

УДК 612.014.1+613.1/16

Т.С. ФРЯЗИНОВА

МАКРОСИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КРОЛИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОТРАВЛЕНИИ ТОКСИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

(Казахский Национальный Университете им. аль-Фараби)

Свойства элементов молекулярно-клеточного субстрата определяют набор его кооперативных взаимодействий. В статье вводится оригинальный набор макросистемных характеристик, позволяющих исследовать некоторые из них. На этой основе исследуют кооперативные реакции хрящевой ткани кроликов, вызванные воздействием комплекса токсических веществ и воздействием сульфат-иона. Показано, что динамические структуры, возникающие на этой основе, во многом отображают общее состояние организма и участвуют в организации как саногенетических, так и патологических реакций организм.

Все большее внимание уделяется поиску механизмов, определяющих целостность естественных систем. Базовые закономерности этого направления определяются при изучении эволюции открытых систем. Часть из них формируется на основе статистических эффектов, и проявляется в макросистемных реакциях, протекающих в диссипативных системах, а известно, что все живые системы начиная от клетки до ноосферы являются таковыми /1-7/.

Целью работы было исследование проблемы развития макросистемных реакций организма кроликов, развивающихся на поверхности хрящевой ткани их ушной раковины и подвергающихся неблагоприятным факторам окружающей среды.

Был проведен анализ построения ряда физических моделей статистической физики и их приложений в теории твердого тела. Рассматривались некоторые результаты кластерной теории и теории фракталов. В результате сформировалась следующая рабочая модель кооперации свойств элементов организма. В ней организм рассматривается как молекулярно-клеточный конгломерат, в котором формируются структурные элементы и группы функциональных элементов,- повторяющихся наборов структурных элементов, обеспечивающих формирование некой функции или поддержание параметра. Разделение между ними условно и зависит от того масштаба на котором исследуются те или иные явления. Например, на тканевом уровне как структурный элемент может рассматриваться клетка, а как функциональный,- элемент Чернуха /8/ или фолликул. На клеточном уровне структурным можно считать молекулы, а функциональным клеточные органеллы, под интегральными или целостными реакциями будут подразумеваться состояния клетки и ее внешние параметры. На всех иерархических уровнях часть интегральных свойств имеет кооперативную, - макросистемную, природу. Они возникают по законам фазовых переходов, при росте процента диффузно распределенных элементов с новым качеством, либо при формировании **бесконечного кластера** (∞ кластер - группа элементов непосредственно контактирующих друг с другом, выделяющихся неким уникальным свойством, пересекающая все пространство системы).

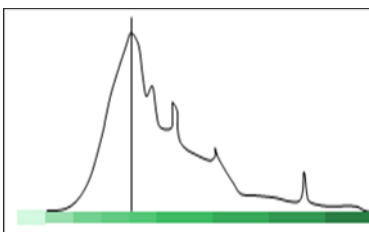
Такая модель позволила разработать методологию получения количественных маркеров динамики интегральных реакций живых организмов /9, 10/, зависящих от макросистемных реакций, формирующихся на тех его иерархических уровнях, где количество однородных элементов в состоянии формировать кооперативные статистические реакции. В предложенной модели, физическое состояние организма (здоровья, при развитии различных

типов адаптационных реакций /11/, предпатологии, патологии и т.п.) определяются параметрами статистически представительных ансамблей. Их макросистемные, параметры могут рассчитываться из вида пространственных или временных распределений биологических характеристик (биофизических, биохимических, физических и т.п.), снимаемых на одном из иерархических уровней организма. К макросистемным параметрам относятся и характеристики профилей взаимодействия элементов, рассчитываемые из пространственных или временных автокорреляционных функций. Последние позволяют получать наборы характерных времен и расстояний, действующих на исследуемом иерархическом уровне, в органе, ткани или клетке.

Все это позволило создать ряд математических оценок для количественного описания биологических явлений, связанных с процессами интеграции в организме. /10/ Макросистемные оценки, которые были изучены в эксперименте и их качественная интерпретация приведены в таблице 1.

Таблица 1

Некоторые макросистемные характеристики тканей

Макросистемные параметры	Предполагаемая трактовка	Вид исследуемого объекта
Математическое ожидание $\langle X \rangle$	Средний уровень активности элементов, изучаемого параметра	Ткань с флуктуациями  и ∞ кластером  при наблюдении за одним параметром  Пространственное распределение
Мода (mod)	Активность ∞ кластера, -интегральное свойство ткани	
Частота моды (Pmod)	Вероятность встретить элемент ∞ кластера, -структурная характеристика ткани	
Дисперсия (σ)	Уровень активности флуктуаций в ткани (функциональных или структурных)	
Вариация (V)	Относительный уровень флуктуаций	
Асимметрия (A)	Степень неравновесности по параметру, потенциал	
Экссесс (E)	Уровень “примитивности” структуры	
Энтропия (S)	Мера упорядоченности	
		Распределение по интенсивности параметра

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели на кроликах проводился хронический токсикологический эксперимент.

Исследовалось распределение по пространству хряща ушной раковины величины электрического сопротивления. Оно измерялось компенсаторным методом, прибором для регистрации характеристик точек акупунктуры (напряжение на электродах $\leq 0,2$ В, частота 50 Гц, диаметр электрода - 1,3 мм, ток ≤ 100 μ А).

Наблюдение велось за квадратным участком хряща ушной раковины размером 4×4 см (рисунок 1). Направление по складке ушной раковины является продольным. Измерения проводились сразу после декапитации.

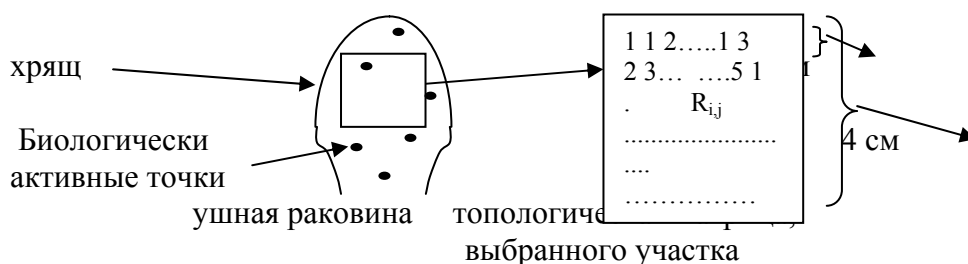


Рисунок 1. Схема определения пространственного распределения электрической проводимости в хроническом токсикологическом эксперименте

В эксперименте использовали кроликов в возрасте 2,5 месяцев с адаптацией в виварии в течение месяца.

Длительность эксперимента - 4-ре месяца. В каждой группе было 20 животных. Декапитацию проводили через каждый месяц по 5-ть кроликов из группы. Изучали три группы животных. Первая (I) получала комплекс химических элементов, вызывающих интоксикацию, вторая (II), в дополнение к нему, получала сульфат-ион, третья (III) группа была контрольной. Элементы и сульфат-ион вводились перорально. Дозы химических элементов на 1 кг массы тела в сутки составили: Cd^{2+} -0,5мг, Zn^{2+} -0,4мг, Pb^{2+} -0,4мг, Fe^{3+} -0,5мг, Cu^{2+} -0,3 мг, Sb^{3+} -0,05 мг, As^{5+} -0,25мг, F^{2-} -1мг, SO_4^{2-} -25 мг/кг массы тела в сутки.

Контроль за состоянием животных осуществлялся с помощью биохимических исследований крови и данных по количеству тяжелых металлов в крови, печени, почках и мышцах.

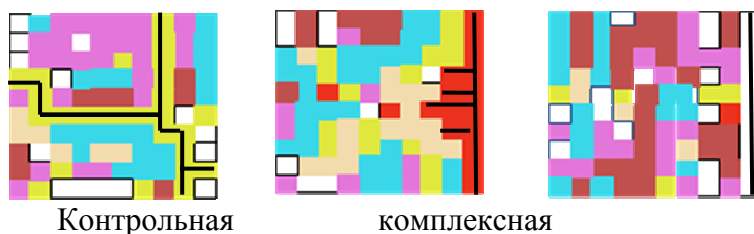
Количество тяжелых металлов определялось атомно-абсорбционным методом. Подготовка проб, их минерализация и определение количества элементов проводилось на пламенном спектрофотометре ASS-3 по методике М.Т. Дмитриева, Э.И. Грановского и др /12-14/. Чувствительность методики составила по кадмию 0,01 мг/л, по свинцу -0,1 мкг/мл, по цинку-0,01 мкг/мл, по меди-0,05 мкг/мл и по железу-0,05 мкг/мл. За нормальный уровень металлов в крови и внутренних органах животных принимались результаты замеров, полученных в контрольной группе и данные литературы /15/.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Максимальный сдвиг биохимических показателей в крови животных наблюдался в конце третьего месяца. В этот момент регистрировались следующие пространственные распределения электрического сопротивления хрящевой ткани (рисунок 2). Точность их разделения составляла 15 кОм. Видны три типа пространственного распределения электрического сопротивления (рис. 3). Везде наблюдается функциональная структура кластерного типа, и изменение состояния животных приводило к ее перестройке.

У контрольного животного виден один ∞ кластер, проходящий через ткань, ветвящийся в продольном (у 100% животных) и в поперечном направлениях ($33 \pm 9\%$). Действие токсических ионов приводит к активизации продольного ∞ кластера, с высоким электрическим сопротивлением ($75 \pm 9\%$) и исчезновению поперечных ветвей. Лечение сульфат-ионом вызывало возникновение продольного ∞ кластера с очень низким уровнем сопротивления (100%), поперечные ветви не формировались.

Во всех случаях менялась структура и уровень проводимости единичных кластеров, т.е. степень мозаичности наблюдаемой картины. Вид структур был индивидуален. Количественные характеристики всех видов структур электрической проводимости хрящевой ткани приведены в таблице 1.



лечение

	группа (III)	затравка (I)	сульфат-ионом(II)
Бесконечный кластер	$R=386 \pm 5$ кОм	$R=342 \pm 11$ кОм	$R=389 \pm 5$ кОм
Минимальный кластер	$R=313 \pm 17$ кОм	$R=393 \pm 5$ кОм	$R=428 \pm 20$ кОм
■ - 460, ■ - 430, ■ - 400, ■ - 370, ■ - 340, ■ - 310, □ - 290 кОм			

Рисунок 2. Типичный вид кластерных структур проводимости хрящевой ткани уха кролика в условиях введения токсических веществ и лечения животных сульфат-ионом

Достоверные изменения ($P < 0,05$) претерпевала функциональная активность вкрапленных минимальных кластеров, - в норме он составил 313 ± 17 кОм, при воздействии токсикантов уровень сопротивления рос (393 ± 5 кОм), а введение сульфат-иона усиливало этот процесс (428 ± 20 кОм).

Менее интенсивно меняется функциональная активность элементов ∞ кластера, - в III группе электрическое сопротивление было равно 386 ± 5 кОм, в I оно достоверно снижалось (324 ± 11 кОм), а во II нормализовалось (389 ± 5 кОм). По размерам и количеству элементов, кластерных структур, достоверных различий между группами обнаружено не было. Количество минимальных кластеров (флуктуаций) при действии сульфат-иона несколько уменьшалось ($P \leq 0,22$). При действии токсических веществ ∞ кластер упрощался, и сульфат-ион способствовал нормализации его объема.

Итак, в зависимости от наличия или отсутствия в организме токсикантов, и от получения сульфат-иона топология электрического сопротивления хрящевой ткани достоверно меняла свой вид. В норме однопараметрическое пространственное распределение электропроводности хряща ушной раковины имеет сильно разветвленный, максимальный по площади ∞ кластер и все его пространство насыщено точечными флуктуациями с аномальными уровнями электропроводности. При действии токсикантов разветвленность ∞ кластера снижается параллельно с падением его электросопротивления, количество флуктуаций сохраняется, а их электросопротивление растет. Снижение токсического эффекта введением сульфат-иона, приводит к нормализации разветвленности ∞ кластера, снижению количества флуктуаций, снижению площади, как ∞ кластера, так и флуктуаций.

В ∞ кластере по характеристикам электросопротивления усиливаются те тенденции, которые имели место в контроле, а характер флуктуаций сохраняет свойства присущие действию токсических веществ.

Таблица 1

Основные характеристики кластерной структуры хряща

Кластерные характеристики	Ввод токсических веществ (I)	Токсические вещества + сульфат-ион (II)	Контроль (III)
Количество ветвей ∞ кластера	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3$
Количество минимальных кластеров	$4,7 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,5$
Объем ∞ кластера (мм ²)	103 ± 14	97 ± 17	103 ± 15
Объем минимального кластера (мм ²)	25 ± 3	24 ± 4	26 ± 3
Среднее значение сопротивления в ∞ кластере (кОм)	$324 \pm 11^*$	389 ± 5	386 ± 5
Среднее значение сопротивления в минимальном кластере (кОм)	$393 \pm 5^*$	$428 \pm 20^*$	313 ± 17

Известно, что высокое электрическое сопротивление тканей связано с уменьшением межклеточной жидкости и усилением структурного фактора. Полученные результаты можно прокомментировать следующим образом. Влияние токсических веществ увеличивает влияние межклеточной жидкости на 17%, сохраняя очаги в которых ее роль снижена (на 26% относительно таких же очагов в норме). Введение сульфат-иона приводит к понижению влияния межклеточной жидкости, по сравнению с патологической на 20 % и нормальной на 1%. Количество флуктуаций с пониженным содержанием жидкости падает на 47%.

Наблюдаемые структурные перестройки отображались в изменении макросистемных параметров хрящевой ткани (таблица 2).

Видно, что в I группе значение моды и среднего арифметического совпадают ($p \leq 0,05$), а во II группе они расходятся ($p \leq 0,05$). Некоторая тенденция к расхождению величины этих мер имеется и в контрольной группе. Уровень среднего сопротивления хрящевой ткани в I группе достоверно ниже (328 ± 7 кОм), чем в контрольной (382 ± 5 кОм). Воздействие сульфат-иона повышает этот уровень, нормализуя его (380 ± 2 кОм).

Активность флуктуаций оценивается в системе выбранных мер дисперсией. В группе, подвергавшейся действию токсических веществ, дисперсия была минимальной, в контроле она была чуть выше и еще больше возрастала при введении сульфат-иона. Достоверная статистическая разница ($p \leq 0,05$) обнаружена между дисперсиями животных I и II групп (22 ± 2 ; 34 ± 1).

Таблица 2

Основные параметры гистограмм распределения электрического сопротивления хрящевой ткани ушной раковины кроликов

Параметры гистограмм	токсические вещества	Токсические вещества + SO ₄ ⁻²	контроль
Среднее значение<X>	328 ± 7*	380 ± 2	382 ± 5
Мода(mod)	328 ± 11*	392 ± 2	395 ± 5
Дисперсия(σ)	22 ± 2	34 ± 1	27 ± 3
Максимум	398 ± 7	468 ± 15	443 ± 5
Минимум	300 ± 0	307 ± 3	313 ± 6
Асимметрия (А)	0,14 ± 0,38*	12,72 ± 0,43	15 ± 2,43
Экссесс (Е)	-0,92 ± 0,1	2,0 ± 3,2	2,59 ± 4,08

Основные макросистемные параметры получали в результате анализа гистограмм, характеризующих величину исследуемого параметра (рисунок 3).

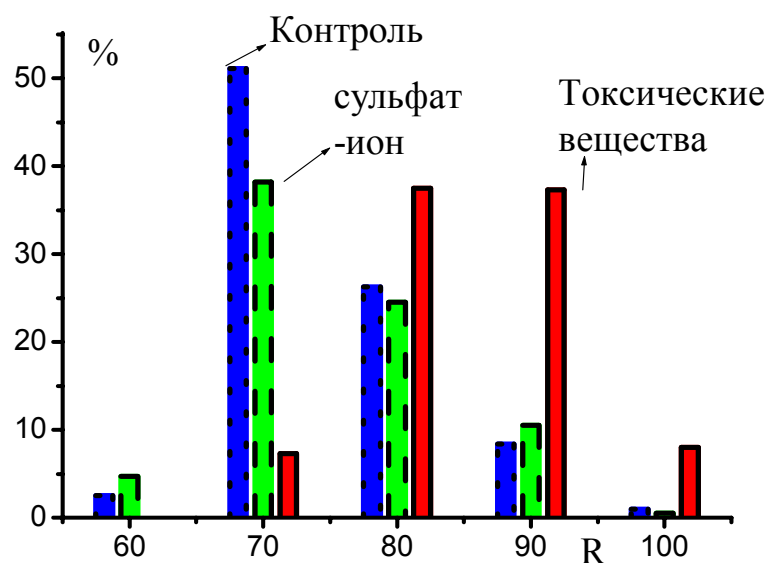


Рисунок 3. Гистограммы распределений проводимости хрящевой ткани ушной раковины кроликов (ошибки составляют десятые доли процентов и в таком отображении не видны)

Асимметрия была максимальна у здоровых животных ($15 \pm 2,43$). При действии токсических веществ она стремится к нулю и падает в 107 раз ($0,14 \pm 0,38$; $p \leq 0,05$). Сульфат-ион увеличивал асимметрию в 91 раз ($12,72 \pm 0,43$).

Показатель эксцесса изменялся синхронно с показателями асимметрии. Введение токсических веществ снижало его уровень в 2,8 раза, но его величина носила индивидуальный характер, что не позволило зарегистрировать достоверных изменений. Вид гистограмм (рис. 3), наглядно иллюстрирует выше описанные изменения. Деструктивное внешнее воздействие приводит к снижению вариабельности, а позитивное к ее увеличению, относительно показателей контрольной группы. Асимметрия под действием токсикантов сдвигается влево, нормализуя вид распределения. При воздействии сульфат-иона распределение снова приобретает прежнюю асимметрию. Токсические вещества меняют знак эксцесса на противоположный, уменьшая его уровень относительно контроля в 2,5 раза, а сульфат – ион восстанавливает его на 77%.

Для нормы было характерно рассогласованием моды и среднего значения на 3%, при воздействии токсических веществ значение моды и среднего совпадали, а введение сульфат-иона восстанавливало нормальный уровень рассогласования этих параметров (3%,). Медленное разрушение организма токсикантами снижало флуктуации на 19%, а введение сульфат-ионом вызывало их рост на 26% по отношению к контролю и на 55% по отношению к животным, получавшим ионы тяжелых металлов. Уровень относительной величины флуктуаций при введении токсикантов падал на 6%, а при добавлении сульфат-иона он возрастал на 25%.

Прокомментируем полученные результаты с позиций выбранной физической модели. Установлено, что в группе нормы существующая структурная форма хрящевой ткани, т.е. пространственное распределения электропроводности, соответствует некоторому отклонению организма от равновесного состояния, при этом флуктуации не превышают 7% и систему можно считать находящейся в квазистационарном состоянии. В условиях действия токсикантов процент отклонения флуктуаций не менялся, но система теряет свой структурный компонент (происходит деструкция кластера проводимости), приближаясь к максимально возможному равновесному состоянию. Лечение выводит систему на новый уровень равновесного состояния, с максимальной функциональной активностью (рост активности динамических систем-изменение состояния элементов кластера) и ростом среднеквадратичных флуктуаций (9%), несколько меняя внутреннюю структуру. Это состояние имеет большее, чем в условиях действия токсических веществ отклонение от равновесного состояния, но уровень его квазистойчивости выше, чем в норме, а новая структура проще.

Из полученных результатов видно, что теоретические представления об уровне гомеостаза в исследованных группах животных и физические представления об устойчивости макросистем хорошо согласуются между собой, а выбранные макросистемные параметры дают количественное представление о его динамике. Гомеостазу соответствуют параметры, описывающие квазистационарное состояние макросистем. Состоянию, вызванному хроническим действием на организм тяжелых металлов, характеризующемуся серьезными изменениями в структуре гомеостаза, соответствуют макросистемные параметры, говорящие о значительном увеличении уровня неравновесности системы и снижении ее устойчивости. Качественно это сопровождается вырождением кластерных структур.

Проведение успешной искусственной регуляции гомеостаза введением сульфат-иона, усиливает, почти до первоначального уровня, долю структурных компонентов кластера, а ширину спектра и флуктуации до максимума. Однако, в этом случае, уровень асимметрии распределения и структура бесконечного кластера не восстанавливались в первоначальном виде. Следовательно, уровень спектра реакций системы явно ограничивался, и она уходила от равновесного состояния. Последнее, открывало новые возможности в режимах деятельности существующих в системе динамических систем.

По данным Шишковой Н.К./16/ введение сульфат-иона приводит к восстановлению гомеостаза хрящевой ткани и повышенному уровню упорядоченности ее химических структур, что и сопровождается общим улучшением состояния организма животных, получающих тяжелые металлы. Интересно отметить, что структура кластера электропроводности усиливалась в том направлении, в котором по данным Шишковой Н.К. сульфат-ион укрепляет химические структуры хрящевой ткани.

Проводимые ранее исследования распределения электрического сопротивления кожного покрова ушной раковины кроликов, при другом наборе токсикантов, показали качественно аналогичные результаты /10/.

Можно утверждать следующее.

Ткани при разделении их на элементы Чернуха, при регистрации в каждом из них уровня электрического сопротивления, ведут себя как элемент физической макросистемы.

В тканях существуют функциональные кластерные структуры, зависящие от состояния организма как целостной системы.

Токсическое воздействие на организм приводит к вырождению кластерной структуры, происходящей на фоне приблизительно одинакового количества флуктуаций и сопровождается инверсией сопротивления в паре ∞ кластер - флуктуации.

Полученные, при изучении поведения хрящевой ткани, результаты подтверждают статистическую, диссипативную, макросистемную природу ряда процессов, определяющих ее электрическое сопротивление. В ткани наблюдалось возникновение и поддержание функциональных кластеров, обеспечивает фазовые переходы, т.е. смену значения интегральных параметров системы, происходящую через инверсию бесконечного кластера. Стало ясно, что в нормальном состоянии система находится на грани фазового перехода, а известно, что управление сменой состояний в такой системе требует минимального количества энергетических затрат. Хроническое токсическое воздействие приводит систему в стационарное состояние со сниженным уровнем функциональной активности, т.е. фактически регистрируется снижение энергетики, при одновременной потере энергетически выгодных путей восстановления гомеостаза. Лечение приводит систему в активное функциональное состояние с повышенным энергетическим статусом, но все же не восстанавливает полностью регуляторные возможности соединительной ткани.

В целом, проведенные экспериментальные и теоретические исследования показали, что выбранная модель и набор макросистемных характеристик отображают степень нарушения гомеостаза и могут способствовать созданию объективного количественного контроля за изменением состояния живых организмов, в условиях токсических воздействий, производимых малыми дозами в течение длительного времени. Это открывает перспективы создания количественных прогнозов изменения в устойчивости организма. Теоретически появляется возможность не только предсказания бифуркаций, но и определения пути выгодного для целостной системы, существующей в определенных экологических условиях.

Авторы выражают глубокую благодарность, за помощь и поддержку в этих исследованиях д.м.н. Шишковой Н.К., и проф. Лукашову А.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернобровкина Т.В. Кершенгольц Б.М., Артемчук А.Ф. Синергетическая медицина: теоретические и прикладные аспекты. – Харьков: Плеяда, 2007.- 238с.
2. Синергетическая парадигма. Нелинейное мышление в науке и искусстве.– М: Прогресс-Традиция, 2002. – 325с.
3. Безручко Б.П., Короновский А.А., Трубецков Д.И., Храмов А.Е. Путь в синергетику. Экскурсы в десяти лекциях – М: КомКнига, 2005. –204с.
4. Пригожин И. От существующего к возникающему лекциях

5. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой – М: Едиториал УРСС, 2003. – 288с
6. Арманд А.Д., Люри Д.И., Жерихин В.В., Раутиан А.С., Кайданова О.В., Козлова Е.В., Стрелецкий В.Н., Буданов В.Г. Анатомия кризисов. – М:Наука, 1999– 507с.
7. Жирмунский А.В., Кузьмин В.И. Критические уровни в развитии природных систем.// Л.,1993.- 325с.
8. Чернух А.М., Фролов Е.П. Кожа. – М:Медицина, 1982–325с.
9. Фрязинова Т.С., Хлебопрос Р.Г. Диагностика, теория просачивания, акупунктура – Алматы: НИИГ и ПЗ, ИБ СО РАН, 1994 – 248с.
10. Фрязинова Т.С., Количественная патофизиология или физические меры макросистемных состояний многоклеточных организмов и их подсистем. – Алматы: Бико, 2002 – 330с.
11. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия /Москва ИМЕДИС 1998 -654 с
12. Грановский Э.И., Неменко Б.А. Современные методы определения тяжелых металлов и их применение для биологического мониторинга. – Алма-Ата: НИИГ и ПЗ, 1990 – 25с.
13. Дмитриев М.Т., Грановский Э.И. Методические рекомендации по спектральному определению тяжелых металлов в биологических материалах и объектах окружающей среды. – М: ИГ, 1986– 43с.
14. Дмитриев М.Т., Грановский Э.И. Спектрохимические методы определения тяжелых металлов в объектах окружающей среды и биологическом материале. – Алма-Ата: НИИГ и ПЗ, 1986– 52с
15. Зайцева Л.И. Атомно-абсорбционные исследования микроэлементов при интоксикации тяжелыми металлами в эксперименте. – Алма-Ата : НИИГ и ПЗ, 1992 //АР Канд. Дис.– 36с.
16. Шишкова Н.К. Роль сульфат-иона и механизмы его действия при интоксикациях неорганическими промышленными ядами. // АР докт. дисс. по гигиене. – Алматы:Институт питания, 1993–50с.

Молекулярлық-жасушалық субстрат элементтерінің қасиеттері оның кооперативтік өзара әрекеттерінің жиынтығын белгілейді. Мақалада олардың кейбірін зерттеуге мүмкіндік беретін макрожүйелік ерекшеліктерінің бірегей жиынтығы келтіріледі. Осы тұрғыдан улы заттар кешенінің және ион-сульфатының әсерлерінен туындаған көзектердегі шеміршек ұлпасының кооперативтік реакциялары зерттеледі. Осы негізде пайда болатын динамикалық құрылымдар көп жағдайда организмнің жалпы күйін көрсетіп, организмнің саногенетикалық, сондай-ақ патологиялық режимдерін ұйымдастыруға қатысатындығын көрсетеді.

Element properties of molecular-cellular substrate determine the set of its cooperative interactions. The article represents the original set of macrosystem characteristics, allowing researching some of them. On this basis the cooperative reactions of cartilaginous tissue of rabbits, caused by the impact of toxic substances complex and sulphation, are researched. It is demonstrated that dynamic structures, appearing thereupon, in many ways reflect systemic condition and participate in the organization either of sanogenetic or adverse response in the organism.