

**БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ, ОКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОГО МЕТОДА ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ НА СЕВЕРЕ****О.Н.Конрат<sup>2</sup>, О.В.Шевченко<sup>1</sup>, В.Ф.Ушаков<sup>1</sup>, В.А.Башкатов<sup>3</sup>, В.М.Еськов<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, 628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1*<sup>2</sup>*Сургутская окружная клиническая больница, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14*<sup>3</sup>*Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

Проведен стохастический и биоинформационный анализ показателей цитокинов, оксидантов и антиоксидантов крови для оценки эффективности усовершенствованного метода диспансеризации и реабилитации больных бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией (основная группа, n=26), в сравнении с аналогичной контрольной группой больных (n=28), которым проводилась обычная диспансеризация и стандартное лечение. В основной группе больным проводилось контрольное ежемесячное обследование и коррекция ступенчатой терапии 8–10 раз в год (с использованием будесонида/формотерола, салметерола/флутиказона, тиотропия бромид, монтелукаста) в сочетании с гипотензивными препаратами и антиоксидантами, профилактическими ингаляциями препаратов перед выходом на открытый воздух при температуре от -20°C до -50°C, лечебными бронхофиброскопиями с применением дорназы, использованием дополнительных технологий (медикаментозный режим, проведение дренажных упражнений, небулайзерная терапия, массаж грудной клетки, дозированные пешеходные прогулки, лазеротерапия, курсы микросауны, обучение в астма-школе. Изучали уровень цитокинов IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, TNFα в сыворотке крови, исследование содержания антиоксидантов (SOD, G-6FDG, GP) и оксидантов (по уровню тиобарбитуровой кислоты) крови проводили колориметрическим методом. При биоинформационном анализе показателей цитокинового статуса, оксидантной и антиоксидантной систем установлено, что наиболее выраженный положительный терапевтический эффект отмечался у больных основной группы, что сопровождалось снижением общего объема параллелиипеда (vX) и общего объема асимметрии (rX). За счет усовершенствованной программы диспансеризации и реабилитации у больных основной группы достигнуто купирование воспалительного процесса в дыхательных путях, что сопровождалось статистически достоверным снижением содержания в крови IL-4, IL-5, IL-8, TNFα, тиобарбитуровой кислоты и повышением показателей SOD, G-6FDG, GP в отличие от больных контрольной группы, получавших обычную

диспансеризацию и ступенчатую терапию. Через 18 месяцев терапии контроль над симптомами астмы достигнут у 20 (77%) больных основной группы (у 16 – полный, у 4 – частичный контроль), тогда как в контрольной группе лишь у 10 (36%) больных отмечался частичный контроль бронхиальной астмы.

*Ключевые слова:* биоинформационный анализ, цитокины, оксиданты, антиоксиданты, усовершенствованная диспансеризация, бронхиальная астма, коморбидные состояния.

**SUMMARY****BIOINFORMATION ANALYSIS OF CYTOKINES, BLOOD OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS PARAMETERS TO ESTIMATE THE EFFECTIVENESS OF THE IMPROVED METHOD OF HEALTH SURVEY AND REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH COMORBIDE CONDITIONS IN THE NORTH****O.N.Konrat<sup>2</sup>, O.V.Shevchenko<sup>1</sup>, V.F.Ushakov<sup>1</sup>, V.A.Bashkatov<sup>3</sup>, V.M.Eskov<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Surgut State University of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, 1 Lenina Ave., Surgut, 628412, Russian Federation*<sup>2</sup>*Surgut Regional Clinical Hospital, 14 Energetikov Str., Surgut, 628408, Russian Federation*<sup>3</sup>*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Stochastic and bioinformation analysis of cytokines, blood oxidants and antioxidants was done to estimate the effectiveness of the improved method of health survey and rehabilitation of the patients with bronchial asthma associated with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension (the main group, n=26) in comparison with the control group of patients (n=28) who had a usual health survey and standard treatment. In the main group the patients had a controlled monthly examination and the correction of the step therapy 8-10 times a year (with the use of budesonide/formoterol, salmeterol/fluticasone, tiotropium bromide, montelukast) in combination with antihypertensive drugs and antioxidants, preventive inhalations of drugs before going to the open air at temperatures from -20°C till -50°C, bronchial fiberoptic scope exam-

ination with the application of dornase, the use of additional technologies (medicamental regime, drainage exercises, nebulizer therapy, the chest massage, regulated walks, laser therapy, microsauna courses, asthma school training). The level of cytokines IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  in the blood serum was studied, the analysis of blood antioxidants (SOD, G-6FDG, GP) and oxidants content (by the level of thiobarbituric acid) was done with the colorimetric method. At bioinformation analysis of cytokine status and oxidant and antioxidant systems parameters it was found out that the most intensive positive therapeutic effect was in the patients of the main group, which was associated with the decrease of the general volume of parallelepiped (vX) and the general volume of asymmetry (rX). Due to the improved program of health survey and rehabilitation of patients of the main group, the inflammatory process in airways was reduced, which was followed by statistically reliable decrease of IL-4, IL-5, IL-8, TNF $\alpha$ , thiobarbituric acid and the increase of SOD, G-6FDG, GP parameters unlike the patients of the control group who had a usual health survey and step therapy. In 18 months of therapy the control over asthma symptoms was achieved in 20 patients (77%) of the main group (the total control in 16 patients, and the partial control in 4), whereas in the control group the partial control over bronchial asthma was achieved only in 10 patients (36%).

*Key words: bioinformation analysis, cytokines, oxidants, antioxidants, improved health survey, bronchial asthma, comorbide conditions.*

В последнее десятилетие по данным ВОЗ отмечена тенденция к росту инвалидизации и смертности в среднем и пожилом возрасте от хронических обструктивных заболеваний легких – бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что свидетельствует об эволюции этих заболеваний под влиянием комплекса изменяющихся климатических, экологических и социальных условий [3, 5, 6, 8].

У больных БА с коморбидными состояниями – сочетанием ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ), отмечается более выраженное прогрессирующее персистирующее воспаление дыхательных путей и ремоделирование стенки бронхов [9, 10].

Одним из важнейших практических приложений знаний о структуре и основах функционирования иммунитета слизистой оболочки БА и ХОБЛ является выбор путей и способов противовоспалительной терапии, направленной в первую очередь на снижение уровня провоспалительных цитокинов [4, 7, 11].

В связи с этим, для всестороннего изучения особенностей патогенеза, формирования и течения БА с коморбидными состояниями актуальным становится разработка новых методов диагностики, пролонгированной профилактики, оптимальных программ ведения подобных больных, оценка этих методов в рамках биоинформационного анализа динамики поведения и движения квазиаттракторов вектора состояния организма человека в многомерном фазовом пространстве состоя-

ний [1, 2].

Цель исследования – оценить в рамках биоинформационного анализа терапевтическую эффективность усовершенствованного метода диспансеризации и реабилитации по данным диагностики уровня цитокинов, оксидантов и антиоксидантов крови у больных БА с коморбидными состояниями.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 54 больных БА с сочетанием ХОБЛ и АГ. В зависимости от вида программы диспансеризации и реабилитации пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе находилось 26 больных, средний возраст пациентов составил  $52,6 \pm 3,1$  года, длительность заболевания от 6 до 27 лет. В указанной группе БА среднетяжелого течения диагностирована у 11 (42%) пациентов, тяжелая астма – у 15 (58%) больных. Все пациенты в основной группе на протяжении нескольких лет получали усовершенствованную программу диспансеризации и реабилитации.

В контрольной группе было 28 больных, их средний возраст составил  $53,5 \pm 3,2$  года, длительность заболевания от 6 до 30 лет. В этой группе БА средней тяжести установлена у 12 (43%) больных, тяжелая астма – у 16 (57%) пациентов. Все больные в контрольной группе находились под диспансерным наблюдением по общепринятой методике.

Усовершенствованная диспансеризация больных основной группы заключалась в контрольном ежемесячном обследовании и коррекции ступенчатой терапии (8-10 раз в год первые годы диспансеризации, затем 6-8 раз в год) с использованием вначале будесонида с бронхолитиками (беродуал, теопек), затем будесонида/формотерола, салметерола/флутиказона, тиотропия бромида, в последующем – комплекса медикаментов (Форадил Комби 12 мкг/200 мкг – 2 вдоха, Спирива 18 мкг – 1 вдох и Сингуляр 10 мг внутрь – курс по 45 дней 3 раза в год) в сочетании с гипотензивными препаратами (Микардис или Лизиноприл), антиоксидантами (аскорбиновая кислота 0,5 г в день, токоферол 0,2 г 2-3 раза в день или Глюкоберри). Кроме того, по показаниям в основной группе проводили профилактические ингаляции Форадил Комби, Спиривы и Сингуляра внутрь перед выходом на открытый воздух при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-50^{\circ}\text{C}$  (по Арнольди), лечебные бронхофиброскопии с применением Дорназы альфа, применялись дополнительные технологии – медикаментозный режим, проведение дренажных упражнений, небулайзерная терапия, массаж грудной клетки, дозированные пешеходные прогулки, лазеротерапия, курсы микросауны, обучение в астма-школе.

Больные контрольной группы получали обычное ступенчатое лечение ( $\beta_2$ -агонисты, беклометазона дипропионат, фенотерол/ипратропия бромид), ингибиторы АПФ, системные кортикостероиды (нерегулярно), необходимую неотложную помощь, стандартную методику диспансеризации и реабилитации (нерегулярно).

Исследование уровней антиоксидантов и оксидан-

тов крови проводилось колориметрическим методом с использованием реагентов фирм «Агат-Мед», «Randox», «Bender Medsystems», «BCM Diagnostics».

Уровень цитокинов IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  в сыворотке крови изучен с использованием тест-систем «Bender Medsystems».

Статистические расчеты проводились с применением пакета Microsoft Statistica for Windows 2000, Biostat. Достоверность различий оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента при параметрическом распределении данных.

В данной работе использовались новые подходы к анализу клинических данных с позиции теории хаоса и синергетики, которые основаны на анализе параметров аттракторов вектора состояния организма человека, базирующихся на сравнении параметров различных кластеров, представляющих биологические динамические системы, которые изменяются под внешним воздействием, на идентификации объема аттракторов вектора состояния организма человека в фазовом пространстве для одного кластера и для другого. Обработка данных по поведению аттракторов вектора состояния организма человека в m-мерном фазовом пространстве состояний для больных БА с коморбидными состояниями производилась с использованием авторской программы [1].

#### Результаты исследования и их обсуждение

При стохастическом сравнительном анализе показателей цитокинового статуса (табл. 1) у больных в основной и контрольной группе установлено, что в результате использования программы усовершенствованного диспансерного наблюдения, в 2009 г. показатели концентрации в крови IL-4, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  у лиц основной группы были ближе к норме и значительно отличались от таковых у пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о выраженном воспалительном процессе в дыхательных путях у последних. В тоже время умеренное повышение уровня IL-4, IL-5, IL-8, TNF $\alpha$  и снижение концентрации IL-10 у больных основной группы также указывало на сохраняющийся у них персистирующий воспалительный процесс в дыхательных путях. Кроме того, у части больных основной группы в процессе диспансеризации к БА присоединилась ХОБЛ со вторичными бронхоэктазами, что являлось фоном для обострения бронхолегочной инфекции и сохранения, а в ряде случаев и усиления воспаления в дыхательных путях, поэтому к комплексному лечению у этих больных с 2009 г. были добавлены флуимуцил-антибиотик, интрабронхиально вводили дорназу при лечебной бронхоскопии. При этом у лиц основной группы в исходном состоянии в 2009 г. показатели антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (SOD), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G-6FDG), глутатионпероксидазы (GP) были значительно ( $p < 0,001$ ) выше, чем у лиц контрольной группы, а уровень тиобарбитуровой кислоты (ТБК) – ниже, что свидетельствовало о выраженной депрессии антиоксидантной и активации оксидантной системы у лиц контрольной

группы (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей концентрации цитокинов, антиоксидантов и оксидантов в крови у больных основной и контрольной групп в процессе диспансерного наблюдения ( $M \pm m$ )

| Показатели                     | Основная группа                             | Контрольная группа                      |
|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| IL-4, пг/мл                    | $\frac{6,03 \pm 0,25}{2,7 \pm 0,20^{**}}$   | $\frac{10,45 \pm 1,04}{10,19 \pm 1,05}$ |
| IL-5, пг/мл                    | $\frac{6,88 \pm 0,25}{2,76 \pm 0,22^{**}}$  | $\frac{11,9 \pm 1,18}{10,7 \pm 1,22}$   |
| IL-8, пг/мл                    | $\frac{10,7 \pm 0,49}{4,78 \pm 0,42^{**}}$  | $\frac{35,0 \pm 4,31}{35,3 \pm 4,29}$   |
| IL-10, пг/мл                   | $\frac{12,37 \pm 0,41}{19,2 \pm 0,54^{**}}$ | $\frac{5,23 \pm 0,68}{5,32 \pm 0,71}$   |
| TNF $\alpha$ , пг/мл           | $\frac{3,2 \pm 0,17}{1,62 \pm 0,13^{**}}$   | $\frac{25,7 \pm 2,4}{24,3 \pm 2,45}$    |
| ТБК, мкмоль/л                  | $\frac{2,45 \pm 0,13}{1,8 \pm 0,10^{**}}$   | $\frac{4,68 \pm 0,49}{4,05 \pm 0,42}$   |
| SOD, нг/мл                     | $\frac{58,7 \pm 1,14}{67,1 \pm 1,0^{**}}$   | $\frac{29,5 \pm 3,0}{30,5 \pm 3,2}$     |
| G-6FDG, ME/10 <sup>9</sup> эр. | $\frac{138 \pm 0,93}{143 \pm 0,76^{**}}$    | $\frac{126 \pm 3,0}{127 \pm 3,6}$       |
| GP, нг/мл                      | $\frac{6,0 \pm 0,32}{7,33 \pm 0,32^{*}}$    | $\frac{2,42 \pm 0,49}{2,66 \pm 0,49}$   |

Примечание: в числителе – исходные показатели в 2009 г., в знаменателе – через 18 мес. динамического наблюдения и лечения; \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$  – уровень статистической значимости различий исходных показателей и после лечения; различия показателей между основной и контрольной группами на всех этапах обследования статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

Поскольку показатели антиоксидантной системы у больных основной группы так же не достигали нормы, к комплексному лечению у них были добавлены витамины Е, С и Глюкоберри, обладающие антиоксидантным действием. В 2010 г. через 18 мес. лечения у лиц основной группы было установлено статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение в крови концентрации IL-4, IL-5, IL-8, TNF $\alpha$  и повышение содержания IL-10 ( $p < 0,001$ ), тогда как указанные показатели у больных контрольной группы существенно не изменились ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у пациентов основной группы удалось добиться дальнейшего снижения активности персистирующего воспалительного процесса в дыхательных путях.

При биоинформационном анализе параметров цитокинового статуса (табл. 2, 3) установлено, что у лиц основной группы по сравнению с контрольной группой в процессе наблюдения и применения усовершенствованной диспансеризации и реабилитации показатели параметров квазиаттракторов имели тенденцию в сто-

рону количественного уменьшения как показателя асимметрии  $rX$ , характеризующего меру хаотичности системы (в основной группе – 1,09, в контроле – 6,0), так и объема 5-мерного фазового пространства, ограничивающего движение квазиаттрактора (в основ-

ной группе –  $3,37e+003$ , в контроле –  $1,77e+007$ ), что свидетельствовало о стабилизации функциональной системы организма больных основной группы, об улучшении их адаптационно-компенсаторных возможностей.

Таблица 2

**Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных основной группы в 5-мерном фазовом пространстве состояний (X1 – IL-4, X2 – IL-8, X3 – TNF $\alpha$ , X4 – IL-5, X5 – IL-10)**

| Показатели   | Исходная точка наблюдения (2009 г.)                                 | Конечная точка наблюдения (2010 г.)                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| IL-4         | Interval X1=4,50; Asymmetry X1=0,15                                 | Interval X1=3,90; Asymmetry X1=0,12                                 |
| IL-8         | Interval X2=8,00; Asymmetry X2=0,08                                 | Interval X2=10,10; Asymmetry X2=0,23                                |
| TNF $\alpha$ | Interval X3=3,30; Asymmetry X3=0,07                                 | Interval X3=2,30; Asymmetry X3=0,23                                 |
| IL-5         | Interval X4= 4,30; Asymmetry X4=0,12                                | Interval X4=3,80; Asymmetry X4=0,04                                 |
| IL-10        | Interval X5=6,60; Asymmetry X5=0,02                                 | Interval X5=10,10; Asymmetry X5=0,08                                |
|              | General asymmetry value $rX=1,09$<br>General V value $vX=3,37e+003$ | General asymmetry value $rX=2,61$<br>General V value $vX=3,48e+003$ |

Таблица 3

**Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных контрольной группы в 5-мерном фазовом пространстве состояний (X1 – IL-4, X2 – IL-8, X3 – TNF $\alpha$ , X4 – IL-5, X5 – IL-10)**

| Показатели   | Исходная точка наблюдения (2009 г.)                                 | Конечная точка наблюдения (2010 г.)                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| IL-4         | Interval X1=18,60; Asymmetry X1=0,02                                | Interval X1=18,40; Asymmetry X1=0,04                                |
| IL-8         | Interval X2=74,80; Asymmetry X2=0,04                                | Interval X2= 67,50; Asymmetry X2=0,02                               |
| TNF $\alpha$ | Interval X3=44,00; Asymmetry X3=0,10                                | Interval X3=45,10; Asymmetry X3=0,12                                |
| IL-5         | Interval X4=23,70; Asymmetry X4=0,06                                | Interval X4=24,10; Asymmetry X4=0,14                                |
| IL-10        | Interval X5=12,20; Asymmetry X5=0,17                                | Interval X5=13,20; Asymmetry X5=0,18                                |
|              | General asymmetry value $rX=6,00$<br>General V value $vX=1,77e+007$ | General asymmetry value $rX=6,97$<br>General V value $vX=1,78e+007$ |

Аналогичная закономерность установлена при идентификации параметров квазиаттракторов и параметров порядка по показателям IL-4, TNF $\alpha$ , IL-10 в 3-мерном фазовом пространстве. При этом у лиц основной группы показатели  $rX$  и  $vX$  были значительно меньше, чем в контрольной группе (табл. 4 и 5, рис. 1 и 2).

При анализе гистограммы у лиц основной и контрольной групп ведущими признаками (параметрами порядка) были IL-8 и TNF $\alpha$  (рис. 3).

В исходном состоянии при идентификации параметров квазиаттракторов и параметров порядка (табл. 6, 7) по показателям антиоксидантной и оксидантной систем в основной группе параметры  $rX$  и  $vX$  были существенно ниже, чем таковых в контрольной группе, что свидетельствовало о значительно лучшем состоянии антиоксидантной системы.

Наряду с этим, на фоне коррекции комплексной

программы ведения больных, показатели  $rX$  и  $vX$  в 5-мерном фазовом пространстве состояний по цитокинам как у пациентов основной группы, так и у больных контрольной группы после 18 месяцев лечения существенно не изменились (табл. 2, 3), в то время как у лиц основной группы через 18 месяцев терапии показатели содержания антиоксидантов и оксидантов в крови нормализовались, а у больных контрольной группы изменились незначительно. Это свидетельствовало о недостаточном сроке дополнительного лечения у лиц основной группы для закрепления положительного терапевтического эффекта, зарегистрированного с помощью обычных статистических методов.

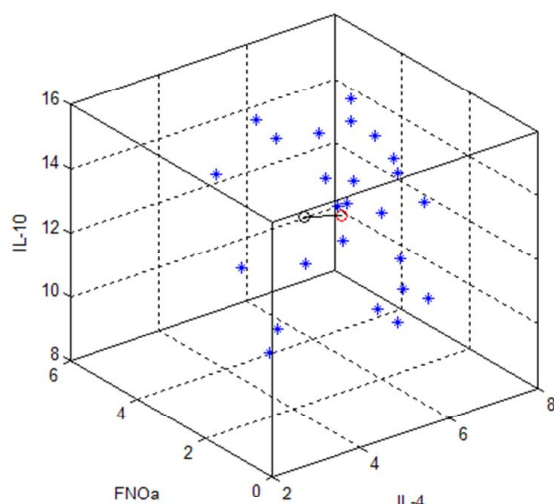
Между тем, среди больных основной группы контроль над БА был достигнут у 20 (77%) пациентов (у 16 – полный, у 4 – частичный контроль), тогда как в контрольной группе лишь у 10 (36%) больных отмечался частичный контроль астмы.



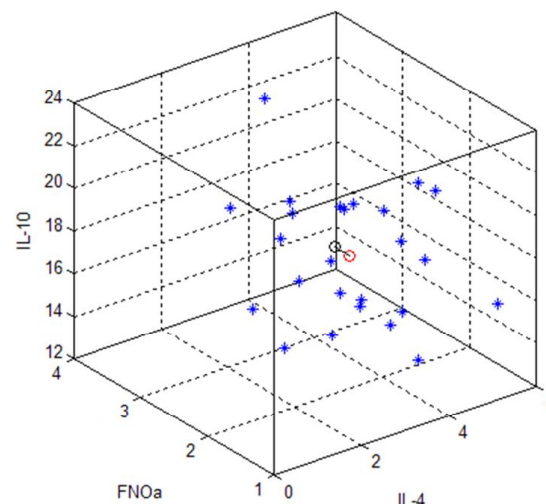
Таблица 4

Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных основной группы в 3-мерном фазовом пространстве состояний (X1 – IL-4, X2 – TNF $\alpha$ , X3 – IL-10)

| Показатели   | Исходная точка наблюдения (2009 г.)                            | Конечная точка наблюдения (2010 г.)                             |
|--------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| IL-4         | Interval X1=4,50; Asymmetry X1=0,15                            | Interval X1=3,90; Asymmetry X1=0,12                             |
| TNF $\alpha$ | Interval X2=3,30; Asymmetry X2=0,07                            | Interval X2=2,30; Asymmetry X2=0,23                             |
| IL-10        | Interval X3=6,60; Asymmetry X3=0,02                            | Interval X3=10,10; Asymmetry X3=0,08                            |
|              | General asymmetry value rX=0,73<br>General V value vX=9,8e+001 | General asymmetry value rX=1,10<br>General V value vX=9,06e+001 |



Исходная точка наблюдения (2009 г.)



Конечная точка наблюдения (2010 г.)

Рис. 1. Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных основной группы в 3-мерном фазовом пространстве состояний (X1 – IL-4, X2 – TNF $\alpha$ , X3 – IL-10).

Таблица 5

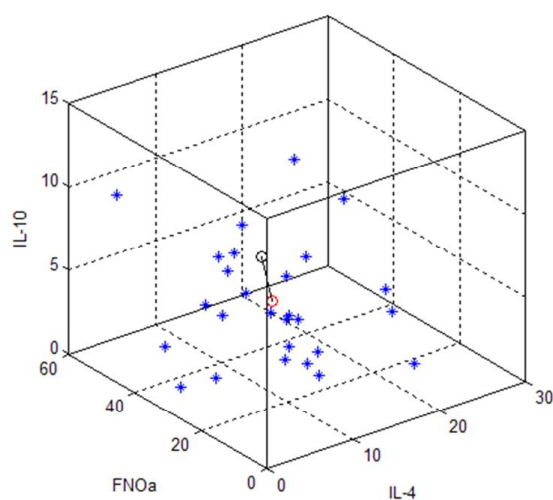
Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных контрольной группы в 3-мерном фазовом пространстве состояний (X1 – IL-4, X2 – TNF $\alpha$ , X3 – IL-10)

| Показатели   | Исходная точка наблюдения (2009 г.)                             | Конечная точка наблюдения (2010 г.)                            |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| IL-4         | Interval X1=18,60; Asymmetry X1=0,02                            | Interval X1=18,40; Asymmetry X1=0,04                           |
| TNF $\alpha$ | Interval X2=44,0; Asymmetry X2=0,10                             | Interval X2=45,10; Asymmetry X2=0,12                           |
| IL-10        | Interval X3=12,20; Asymmetry X3=0,17                            | Interval X3=13,20; Asymmetry X3=0,18                           |
|              | General asymmetry value rX=5,06<br>General V value vX=9,98e+003 | General asymmetry value rX=5,97<br>General V value vX=1,1e+004 |

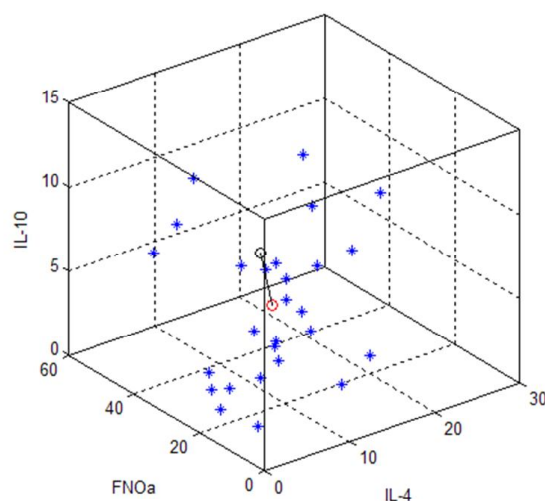
Таблица 6

Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных основной группы в 4-мерном фазовом пространстве состояний (X1 – ТБК, X2 – SOD, X3 – G-6FDG, X4 – GP)

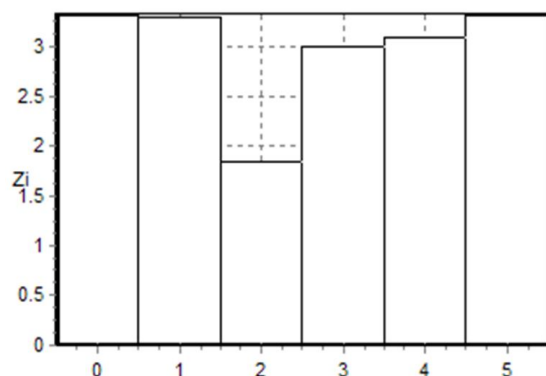
| Показатели | Исходная точка наблюдения (2009 г.)                             | Конечная точка наблюдения (2010 г.)                             |
|------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| ТБК        | Interval X1=2,60; Asymmetry X1=0,17                             | Interval X1=1,80; Asymmetry X1=0,12                             |
| SOD        | Interval X2=21,00; Asymmetry X2=0,06                            | Interval X2=21,00; Asymmetry X2=0,17                            |
| G-6FDG     | Interval X3=16,00; Asymmetry X3=0,06                            | Interval X3=15,00; Asymmetry X3=0,07                            |
| GP         | Interval X4=7,80; Asymmetry X4=0,05                             | Interval X4=8,20; Asymmetry X4=0,003                            |
|            | General asymmetry value rX=1,63<br>General V value vX=6,81e+003 | General asymmetry value rX=3,78<br>General V value vX=4,65e+003 |



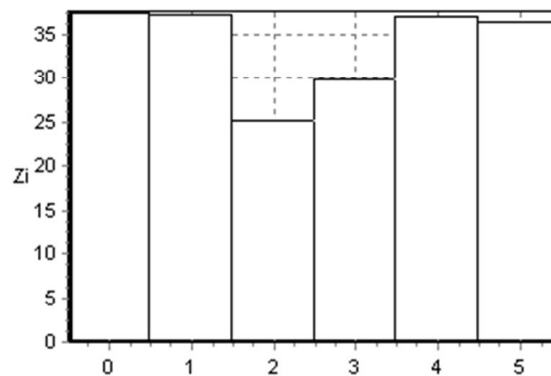
Исходная точка наблюдения (2009 г.)



Конечная точка наблюдения (2010 г.)

Рис. 2. Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных контрольной группы в 3-мерном фазовом пространстве состояний ( $X_1$  – IL-4,  $X_2$  – TNF $\alpha$ ,  $X_3$  – IL-10).

Основная группа



Контрольная группа

Рис. 3. Гистограммы показателей цитокинов основной и контрольной групп.

Примечание: 1 – IL-4, 2 – IL-8, 3 – TNF $\alpha$ , 4 – IL-5, 5 – IL-10;  $Z_0=37.3742$ ,  $Z_1=37.0930$  (IL-4),  $Z_2=25.1633$  (IL-8),  $Z_3=29.7332$  (TNF $\alpha$ ),  $Z_4=37.0389$  (IL-5),  $Z_5=36.3636$  (IL-10).

Таблица 7

Результаты идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма больных контрольной группы в 4-мерном фазовом пространстве состояний ( $X_1$  – ТБК,  $X_2$  – SOD,  $X_3$  – G-6FDG,  $X_4$  – GP)

| Показатели | Исходная точка наблюдения (2009 г.)                                  | Конечная точка наблюдения (2010 г.)                                  |
|------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| ТБК        | Interval $X_1=6,90$ ; Asymmetry $X_1=0,01$                           | Interval $X_1=6,30$ ; Asymmetry $X_1=0,05$                           |
| SOD        | Interval $X_2=48,00$ ; Asymmetry $X_2=0,19$                          | Interval $X_2=58,00$ ; Asymmetry $X_2=0,20$                          |
| G-6FDG     | Interval $X_3=61,00$ ; Asymmetry $X_3=0,26$                          | Interval $X_3=63,00$ ; Asymmetry $X_3=0,17$                          |
| GP         | Interval $X_4=7,37$ ; Asymmetry $X_4=0,19$                           | Interval $X_4=7,66$ ; Asymmetry $X_4=0,20$                           |
|            | General asymmetry value $rX=18,37$<br>General V value $vX=1,49e+005$ | General asymmetry value $rX=15,78$<br>General V value $vX=1,76e+005$ |

Таким образом, разработанная и усовершенствованная программа диспансеризации и реабилитации больных БА с коморбидными состояниями была эффективной у больных основной группы в отношении купирования воспалительного процесса в дыхательных путях, что сопровождалось значительным снижением концентрации в крови IL-4, IL-5, IL-8, TNF $\alpha$ , ТБК, повышением показателей SOD, G-6FDG, GP. При биоинформационном анализе динамики показателей

уровня цитокинов, оксидантов и антиоксидантов установлено, что наиболее выраженный терапевтический эффект отмечался у больных основной группы, что сопровождалось снижением общего объема параллелепипеда ( $vX$ ) и общего объема асимметрии ( $rX$ ). Биоинформационный анализ является объективным методом сравнительной оценки терапевтической эффективности различных методов лечения больных БА с коморбидными состояниями, с его помощью можно

дать интегративную, многофакторную оценку цитокинового статуса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Программа расчета степени синергизма в биологических динамических системах с хаотической организацией: свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ №2005012885 RU / В.М.Еськов, С.В.Кулаев, В.А.Лакшев // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топология интегральных микросхем. 2005.

2. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Пути построения прогнозных моделей в пульмонологии // Информатика и системы управления. 2005. №2(10). С.64–71.

3. Эпидемиологические особенности и динамика показателей респираторного здоровья населения на территории Дальневосточного региона России / В.П.Колосов [и др.] // Дальневост. мед. журн. 2009. №1. С.101–103.

4. Фармакотерапевтическая эффективность достижения контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой бронхиальной гиперреактивностью в контрастные сезоны года / В.П.Колосов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.25–27.

5. Колосов В.П., Манаков Л.Г. Респираторное здоровье населения и основные направления оптимизации пульмонологической помощи на территории Дальневосточного федерального округа // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.40. С.9–15.

6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Холодовая реактивность дыхательных путей у больных хроническим бронхитом // Пульмонология. 2003. №3. С.24–28.

7. Федосеева Н.М., Перельман Ю.М. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.38–44.

8. Хижняк Ю.Ю., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Особенности течения бронхиальной астмы в условиях муссонного климата Сахалина // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.12–18.

9. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling / J.Bousquet [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol.161, №5. P.1720–1745.

10. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease / L.M.Fabbri [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol.167, №3. P.418–424.

11. The production of extracellular matrix proteins by human passively sensitized airway smooth-muscle cells in culture: the effect of beclomethasone / P.R.Johnson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol.162, №6. P.2145–2151.

### REFERENCES

1. Eskov V.M., Kulaev S.V., Lakshev V.A. *Programma rascheta stepeni sinergizma v biologicheskikh dinamicheskikh sistemakh s khaoticheskoy organizatsiey: svidetel'stvo ob ofitsial'noy registratsii programm dlya EVM №2005012885 RU*. (The program of calculation of synergism degree in biological dynamic systems with chaotic organization: certificate on the official registration of computer programs №2005012885 RU); published 2005.

2. Kolosov V.P., Perelman J.M., Ulyanychev N.V. *Informatika i sistemy upravleniya* 2005; 2:64–71.

3. Kolosov V.P., Lutsenko M.T., Manakov L.G., Voronchuk O.V., Mkhoyan A.S., Serova A.A., Gordeychuk I.N. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 1:101–103.

4. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Semirech Yu.O., Ushakova E.V., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 37:25–27.

5. Kolosov V.P., Manakov L.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2011; 40:9–15.

6. Prikhodko A.G., Perelman J.M. *Pul'monologiya* 2003; 3:24–28.

7. Fedoseeva N.M., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2008; 29:38–44.

8. Khizhnyak Yu.Yu., Kolosov V.P., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2008; 29:12–15.

9. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W., Johnson M., Vignola A.M. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(5):1720–1745.

10. Fabbri L.M., Romagnoli M., Corbetta L., Casoni G., Busljetic K., Turato G., Ligabue G., Ciaccia A., Saetta M., Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(3):418–424.

11. Johnson P.R., Black J.L., Carlin S., Ge Q., Underwood P.A. The production of extracellular matrix proteins by human passively sensitized airway smooth-muscle cells in culture: the effect of beclomethasone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(6):2145–2151.

Поступила 05.08.2013

Контактная информация

Ольга Владимировна Шевченко,

кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общей врачебной практики,

Сургутский государственный университет ХМАО-Югры

628412, г.Сургут, просп. Ленина, 1

E-mail: kov6767@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Shevchenko,

MD, PhD, Senior lecturer of Department of General Practice

Surgut State University of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra

1 Lenina Ave., Surgut, 628412, Russian Federation

E-mail: kov6767@mail.ru