

## Обзор литературы

© Группа авторов, 2004

### *Проблема дифференциальной (механизменной) и интегральной (системной) оценки организма (аналитический обзор)*

А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, К.С. Егоров

### *The problem of the differential (mechanistic) and integral (systemic) evaluation of body state (An analytical review)*

A.S. Avrounin, R.M. Tikhilov, K.S. Yegorov

Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (директор – д. м. н., профессор Р. М. Тихилов), Санкт-Петербург

Проводится анализ литературы, посвященной интегральной и дифференциальной оценке состояния организма. Выделены ограничительные условия, выполнение которых необходимо при разработке интегральной оценки состояния организма. В их число входят: отказ от использования любых субъективных показателей: наличие единого эталона (параметры идеальной нормы) для определения степени отклонения каждого показателя в отдельности и их интегрированной величины в целом; возможность использования любых объективных количественных показателей организма; количественный учет при проведении расчетов интегральной оценки границ активности физиологических механизмов, определяющих размах колебаний каждого показателя в отдельности в условиях идеальной нормы; представление величин используемых показателей в виде универсальных безразмерных единиц; принятие во внимание колебательного характера изменения величины показателей организма без использования мониторинга; биологическая обоснованность пересчета величин показателей в универсальные безразмерные единицы.

Ключевые слова: оценка состояния организма, дифференциальный анализ, интегральный анализ, системный анализ.

The authors have analysed the literature on the problem of integral and differential evaluation of body state. The limiting conditions have been singled out, which have to be implemented for integral approach of body state evaluation. They are the following: giving up the usage of any subjective indices; presence of a common standard (the parameters of perfect normal values) for determination of the degree of each index deviation separately and their integral value on the whole; the possibility of using any objective quantitative indices of organism; quantitative account while calculating the integral evaluation of the activity limits of the physiological mechanisms determining the fluctuation range of each index separately under perfect normal conditions; presentation of the values of the indices used as universal dimensionless units allowing mathematical operations independent of the units in which the indices are expressed; taking into consideration the fluctuating character of the change of organism index values without monitoring; biological substantiation of recalculating the index values with their transformation into universal dimensionless units.

Keywords: body state evaluation, differential analysis, integral analysis, systemic analysis.

В настоящее время существуют два фундаментальных аналитических подхода к решению различных теоретических и практических задач: механизменный (дифференциальный) и системный (интегральный) [3, 51, 57, 68]. Первый более традиционен и прост для понимания, так как направлен на оценку функционирования конкретных механизмов. Он обеспечен современными технологическими возможностями и повсеместно используется. Интегральный подход более труден для восприятия, математический аппарат для реализации практических задач, в том числе здравоохранения, развит недостаточно. Обе эти методологии используются в медицине и активно развиваются. Это обусловлено

тем, что врачу одновременно приходится решать две задачи: 1) на основании дифференциального подхода устанавливать патогенез развития процесса [33, 40]; 2) давать оценку состояния организма, ставить диагноз, определять эффективность проводимого лечения и прогноз развития патологического процесса [15, 18, 54].

Решение первой задачи обеспечивается лабораторными, функциональными, лучевыми и другими методами диагностики. Решение второй, в основном, определяется интуитивными возможностями врача, его опытом, способностью к системному анализу [14, 15, 59, 61]. Рассмотрим теперь возможности и ограничения каждой методологии.

**Механистический (дифференциальный) подход**, базируясь на идеологии «от частного к общему», т.е. на изучении отдельных механизмов [10], позволяет решать вопросы диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, оценивать их патогенетические особенности, проводить патогенетически обоснованное лечение и т. д. Например, диабетическую кому диагностируют, исследуя концентрацию сахара и кетоновых тел в крови [8, 9], гепатит – на основании определения активности аланинаминотрансферазы и общего билирубина [55]. На основании дифференциального подхода устанавливают патогенез различных заболеваний, например, почечной недостаточности [22, 63], артериальных гипертензий [4, 5], хронического вирусного гепатита [7] и др., а также изменения в клетках, тканях и органах, характерные для воспаления [26], стресса, шока [23], сахарного диабета [53, 93], гипертонической болезни [48] и т. д. Развитие механизменного подхода поддерживается постоянным совершенствованием и разработкой новых методов обследования и на этой основе – созданием высокотехнологичного многопрофильного диагностического оборудования, позволяющего получать множество параметров, каждый из которых характеризует деятельность конкретных механизмов.

Однако, как и любая другая методология, механизменная имеет ограничения в своем применении. Это связано с тем, что в соответствии с ней организм рассматривается как сумма клеток, клетки – как сумма органических молекул, поведение – как сумма безусловных и условных рефлексов и т. д. Проблемам организации этих частей в единое целое уделяется менее пристальное внимание [10]. Однако сверхсложные самообновляющиеся, эволюционирующие и взаимодействующие с внешней средой системы по своей природе не могут быть достаточно полно изучены только методами частных наук [35]. Доминирование механизменного подхода в развитии современных лабораторных технологий, по сути, является экстенсивным решением проблемы оценки состояния организма и не дает качественно новых возможностей для верификации процессов, протекающих в биосистеме в целом. Как подчеркивает О. Тоффлер в предисловии к книге И. Пригожина и И. Стенгерса: "Порядок из хаоса" [49]: "Современная западная цивилизация достигла необычайных высот в искусстве расчленения целого на части, а именно в разложении на мельчайшие компоненты. Мы изрядно преуспели в этом искусстве, преуспели настолько, что нередко забываем собрать разъятые части в то единое целое, которое они некогда составляли. Особенно изощренные формы искусство разложения целого на составные части приняло в науке. Мы имеем обыкновение не только вдребезги разбивать любую

проблему на осколки размером в байт или того меньше, но и нередко вычлняем такой осколок с помощью весьма удобного трюка. Мы произносим: "Ceteris paribus" (при прочих равных, лат.), и это заклинание позволяет нам пренебречь сложными взаимосвязями между интересующей нас проблемой и прочей частью Вселенной".

Развитие механизменного подхода приводит к дроблению общего пула информации и, как отмечает И.В. Давыдовский [18], внутри общего понятия «патология» возникают ветвления, самостоятельные отрасли знания. С одной стороны, это увеличивает количество накапливаемых фактов, общий багаж знаний, расширяет возможности лечения, профилактики, с другой – создает угрозу потеряться в частном, побочном, случайном, остаться на поверхности явлений. Только изучение общих закономерностей может приблизить нас к пониманию частных явлений, их сущности; лишь таким путем мир патологических явлений предстанет перед нами как проявление взаимосвязанных вещей, а не как хаос или игра случайностей.

Например, использование при травме современных методов диагностики выявило характерные сдвиги кислотно-щелочного и кислородного балансов, изменение уровней лактата и пирувата крови, осмоляльности плазмы, лизосомальных ферментов, гормонов и т. д. Объем информации настолько велик, что порой бывает трудно разобратся в сравнительной ценности предлагаемых показателей [59].

По сути, при дифференциальном подходе системные решения достигаются методом "мозгового штурма", например, при традиционном прогнозировании исхода травматического шока, что по точности уступает многим методикам прогнозирования на основании расчетной интегральной оценки [16, 50]. Объективизация в последнем случае достигается за счет применения математических средств, интегрирующих известные на момент исследования факторы [14]. Математическое выражение тяжести повреждения целесообразно потому, что независимо от опыта врача позволяет получить объективное представление о статусе пострадавшего [61].

Таким образом, оценка состояния человеческого организма с помощью механизменного подхода весьма затруднительна, что и побуждает исследователей развивать альтернативный – системный путь анализа.

**Дифференциально-интегральный подход.** Промежуточным шагом на пути к системному подходу является попытка интегрировать несколько параметров, характеризующих отдельную подсистему организма. Так, например, И.Г. Лещенко с соавторами [38] описали способ получения интегральных показателей прогноза инфекционных осложнений при тяжелых трав-

мах на основе учета реактивности организма и выраженности деструктивно-воспалительного процесса. В.А. Боер [11] предложил методику определения жизнеспособности дистального отдела нижней конечности после перелома костей голени на основании параметров, свидетельствующих о его состоянии. Аналогичные попытки предпринимаются и в других областях медицины. G. Teasdale и B. Jennett [92] разработали методы оценки степени нарушения сознания при поражениях центральной нервной системы, базирующиеся на интеграции признаков, характеризующих ее функцию. С.Г. Пехташев [46] предложил интегральный индекс оценки тяжести острого алкогольного гепатита и прогнозирования его исхода, расчет которого основывается на наличии симптомов поражения печени.

Приведенные примеры позволяют утверждать, что дифференциально-интегральный подход, бесспорно, полезен, но он представляется промежуточным между механизменным и системным подходами. При его использовании невозможно учесть весь комплекс изменений, происходящих в организме, уловить общую перспективу, равнодействующую, которая складывается из всего множества отдельных фактов и позволяет видеть общие закономерности процессов жизнедеятельности в норме и при патологии. Например, при количественной оценке жизнеспособности дистального отдела нижней конечности при травме и прогнозе дальнейшего течения процесса [11] не учитывается такой фактор, как состояние сердечно-сосудистой системы, а при оценке состояния сердечно-сосудистой системы [2] не принимаются во внимание сдвиги гормонального статуса. Все эти ограничения дифференциально-интегрального подхода явились предпосылкой для поиска исследователями способов оценки организма человека в целом.

**Интегральный подход.** В зависимости от критериев, которые используются при проведении интегральной оценки состояния организма при травмах все методы можно разделить на 3 группы:

1. Анатомические критерии без учета физиологических параметров [16, 47, 67, 69, 85, 87]. Как отмечают П.Г. Брюсов с соавторами [12] и А.А. Раззоков с соавторами [50], подобные методы показали низкую клиническую эффективность.

2. Клинико-лабораторные критерии [16, 17, 66, 72, 77, 88]. Эффективность оценки состояния больных с травмой и прогнозирования развития заболевания при применении схем, основанных на этих критериях, более высока [50].

3. Комплекс анатомических, клинических и лабораторных критериев [13, 16, 25, 27, 30, 44, 60, 71, 72, 76, 81]. Этот подход наиболее резуль-

тативен [12, 50].

Однако всем предлагаемым методам интегральной оценки присущи те или иные недостатки и ограничения.

1. В своем большинстве они могут применяться только при определенных клинических состояниях. Лишь небольшое количество методов имеет более широкие возможности. К ним относятся методы оценки тяжести больных при различных острых функциональных состояниях (SAPS) [84] и тяжести больных в условиях реанимационного отделения и отделения интенсивной терапии (APACHE, APACHE II) [82, 83].

2. Широко применяются субъективные критерии, где правильность оценки определяется знаниями и опытом врача. Примером является использование для оценки тяжести состояния при травмах и прогноза исхода травматической болезни степени напряжения и болезненности брюшной стенки, нарушения речи, двигательной реакции, дыхания (индекс CRAMS) [77]. В ряде методик принимаются во внимание такие параметры, как цвет кожных покровов, аускультативные изменения в легких, речевой контакт, реакция на боль, зрачковые и роговичные рефлексы, шумы кишечной перистальтики [16, 72]. Субъективные критерии используются и при интегральной оценке нетравматических процессов. Так, при установлении степени тяжести и прогнозирования исхода острого алкогольного гепатита по методике, предложенной С. Г. Пехташевым [46], учитывают цвет кожных покровов, наличие энцефалопатии, геморрагий на коже и слизистых, а при определении функционального резерва сердечно-сосудистой системы – степень отклонения от нормы ЭКГ и баллистокр [2].

3. При использовании только анатомических критериев для оценки состояния пациента и прогноза исхода травмы без учета физиологических параметров организма, как, например, в методиках В.Ф. Пожариского [47], Е.К. Гуманенко с соавторами [16], S.P. Baker, B. O'Neill [67], Е.Е. Moore с соавторами [85], H.J. Oestem с соавторами [87]; С.Р. Boyd с соавторами [69], разделяются понятия тяжести (локализация, обширность) травматического воздействия и реакции организма на него. Подобные методики имеют низкую клиническую значимость [12] и могут применяться только на ранних этапах медицинской сортировки [16].

4. В подавляющем большинстве методов определяются наиболее информативные, на взгляд разработчика, показатели [16, 17, 25, 60, 66, 71, 72, 77, 84, 88 и др.]. В итоге можно получить результат, не соответствующий истинному состоянию организма. Например, у страдающего гипертонической болезнью, несмотря на наличие травматического шока II степени, показа-

тели гемодинамики могут соответствовать величинам, характерным для шока I степени или даже быть в норме [50]. Таким образом, врач получает неправильное представление о тяжести состояния больного и, следовательно, избирает неверную тактику лечения. Как отмечают Н.В. Корнилов и А.С. Аврунин [33], превалирующая в настоящее время идеология разграничения основных и второстепенных функций, которые исследователи приписывают тем или иным элементам организма, делает невозможной правильную интерпретацию полученных результатов, так как в основе этого подхода лежит оценка не всей совокупности факторов, а только разрешающего.

На основании анализа литературы можно утверждать, что одной из основных причин отмеченных выше ограничений и недостатков дифференциально-интегрального и интегрального подходов является отсутствие единства в определении таких основополагающих понятий, как система и подсистема. Каждый автор в зависимости от проблемы, которой он занимается, может рассматривать как систему и организм целиком, и отдельные физиологические структуры, и анатомические области тела. В этой связи необходимо внести некоторую определенность в понятия, опираясь на теоретико-системное мировоззрение, в основу которого легла теория динамических систем, сформулированная в 30-е годы XX века Л. Бергаланфи [10].

*Теоретико-системное мировоззрение* возникло по двум причинам: во-первых, из-за обнаружения непригодности "механизма" в качестве универсальной модели, во-вторых, из-за тенденции противодействия делению науки на взаимно-изолированные специальности. Оно утверждает, что целое больше суммы его частей [51]. Подобную мысль высказывают М. Месаревич [41], Ю.А. Урманцев [57]. Согласно теории динамических систем [10], живой организм находится в состоянии подвижного равновесия (или эволюционирует к нему), при этом его структура на фоне постоянного обмена остается постоянной. Данное мировоззрение считает "целое", а не часть отправной точкой исследования. Поэтому закономерности поведения частей должны выводиться из законов, управляющих поведением целого, так как система – это не просто совокупность единиц, где каждая подчиняется законам причинной связи, а совокупность отношений между ними [79]. При таком подходе особое внимание уделяется организованной сложности, и добавление новой единицы означает не только установление ее отношений с другими, но и изменение взаимоотношений между всеми единицами [51]. Ярким примером этого является последовательная активация в процессе роста, созревания и старения организма различных механизмов, закодированных в геноме, например,

связанных с началом или прекращением репродуктивной функции [20, 58].

Все сказанное свидетельствует о том, что проблемы организованной сложности, взаимодействия большого числа переменных возникают повсеместно и требуют новых средств для своего решения. Однако до настоящего времени нет общепринятого определения не только системы, но и биосистемы как ее частного варианта. Как отмечают В.Н. Садовский и Э.Г. Юдин [52], каждый исследователь опирается на свое понимание «системы», и мы оказываемся перед фактически безбрежным морем оттенков в истолковании этого понятия. При анализе организма в медико-биологических науках часто вычлениают как отдельные системы сердечно-сосудистую, пищеварительную и т. д. Однако их поведение не может быть полностью аналогичным состоянию организма в целом. По другим критериям выделяют функциональные системы, учение о которых разработано П.К. Анохиным [6], рассматриваемые как комплекс избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие приобретает характер взаимосодействия компонентов с целью получения фокусированного полезного результата.

Вышеизложенный подход, определяющий границы системы, ограничивает число степеней ее свободы и количество входящих в нее компонентов, что значительно упрощает исследовательскую работу (а в клинической практике – решение проблем диагностики и лечения). Однако, чтобы следовать одному из основных принципов медицины «лечить больного, а не болезнь» [43], в конечном счете, важно проследить изменение целого, а не компонентов, его составляющих [35]. Поэтому единые критерии определения биосистемы относятся уже не к философским понятиям, а в первую очередь детерминируют все дальнейшее поведение врача или исследователя.

Критерии, положенные в основу выделения организма как единой биосистемы должны обеспечивать верификацию ее границ, то есть возможность отграничения одного варианта биосистемы от другого и одновременного отделения биосистемы от окружающей среды. Таким критерием является генетическая информация. Исходя из этого, предлагаем следующее определение: *биосистема есть совокупность всех элементов, объединенных в одном функционирующем организме и имеющих идентичный генотип*. В основу данной формулировки положены представления о том, что формирование структуры любого организма определяется информацией, закодированной в геноме. Именно в геноме заложены (прямо или опосредованно) все возможные варианты материальных носителей информации и рецепторов, ее принимающих [65, 86]. А информация и обу-

словливает характер и возможности связей между отдельными элементами любой биосистемы [33, 65, 70, 90], так как ее особенности определяются совокупностью связей ее элементов [10, 64, 79]. Подобный подход позволяет ограничить любую биосистему и, в частности, организм человека четкими рамками и использовать системную методологию и системный подход в медицинской практике.

*Эталон сравнения – проблема нормы.* Одним из основополагающих моментов при интегральной количественной оценке состояния организма является проблема эталона сравнения. К сожалению, авторы, разрабатывающие подобные методы, не придерживаются единых критериев эталона. В этой связи необходимо отметить, что проблеме эталонной нормы была посвящена дискуссия в 70-80-х годах XX века [20, 58, 74]. Она показала, что эталонной (идеальной, оптимальной) нормой являются параметры организма в тот момент, когда он достигает своего развития состояния максимальной устойчивости к действию любых факторов внешней среды.

По мнению В.М. Дильмана [20], параметры эталонной нормы соответствуют возрасту 20 – 25 лет. В этот период жизни рост и развитие организма человека завершается [1, 20, 24, 39], и он становится «законченным» в морфофункциональном отношении объектом, после чего фактически начинается процесс старения [32, 35]. Именно в этом возрасте организм характеризуется максимальной устойчивостью, и вероятность смерти от воздействия патогенных факторов минимальна [20]. Другими словами, в данный период организм имеет «симметричные» адаптационные возможности к разным патогенным факторам внешней среды. В процессе старения происходит удаление от состояния максимальной устойчивости, сопровождающееся отклонением величин параметров организма от значений, присущих 25-летнему возрасту [20, 42, 56, 58, 73, 80], и соответственно увеличивается вероятность смерти [32], которая согласно выводам Б. Гомперца удваивается каждые 8 лет [21].

Однако при разработке интегральных методов оценки состояния организма необходимо учитывать, что в норме его параметры всегда существуют в некоем интервале значений. Возникновение этих интервалов обусловлено тем, что значения всех параметров организма меняются в колебательном режиме [28, 78] соответственно особенностям структуры пространственно-временной организации функций [33, 34]. Эта структура в каждом конкретном случае определяется индивидуальными различиями контингента практически здоровых лиц и формируется путем взаимодействия генетических возможностей субъекта и влиянием на него факторов окружающей среды.

*Пространственно-временная организация функций организма.* В результате исследований второй половины XX века сложилось представление, согласно которому организм человека является суперсложной биосистемой, характеризующейся огромным количеством параметров, величина которых постоянно меняется, что обусловлено наличием высоко организованной структуры биоритмов с различной длиной периодов [31, 33; 78]. Это определяется упорядоченной совокупностью взаимосвязанных колебательных систем (осцилляторов), имеющих собственные параметры ритма. Для организма в целом наиболее характерна циркадианная ритмика, для частных подсистем тканевого и клеточного уровня – ультрадианная и т. д. Осцилляторы одного иерархического уровня функционируют параллельно, а разных уровней – последовательно. Взаимодействие осцилляторов приводит к изменению параметров их ритмики. Более медленные ритмы влияют на более быстрые, в основном модулируя частоты, в то время как изменения более быстрых ритмов влияют на более медленные, увеличивая их амплитуды, умножая длины периода и сдвигая фазы. Позиция фазы реактивных периодов зависит от стимула. Изменение фазы вызывает сдвиг рабочего функционирования и реактивное запаздывание [29].

Все элементы организма связаны между собой положительными и отрицательными обратными связями [45], которые обуславливают сдвиги по фазе между колебаниями степени активности отдельных процессов (закон перемежающейся активности функционирующих структур) [36, 37]. Примером асимметрии процессов служит функционирование гипофиза и надпочечников, правого и левого полушарий мозга [75]. Таким образом, процессы в организме протекают асимметрично с чередованием преобладания активности одних над другими [29, 33, 62,]. Одним из элементов, определяющих характер этого чередования, является принцип синхронизации колебаний уровня функционирования различных элементов организма по фазе с их функциональными возможностями, лежащий в основе временной координации ритмов [19]. В организме, состоящем из множества взаимосвязанных элементов, при любом воздействии внешней среды происходит изменение всех параметров, направленное на сохранение жизнедеятельности в новых условиях, но выраженность этих сдвигов для каждого параметра различна. На перестройку требуется время: после внешнего воздействия возникает период десинхронизации физиологических процессов (десинхронизм) [29].

Циркадианные ритмы установлены, например, в колебаниях уровня тестостерона, частоты родов, инсультов и внезапной кардиоваскулярной смерти. Циркасеπτанные ритмы присут-

вуют в изменении концентрации 17-кетостероидов, частоты родов, инфарктов миокарда и инсультов, а циркануальные ритмы – в колебаниях настроения, частоты суицидных попыток, количества рождающихся младенцев, их веса [91]. Классическими примерами воздействия внешних факторов на структуру пространственно временной организации функций являются сдвиг биоритмов после трансмеридианного перелета и смещения цикла сон-бодрствование в связи с переменной светового режима [89]. Таким образом, в результате взаимодействия множества колебательных процессов и влияния на них внешних факторов устанавливается система, гарантирующая функциональную сохранность организма.

В клинической практике именно сложность структуры пространственно-временной организации функций обуславливает высокую степень случайности результата при определении величин параметров организма. Трудности в оценке и ее случайный характер связаны с тем, что при однократном исследовании невозможно учесть, в какой точке колебательной кривой оно было проведено. Обычно используют вертикальный временной срез, когда одновременно регистрируют значительное количество показателей. Интерпретация результатов проводится в зависимости от факта их отклонения за пределы границ нормы. Отклонение рассматривается как доказательство нарушений в функционировании того или иного механизма. Данный подход не дает представления о структуре колебаний параметров организма и об отклонении в пространственно-временной организации функций.

Перечисленные обстоятельства при комплексной оценке состояния организма по данным лабораторных исследований создают существенные трудности, связанные с изменениями во времени величины параметра. Может оказаться, что его величина в момент обследования соответствует норме, хотя структура простран-

ственно-временной организации функций организма существенно нарушена. Чтобы избежать этой ошибки, при комплексной оценке организма теоретически должен проводиться постоянный мониторинг множества параметров, что на практике трудно выполнимо. Следовательно, необходимо разработать такой метод математической обработки результатов, который при одномоментном исследовании большого числа различных показателей позволил бы оценивать интегрально величину сдвига пространственно-временной организации функции в организме по отношению к идеальной норме, а в случае динамического наблюдения – определять ее увеличение или уменьшение.

*Ограничительные условия при разработке метода объективной интегральной оценки состояния организма:*

- отказ от использования любых субъективных показателей;
- наличие единого эталона (параметры идеальной нормы) для определения степени отклонения каждого показателя в отдельности и их интегрированной величины в целом;
- возможность использования любых объективных количественных показателей организма;
- количественный учет при проведении расчетов интегральной оценки границ активности физиологических механизмов, определяющих размах колебаний каждого показателя в отдельности в условиях идеальной нормы;
- представление величин используемых показателей в виде универсальных безразмерных единиц, что позволяет совершать с ними математические действия независимо от единиц измерения;
- принятие во внимание колебательного характера изменения величины показателей организма, без осуществления мониторинга;
- биологическая обоснованность пересчета величин показателей в универсальные безразмерные единицы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов, Г.Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1973. – 248 с.
2. Комплексная оценка функциональных резервов организма / А.А. Айдаралиев, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева и др. – Фрунзе: Илим, 1988. – 195 с.
3. Акоф, Р. Системы, организованные и междисциплинарные исследования / Р. Акоф // Исследования по общей теории систем. – М.: Прогресс, 1969. – С. 143 – 164.
4. Алмазов, В.А. Пограничная артериальная гипертензия / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто. – СПб.: СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 1992. – 192 с.
5. Алмазов, В.А. Артериальная гипертензия и почки / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто. – СПб.: СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 1999. – 295 с.
6. Анохин, П. К. Принципы системной организации функций / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1973. – 316 с.
7. Апрошина, З.Г. Патогенез хронического гепатита В / З.Г. Апрошина, В.В. Серов // Архив патологии. – 2001. – №2. – С. 58-62.
8. Балаболкин, М.И. Диабетическая кома / М.И. Балаболкин. – М.: б/и, 1990. – 40 с.
9. Балаболкин, М. И. Сахарный диабет / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 1994. – 383 с.
10. Берталанфи, Л. Общая теория систем – краткий обзор / Л. Берталанфи // Исследования по общей теории систем. – М., 1969. – С. 23 – 82.
11. Бояр, В.А. Применение математических методов для определения жизнеспособности конечности при открытых переломах в эксперименте / В.А. Бояр // Ортопед., травматол. – 1988. – № 5. – С. 28-31.
12. Брюсов, П.Г. Прогнозирование в медицине катастроф / П.Г. Брюсов, Г.И. Назаренко, В.Н. Жижин. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1995. – 240 с.

13. Галкин, В.В. Актуальные аспекты проблемы прогнозирования в травматологии / В.В. Галкин, Г.И. Назаренко // Ортопед., травматол. – 1988. – № 1. – С. 1–4.
14. Гришков, Е.Г. Математическая оценка тяжести состояния больного и прогноза заболевания / Е.Г. Гришков, О.М. Вировлянский, А.С. Мاستыкин // Электронные вычислительные машины в невропатологии: Тез. науч. конф., посвящ. 50-летию Советской власти в БССР. – Минск, 1968. – С. 29-31.
15. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
16. Комплексная оценка тяжести травм / Е.К. Гуманенко, Т.Ю. Супрун, В.В. Вашенков, В.В. Боярищев. – М.: Глав. воен-мед. управление МО, 1993. – 32 с.
17. Гюльназарова, С.В. Раннее прогнозирование состояния костеобразования при удлинении костей / С.В. Гюльназарова, В.И. Мамаев // Ортопед., травматол. – 1989. – № 4. – С. 32-35.
18. Давыдовский, И.В. Общая патология человека / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1969. – 602 с.
19. Деряпа, Н.Р. Проблемы медицинской биоритмологии / Н.Р. Деряпа, М.П. Мошкин, В.С. Посный. – М.: Медицина, 1985. – 207 с.
20. Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. – Л.: Медицина, 1987. – 286 с.
21. Донцов, В.И. Сущностные модели старения и продолжительности жизни / В.И. Донцов, В.Н. Крутько // Профилактика старения. – 1998. – № 1. – С. 7-12.
22. Ермоленко, В.М. Острая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко // Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. – М., 2000. – С. 580-596.
23. Журавлева, Т.Б. Общепатологические основы важнейших болезней человека / Т.Б. Журавлева, М.Г. Рыбакова, В.З. Кличиков. – СПб.: СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова, 1997. – 185 с.
24. Западнюк, В.И. К вопросу о возрастной периодизации животных / В.И. Западнюк // Старение клетки. – Киев, 1971. – С. 433-438.
25. Заплаткин, И.Е. Прогнозирование исходов травматической болезни и оптимальной терапии в начальный ее период / И.Е. Заплаткин, В.А. Бабоша, С.Е. Золотухин // Ортопед., травматол. – 1988. – № 11. – С. 65-67.
26. Зиновьев, А.С. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерация / А.С. Зиновьев, А.В. Кепелов // Архив патологии. – 1997. – №3. – С. 18-24.
27. Золотухин, С.Е. Проблема оценки тяжести травматического шока и возможные пути ее решения / С.Е. Золотухин, И.Е. Заплаткин // Ортопед., травматол. – 1989. – № 6. – С. 64-68.
28. Карп, В.П. Математические методы исследования биоритмов / В.П. Карп, Г.С. Катинас // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М., 1989. – С. 29-45.
29. Катинас, Г.С. Основные понятия хронобиологии и хрономедицины / Г.С. Катинас, В.А. Яковлев // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М., 1989. – С. 17-29.
30. Кобзев, Э.В. Системы оценки исходов и контроля за течением травматической болезни / Э.В. Кобзев // Ортопед., травматол. – 1988. – № 3. – С. 70-74.
31. Комаров, Ф.И. Хрономедицина – новое направление в медико-биологической науке и практике. / Ф.И. Комаров, Ю.А. Романов, Н.И. Моисеева // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М., 1989. – С. 5-17.
32. Комфорт, А. Биология старения / А. Комфорт. – М.: Мир, 1967. – 440 с.
33. Корнилов, Н.В. Адаптационные процессы в органах скелета / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин. – СПб.: МОРСАР АВ, 2001. – 269 с.
34. Корнилов, Н.В. Причинно-следственная связь характера экстремального воздействия, его силы и структуры пространственно-временной организации функций организма. Гипотеза о механизмах адаптации. / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин // Мед. академ. журнал. – 2002. – № 3. – С. 99-103.
35. Крутько, В.Н. Старение: системный подход / В.Н. Крутько, А.А. Подколизин, В.И. Донцов // Профилактика старения. – 1998. – № 1. – С. 9-14.
36. Крыжановский, Г.Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов / Г.Н. Крыжановский // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. – М., 1973. – С. 20-34.
37. Крыжановский, Г.Н. Расстройство нервной регуляции / Г.Н. Крыжановский // Патология нервной регуляции функций. – М., 1987. – С. 5-42.
38. Лещенко, И.Г. Прогнозирование инфекционных осложнений при тяжелых травмах / И.Г. Лещенко, Б.И. Сафронов, И.И. Дочкин // Ортопед., травматол. – 1987. – № 7. – С. 7-10.
39. Махинько, В.И. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В.И. Махинько, В.Н. Никитин // Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. – Киев, 1975. – С. 308-326.
40. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. – М.: Нурохиа Medical Ltd., 1993. – 331 с.
41. Месаревич, М. Теория систем и биология. Точка зрения теоретика / М. Месаревич // Теория систем и биология. – М., 1971. – С. 7-59.
42. Определение индивидуального биологического возраста и оценка степени старения / А.Я. Минц, Т.Л. Дубинина, В.П. Лысенко, Е.В. Жук // Физиол. журн. СССР. – 1984. – № 1. – С. 39-45.
43. Мудров, М.Я. Избранные произведения / М.Я. Мудров. – М.: Изд-во АМН СССР, 1949. – 296 с.
44. Назаренко, Г.И. Травматическая болезнь / Г.И. Назаренко // Травматология и ортопедия. – М., 1997. – Т. 1. – С. 217-253.
45. Новосельцев, В.Н. Биологическая система / В.Н. Новосельцев, Е.Е. Сельков // БЭМ. – 1976. – Т. 3. – С. 147-157.
46. Пехташев, С.Г. Этапное лечение больных с тяжелыми алкогольными поражениями печени / С.Г. Пехташев // Воен.-мед. журнал. – 2002. – № 10. – С. 37-46.
47. Пожариский, В.Ф. Оценка тяжести политравм / В.Ф. Пожариский // Ортопед., травматол. – 1989. – № 6. – С. 61-64.
48. Полетова, Г.А. Морфология почек при артериальной гипертензии надпочечникового генеза / Г.А. Полетова, Т.В. Безуглов, А.Р. Гарачева // Архив патологии. – 2002. – № 4. – С. 26-31.
49. Тоффлер, О. Предисловие / О. Тоффлер // Порядок из хаоса / И. Пригожин, И. Стенгерс. – М., 1986. – С. 3-7.
50. Объективные методы оценки тяжести состояния больных и повреждений при травмах / А.А. Раззоков, А.Ч. Чобулов, Т.К. Аскаров и др. – Душанбе: Сурушан, 2001. – 26 с.
51. Рапопорт, А. Математические аспекты абстрактного анализа систем / А. Рапопорт // Исследования по общей теории систем. – М., 1969. – С. 83-105.
52. Садовский, В.Н. Задачи, методы и приложения общей теории систем / В.Н. Садовский, Э.Г. Юдин // Исследования по общей теории систем. – М., 1969. – С. 3-24.
53. Салтыков, Б.Б. Механизм диабетической макроангиопатии / Б.Б. Салтыков // Архив патологии. – 2001. – №2. – С. 21-26.
54. Саркисов, Д.С. Очерки истории общей патологии / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1988. – 336 с.
55. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. – Л.: Медицина, 1987. – 264 с.

56. Тиц, Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. Тиц. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
57. Урманцев, Ю.А. Эволюционика, общая теория развития систем природы, общества, мышления / Ю.А. Урманцев. – Пушкино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1988. – 79 с.
58. Фролькис, В.В. Нейрогуморальная регуляция и адаптационные механизмы в процессе старения / В.В. Фролькис // Адаптационные процессы в организме при старении. – Минск, 1977. – С. 3-21.
59. Цибин, Ю.Н. Современные тенденции в определении тяжести травмы / Ю.Н. Цибин, И.В. Гальцева // Травматический шок. – Л., 1980. – С. 16-25.
60. Цибин, Ю.Н. Прогнозирование тяжести травматического шока в клинике / Ю.Н. Цибин, И.В. Гальцева, И.Р. Рыбаков // Травматический шок. – 1975. – С. 75-80.
61. Цыбуляк, Г.Н. Диагностика и лечение множественных и сочетанных повреждений / Г.Н. Цыбуляк. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 435 с.
62. Принцип работы некоторых систем организма человека в постагрессивном периоде / В.И. Чумаков, А.А. Солдатов, В.Г. Гончаров и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1998. – № 2. – С. 26-28.
63. Шишкин, А.Н. Внутривольничная острая почечная недостаточность / А.Н. Шишкин // Новые СПб врачебные ведомости. – 2003. – № 4. – С. 24-29.
64. Эшби, Р.У. Общая теория систем как новая научная дисциплина / Р.У. Эшби // Исследования по общей теории систем. – М., 1969. – С. 125-142.
65. Яглом, А.М. Вероятность и информация / А.М. Яглом, И.М. Яглом. – М.: Наука, 1973. – 512 с.
66. Allgöwer, M. Shock index / M. Allgöwer, C. Burri // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1967. – Bd. 27, H. 92 (43). – S. 1947-1950.
67. Baker, S.P. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating care / S.P. Baker, B. O'Neill // J. Trauma. – 1974. – Vol. 14, N 3. – P. 187-196.
68. Boulding, K. General systems theory – skeleton of science / K. Boulding // General Systems. – 1956. – Vol. 1. – P. 11-17.
69. Boyd, C.R. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score / C.R. Boyd, M.A. Tolson, W.S. Copes // J. Trauma. – 1987. – Vol. 27, N 4. – P. 370-378.
70. Chacron, M.J. The effects of spontaneous activity, background noise, and the stimulus ensemble on information transfer in neurons / M.J. Chacron, A. Longtin, L. Maler // Network. – 2003. – Vol. 14, N 4. – P. 803-824.
71. Trauma score / H.R. Champion, W.J. Sacco, A.J. Carnazzo et al. // Crit. Care Med. – 1981. – Vol. 9, N 9. – P. 672-676.
72. Champion, H.R. Trauma severity scoring to predict mortality / H.R. Champion, W.J. Sacco, T.K. Hunt // World J. Surg. – 1983. – Vol. 7, N 1. – P. 4-11.
73. Comfort, A. The biology of senescence / A. Comfort. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979. – 414 p.
74. Dean, W. Biological aging measurement – clinical application / W. Dean. - Los Angeles: Center of Bio-Gerontology, 1986. – 400 p.
75. Ellis, E. Dichotic asymmetries in aging and alcoholic subjects / E. Ellis // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1990. – Vol. 14, N 6. – P. 863-871.
76. Goris, R.J. The injury severity score / R.J. Goris // World J. Surg. – 1983. – Vol. 7, N 1. – P. 12-18.
77. Gormican, S.P. CRAMS scale: field triage of trauma victims / S.P. Gormican // Ann. Emerg. Med. – 1982 – Vol. 11, N 3. – P. 132-135.
78. Halberg, F. Some aspects of biological data analysis and transverse profiles of rhythms / F. Halberg // Circadian clocks. - Amsterdam etc., 1965. - P. 675-725.
79. Hall, A.D. Definition of system / A.D. Hall, R.E. Fagen // General System. – 1956. – Vol. 1. – P. 18-28.
80. Jarret, R.J. The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk induces for coronary heart disease in borderline diabetics / R.J. Jarret, P. McCartney, H. Keen // Diabetologia. – 1982. – Vol. 22 – P. 77-84.
81. Kirkpatrick, J.R. Trauma index. An aid in the evaluation of injury victims / J.R. Kirkpatrick, R.L. Youmans // J. Trauma. – 1971. – Vol. 11, N 8. – P. 711-714.
82. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system / W.A. Knaus, J.E. Zimmerman, D.P. Wagner et al. // Crit. Care Med. – 1981. – Vol. 9, N 8. – P. 591-597.
83. Knaus, W.A. APACHE III study design: analytic plan for evaluation of severity and outcome in intensive care unit patients. Development of APACHE / W.A. Knaus, D. Wagner, E. Draper // Crit. Care Med. – 1989. – Vol. 17, N 12, Pt. 2. – P. 181-185.
84. A simplified acute physiology score for ICU patients / J.R. Le Gall, P. Loirat, A. Alperovitch et al. // Crit. Care Med. – 1984. – Vol. 12, N 11. – P. 975-977.
85. Penetrating abdominal trauma index / E.E. Moore, E.L. Dunn, J.B. Moore et al. // J. Trauma. – 1981. – Vol. 21, N 6. – P. 439-445.
86. Morris, J.A. The conservation of redundancy in genetic systems: effects of sexual and asexual reproduction / J.A. Morris, R.D. Morris // J. Biosci. – 2003. – Vol. 28, N 6. – P. 671-681.
87. Möglichkeiten zur Klassifizierung von Verletzungen beim Polytraumatisierten / H.J. Oestem, J. Sturm, H.P. Lobengoff et al. // Langenbeck's Arch. Chir.: Chir. Forum. – 1983. – S. 93-97.
88. Trauma indices / W.J. Sacco, A.V. Milholland, W.P. Ashman et al. // Computers in Biology and Medicine. – 1977. – Vol. 7. – P. 9-20.
89. Gradual adjustment of circaseptan-circadian blood pressure and heart rhythms after a trans-9-meridian flight / Y.Z. Saito, G. Cornelissen, R. Shonkowsky et al. // Chronobiologia. – 1992. – Vol. 19, N 1-2. – P. 20-33.
90. Silver, R.A. Estimation of nonuniform quantal parameters with multiple-probability fluctuation analysis: theory, application and limitations / R.A. Silver // J. Neurosci. Methods. – 2003. – Vol. 15, N 2. – P. 127-141.
91. Biological rhythms in the human life cycle and their relationship to functional changes in the suprachiasmatic nucleus / D.F. Swaab, E.J. Van Someren, J.N. Zhou, M.A. Hofman // Prog. Brain Res. – 1996. – Vol. 111. – P. 349-368.
92. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // Lancet. – 1974. – Vol. 13, N 2. – P. 81-84.
93. Turk, Z. The cell-interactive properties of glucosylated very-low-density and low-density lipoproteins / Z. Turk, Z. Skrabalo // Cell. Mol. Biol. – 1987. – Vol. 33, N 3. – P. 345-354.