

На правах рукописи

**АНТРОПОВА Ирина Петровна**

**ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ АНИЗОТРОПНОГО  
СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ В СЛЮНЕ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ  
МИОКАРДА РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ**

14.00.16 Патологическая физиология

**А в т о р е ф е р а т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Екатеринбург 1999

Работа выполнена в лаборатории клинической биофизики Екатеринбургского кардиологического научно-практического центра и на кафедре внутренних болезней № 3 Уральской государственной медицинской академии.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор,  
действительный член РАЕН

Габинский Я. Л.

Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор  
действительный член РАЕН

Ястребов А. П.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор.

Андреев А. Н.

доктор биологических наук

Герасимова Н. М.

Ведущее учреждение-

Пермская государственная медицинская академия.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

Инфаркт миокарда, являющийся наиболее тяжелой формой ишемической болезни сердца и остающийся наиболее частой причиной инвалидности и смертности больных, приводит к глубоким расстройствам метаболических процессов в организме [И. В. Неверов и др., 1990; Т. В. Фетисова, Р. А. Фролькис 1976], обуславливающим комплексные изменения физико-химических свойств его биожидкостей [Я. Л. Габинский и др., 1994; В. В. Зайцев и др., 1996]. Одним из подходов, позволяющих получить интегральную оценку таких изменений, является исследование биофизических, в частности структурно-оптических свойств жидких сред организма (КФС - анализ) [В. М. Лисиенко, 1989; Р. И. Минц, Е. В. Кононенко, 1982; Л. В. Савина, 1992; С. В. Шатохина, 1995; U. S. Heinz, 1989; A. Sole, 1960]. Параметры анизотропного структурообразования плазмы крови больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) тесно связаны с клиническим течением заболевания и их биоритмологические характеристики имеют существенное прогностическое значение [Я. Л. Габинский, И. Е. Оранский, 1994].

Исследование временной организации метаболических процессов как в норме, так и при различных патологических состояниях, широко используется в настоящее время в экспериментальной и клинической медицине [Р. М. Баевский, 1979; Н. П. Деряпа и др., 1985; М. Л. Ефимов, 1985; Р. М. Заславская, 1991; Е. Нaus, 1989], однако хронобиологический аспект патогенеза ОИМ раскрыт в очень малой степени. Последнее во многом обусловлено трудностями сбора информации о состоянии жидкостного гомеостаза. В связи с этим особый интерес в качестве субстрата анализа вызывает слюна

Смешанная слюна не только участвует в обеспечении организма и всасывании пищевых продуктов, она также является



средой, в которую поступают вещества из сыворотки крови, участвуя в поддержании гомеостаза [Г. Ф. Коротко, Ш. К. Кадиров 1994; Г. В. Павлов, Г. И. Ронь, 1997; М. О. Роосалу 1979; В. А. Храмов и др., 1994; Chen Laingu et al, 1994]. При ОИМ показаны изменения состава слюны в зависимости от наличия и тяжести осложнений в течении заболевания и выраженности острой сердечной недостаточности [Б. С. Медведев, В. Г. Селивоненко, 1966, О. П. Алексеева, Л. Г. Комарова, 1991, 1995].

Биоритмологическое изучение интегральных структурооптических показателей смешанной слюны у больных ОИМ, реализующихся в определенную картину при кристаллизации образца в оптической ячейке в зависимости от факторов, определяющих тяжесть патологического процесса, может дать дополнительную информацию о патогенезе инфаркта миокарда, выявить новые маркеры благоприятного и неблагоприятного течения заболевания, что и обусловило проведение данной работы.

#### Цель.

Целью исследования является оценка суточной вариабельности параметров анизотропного структурообразования слюны и обоснование биоритмологических критериев степени тяжести течения и прогноза при ОИМ.

#### Задачи.

1. Изучить характер структурообразования слюны при её кристаллизации в оптической ячейке у здоровых лиц и больных ОИМ.
2. Провести изучение суточной вариабельности структурно-оптических параметров слюны у здоровых лиц.
3. Охарактеризовать особенности суточной динамики анизотропного структурообразования ротовой жидкости у больных ОИМ в острой фазе заболевания.

4. Оценить влияние факторов, определяющих тяжесть течения ОИМ на суточную динамику параметров структурообразования слюны и обосновать возможность прогноза течения заболевания.

#### Научная новизна

Впервые в хронобиологическом аспекте проведено изучение морфологических характеристик анизотропного структурообразования в слюне здоровых лиц и его особенностей у больных ОИМ.

На основе исследования суточной динамики структурообразования обосновано представление о временной организации процессов кристаллизации слюны и разработан хроноалгоритм нормы и патологии - ОИМ.

Обнаружены закономерные для различной степени тяжести состояния больных морфологические и биоритмологические различия показателей структурообразования, отражающие выраженность и особенности десинхроноза у пациентов с различной локализацией, повторностью, глубиной и обширностью ОИМ, наличием и степенью тяжести осложнений в течении заболевания.

#### Практическая значимость.

Метод КФС - анализа смешанной слюны позволяет получать комплексную информацию о физико-химическом и структурном статусе данной биожидкости в норме и при патологии, используя микроколичества субстрата и относительно простую и недорогую технологию.

Предложены структуроскопические показатели, позволяющие интегративно изучать ритмические изменения физико-химических свойств ротовой жидкости.

Разработаны морфологические и биоритмические критерии анизотропного структурообразования слюны для оценки степени тяжести и прогноза ОИМ.

### Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования в настоящее время используются в работе Екатеринбургского кардиологического научно-практического центра, Свердловского областного психоневрологического госпиталя для ветеранов войн, Медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья работников промышленных предприятий.

### Апробация работы и публикации

Материалы диссертации доложены на III-ем Международном симпозиуме "Адаптация организма при стрессовых ситуациях" (г. Геленджик, 1995); V Всероссийском съезде кардиологов (Челябинск, 1996); II Съезде кардиологов Кыргызстана (Бишкек, 1996); на IV и V Международных конференциях "Циклы природы и общества" (Ставрополь, 1996, 1997); I Конгрессе ассоциации кардиологов стран СНГ (Москва, 1997); на I-ой Всероссийской научно-практической конференции "Кристаллографические методы исследования в медицине" (Москва, 1997).

Всего по материалам диссертации опубликовано 12 работ, из них 8 в центральной печати.

### Основные положения диссертации, представляемые к защите

1. Параметры структурообразования слюны здоровых лиц и больных ОИМ подчинены суточным колебаниям и имеют морфологические и хронобиологические различия.
2. Биоритмологические параметры анизотропного структурообразования слюны пациентов с ОИМ обусловлены тяжестью течения заболевания и могут быть использованы для его прогноза.

### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (1 глава), описания материала и методов (2 глава), собственных исследований и

обсуждения полученных результатов (3, 4, 5 главы), выводов, практических рекомендаций и библиографии, включающей 228 литературных источников. Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста, включая 10 таблиц, 44 рисунка и список литературы.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

В обследование были включены 126 больных ОИМ мужского пола 34-80 лет, поступивших в клинику в первые 8 часов от начала заболевания и не имевших сопутствующих заболеваний в стадии обострения. Диагноз ОИМ ставился на основании критериев ВОЗ (1976 г). Полученная база данных разделялась на группы, соответствующие поставленным задачам:

- обследованные (107 чел.), у которых был выявлен крупноочаговый инфаркт миокарда (с регистрацией зубца Q в одном из отведений, отражающих зону поражения) и больные (19 чел) с мелкоочаговым ОИМ (без патологического зубца Q на ЭКГ, но с клинико-биохимическим подтверждением инфарктирования);

- пациенты с локализацией ОИМ по передней (61 чел.) и задней стенке левого желудочка (64 чел.);

- больные, у которых ОИМ был зарегистрирован впервые (93 чел.) и пациенты с повторным поражением (30 чел.);

- пациенты без признаков недостаточности кровообращения - ОСН-I по Т. Killip, J. T. Kimball, 1977, (88 чел.), с умеренными признаками недостаточности кровообращения - ОСН-II (24 чел.), больные с отеком легких - ОСН-III (10 чел), пациенты, умершие от прогрессирующей сердечной недостаточности (4 чел);

- больные, острый инфаркт миокарда у которых протекал без осложнений (49 чел.), пациенты, имевшие легкие осложнения - 1-2 группы в соответствии с рекомендациями ВКНЦ, 1984г. (51 чел.),

больные с тяжелыми осложнениями - 3 группа в соответствии с рекомендациями ВКНЦ (19 чел.).

- пациенты с летальным исходом (7 чел.), четверо из которых умерли от прогрессирующей сердечной недостаточности, двое от разрыва миокарда и один от электрической нестабильности миокарда.

Все больные получали однотипное базовое лечение, включающее в себя нитроглицерин внутривенно, гепарин, глюкозо-инсулино-калиевую смесь с анальгетиками, а при появлении осложнений - соответствующую терапию, требующуюся для лечения больного.

Обследование проводилось в 1-3 сутки от начала заболевания.

В исследовании была задействована также группа, состоящая из 30 здоровых мужчин в возрасте от 19 до 72 лет без признаков поражения сердечно-сосудистой системы, электрокардиографическое и биохимическое обследование которых не выявило показателей, отличных от нормы.

Сбор образцов смешанной слюны у всех обследованных проводился после двукратного ополаскивания полости рта 6 раз в сутки через 4 часа. Начало обследования приходилось на 12ч. Интервал между приёмом пищи и отбором проб слюны составлял не менее 2 часов. Пробирки со слюной центрифугировали 15 мин. (3000 об/мин), надосадочная жидкость использовалась для дальнейших исследований.

Кристаллизация образцов слюны проводилась следующим образом. Две капли слюны, каждая объемом 7 - 10 мкл, дозирующей пипеткой помещали на предметное стекло размером 76 x 26 мм и прикрывали покровными стеклами размером 18 x 18 мм (предметные и покровные стекла производства Германии). Приготовленные таким способом ячейки (две повторности одного образца), выдерживались в темноте при температуре 37°C в течение суток. По периметру плоского капилляра толщиной 10-15 мкм, образованного естественным

поверхностным натяжением биожидкости между предметным и покровным стеклами, в процессе выдержки происходило медленное испарение воды, вызывающее концентрационное фазовое расслоение системы. В результате формировались кристаллические и жидкокристаллические структуры, имеющие оптическую активность в поляризованном свете. Таким образом, состояние биораствора определенного типа фиксировалось при взаимодействии с подложками.

Исследование анизотропных структур проводили с помощью компьютерной экспертной системы "Паттерн", разработанной в лаборатории клинической биофизики ЕКНПЦ и предназначенной для обработки и анализа микроизображений. Аппаратурная часть комплекса состояла из микроскопа NU 2E фирмы "Karl Zeiss Jena", телекамеры, устройства для ввода изображения в ЭВМ, ЭВМ и телемонитора. Суммарная площадь (S), занимаемая в оптической ячейке каждым типом структур, измерялась в относительных нормированных единицах [Я. Л. Габинский и др., 1994].

В результате поляризационно-микроскопического исследования образцов слюны здоровых лиц обнаруживаются следующие основные типы анизотропных структур:

- жидкокристаллические линии (ЖКЛ);
- структуры неправильной формы (СНФ), образующие более или менее компактные группы (рис. 1, а);
- овальные структуры (ОВС) также преимущественно располагающиеся группами (рис. 1, б).
- сферолитные структуры (СФ2), имеющие преимущественно довольно крупные размеры и слабую и среднюю анизотропию (рис. 1, в).

Метаболические сдвиги, происходящие в слюне в результате инфаркта миокарда, приводят к появлению новых морфологических типов, не выявляемых в норме. К таким структурам относятся:

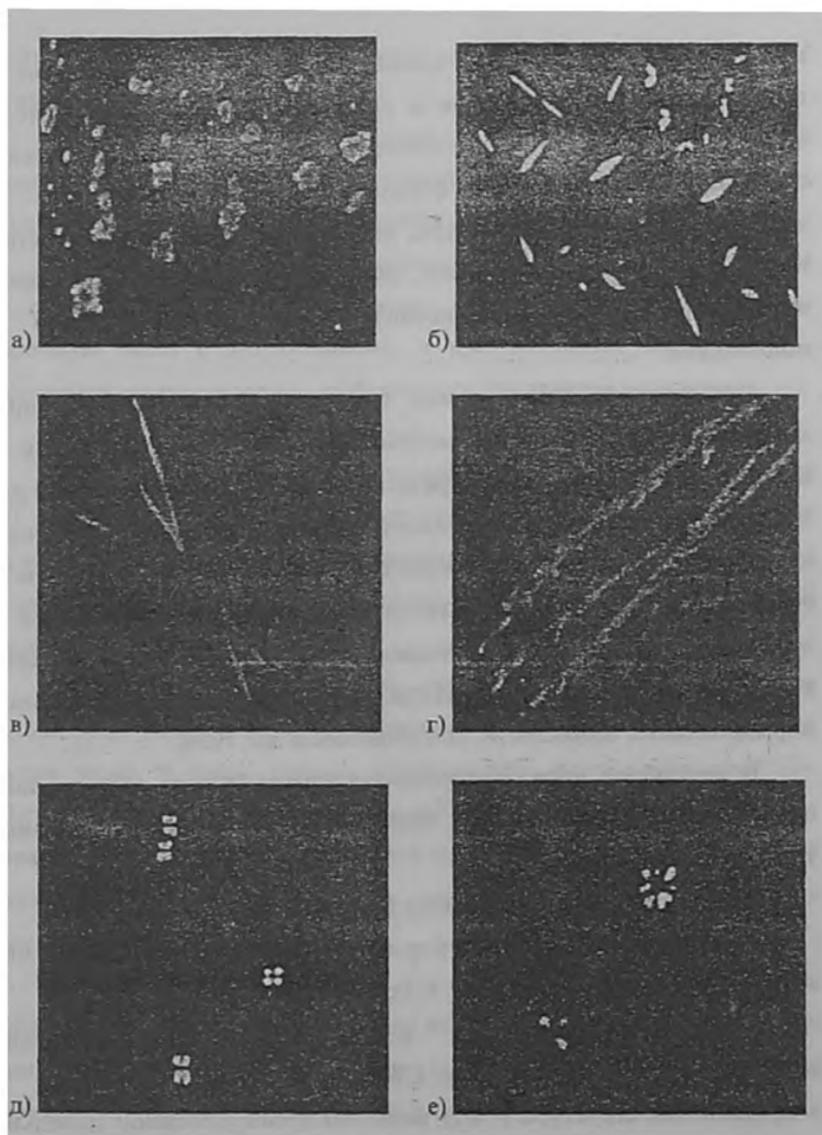


Рис. 1. Анизотропные структуры слюны: а - неправильной формы, б - овальные, в - сферолиты 2 типа, г - игольчатые (увеличение в 100 раз), д, е - сферолиты 1 типа (увеличение в 160 раз).

- мелкие сильноанизотропные сферолиты (СФ1), (рис.1, д,е);
- игольчатые текстуры (ИГ), (рис.1, г).

Характер колебаний структуроскопических показателей в течение суток устанавливали путем трансверсального математического моделирования методом косинор-анализа. В результате были получены следующие значения: мезор (среднесуточное значение), амплитуда колебательного процесса (разница между наибольшим и наименьшим значениями аппроксимирующей функции), акрофаза (время максимума функции по отношению к началу суток, выраженное в часах и минутах). Изучение групповых суточных кривых проводилось также статистическими методами с использованием t-критерия Стьюдента.

Хронобиологический и статистический анализ данных осуществлялся при помощи компьютерного программного обеспечения. Информативность структуроскопических признаков определялась с помощью программы "Квазар", разработанной в Институте математики и механики УрО РАН.

#### Результаты исследования

Изучив суточную динамику формирования в образцах слюны двулучепреломляющих структур различных типов, мы получили возможность охарактеризовать циркадианную организацию структурообразования ротовой жидкости здоровых лиц. Результаты представлены в табл.1. Выявленные закономерности свидетельствуют о ритмическом характере колебаний образования структур неправильной формы. Суточный ритм ( $p < 0.05$ ) в норме имеет акрофазу дневного типа и совпадает по фазе с циркадианными ритмами адреналина и норадреналина [Р. М. Заславская, 1991], что может свидетельствовать о связи формирования структур данного типа у

здоровых лиц с активностью симпато-адреналового отдела вегетативной нервной системы. Формирование ОВС и СФ2 также было подвержено суточным колебаниям, максимумы которых приходились на ночное время.

Таким образом, анизотропное структурообразование слюны у здоровых лиц синхронизировано циркадианным осциллятором и существенно различается в дневное и ночное время.

Табл. 1.

Биоритмологические параметры структурообразования слюны здоровых лиц и больных ОИМ.

Тип структур	Группа	Мезор S (M ± m)	P	Амплитуда S (M ± m)	Акрофаза S ч, мин
СНФ	Норма	1.03 ± 0.12		0.28 ± 0.12	14.10**
	ОИМ	0.45 ± 0.05	<0.001	0.13 ± 0.05	05.50**
ОВС	Норма	0.13 ± 0.03		0.08 ± 0.06	03.30*
	ОИМ	0.36 ± 0.04	<0.001	0.11 ± 0.04	02.30**
СФ2	Норма	0.11 ± 0.03		0.11 ± 0.07	23.10*
	ОИМ	0.45 ± 0.04	<0.001	0.10 ± 0.07	03.00*
СФ1	ОИМ	0.33 ± 0.04		0.09 ± 0.05	20.40**
ИГ	ОИМ	0.14 ± 0.03		0.06 ± 0.05	24.00

Примечание. P - достоверность различий мезоров между группами; \* - суточные колебания выявлены с 95 % - вероятностью; \*\* - суточный ритм выявлен с 95% вероятностью.

ОИМ приводит к выраженным биоритмологическим изменениям параметров структурообразования слюны. Максимумы формирования ОВС и СФ2 сохраняют ночное положение, однако хроноструктура ритма образования СНФ существенно изменяется. Биоритм инвертируется, максимум параметра S для структур данного типа смещается на ночное время, соответствующее минимуму.

формирования данных структур в норме, акрофаза сближается с акрофазами образования ОВС и СФ2. (табл.1), демонстрируя патологическую синхронизацию колебаний.

Формирование мелких сильноанизотропных сферолитов в образцах слюны пациентов с ОИМ, интенсивность которого довольно велика в целом по группе (табл. 1), имеет достоверный ( $p < 0.05$ ) суточный ритм с акрофазой в позднее вечернее время. Для игольчатых структур суточного ритма выявлено не было, однако, повышение образования структур данного типа также приходится на позднее вечернее и ночное время.

Изменения среднесуточного уровня значений суммарной площади для СНФ, ОВС и СФ2 в группе больных ОИМ относительно нормы имели высокодостоверный и разнонаправленный характер (табл.1). Если ОВС и СФ2 демонстрируют значительное увеличение мезора параметра  $S$  (рис.2), то для СНФ он резко уменьшается. Уменьшается и амплитуда колебаний образования структур данного типа (табл.1).

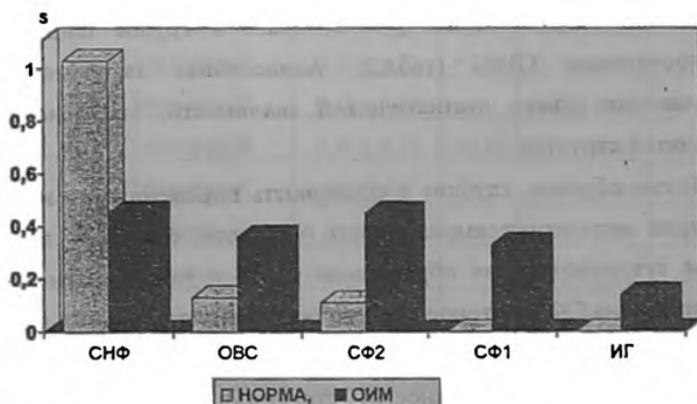


Рис. 2. Мезоры  $S$  для различных типов анизотропных структур слюны в группе здоровых лиц и больных ОИМ.

Влияние факторов, определяющих течение и прогноз заболевания ОИМ на структурообразование слюны.

В группе пациентов с мелкоочаговым инфарктом миокарда суточная динамика формирования СНФ сохраняла дневной тип, акрофаза, однако, сдвигалась на утро (табл. 2). Максимумы же формирования ОВС и СФ2 приходились на вечернее и ночное время. У больных с крупноочаговым поражением циркадианный ритм СНФ-образования достоверно ( $p < 0.05$ ) сохранялся, однако акрофаза показателя S перемещалась на ночные часы. Максимумы S для ОВС и СФ2 также выявлялись ночью.

Мезоры для ОВС и СФ2 не различались существенно в обеих группах в отличие от СНФ, для которых было показано меньшее отличие мезоров суммарной площади от нормальных значений в группе с крупноочаговым поражением. Причем в дневное время не наблюдалось значительной разницы в активности образования СНФ между группами, в ночные же часы у пациентов с крупноочаговым ИМ данный показатель существенно увеличивался.

Среднесуточные значения S для "патологических" СФ1 были значительно и достоверно ( $p < 0.05$ ) выше в группе пациентов с крупноочаговым ОИМ (табл.2). Аналогичная зависимость, не достигающая однако статистической значимости, выявлена и для игольчатых структур.

Таким образом, глубина и обширность поражения при инфаркте миокарда определяет выраженность фазового сдвига и величину мезора суточного ритма образования СНФ, а также интенсивность формирования СФ1, которое происходит преимущественно в вечерние и ночные часы.

При изучении особенностей структурообразования слюны в остром периоде впервые возникшего и повторного ОИМ, не было выявлено существенного различия между группами (табл. 2). Однако

Табл. 2.

Биоритмологические параметры структурообразования слюны в зависимости от размеров и повторности ОИМ.

Тип структур	Группа	Мезор S (M ± m)	P	Ам S (M ± m)	Ак S (ч, мин)
СНФ	Мелкоочаговый	0.24 ± 0.05		0.17 ± 0.16	09.30*
	Крупноочаговый	0.45 ± 0.06	<0.05	0.22 ± 0.10	5.40**
ОВС	Мелкоочаговый	0.38 ± 0.20		0.10 ± 0.10	23.00
	Крупноочаговый	0.33 ± 0.09	>0.05	0.11 ± 0.08	3.30**
СФ2	Мелкоочаговый	0.35 ± 0.12		0.10 ± 0.10	22.00
	Крупноочаговый	0.41 ± 0.07	>0.05	0.10 ± 0.10	03.00
СФ1	Мелкоочаговый	0.07 ± 0.05		0.06 ± 0.06	03.00
	Крупноочаговый	0.29 ± 0.06	<0.05	0.13 ± 0.08	19.20*
ИГ	Мелкоочаговый	0.03 ± 0.06		0.05 ± 0.05	00.00
	Крупноочаговый	0.12 ± 0.04	>0.05	0.05 ± 0.05	23.00
СНФ	Первичный	0.46 ± 0.06		0.22 ± 0.10	06.00**
	Повторный	0.37 ± 0.11	>0.05	0.17 ± 0.14	04.00**
ОВС	Первичный	0.34 ± 0.04		0.09 ± 0.07	05.00*
	Повторный	0.34 ± 0.12	>0.05	0.15 ± 0.14	03.00
СФ2	Первичный	0.43 ± 0.04		0.10 ± 0.05	12.00;24.00
	Повторный	0.44 ± 0.10	>0.05	0.15 ± 0.15	12.00;24.00
СФ1	Первичный	0.24 ± 0.05		0.09 ± 0.06	21.00*
	Повторный	0.25 ± 0.08	>0.05	0.09 ± 0.09	13.00
ИГ	Первичный	0.10 ± 0.03		0.05 ± 0.05	23.00
	Повторный	0.03 ± 0.02	>0.05	0.03 ± 0.03	19.00

Примечание. Ам - амплитуда, Ак - акрофаза, P - достоверность различий мезоров между группами; \* - суточные колебания выявлены с 95 % вероятностью; \*\* - суточный ритм выявлен с 95% вероятностью.

более резкое падение мезора и более выраженная инвертированность ритма формирования основного типа структур слоны - СНФ при вторично возникшем инфаркте миокарда позволяет предположить более быструю реализацию "защитных" стресс-лимитирующих механизмов в первые сутки ОИМ у пациентов данной группы. Это подтверждается и несколько меньшим мезором формирования ИГ у пациентов с повторным инфарктированием по сравнению с первичным.

Сохранение суточных ритмов формирования СНФ наблюдалось в группах пациентов с инфарктом миокарда и по передней, и по задней стенке левого желудочка. Акрофазы их были близки, смещены относительно нормы в ночную сторону и сближены с акрофазами образования ОВС и СФ2 (табл.3).

Табл. 3.

Биоритмологические параметры структурообразования слоны в зависимости от локализации ОИМ.

СНФ	Передний	$0.50 \pm 0.07$		$0.17 \pm 0.10$	7.30**
	Задний	$0.46 \pm 0.07$	>0.05	$0.16 \pm 0.10$	6.00**
ОВС	Передний	$0.42 \pm 0.06$		$0.15 \pm 0.09$	03.50**
	Задний	$0.37 \pm 0.05$	>0.05	$0.10 \pm 0.08$	02.10**
СФ2	Передний	$0.45 \pm 0.05$		$0.17 \pm 0.10$	03.00*
	Задний	$0.38 \pm 0.07$	>0.05	$0.10 \pm 0.09$	04.00
СФ1	Передний	$0.40 \pm 0.06$		$0.12 \pm 0.10$	20.00
	Задний	$0.24 \pm 0.04$	<0.05	$0.07 \pm 0.05$	22.00
ИГ	Передний	$0.18 \pm 0.06$		$0.19 \pm 0.07$	20.00
	Задний	$0.07 \pm 0.03$	<0.05	$0.03 \pm 0.03$	23.00

Примечание. Ам - амплитуда, Ак - акрофаза, Р - достоверность различий мезоров между группами; \* - суточные колебания выявлены с 95 % вероятностью; \*\* - суточный ритм выявлен с 95% вероятностью.

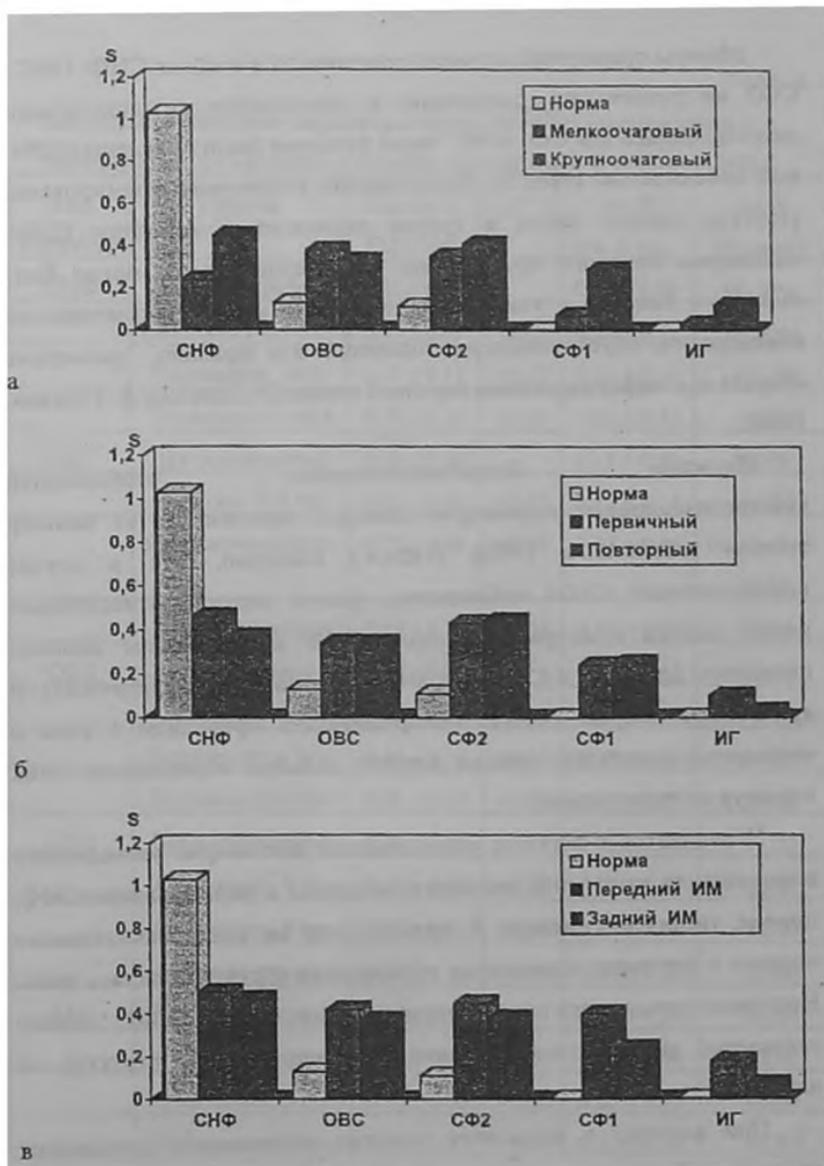


Рис. 3. Мезоры значений суммарной площади для структур различных типов в группах пациентов с различной глубиной и обширностью (а), повторностью (б) и локализацией (в) ОИМ.

Мезоры суммарной площади, занимаемой в ячейках СНФ, ОВС и СФ2 не различались достоверно в зависимости от локализации некроза, однако для СФ1 и ИГ такие различия были выявлены с 95% - ной значимостью (табл.3). Значительное увеличение формирования структур данных типов в группе пациентов с передним ОИМ, максимумы которого приходились на вечернее время, могло быть связано с большими гемодинамическими и микроциркуляторными изменениями, обусловленными большими, как правило, размерами некроза при инфарктировании передней стенки [Э. Щеклик, А. Щеклик, 1980].

Изучение биоритмологических особенностей кристаллизационных параметров слюны в зависимости от тяжести течения заболевания ОИМ (табл.4.) показало, что в случае неосложненного ОИМ наблюдалось резкое падение относительно нормы мезора суммарной площади СНФ и увеличение данного показателя для ОВС и СФ2 (для всех трех типов структур  $p < 0.05$ ). В кристаллизационных ячейках обнаруживались сферолиты I типа и игольчатые кристаллы, однако резкого подъема образования этих структур не происходило.

У пациентов с легкими осложнениями достоверно уменьшалась выраженность изменений относительно нормы в формировании СНФ, причем увеличение мезора S происходило за счет значительного ночного и утреннего повышения образования структур данного типа. Несколько повышалось ночное формирование ОВС и СФ2, однако увеличения активности образования "патологических" структур не наблюдалось.

При наличии у пациентов тяжелых осложнений, снижающих насосную функцию сердца и вызывающих гемодинамические нарушения, сопровождающиеся гипоксией и гипозергозом, происходит уменьшение формирования структур, характерных для здоровых лиц,

Табл. 4.

Биоритмологические параметры структурообразования слюны в зависимости от наличия и тяжести осложнений в течении ОИМ.

Тип структур	Группа	Мезор S (M ± m)	P	Am S (M ± m)	Ax S (ч, мин)
СНФ	Без осложнений	0.31 ± 0.06		0.15 ± 0.09	06.00**
	Осложн. 1-2 гр.	0.59 ± 0.09	<0.05	0.28 ± 0.12	04.00**
	Осложнен. 3гр.	0.41 ± 0.12	>0.05	0.13 ± 0.16	07.30*
	Летальн. группа	0.38 ± 0.10	>0.05	0.35 ± 0.14	10.00*
ОВС	Без осложнений	0.36 ± 0.06		0.11 ± 0.10	03.00
	Осложн. 1-2 гр.	0.42 ± 0.08	>0.05	0.15 ± 0.15	06.00
	Осложнения 3гр.	0.27 ± 0.06	>0.05	0.03 ± 0.08	04.00; 12.00, 20.00
	Летальн. группа	0.29 ± 0.10	>0.05	0.17 ± 0.20	02.00
СФ2	Без осложнений	0.34 ± 0.09		0.13 ± 0.12	02.00
	Осложн. 1-2 гр.	0.50 ± 0.09	>0.05	0.03 ± 0.13	00.00; 12.00
	Осложнения 3гр.	0.42 ± 0.11	>0.05	0.15 ± 0.18	06.00
	Летальн. группа	0.36 ± 0.14	>0.05	0.41 ± 0.26	24.00
СФ1	Без осложнений	0.21 ± 0.04		0.05 ± 0.08	17.00
	Осложн. 1-2 гр.	0.19 ± 0.04	>0.05	0.09 ± 0.07	20.00
	Осложнен. 3 гр.	0.47 ± 0.11	<0.05	0.28 ± 0.16	22.00
	Летальн. группа	0.54 ± 0.19	>0.05	0.36 ± 0.26	21.00
ИГ	Без осложнений	0.07 ± 0.11		0.03 ± 0.05	21.00
	Осложн. 1-2 гр.	0.09 ± 0.04	>0.05	0.06 ± 0.06	23.00
	Осложнен. 3 гр.	0.15 ± 0.08	>0.05	0.05 ± 0.08	03.00
	Летальн. группа	0.51 ± 0.17	<0.01	0.27 ± 0.38	01.00

Примечание. Ам - амплитуда, Ax - акрофаза, P - достоверность различий мезоров между группами; \* - суточные колебания выявлены с 95% вероятностью; \*\* - суточный ритм выявлен с 95% вероятностью.

“патологические” же СФ1 и ИГ структуры демонстрировали увеличение среднесуточных значений суммарной площади, причем для мелких сферолитов это увеличение было значительным и достоверным ( $p < 0.05$ ). Особенностью структурообразования в летальной группе было достоверное ( $p < 0.05$ ) и резкое увеличение мезора формирования игольчатых текстур.

Полученные результаты подтверждают данные о том, что гематосаливарное распределение биохимических компонентов демонстрирует совершенно различные варианты при неосложненном течении ОИМ и при наличии у пациентов тяжелых осложнений [О. П. Алексеева, Л. Г. Комарова, 1991, 1992].

Зависимость величин мезоров показателя S от наличия и тяжести осложнений при ОИМ имеет различный характер для анизотропных структур “нормальных” и “патологических” типов (рис.4) Степень увеличения уровня структурообразования “патологического” типа находится в прямой зависимости от тяжести процесса, что обуславливает прогностическую значимость показателя суммарной площади для структур данных типов. Величины мезоров S для СНФ, ОВС, СФ2, достигают максимума при ОИМ с легкими, быстро купирующимися осложнениями и понижаются при тяжелом течении заболевания. Наиболее выражена подобная динамика для структур неправильной формы, что позволяет при пониженных величинах мезора S для структур данного типа на фоне низких значений СФ1 и ИГ сделать вывод о благоприятном течении заболевания, а на фоне повышенной активности образования “патологических” структур – об угрозе присоединения тяжелых осложнений.

Зависимость биоритмологических параметров структурообразования от выраженности острой сердечной недостаточности имела тот же характер, что и зависимость данных

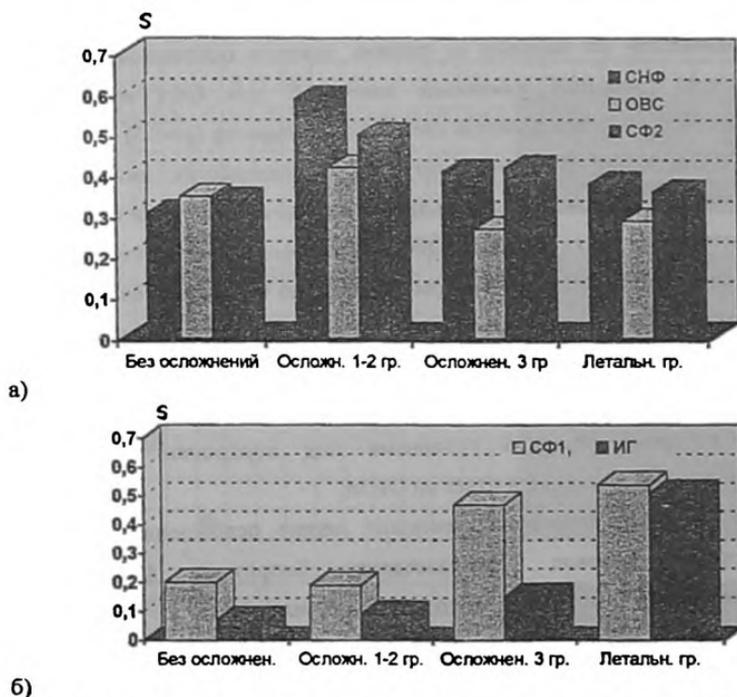


Рис. 4. Зависимость среднесуточных уровней значений S для СНФ, ОВС, СФ2 (а), СФ1, ИГ (б) от наличия и тяжести осложнений.

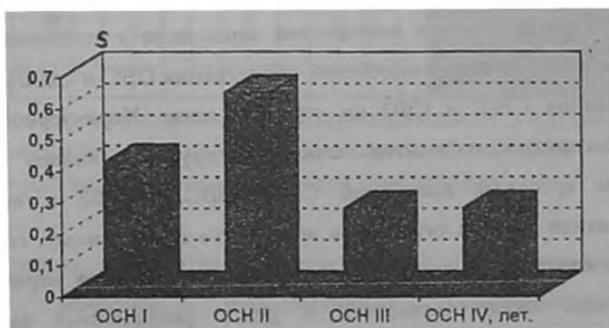


Рис. 5. Зависимость среднесуточных уровней значений S для СФ2 от степени острой сердечной недостаточности.

показателей от наличия и степени тяжести осложнений в целом. Однако динамика изменения мезора S для СФ2 имела более выраженный, статистически достоверный характер (рис. 5)

Сравнение фазово-амплитудных характеристик анизотропного структурообразования слоны здоровых лиц и пациентов с различной степенью тяжести течения ОИМ (рис. 6) показало, что в группе пациентов, заболевание которых проходило без осложнений, явления внутреннего десинхронизма были, тем не менее, отчетливо выражены. Показана взаимная фазовая синхронизация ритмов ночного типа формирования СНФ, ОВС и СФ2, что может свидетельствовать о мобилизации резервов организма под контролем центральных механизмов регуляции в ответ на ОИМ.

В группе пациентов, имевших легкие осложнения, нарастало взаимное фазовое рассогласование биоритмов формирования основных типов структур, усиливалась лабилизация биоритмологических характеристик, что выражалось в резком увеличении амплитуды достоверного ( $p < 0.05$ ) суточного ритма формирования СНФ, появлении 12-часовых колебаний образования СФ2.

Наличие тяжелых осложнений приводило к появлению слабо выраженных 8-часовых колебаний образования ОВС и сдвигу акрофаз образования СНФ и СФ2 на утренние часы. Характерной чертой хроноалгоритма пациентов летальной группы явилась близость акрофаз суточных колебаний СНФ, ОВС и СФ2 к акрофазам образования данных структур в норме, что по-видимому, связано со срывом контроля со стороны центральных механизмов управления, о чем могут свидетельствовать и резко увеличенные амплитуды структурообразования. Максимумы формирования СФ1 и ИГ, первый из которых предшествовал второму, наблюдались в вечерние и ночные часы.

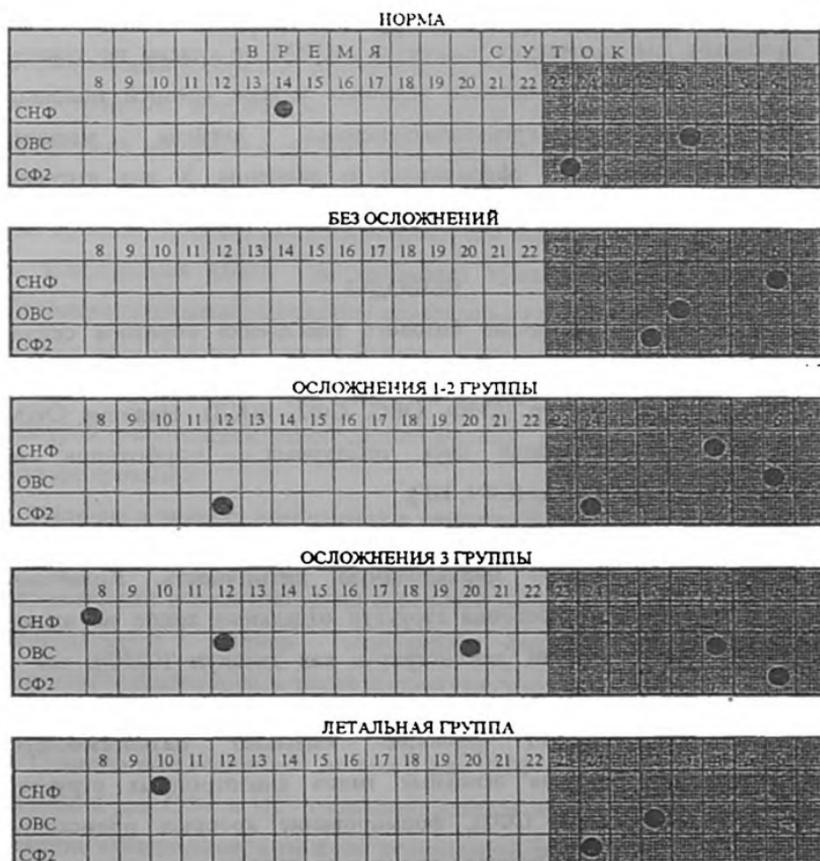


Рис. 6. Типы хроноалгоритмов структурообразования у больных ОИМ с осложнениями различной степени тяжести. Серый фон - ночное время суток. Точками обозначено положение акрофаз.

Результаты компьютерного (программа Квазар) решения задачи выбора наиболее информативных биоритмологических структуроскопических признаков для выявления больных ОИМ, течение заболевания которых угрожает возникновением тяжелых осложнений и потенциально может закончиться летальным исходом

показали, что наиболее информативными из рассматриваемых признаков для разделения пациентов с ОИМ на классы по тяжести течения заболевания является величина мезора средней площади, занимаемой в кристаллизационных ячейках мелкими сильноанизотропными сферолитами и величина  $S$  для структур данного типа, определенная в вечерние часы.

### ВЫВОДЫ

1. В результате процессов фазового расслоения образцов слюны здоровых лиц происходит формирование четырех основных типов анизотропных структур (СНФ, ОВС, СФ2, ЖКЛ). Наличие ОИМ обуславливает появление двух текстурных морфотипов, не характерных для нормы (СФ1, ИГ).
2. Изменения структурно-оптических параметров смешанной слюны здоровых лиц имеют циркадианную ритмичность. Колебания интенсивности формирования структур отдельных типов не имеют фазовой синхронизации, демонстрируя как дневную (СНФ), так и ночные (ОВС, СФ2) акрофазы.
3. Острый инфаркт миокарда вызывает патологическую синхронизацию ритмов основных типов анизотропных структур слюны (СНФ, ОВС, СФ2), формирование которых происходит преимущественно в ночное время, а также приводит к высокодостоверным и разнонаправленным изменениям их среднесуточного уровня. Образование "патологических" структур (СФ1) также подчиняется суточному ритму с вечерней акрофазой.
4. Большая глубина и обширность поражения миокарда, соответствующая большим гемодинамическим и микроциркуляторным изменениям, ведет к более выраженному внутреннему десинхронозу параметров структурообразования и к более интенсивному формированию структур "патологических" типов.

5. Локализация инфаркта миокарда оказывает влияние на активность формирования в образцах ротовой жидкости "патологических" мелких анизотропных сферолитов и игольчатых структур. Значительное увеличение мезора занимаемой ими суммарной площади происходит при инфарктировании передней стенки левого желудочка, имеющей, как правило, большие размеры некроза, чем задняя.

6. Повторность ОИМ не оказывает существенного влияния на биоритмологические параметры анизотропного структурообразования слюны несмотря на наличие рубцовых изменений, увеличивающих массу пораженного миокарда, что может быть связано с более быстрой реализацией стресс-лимитирующих систем при вторичном инфарктировании.

7. Наличие и тяжесть осложнений в течении ОИМ, в частности острой сердечной недостаточности, сопровождающихся гемодинамическими нарушениями и циркуляторной гипоксией различной степени тяжести обуславливает степень изменения фазовых характеристик структурообразования, а также среднесуточного уровня формирования текстур как "патологического", так и "нормального" типа.

8. Пониженные величины мезора S для СНФ и СФ2 на фоне низких значений для СФ1 и ИГ позволяют сделать вывод о благоприятном течении заболевания, а на фоне повышенной активности образования "патологических" структур – об угрозе присоединения тяжелых осложнений. Наиболее значимым с прогностической точки зрения структуроскопическим показателем является величина мезора средней площади, занимаемой в кристаллизационных ячейках мелкими сильноанизотропными сферолитами.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Инфаркт миокарда в районе промышленного и радиационного загрязнения// III Межд. симп. "Адаптация организма при стрессовых ситуациях": Тез. докл. Геленджик, 1995 (соавт. Я. Л. Габинский., М. С. Фрейдлина, И. Е. Оранский, Е. А. Гофман).
- 2., Анизотропное структурообразование слюны больных острым инфарктом миокарда. //Вопросы неотложной помощи., сб. науч. трудов.- Екатеринбург, 1996.- С.148-149 (соавт. Я. Л. Габинский, И. Е. Оранский)
3. Анизотропное структурообразование ротовой жидкости больных острым инфарктом миокарда // V Всероссийский съезд кардиологов: Тез докл. - Челябинск, 1996. - С.40-41. (соавт. Я. Л. Габинский, И. Е. Оранский, Ю. Р. Яковлев).
4. Кристаллоскопия слюны в прогнозе заболевания у пациентов с острым инфарктом миокарда // II Съезд кардиологов Кыргызстана: Тез. докл. - Бишкек, 1996. (Я. Л. Габинский, И. Е. Оранский).
5. Суточная динамика структурообразования слюны.// Материалы .IV Межд. конф. "Циклы природы и общества" - Изд. - во Ставропольского ун-та, Ставрополь, 1996. - ч.2. - С. 136 – 137 (соавт Я. Л. Габинский, И. Е. Оранский).
6. Исследование оптически анизотропных структур ротовой жидкости больных острым инфарктом миокарда // I Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ: Тез. докл. Москва, 1997.- С. 10 (соавт. Я. Л. Габинский, И. Е. Оранский).
7. Кристаллизация биожидкостей-новое направление в диагностике. // Мебиур.- 1997, - N1.- С. 5 –6 (соавт. Я. Л. Габинский, Ю. Р. Яковлев И. Е. Оранский).
8. Кристаллизация биожидкости в закрытой ячейке на примере слюны. // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997, - N8. - С. 36-38 (соавт. Я. Л. Габинский).

9. Кристаллографическое исследование слюны больных острым инфарктом миокарда //Кристаллографические методы исследования в медицине. Сб. науч. трудов 1-й Всерос. научно-практич. конференции, Москва, 14-15 октября 1997 г.-М.: МОНИКИ, 1997. - С. 86-89 (соавт. Я. Л. Габинский )
10. Суточный ритм структурообразующих свойств слюны у больных острым инфарктом миокарда.// Материалы V Межд. конф. "Циклы природы и общества" - Изд. - во Ставропольского ун-та, Ставрополь, 1997. - ч.2. - С. 263 - 265 ( соавт. Я. Л. Габинский, И. Е. Оранский).
11. Сезонные особенности хронопатологии острого инфаркта миокарда // Мебиур. - 1997. - N3. - С. 5-7 (соавт. Я. Л. Габинский, М. С. Фрейдлина И. Е. Оранский).
12. Суточный ритм структурообразования слюны у больных острым инфарктом миокарда // Уральский кардиологический журнал. - 1998, - N1. - С. 19-20.