

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ МЕЖСИСТЕМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**Людмила Васильевна ВЕРЕМЧУК, Марина Владимировна АНТОНЮК, Ирина Николаевна СИМОНОВА***Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН — НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, Владивосток, ул. Русская, 73-г*

Для оценки развития заболеваний предложена методика моделирования межсистемных взаимодействий, в основу которой положена классификация корреляционных зависимостей между функционально-системными блоками относительно воздействия главного этиологического фактора — йодной недостаточности в организме. В работе рассмотрены межсистемные взаимодействия, задействованные в развитии сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что первичными «мишенями» при йоддефиците являются тиреоидная и сердечно-сосудистая системы, нарушения в которых влияют на состояние процессов липопероксидации и липидный спектр, вызывая изменение липидного гомеостаза организма.

Ключевые слова: системы, моделирование, корреляционные связи, йоддефицит.

С позиции системного подхода как методологии научного познания любой организм можно рассматривать как целостную функциональную систему, состоящую из относительно автономных структур, иерархически соподчиненных причинно-следственными зависимостями и взаимоотношениями [1, 2]. Нарушение взаимодействий системно-структурных блоков может привести в организме к формированию различных патологических процессов [1]. Прогнозирование возникновения, течения и исхода системных нарушений представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной медицинской науки [3]. Использование традиционных экспериментально-клинических методов не всегда дает полноценную информацию о механизмах развития заболевания. Применение методов системного моделирования с анализом структурной архитектуры межсистемных зависимостей позволит выявить направленность функциональных нарушений организма и прогнозировать риск развития заболевания на ранних доклинических стадиях. Заболевания, обусловленные дефицитом йода, характерны для большей части территории России и относятся к важным медико-социальным проблемам. В последние годы большое внимание уделяется дефициту йода как этиопатогенетическому фактору развития нетиреоидной кардиальной патологии [2–6].

Целью настоящего исследования явилось моделирование структурно-функциональных взаимодействий между основными системами,

патогенетически задействованными в развитии сердечно-сосудистой патологии в условиях дефицита йода.

Материалы и методы

В работе использованы данные обследования 262 здоровых молодых мужчин (средний возраст $20,3 \pm 1,2$ лет) — курсантов Тихоокеанского военно-морского институт им. С.О. Макарова (г. Владивосток). Клинико-лабораторное обследование проводилось на основе добровольного информированного согласия в клинике НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения. Использованы анкеты для выявления факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и обмена веществ, патологии щитовидной железы (ЩЖ), протоколы электрокардиографического (ЭКГ) обследования. Общеклинические методы включали оценку объективного статуса с проведением антропометрии, определением индекса массы тела, мониторингирование уровня артериального давления, пальпацию ЩЖ. Определение уровня экскреции йода с мочой проводили в разовой утренней порции мочи церий-арсенидовым методом. Результаты оценивали согласно рекомендациям ICCIDD. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности, аполипопротеидов В (апо В) и А (апо А) на анализаторе А-25 «Bio Systems» (Германия) с использованием наборов компаний «Оль-

*Веремчук Л.В. — д.б.н., вед.н.с. лаборатории медико-информационных технологий, e-mail: Veremchuk@mail.primorye.ru
Антонюк М.В. — д.м.н., зав. лабораторией восстановительного лечения
Симонова И.Н. — м.н.с. лаборатории восстановительного лечения*

векс» (Санкт-Петербург), «Diasis» (Германия), «Биоконт» (Москва). По формуле Фридвальда рассчитывали содержание холестерина липопротеидов низкой плотности и индекс атерогенности. Для определения концентраций гормонов ЩЖ — свободного и общего трийодтиронина, свободного и общего тироксина, тиреотропного гормона — использовали реактивы компаний «Хема-Медика» (Москва), «АлкорБио» (Санкт-Петербург). Рассчитывали интегральный тиреоидный показатель ЩЖ. Об активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию малонового диальдегида (МДА) в гемолизате эритроцитов. Выраженность антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по активности глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), каталазы в гемолизате эритроцитов и величине интегрального показателя антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови [7].

Исследование микроэлементного состава крови проводилось на базе ФГУП Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр (г. Владивосток). Содержание меди, железа, цинка в сыворотке крови определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Nippon Jarrell Ash» AA-850 (Япония), селена — на атомно-абсорбционном спектрометре «Shimadzu» AA-6800 (Япония), магния — на анализаторе А-25 (Германия).

Дефицит йода в когорте обследованных юношей определялся в соответствии с критериями ВОЗ. За нормальный уровень экскреции принималось содержание йода в моче 100–200 мкг/л, легкая степень йодной недостаточности оценивалась содержанием йода 50–99 мкг/л, средняя — 20–49 мкг/л [6].

В качестве главного инструмента системного моделирования по обработке полученных клиничко-лабораторных данных был использован модуль «Парные и частные корреляции Пирсона» на квадратной матрице из пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» [3]. В основе данного оригинального метода авторы заложили процедуру классификации корреляционных связей по степени детерминированности и опосредованности воздействия главного фактора риска — содержание йода в организме.

Результаты и обсуждение

В когорте обследованных йоддефицит выявлен у 24% мужчин. Сформировано две группы наблюдения: первую группу составили мужчины с нормальным содержанием йода в организме (199 человек), вторую — мужчины, имеющие йоддефицит (63 человек). Анализ результатов

обследования показал высокую частоту встречаемости среди молодых мужчин, как с йоддефицитом, так и с нормальной обеспеченностью йодом, немодифицируемых и модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска. Наиболее характерными явились отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, избыточная масса тела, курение. Установлена высокая частота встречаемости гипоальфахолестеринемии и повышенное содержание апо В. У молодых мужчин йоддефицит легкой степени протекал преимущественно при сохраненной гормонсинтезирующей функции ЩЖ, у четверти молодых мужчин — при незначительном (латентном) снижении ее функциональной активности и сопровождался изменениями в системе «ПОЛ — АОЗ». В обеих группах установлен дисбаланс эссенциальных микроэлементов, характеризующийся дефицитом селена разной степени выраженности, недостаточностью меди, цинка [8].

Системное моделирование структурно-функциональных взаимодействий в организме проводилось поэтапно: первый этап включал расчет и отбор наиболее значимых ($p < 0,05$) корреляционных связей между показателями, второй — систематизацию корреляционных связей по функционально-структурным блокам с дифференциацией их на внутрисистемные и межсистемные связи и определением силовых характеристик блока, третий — классификацию корреляционных связей по опосредованности воздействия главного фактора риска (содержание йода), четвертый — прогнозирование направленности межсистемных взаимодействий в организме на ранних доклинических стадиях развития йоддефицита.

Так как в исследовании использовались клиничко-лабораторные данные двух групп наблюдения (с наличием йоддефицита и его отсутствием), то для расчета были взяты две квадратные матрицы размером 37×37 (по количеству входящих показателей). На первом этапе произведен отбор парных корреляций согласно $p < 0,05$ и установлено пороговое значение (r_0). Выбор порогового коэффициента (r_0) согласовался двумя позициями: выбором оптимального количества связей (чем выше по величине r_0 , тем меньшее число зависимостей войдет в модель) и определением величины межсистемных и внутрисистемных связей (внутрисистемные зависимости оцениваются более детерминированными корреляционными связями с высокими показателями r , а межсистемные взаимоотношения выстраи-

ваются достаточно слабыми связями). В результате, если присутствуют сильные межсистемные связи, можно говорить о нарушении гомеостаза в организме и развитии патологического процесса. Поэтому определение оптимального показателя (r_0) является важным шагом в создании информационно-аналитической системной модели. Исходя из того, что обследуемый контингент представляли относительно здоровые молодые люди, в определении r_0 преобладали слабые межсистемные связи ($r < 0,5$), отобранные по моде (часто встречающаяся величина r), сформировав пороговый уровень, равный $r_0 = 0,3$, после чего для упрощения модели были исключены значения $r < 0,3$.

В результате отбор корреляционных пар в группе с йоддефицитом показал преобладание зависимостей с $r > 0,3$ (34 корреляционные пары), в контрольной группе (норма) отмечилось преобладание зависимости с $r < 0,3$, и лишь 4 связи имели показатели с $r > 0,3$ (табл.).

Можно предположить, что значительное увеличение количества корреляционных связей при йоддефиците в сравнении с контрольной группой свидетельствует об активации компенсаторных процессов, участвующих в стабилизации функционального равновесия между системами организма.

Следующий этап моделирования включал систематизацию корреляционных связей между клинико-лабораторными показателями с заданным пороговым уровнем ($r > 0,3$) на отдельные структурно-функциональные блоки. Были сформированы пять блоков: в 1-й блок вошли показатели микроэлементного статуса, включая йод, во 2-й — содержание гормонов щитовидной железы, в 3-й — параметры сердечно-сосудистой системы (ССС), в 4-й — показатели системы «ПОЛ—АОЗ», в 5-й — липидные показатели сыворотки крови. Факторы риска рассматривались с позиции самостоятельного изолированного воздействия. Все корреляционные связи были дифференцированы на внутрисистемные (связи внутри каждого структурно-функционального блока) и межсистемные (корреляционные пары, объединяющие показатели из разных блоков) (рис.).

Для данного этапа исследования важным шагом явилось определение направленности межсистемных взаимодействий. Для этого вычислялась силовая характеристика каждого структурно-функционального блока, оцененного через устойчивость или крепость блока (D — средняя величина внутрисистемных корреляционных связей). Высокий показатель D

указывал на силовое преимущество блока (рис.). В результате в группе с йоддефицитом образовались четыре различных по крепости системных блока: блок концентраций гормонов щитовидной железы ($D = 0,6$), блок показателей системы «ПОЛ—АОЗ» ($D = 0,58$), блок показателей ССС ($D = 0,45$) и блок липидных показателей ($D = 0,5$). Блок микроэлементов не имел внутрисистемных связей, поэтому можно предположить, что роль микроэлементов в развитии йоддефицитных заболеваний индивидуальна. Для второй группы, с нормальным содержанием йода, характерны более сильные внутрисистемные связи: блок концентраций гормонов щитовидной железы ($D = 0,62$), блок показателей системы «ПОЛ—АОЗ» ($D = 0,7$), блок параметров ССС ($D = 0,52$) и блок липидных показателей ($D = 0,56$), что указывает на внутреннюю устойчивость системных блоков в здоровом организме.

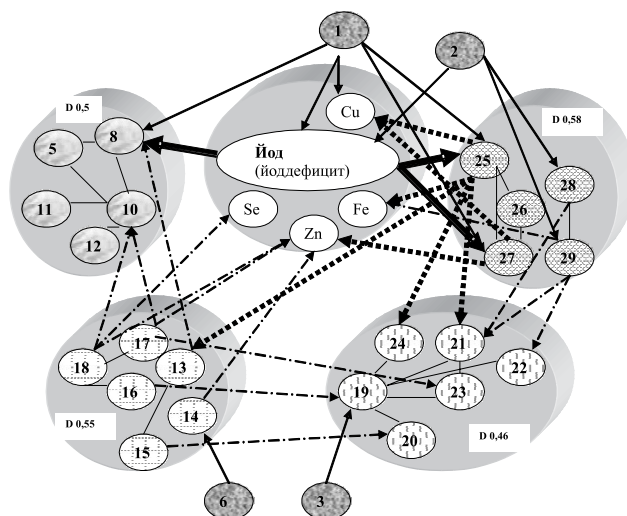


Рис. Модель функционально-структурного взаимодействия систем организма при йоддефиците.

➔ — непосредственное воздействие йода;
 ➔ — функциональные связи первого порядка (с факторами риска); — функциональные связи второго порядка (межсистемные); - - - ➔ — патогенетические связи третьего порядка (межсистемные); — — — — — внутрисистемные взаимодействия; ① — факторы риска; ⑭ — показатели системы «ПОЛ—АОЗ»; ⑤ — показатели тиреоидной системы; ⑳ — показатели липидов сыворотки крови; ⑧ — показатели сердечно-сосудистой системы; Se — микроэлементы; D — внутрисистемный показатель крепости системы.

Таблица

Корреляционные связи между показателями при йоддефиците и норме ($p < 0,05$)

1-й показатель	2-й показатель	Характер связи / R ($p < 0,05$)	1-й показатель	2-й показатель	Характер связи / R ($p < 0,05$)
Группа с йоддефицитом					
Йод	1	I / -0,33	16	18	B / 0,42
Йод	2	I / -0,35	16	19	III / -0,5
Йод	8	H / -0,51	17	18	B / -0,78
Йод	25	H / 0,37	17	23	III / -0,48
Йод	27	H / 0,33	17	Zn	III / -0,48
1	2	B / 0,47	18	Zn	III / 0,49
1	8	I / 0,30	18	Se	III / 0,41
1	25	I / -0,36	19	20	B / 0,33
1	27	I / -0,35	19	22	B / 0,34
1	Cu	I / -0,37	19	23	B / 0,91
2	28	I / -0,35	19	24	B / 0,59
2	29	I / 0,44	20	24	B / -0,31
3	19	I / -0,41	21	25	II / 0,31
5	16	III / 0,47	22	23	B / 0,3
5	10	B / 0,38	22	28	III / -0,43
6	14	I / 0,45	22	29	III / 0,38
8	13	II / 0,44	23	24	B / 0,70
8	10	B / 0,45	24	25	II / 0,41
8	5	B / 0,35	25	26	B / 0,42
10	11	B / 0,59	25	27	B / 0,63
10	12	B / 0,73	25	Fe	II / -0,3
10	17	III / -0,44	25	Cu	II / 0,43
10	18	III / 0,42	26	27	B / 0,44
13	25	II / 0,49	27	Cu	II / 0,43
13	15	B / 0,49	27	Zn	II / 0,3
13	17	B / 0,51	28	29	B / -0,84
14	Zn	III / -0,55	29	Fe	III / 0,33
15	20	III / -0,51			
Группа нормальной обеспеченности йодом (контроль)					
Йод	22	H / -0,34	17	18	B / -0,84
Йод	Fe	H / -0,47	19	23	B / 0,91
1	22	I / -0,33	19	24	B / 0,46
4	11	B / 0,48	20	21	B / -0,41
6	14	I / 0,45	20	24	B / -0,59
7	8	B / 0,52	21	22	B / 0,34
9	12	B / 0,41	23	24	B / 0,62
10	12	B / 0,64	26	29	B / 0,36
11	12	B / 0,53	28	29	B / -0,87
16	18	B / 0,56			

Примечание: показатели (здесь и на рисунке): 1 — отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, 2 — отягощенная наследственность по заболеваниям обмена веществ, 3 — курение, 4 — систолическое артериальное давление, 5 — частота пульса, 6 — избыточная масса тела, 7 — кардиалгия, 8 — ритм сердца, 9 — частота сердечных сокращений, 10 — нарушение реполяризации, 11 — локализация изменений в миокарде, 12 — интегральный ЭКГ-показатель, 13 — активность глутатионпероксидазы, 14 — активность глутатионредуктазы, 15 — активность каталазы, 16 — содержание МДА, 17 — АОА, 18 — МДА/АОА, 19 — содержание холестерина, 20 — содержание α -холестерина, 21 — содержание апо А, 22 — содержание апо В, 23 — содержание холестерина липопротеидов низкой плотности, 24 — индекс атерогенности, 25 — содержание общего трийодтиронина, 26 — содержание общего тироксина, 27 — содержание свободного тироксина, 28 — содержание тиреотропного гормона, 29 — интегральный тиреоидный индекс. Характер связи: Н — непосредственные этиологические связи, I — функциональные связи первого порядка (с факторами риска), II — функциональные связи второго порядка (межсистемные), III — патогенные связи третьего порядка (межсистемные), В — внутрисистемные взаимодействия.

На третьем этапе оценивали степень опосредованности взаимосвязей относительно действия йоддефицита, устанавливая тем самым системные «мишени». Поскольку йод в организме — главный этиопатогенетический фактор риска, верхним иерархическим звеном классификации взято непосредственное воздействие йода на системы (первый порядок связей). Второй порядок связей также оценивал непосредственное воздействие, но других факторов риска, усугубляющих патогенетический эффект йоддефицита. Связи третьего порядка характеризовали косвенные отношения (опосредованные относительно верхнего иерархического звена классификации) и оценивали функциональную реакцию отдельных системных показателей при йоддефиците. Межсистемные косвенные связи четвертого порядка указывали на устойчивую патофизиологическую реакцию организма с длительным и выраженным действием йоддефицита и факторов риска, формирующую патогенетические звенья йоддефицитных заболеваний.

Согласно **таблице** межсистемные связи в группе с йоддефицитом имели достаточно интенсивные зависимости до $R = 0,3-0,55$ и охватывали все системно-функциональные блоки. В контрольной группе межсистемных связей оказалось всего 4 с диапазоном разброса $R = 0,3-0,47$ и замыкались они только на факторах риска, не формирующих реакций организма на это воздействие (**табл.**).

Для прогнозирования поведения систем важным является сопоставление моделей с контрольной группой, позволившее выявить тенденцию развития заболевания. Так, в модели нормального содержания йода в организме (контрольная группа) отмечается высокий уровень устойчивости тиреоидной и «ПОЛ—АОЗ» систем ($D = 0,62$ и $0,7$ соответственно), а при йоддефиците эти системы имеют сниженные показатели ($D = 0,6$ и $D = 0,58$ соответственно), что предполагает появление «мишеней» патофизиологических реакций.

В результате анализ межсистемных взаимодействий показал, что йоддефицит непосредственно и негативно повлиял на содержание общего трийодтиронина, свободного тироксина и сердечный ритм (**рис.**). Это свидетельствует о том, что тиреоидная и сердечно-сосудистая системы первыми прореагировали на недостаток йода в организме, вызвав функциональное изменение в системах,

и тем самым определили опосредованную реакцию организма (третий порядок связи). Реакция организма проявилась в изменении содержания Cu , Fe , Zn в крови и изменении концентрации апо А, индекса атерогенности в липидтранспортной системе. Через третий порядок связи наиболее прореагировала система «ПОЛ—АОЗ» со стороны как тиреоидной, так и сердечно-сосудистой системы. В связи с тем, что величина $D = 0,58$ в системе «ПОЛ—АОЗ» оказалась выше, чем в сердечно-сосудистой ($D = 0,45$), то можно предположить, что причиной нарушения сердечного ритма может быть не только влияние йоддефицита (на **рисунке** — непосредственное воздействие йода), но и влияние нарушений, произошедших в системе «ПОЛ—АОЗ» (через связи третьего порядка). В результате функциональные действия первого, второго и третьего порядков формируют первичное нарушение гомеостаза организма.

Связи четвертого порядка по опосредованности являются отдаленно косвенными, определяя компенсаторную или патологическую реакции организма. Так, нарушения в системе «ПОЛ—АОЗ» обусловили повышенную потребность в микроэлементах Se и Zn . Нарушения в липидном обмене в условиях дефицита йода является конечным звеном в патогенетической цепи йоддефицитных заболеваний. Отсутствие связей третьего и четвертого порядков в группе с нормальным содержанием йода в моче подтверждает наличие стабильности гомеостаза в организме молодых людей.

Таким образом, оценка межсистемных взаимодействий, учитывающих степень опосредованности влияния этиопатогенетического фактора и внутреннюю организованность в структурно-функциональных блоках, позволяет устанавливать направленность ответной реакции организма на патогенетическое воздействие йоддефицита. Сравнительный анализ моделей с йоддефицитом и нормой позволил выделить тиреоидную и сердечно-сосудистую системы как первичные «органы-мишени», изменения в которых связаны с процессами липопероксидации и липидным спектром, запускающие нарушения системного равновесия всего организма. Данный методический подход может быть использован при изучении любых системно-функциональных взаимосвязей и формировании любых патофизиологических реакций на различные экзо- и эндогенные факторы.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г., Яблuchанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. М.: Медицина, 1981. 235.
Avtandilov G.G., Yabluchanskiy N.I., Gubenko V.G. System stereometry in pathology process study. M.: Meditsine, 1981. 235.
2. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1989. 303.
Slavin M.B. System analysis methods in medical research. M.: Meditsine, 1989. 303.
3. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементы в медицине. 2001. 2:1–5.
Babenko G.A. Microelementosis of humans: pathogenesis, prophylaxis, treatment // Microelements in medicine. 2001. 2:1–5.
4. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Пробл. эндокринологии. 2002. 48 (2): 13–22.
Levchenko I.A., Fadeyev V.V. Subclinical hypothyroidism // Probl. endocrinologii. 2002. 48 (2): 13–22.
5. Старцева А.И., Щербакова М.Ю., Погода Т.В. Факторы риска атеросклероза // Педиатрия. 2005. 3: 93–95.
Staritseva A.I., Shcherbakova M.Yu., Pogoda T.V. Atherosclerosis risk factors // Pediatriya. 2005. 3: 93–95.
6. Can J. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression // Cardiol. 1997. 13: 273–276.
7. WHO. Iodine and health. A statement by the World Health Organization. Geneva, 1994. 8.
8. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. СПб.: Питер, 2003. 688.
Borovikov V. Computer data analysis skill. For professionals. 2-ed. Spb.: Piter, 2003. 688.

METHODOLOGICAL APPROACH TO THE ESTIMATION OF INTERSYSTEM INTERACTIONS AT HUMAN IODINE-DEFICIT

Ludmila Vasilievna VEREMCHUK, Marina Vladimirovna ANTONYUK, Irina Nikolaevna SIMONOVA

*Vladivostok Affiliation of Far Eastern Research Centre for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS —
Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment
73-g, str. Russkaya, Vladivostok, 690105*

Intersystem interactions modeling method for the estimation of iodine deficient diseases development has been offered. The method is based on the classification of correlated relationships between function-system units in regard to the impact of the main etiological agent of human iodine-deficit. Intersystem interactions involved in cardiovascular pathology development have been considered. It has been revealed that thyroid and cardiovascular systems are the primary «targets» at human iodine-deficit. These systems derangements affect lipid composition and lipo-peroxidase processes resulting in homeostasis change.

Key words: modeling, systems, correlated relationships, iodine-deficit

*Veremchuk L.V. — doctor of biological science, leading researcher of laboratory for medical and informational technologies,
e-mail: Veremchuk@mail.primorye.ru*

Antonyuk M.V. — doctor of medical sciences, head of laboratory for rehabilitative treatment

Simonova I.N. — junior researcher of laboratory for rehabilitative treatment