

## ВВЕДЕНИЕ

### Системный подход в изучении количественно-пространственной организации морфологических структур в норме и патологии

Сложность строения и функций организма, разнообразные морфофункциональные изменения при развитии патологических процессов предъявляют весьма высокие требования к методам современного морфологического исследования. Традиционные способы описания структурных изменений, их классификация и углубленный анализ с помощью новых методов исследования нуждаются сейчас в комплексных подходах, которые могли бы исключить ошибочные заключения, связанные с многоуровневым характером патоморфологического исследования.

В методическом плане возникает необходимость теоретической разработки и практического обеспечения такого патолого-анатомического и морфологического исследования, в котором не только бы учитывались характер и выраженность изменений на всех уровнях морфологической организации, но и устанавливались теснота связи между изучаемыми признаками, их подчиненность, степень взаимосвязи и взаимодействия, обеспечивающая целостность процесса. Указанным требованиям в наибольшей степени соответствует системный подход (Анохин П.К., 1969; Марков Ю.Г., 1970; Калью П.И., 1975; Bertalanfy L., 1951; Aszkoff R., 1969; Mesarovic M. et al., 1973; Director S., Rohrer R., 1974).

Системный подход является способом познания, базирующимся на широких философских и логических категориях. Системный анализ имеет прикладное значение и является математическим методом исследования сложных систем.

Попытки применения системного подхода и системного анализа показали его перспективность и при изучении проблем патологической морфологии (Г.Г. Автандилов, 1973, 1978; Г.Г. Автандилов и Н.И. Яблчанский, 1978; Н.И. Яблчанский, 1978; С.Б. Стефанов, 1978; Б.С. Шорников, 1979, и др.).

Морфологическое исследование по существу всегда является многофакторным как по оценке действующих на изучаемую структурную систему воздействий, так и по различным уровням исследования структур и их взаимоотношений. В связи с этим патолог в исследовании должен учитывать основные принципы математической теории эксперимента (А.Н. Лысенков, 1979), включающих в себя:

- 1) рандомизацию наблюдений, т.е. внесение в эксперимент элемента случайности, создание случайной ситуации;
- 2) одновременное варьирование многими переменными, т.е. отказ от устоявшегося в морфологии подхода, связанного с изучением изменений какого-либо одного фактора;
- 3) оптимальное расположение опытов в факторном пространстве (использование планов опыта, дающего наилучший эффект);
- 4) разработку четкой стратегии опыта, принятие обоснованных решений на каждом этапе наблюдения.

При математическом изучении многофакторных объектов их природа не имеет значения, т.е. морфологический объект и его патология принимаются в качестве «черного ящика», характеризующегося определенным набором входных параметров ( $x_1; x_2; x_3; \dots x_n$ ) и выходных параметров — результативных признаков (параметров оптимизации, откликов). Зависимость этих параметров носит статистический характер:  $y = f(x_1; x_2; \dots x_n)$  и называется функцией отклика или статистической моделью объекта (уравнения регрессии, связывающего целевой показатель с варьируемыми факторами). Модель отражает влияние каждого фактора и их взаимодействий, что позволяет определять оптимальные состояния системы и апробировать гипотезы об изучаемых патологических процессах.

Использование системного анализа требует не только точного формализованного описания морфологических признаков, но обязательного выражения их в числах, т.е. квантифи-

кации. Последнее требование выполняется на базе широкого применения морфометрии (в том числе и ее важнейшего раздела — стереометрии) изучаемых признаков, выделения «элементов», «системы» и «среды» (для проведения системного анализа) и использования соответствующего математического аппарата. Другими словами, методическая база развития морфологии и патологической анатомии как науки усиливается не только техническими средствами, но и применением математики и ее принципов для изучения явлений различной природы.

Укажем, что применение математики для решения проблем морфологии и патоморфологических процессов включает в себя несколько последовательных этапов:

- 1) планирование наблюдений (экспериментов), обеспечивающее соблюдение принципа представительности изучаемых изменений на всех уровнях морфологического исследования;
- 2) морфометрический анализ;
- 3) морфолого-статистический анализ;
- 4) математическое описание патоморфологических изменений;
- 5) математическое моделирование процесса;
- 6) аксиматизация полученных зависимостей, т. е. представление их в виде закономерностей и законов (Автандилов Г.Г., 1973, 1978, 1980).

Следует отметить, что наметившаяся тенденция к квантификации медицинских проблем успешно развивается. Так, эксперты ВОЗ по радиационной медицине ввели понятие «стандартный человек» (в настоящее время используется термин «условный человек»).

«Условный человек» соответствует возрастной группе 20—30 лет, имеет массу 70 кг при росте 170 см, является «кавказоидом» (представителем европейской расы). Теоретический «условный человек» не характеризуется средними значениями антропометрических данных каких-либо этнографических групп населения. Важность концепции «условного человека» состоит в точном определении его количественных характеристик, которые являются или соответствующими средними показателями, или же округленными параметрами, которые имеют определенные пределы нормальных отклонений.

Стандартизированные параметры «условного человека», приводимые в руководствах<sup>1</sup>, облегчают также и морфометрические исследования, определение поправок на индивидуальные вариации при стереометрическом, особенно органометрическом анализе.

Патологоанатома интересуют главным образом анатомические и гистологические величины «условного человека», которые могут быть использованы в дальнейшем как исходные данные для количественной оценки морфологической выраженности адаптационных, компенсаторных и патологических изменений. Эти задачи количественной патологической анатомии человека в настоящее время находятся в стадии разработки (Автандилов Г.Г., 1973; 1978; David H., 1977).

Учитывая, что большинство морфометрических показателей подчиняются нормальному закону распределения, то для характеристики вариабельности показателей (их дисперсии) «условного человека» используют величину стандартного (среднеквадратического) отклонения. Однако в ряде случаев некоторые параметры имеют асимметрию кривой распределения вправо. В связи с этим рекомендуется использовать лог-нормальное распределение. Показано, что наилучшей характеристикой дисперсии являются перцентили — показатели типа средних по положению в ряде распределения:  $P_3$ ;  $P_{10}$ ;  $P_{20}$ ;  $P_{25}$ ;  $P_{59}$  (медиана);

$P_{75}$ ;  $P_{80}$ ;  $P_{90}$ ;  $P_{97}$ . Например, если индивидуальный морфометрический признак находится в границах  $P_{25}$ — $P_{75}$ , то его величина соответствует «норме» (50% всех случаев). По 15% наблюдений лежат ниже ( $P_{10}$ — $P_{25}$ ) или выше ( $P_{75}$ — $P_{90}$ ) этого среднего значения (Сепетлиев Д., 1968). Указанные подходы для статистического анализа приемлемы и для анализа большинства проблем морфологии, но не решают всех задач морфометрии и стереометрии, так как любая морфоструктура характеризуется определенной сложностью, дискретностью, четырехмерностью, топологической инвариантностью, организованностью, упорядоченностью,

---

<sup>1</sup> Человек. Медико-биологические данные. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1976. — 495 с.

энтропией, избыточной информацией и другими признаками.

Синтез фактических знаний по морфологической организации биосистем на основе словесного описания объекта представляет собой довольно трудную задачу, так как свойства образующих структуру элементов являются функцией бесчисленного множества свойств всей совокупности элементов объекта, выделяемых на разных уровнях его иерархической организации. Аналогичные задачи решены физиологами, разработавшими регистрирующие системы, которые дают объективную интегральную информацию о функциональной организации биологических объектов.

Постановка системных исследований в морфологии и патоморфологии стала возможной только после разработки специального методического аппарата, позволяющего количественно описать все множество свойств образующих морфоструктуру элементов. Такой аппарат дали морфометрия и ее раздел — стереометрия, успешному развитию которых способствовали достижения петрографии и металлографии (Глаголев А.А., 1941; Салтыков С.А., 1950, 1976; Chaves F., 1954).

В плане проведения морфологического наблюдения под «системой» можно понимать совокупность «элементов» объекта, находящихся в определенных взаимосвязях, которые придают ему целостный характер (Автандилов Г.Г., Яблчанский Н.И., 1976). Существуют разнообразные классификации «систем», построенные по морфологическим и функциональным признакам, исходя из которых они могут задаваться либо в дискретном виде, либо же по алгоритмическому типу.

«Систему» можно рассматривать с позиций внутренних связей и с точки зрения ее внешних отношений. В последнем случае оправдано введение такого понятия, как «среда», т.е. «гиперсистема».

При постановке системных исследований приходится решать ряд задач, которые в простейшем случае можно свести к отбору ограниченного числа «элементов» и влияющих факторов, к построению простейшей их классификации, установлению логических связей между факторами с определением их значимости и их критических параметров. В заключение проводят синтез многофакторного материала и определяют уровни иерархической организации «системы», силу связей и взаимодействия между «элементами» системы (Анохин П.К., 1969; Старобогатов Я.М., 1970; Акоф Р., 1969; Эллис Д., Людвич.Ф., 1969; Директор С, Рорер Р., 1976, и др.). Влияющие на «систему» факторы могут быть разделены на наиболее существенные, менее существенные неспецифические. Обычно отдают предпочтение первым, их достаточный объем для построения репрезентативных моделей определяют коэффициентами множественной детерминации, которые по абсолютной величине в пределе приближаются к единице.

Можно выделить три способа определения наиболее существенных, или ведущих факторов: по фиксированному набору «элементов», по функции и фиксированному набору отношений. Вопросы классификации, установления логических связей между факторами и синтеза многофакторного материала решаются в процессе проведения наблюдения.

При системном подходе к изучению морфологической организации биоструктур предполагается, что существующий аппарат морфометрии и стереометрии в совокупности с существующими методами математического анализа позволяет представить результаты анализа в виде закономерности и закона.

Изучаемую морфологом структуру (организм, орган, клетка и т.д.) можно представить в виде «системы», организованной таким образом, что строение объекта исследования определяется принципами организации его структурных составляющих, а морфологическое строение последних есть функция организации объекта (Автандилов Г.Г. и Яблчанский Н.И., 1976). При изучении общих принципов количественно-пространственной организации биоструктур в норме и патологии удобно рассматривать выбранную для исследований «систему» как множество, образованное объединением двух взаимно непересекающихся подмножеств, т.е.

$$M \subset M_1 \cup M_2 \begin{cases} M_1 \in \{a_1, a_2, a_3, \dots, a_n\} \\ M_2 \in \{b_1, b_2, b_3, \dots, b_m\} \end{cases} \quad (1)$$

где  $M_1$  — подмножество из множества  $M$  с «элементами»  $a_1, a_2, a_3 \dots a_n$ , т.е. описывающее принципы стереометрической организации каждого «элемента»  $a_i$  из подмножества  $M_1$  на данном уровне иерархической организации объекта,  $M_2$  — подмножество связей в множестве  $M$  между количественными свойствами совокупности «элементов» подмножества  $M_1$ .

В качестве «элемента» при системном анализе в морфологии следует принимать самый простой структурно-функциональный комплекс для данного уровня исследования, который может выполнять специфические функции сложной «системы». При этом «элемент» не обязательно выступает как что-то первичное по отношению к «системе» (например, клетка по отношению к ткани). Он является «элементом» лишь в данной «системе», а его свойства формируются благодаря взаимосвязям с другими «элементами» и сосуществованию в рамках рассматриваемой «системы». Поэтому такой «элемент» может включать в себя не только те структуры, которые обуславливают возникновение изучаемого явления, но и те, которые обеспечивают его функции («функциональная единица»). В этом аспекте для органа, например, в качестве такого морфо-функционального «элемента» можно принять его часть — «порцион» (Автандилов Г.Г., 1978). Условно эти части можно назвать в печени «гепатон», в щитовидной железе «тиреодон» и т.д., которые включают в себя морфологически и функционально взаимосвязанные клеточную паренхиму, строму и другие специфические элементы, включая протоки, иннервационный аппарат, микроциркуляторное русло и др. Число типов «порционов» для данного объекта зависит от поставленных задач и принятого способа классификации первичного материала, а не от морфологических и физиологических подразделений. В ряде случаев в зависимости от целей исследования некоторые структурные элементы «порционов» могут «пересекаться» друг с другом, т.е. разные части органа могут иметь общие компоненты, в частности протоки, иннервацию, микроциркуляторное русло, если они не выделяются в специальную подсистему.

Поскольку каждый «элемент»  $a_i$  из подмножества  $M_1$  множества  $M$  в свою очередь может рассматриваться в виде «системы», т.е. в виде множества, состоящего из такого же рода подмножеств на данном уровне иерархической организации структуры, как и в уравнении (1), которая в общем виде может быть задана определенной последовательностью («система», «подсистема» второго порядка, «подсистема» третьего порядка и т.д.). В целом структурную организацию «системы» в норме и патологии можно описать следующим образом:

$$\begin{array}{c} \text{— — — — } \rightarrow \\ \leftarrow \text{ — — — — } \\ A \begin{array}{c} \rightarrow \\ \leftarrow \end{array} B \begin{array}{c} \rightarrow \\ \leftarrow \end{array} C \\ \text{— } \rightarrow \\ \leftarrow \text{ —} \end{array} \quad (2)$$

где  $A$  — исследуемая «система»;  $B$  и  $C$  — ее «подсистемы», записанные в принятой последовательности рассмотрения многоуровневой иерархической организации структуры с характеристиками, как и в уравнении (1); малыми стрелками обозначены межуровневые связи двух смежных уровней и большими — связи между уровнями несмежного порядка в иерархической организации объекта наблюдения.

Заметим, что большинство выполняемых на данном этапе работ посвящено описанию подмножества  $M_i$  из множества  $M$ . Это можно объяснить сложностью морфологических «систем» и большими трудностями, которые возникают в их моделировании, что убедительно следует из приведенных уравнений (1—2). Немаловажная роль, кроме того, принадлежит еще и тому обстоятельству, что проблема системного исследования на основе стереометрических и морфометрических исследований в морфологии и патоморфологии находится в стадии начального развития.

Между тем при правильном планировании наблюдений и эксперимента системный анализ доступен и морфологам. Ценность теории систем состоит в том, что она предполагает изучение небольшой доли взаимодействующих элементов из  $M_1$  для множества  $M$  по множеству  $M_2$ . Трудности возникают при классификации материала и вычленении наиболее существенных (например, патогенетических) факторов  $a_i$  из всей возможной совокупности свойств «элементов» и самих «элементов» системы. Однако, к сожалению, здесь нет определенных рекомендаций и постановка задачи всецело зависит от теоретического мышления морфолога.

Выбор наиболее существенных факторов следует проводить на основе имеющихся в литературе сведений об особенностях изучаемого явления и устоявшихся или определенных методом экспертных оценок предположительных представлений о вовлеченности в патологический процесс разного класса образующих систему структур. Поэтому накопленные данные описательной морфологии представляют большую ценность для дальнейших углубленных исследований. Большую роль должна играть формализация этого описания.

Теория систем использует понятия «входа» и «выхода» системы. Причем они могут меняться местами в зависимости от условий и желаний экспериментатора. Под «входом» системы понимают внешнее воздействие на систему (воздействие среды), а под «выходом» — реакцию системы на вход, которая, таким образом, воздействует на него. Переписав систему (1) в виде

$$M' \subset M'_1 \cup M'_2 \begin{cases} M'_1 \in \{a_2, a_3, \dots, a_n\} \\ M'_2 \in \{b_2, b_3, \dots, b_n\} \end{cases} \quad (3)$$

следует принять за ее «вход»  $a_i$  и  $b_i$ , когда в качестве  $a_i$  и  $b_i$  будут выступать одни из выбранных  $a_i$  и  $b_i$  из  $M_1$  и  $M_2$ . Кроме того, в более простом случае за вход системы можно вообще принять одно из свойств одного из  $u_i$ , принадлежащих подмножеству  $M_1$  из множества  $M$ . С учетом предложенного можно рекомендовать ряд способов описания морфологической системы.

Первый способ, согласно уравнению (1), состоит в принятии за «вход» системы внешних воздействий, а за ее «выход» следующей связи:

$$M \subset M_1 \cup M_2. \quad (4)$$

Такой способ моделирования морфологической системы является довольно трудоемким, так как возникают большие препятствия в идентификации и определении выходов среды, в качестве которых могут выступать различные морфофункциональные состояния и факторы. Метод рассчитан на проведение структурно-функциональных корреляций, когда объект исследований описывается на основе структурно-функционального синтеза. Разработки такого рода возможны и могут быть проведены в лабораториях, где имеются средства для детального исследования функций биологических объектов на разных уровнях их интеграции. В качестве примера можно привести работы (Кисляков Ю.Я., 1975; Weibel E., 1963), в которых описываются структурно-функциональные корреляции между строением и особенностями физиологии органа.

По второму методу в любом выбранном элементе биоструктуры, т.е. в  $a_i$  из  $M_1$  для  $M$ , изменения  $a_i$  определяют через сдвиги в количественно-пространственной организации других элементов. Обычно морфологи этому методу отдают предпочтение не только из-за его простоты, но еще и потому, что при его использовании отпадает задача определения истинных «выходов» среды («выходов» системы). За «вход» системы можно принять один из его «выходов» потому, что между «входом» и «выходом» существуют взаимоднозначные соответствия.

В более ответственных случаях за «вход» системы одновременно принимают  $a_i$  и  $b_i$ , ко-

торые, как и при втором подходе, также являются на самом деле «выходами» системы.

Предлагаемые два последних способа описания биологических структур как систем можно использовать для изучения онтогенеза, морфогенеза, танатогенеза, тератогенеза и разнообразных патологических процессов и нозологических единиц. Анализ можно проводить как на одном уровне изучения иерархической организации системы, так и на нескольких уровнях, принимая его структурно-функциональные элементы за подсистемы соответствующего порядка. В первом случае систему рассматривают в виде уравнения (1) на данном уровне иерархии. Математические свойства каждого  $a_i$  из  $M_1$  по  $M$  описывают с помощью параметров, получаемых стереометрическими методами. Можно определять такие свойства, как форма, ориентировка, плотность упаковки, количество в единице объема и общее число, линейные, плоскостные и объемные размеры по абсолютной и удельной величинам и т.д. для каждого  $a_i$  из  $M_1$ . При этом за единицу наблюдения принимают не все элементы подмножества  $M_1$  в данной структуре, а все данные элементы по отношению к той структурной составляющей, которая состоит из данных элементов и принимается за «вход» системы. Тогда в целом единицей наблюдения являются свойства всех  $a_i$  из  $M_1$  в каждом элементе более высокого уровня иерархической организации. После этого размеры какого-либо элемента из первого подмножества задают в виде функции свойств остальных  $a_i$  из  $M$ .

При изучении патологического процесса за «вход» системы можно принять различные (например, на логарифмической шкале) сроки наблюдения, а за «выход» —  $M_1$  из  $M$ , согласно уравнению (1). В обоих случаях система в общем виде может быть описана как зависимость:

$$y = F(x, y), \quad (5)$$

где  $y$  — принятый «вход» системы;  $x$  — ее «выход».

Если определяются свойства подсистемы более высокого уровня организации через подсистемы менее высокого уровня, то анализ проводят следующим образом. Единицей наблюдения считают данный структурный компонент (он же принимается за «вход») более высокого уровня организации и все его структурные составляющие (они есть его «выход»); например, данные морфометрического и стереометрического строения клетки в целом («вход») и аналогичные данные о строении ее структурных составляющих («выход»). Тогда сведения о морфологической организации анализируемого структурного составляющего более высокого уровня иерархической организации представляют в виде функции результатов стереометрического анализа количественных свойств его структурных составляющих (например, в клетке — митохондрии, пластинчатый комплекс и др.).

В общем виде эта функциональная зависимость может быть записана так же, как и функция (5). Для решения задач можно использовать имеющиеся экономические и статистические программы, в частности, для такой цели может служить программа ПРА-3 (Думанский Ю.В. и др., 1976).

Системный подход к изучению закономерностей количественно-пространственной организации морфологических структур в норме и патологии позволяет не только описать свойства составляющих их компонентов, но и определить тесноту и вид связи между разными компонентами. Как следует из схемы проведения системного анализа патологического процесса, такие задачи могут решаться для организма, системы органов, отдельных органов, тканей, клеток, ультраструктур, где за единицу наблюдения должен приниматься не только сам объект исследования, рассматриваемый в виде «системы», а также его морфофункциональные компоненты («порции»), являющиеся более организованными по отношению к остальным структурным составляющим и включающие в себя «системы» более низкого порядка. Такой подход при существовании строгих структурно-функциональных взаимоотношений между элементами «системы» позволяет существенно уменьшить число наблюдений.

Изучение закономерностей в количественно-пространственной перестройке органов при различных патологических процессах с позиций системного подхода, кроме того, позволяет не только описать общие закономерности рассматриваемого явления, а также определить

изменения, происходящие в объекте исследования, но и оценить весьма важную связь: как изменения в строении одного элемента отражаются на свойствах остальных и объекта изучения в целом.

В проблеме системных исследований за наиболее полное принимают такое, которое заканчивается проведением синтеза между метрическими и качественными свойствами анализируемого явления. Необходимость таких исследований становится особенно важной для патолога в том случае, когда система анализируется в критических точках, соответствующих этапу перехода ее от одного качественно-количественного уровня к другому (адаптационная норма, компенсация, патология, выздоровление или смерть).

Согласно предложенной схеме проведения системного анализа, которая в общем виде сведена в уравнение (1), изложение материала в книге представлено в виде двух частей. В первой части излагаются основные вопросы количественного описания свойств структурно-функциональных элементов «системы», а во второй — способы установления зависимостей и связей между морфофункциональными свойствами «элементов», входящих в изучаемую «систему».