список литературы	167
Глава 5. Критериальные оценки саногенетического статуса (написана совместно с М. Ю. Каргановым, ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва)	183
5.1. Нормирование параметров функциональной деятельности организма, используемое в медицинской диагностике	183
5.2. Автоматизированная оценка саногенетического статуса	191

Факторы и механизмы саногенеза

5.3. Возрастные особенности нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы	200
5.4. Возрастные особенности показателей психомоторной активности	209
Список литературы	212
Глава 6. Приборная база комплекса саногенетического мониторинга (написана совместно с В. В. Пивоваровым и Г. Н. Зайцевым, ООО «Интокс», Санкт-Петербург, С. Б. Ландой, НИЦ «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», Гатчина)	217
6.1. Спироартериокардиоритмограф	217
6.2. Компьютеризированное устройство для экспресс-оценки психомоторной активности	237
6.3. Лазерная корреляционная спектроскопия биологических жидкостей	246
Список литературы	256
Часть III. Саногенетический мониторинг в клинической практике	258
Глава 7. Саногенетический мониторинг в оценке отягощенности гипертонической болезни (написана совместно с В. А. Штанько, Одесский национальный медицинский университет, Одесса)	258
7.1. Предики отягощенности артериальных гипертензий в оценке адекватности лечения	258
7.2. Предики отягощенности гипертонической болезни	267
7.3. Экспертная оценка функционального состояния гомеостаза при использовании различных фармакологических препаратов	285
7.4. Эффективность лечения гипертонической болезни на основании оценки функционального состояния кардиореспираторной системы	293
7.5. Значение антропометрических критериев в прогнозировании течения гипертонической болезни	319
7.6. Оценка эффективности фармакотерапии гипертонической болезни с учетом функционального состояния нейросенсорной системы	329
Список литературы	334
Глава 8. Саногенетический мониторинг в оценке эффективности реабилитации больных (написана совместно с А. В. Паненко, Клинический санаторий им. В. П. Чкалова, Одесса)	336
8.1. Традиционные подходы к оценке эффективности санаторно-курортной реабилитации	336
8.2. Клиническая характеристика обследуемого контингента	340
8.3. Интегральная оценка саногенеза обследованного контингента	346

8.4. Индивидуальные особенности саногенетического статуса при различной патологии	362
8.5. Комплексная оценка саногенеза при различных патологических состояниях	368
8.6. Саногенетическая оценка межсистемных взаимоотношений организма	378
8.7. Критерии саногенетической оценки эффективности коррекционно-реабилитационных мероприятий	383
Список литературы	389
Глава 9. Саногенетический мониторинг в оценке компенсаторно-приспособительных реакций организма лиц с ограниченными возможностями (написана совместно с К. С. Терновым, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва)	393
9.1. Функциональное состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с травмами позвоночника	393
9.2. Функциональное состояние сенсомоторной системы у больных с травмами позвоночника	411
9.3. Экспертиза функционального состояния кардиореспираторной системы у лиц с ограниченными возможностями в процессе физической деятельности (написана совместно с М. Ю. Сорокиным, Южноукраинский национальный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Одесса)	419
Список литературы	426
Заключение	431

Наукове видання

**Запорожан Валерій Николаєвіч
Носкін Леонід Алексеевіч
Кресюн Валентин Іосіфовіч
Бажора Юрій Івановіч
Романчук Александр Петровіч**

ФАКТОРИ І МЕХАНІЗМИ САНОГЕНЕЗУ

Монографія

Російською мовою

Провідний редактор **В. М. Попов**
Редактор **А. А. Гречанова**
Художній редактор **А. В. Попов**
Технічні редактори **Ю. В. Гречанов, Р. В. Мерешко**
Коректори **О. В. Титова, О. М. Фащевська,
О. В. Сидоренко, Т. А. Пятковська**
Комп'ютерний набір **І. К. Каневський**
Комп'ютерний дизайн **В. М. Попов**

Формат 70×100/16. Ум. друк. арк. 36,51.
Тираж 200. Зам. 1687.

Видавець Одеський національний медичний університет.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001.

Віддруковано у друкарні «Видавництво “Фенікс”».
03680, Київ, вул. Шутова, 13 б.
www.kniga.kiev.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 271 від 07.12.2000.