
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ

УДК 53.083-91:616.71:616.092-9:616.092-6

О НЕКОТОРЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРИЛОЖЕНИЯХ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

© 2021 г. Ю.А. Чудина*, Д.Б. Чайванов, А.А. Николаев, А.А. Варганов

*Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия***E-mail: renyxa4@yandex.ru*

Настоящая статья посвящена рассмотрению некоторых примеров использования физических методов для биомедицинских исследований. Во-первых, описана возможность применения ультразвуковой вокализации животных как средства диагностики их функционального состояния для изучения эффективности применения лекарственной терапии. Во-вторых, представлена методика диагностики ишемии головного мозга человека, которая может быть использована для выявления начальных проявлений ишемических состояний как у здорового человека в условиях экстремальных ситуаций и хронического стресса, так и при различных патологиях. В-третьих, обсуждается возможность применения музыки как средства для формирования навыка произвольной саморегуляции и тренировки произвольной оптимизации собственного функционального состояния.

ВВЕДЕНИЕ

Применение физических методов для проведения биомедицинских исследований имеет длительную историю и обширный опыт. В настоящее время актуально не просто использование физических методов, но их техническая и компьютерная адаптация для задач биомедицины. В этой связи необходимым становится разработка прикладных технологий биомедицинских исследований, предполагающих разработку нового или адаптацию имеющегося измерительного прибора и создание соответствующего информационного сопровождения для этого прибора, позволяющего решать специализированные задачи изучения биологических и физиологических процессов в норме и при патологиях. Иными словами, создание адекватного специализированного инструмента для исследований биомедицинских феноменов является важным этапом на пути решения поставленных задач и достижения результата.

Успешность современных биомедицинских исследований зависит от возможности применения междисциплинарного подхода и использования инновационных знаний и достижений в различных областях науки. Все большее значение приобретают измерительные и информационные технологии, которые становятся не просто вспомогательным средством при проведении биомедицинских иссле-

дований, а неотъемлемой частью наукоемких и инновационных результатов таких исследований.

Биомедицинские исследования, как правило, проводят на животных и на человеке. Исследования на животных позволяют выявить базовые закономерности, биологические и физиологические механизмы патологии и эффективность терапевтических средств, в то время как исследования на человеке предполагают проведение сравнительного анализа макропроцессов и физиологических маркеров в норме, при патологии и после применения терапии.

В данной области большое значение приобретают технологии, позволяющие проводить исследования биологических и физиологических закономерностей и механизмов, происходящих в живом организме в норме и при патологиях, для разработки эффективных способов лечения, применяемых в клинической практике. Разработка таких технологий основана на применении физических методов и информационных технологий, реализуемых в виде специализированных приборов с соответствующим программным обеспечением. Создание специализированного измерительного инструмента для проведения биомедицинских исследований производится в соответствии с заданной методологией, определяемой врачом-исследователем, который задает направление, стратегию и задачи

исследования. Прибор и его программное сопровождение должны обеспечивать решение определенного круга биомедицинских задач.

Ниже приведены примеры использования физических методов в биомедицинских исследованиях и перспективы их развития.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВОКАЛИЗАЦИЯ КАК МЕТОД БЕСКОНТАКТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИВОТНЫХ

Исследование действия фармакологических препаратов на животных связано с рядом проблем, среди которых центральной является проблема применения контактных приборов, вызывающих силь-



Рис. 1. Фото кролика во время записи ультразвуковой вокализации в состоянии спокойного бодрствования и в состоянии электросна (красный провод)



Рис. 2. Фото мини-свиньи во время записи ультразвуковой вокализации в состоянии спокойного бодрствования и в состоянии электросна, совмещенных с функциональной диагностикой [2]

нейшие изменения в функциональном состоянии лабораторных животных, которые могут искажать эффекты от действия тестируемой лекарственной терапии. Поиск более надежных средств диагностики функционального состояния животных был направлен на создание бесконтактных способов фиксации специфических сигналов. Среди таких сигналов главное место занимает ультразвуковая вокализация, к которой оказываются способными большинство лабораторных животных [1].

Исследование ультразвуковой вокализации на относительно крупных лабораторных животных, таких как кролики (рис. 1) и мини-свиньи (рис. 2), проводили совместно с Научным центром биомедицинских технологий ФМБА России.

Было обнаружено, что кролики и мини-свиньи способны к ультразвуковой вокализации, диапазон

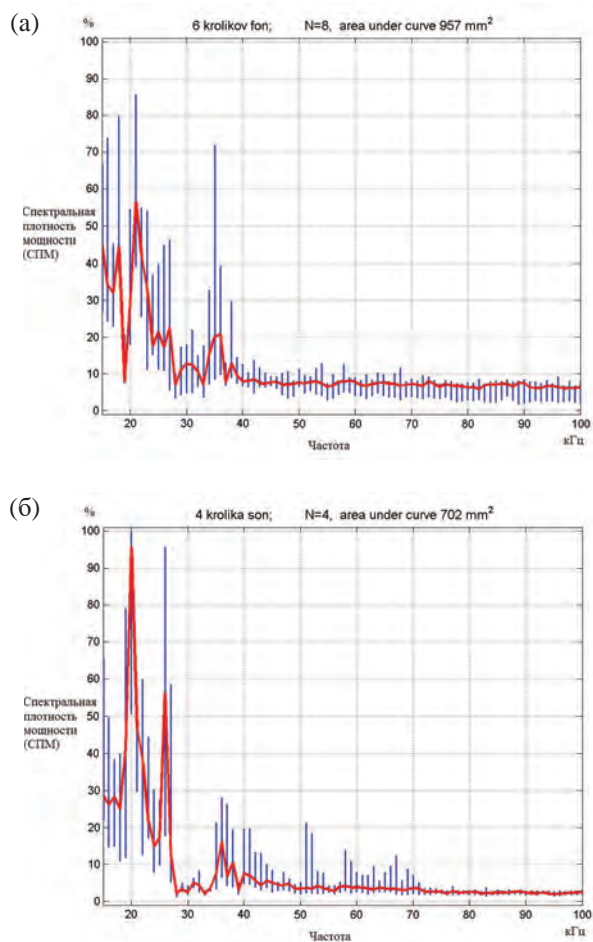


Рис. 3. Графики зависимости спектральной плотности мощности ультразвуковой вокализации кроликов от частоты УЗВ в спокойном бодрствовании (а) и в состоянии электросна (б): красный контур – медианы частот, синие вертикальные линии – 95% доверительный интервал. По оси абсцисс отложена частота (кГц), по оси ординат – спектральная плотность мощности УЗВ [4]

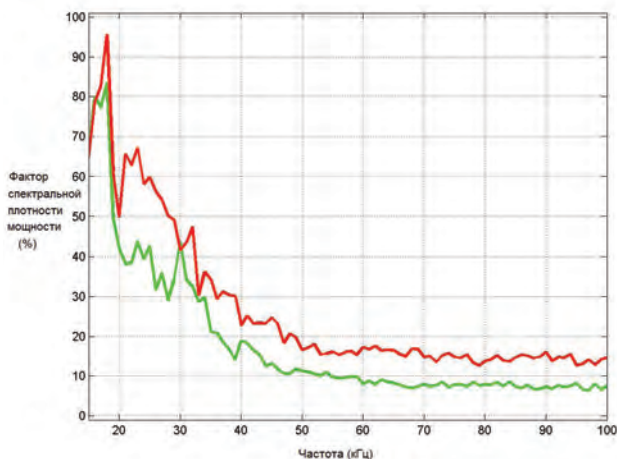


Рис. 4. Графики зависимости спектральной плотности мощности ультразвуковой вокализации мини-свиней от частоты УЗВ в спокойном бодрствовании (зеленый контур) и в состоянии электросна (красный контур). По оси абсцисс отложена частота (кГц), по оси ординат – спектральная плотность мощности УЗВ [3]

и характеристики которой у этих животных изменяются под воздействием высокочастотной и низкочастотной электрической стимуляции головного мозга [3, 4, 5].

Оказалось, что паттерны ультразвуковой вокализации в схожих функциональных состояниях у кроликов (рис. 3) и мини-свиней (рис. 4) различаются.

Наличие особенностей паттерна УЗВ у разных лабораторных животных указывает на специфичность этого показателя. Изменение функционального состояния отражается на УЗВ как кроликов, так и мини-свиней, что позволяет использовать эти показатели в биомедицинских исследованиях и при выявлении действия фармакологических препаратов.

На основе результатов исследования особенностей ультразвуковой вокализации была создана компьютерная программа, позволяющая по характеристикам ультразвуковой вокализации распознавать функциональное состояние лабораторных животных на примере кролика [6]. Возможность распознавания характерных паттернов характеристик ультразвуковой вокализации лабораторных животных в различных функциональных состояниях (покоя, бодрствования, возбуждения, сна) позволит проверить эффективность влияния соответствующих групп фармакологических препаратов, обладающих снотворными, успокаивающими, возбуждающими и стимулирующими эффектами.

ЭЛЕКТРООПТИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ

Значительное снижение кровоснабжения головного мозга является причиной кратковременной или хронической ишемии. Начальные стадии развития цереброваскулярных заболеваний характеризуются незначительными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга, которые со временем прогрессируют и преобразуются в хроническую форму, переходящую в инсультные состояния [7, 8]. Ишемия головного мозга, при которой снижен объем притекающей крови, сопровождается не только специфические патологии, но у здорового человека может проявляться в экстремальных ситуациях и при хроническом стрессе [9, 10, 11, 12]. Именно поэтому так важно распознавать недостаточность кровоснабжения головного мозга на начальных стадиях развития. Наиболее востребовано создание методов экспресс-диагностики, не требующих использования сложного и дорогостоящего оборудования, применение которых возможно не только в условиях стационара, но и в полевых условиях.

Исследования в этой области проводили совместно с Научным центром биомедицинских технологий ФМБА России. Начальные проявления уменьшения кровоснабжения головного мозга рассматривали на примере патологий, характеризующихся сдавливанием позвоночной артерии, в результате механического или спастического сужения сосудов, затрудняющего поступление крови к головному мозгу. В ходе исследований выявили, что начальные проявления уменьшения кровоснабжения головного мозга характеризуются изменениями вариабельности сердечного ритма по сравнению с нормой. Сужение сосудистого русла вне зависимости от причины приводит к изменению показателей вариабельности сердечного ритма, которые могут использоваться для диагностики нарушений кровоснабжения головного мозга [13, 14, 15]. На основе проведенных экспериментальных исследований были созданы компьютерные программы, позволяющие по показателям вариабельности сердечного ритма распознавать начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга, возникающие вследствие спазмов сосудов [16] и механического сдавливания сосудистого русла [17].

Наряду с показателями вариабельности сердечного ритма были исследованы показатели степе-



Рис. 5. Графики зависимости длительности кардиоинтервалов от длительности пульсовой волны в нормальном состоянии (ишемия отсутствует – левый график) и в состоянии ишемии (ишемия при механическом сдавливании сосудов – график в центре и ишемия при спазмах сосудов – правый график)

ни соответствия между длительностью кардиоинтервалов (ДКИ) и длительностью пульсовой волны (ДПВ) [18, 19]. Эти показатели позволяют дифференцировать патологии, характеризующиеся недостаточностью кровоснабжения головного мозга, от нормы и друг от друга. Экспериментально было показано, что такие показатели соотношения ДКИ и ДПВ как мера различия между ДКИ и ДПВ (МР), отклонение ДКИ и ДПВ от их общего среднего (ОС) и коэффициент достоверности аппроксимации (КДА) являются дифференциальными показателями наличия или отсутствия недостаточности кровоснабжения головного мозга. На основе совокупности дифференциальных показателей была разработана методика, позволяющая сделать заключение о состоянии кровоснабжения головного мозга обследуемого и определить к какой группе он относится: нормальное состояние (ишемия отсутствует), начальные проявления ишемии при механическом сдавливании сосудов, начальные проявления ишемии при спазмах сосудов.

Каждая из выделенных групп может быть описана с помощью графика зависимости ДКИ от ДПВ (рис. 5). Графики, представленные на рис. 5, отличаются друг от друга характером расположения точек. В норме все точки расположены близко друг от друга и хорошо ложатся на аппроксимирующую прямую. Начальные проявления ишемии вне зависимости от причины представлены точками, образующими облако, и расположенными вокруг аппроксимирующей прямой на достаточном расстоянии. Ишемия при механическом сдавливании характеризуется упорядоченным расположением точек в облаке, а ишемия при спазмах сосудов отличается случайным расположением точек.

По полученным данным каждая из этих групп характеризуется определенным соотношением зна-

чений дифференциальных показателей (рис. 6). На рис. 6 видно, что в норме при отсутствии ишемии показатель КДА принимает максимальное значение, МР – минимальное значение, а ОС – среднее значение. Начальные проявления ишемии при механическом сдавливании сосудов шеи характеризуются более низкими значениями КДА по сравнению с нормой, значение МР не отличается от нормы, а ОС значительно ниже, чем в норме. При начальных проявлениях ишемии при спазмах сосудов наблюдаются максимальные значения показателей МР и ОС, а значение показате-

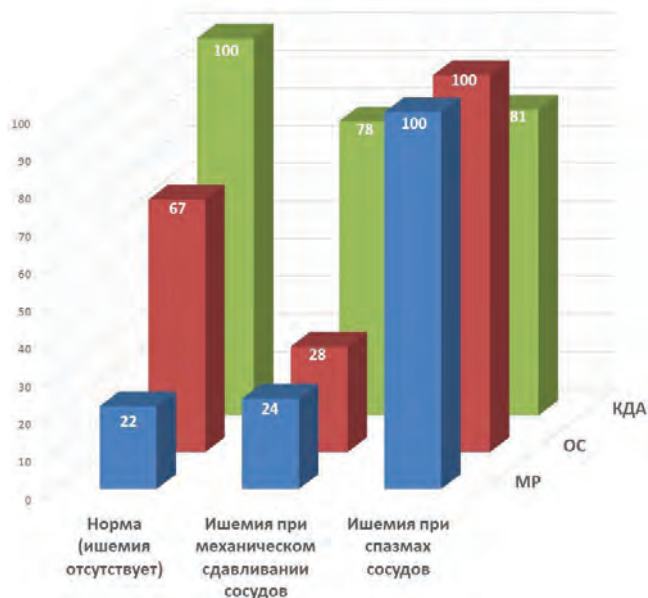


Рис. 6. Диаграмма значений дифференциальных показателей, характеризующих группу нормы и группы с недостаточностью кровоснабжения головного мозга, при которой ишемия возникает в результате механического сдавливания сосудов или спазмов сосудов. Цифрами отмечены нормированные значения дифференциальных показателей

ля КДА снижено по сравнению с нормой. Характеристики ишемических состояний обусловлены причинами недостаточности кровоснабжения головного мозга и компенсаторными процессами, протекающими в результате этих причин.

Представленные выше результаты были использованы для разработки компьютерных программ, позволяющих дифференцировать обследуемых, у которых не обнаружено ишемии, от обследуемых с признаками ишемии при механическом сдавливании сосудов и от обследуемых с признаками ишемии при спазмах сосудов [20, 21].

Данная методика диагностики недостаточности кровоснабжения головного мозга может быть использована в двух вариантах: разовая экспресс-диагностика и непрерывный мониторинг. Разовая экспресс-диагностика позволяет в течение 20 минут провести обследование и дать заключение о состоянии обследуемого. Разовая экспресс-диагностика недостаточности кровоснабжения может быть использована не только при различных патологиях, но также у здорового человека для выявления риска развития недостаточности кровоснабжения головного мозга в условиях экстремальных ситуаций и под воздействием сильных и неблагоприятных воздействий. Непрерывный мониторинг динамики ишемических состояний проводится длительно в течение несколько часов или суток в режиме реального времени. Непрерывный мониторинг ишемических состояний у здорового человека позволит своевременно выявить состояния, возникающие в результате хронического стресса и постоянной чрезмерной нагрузки. Выявление состояний, сопровождающихся ишемией, может быть необходимо для диагностики трудоспособности и эффективности человека-оператора.

ТРЕНИРОВКА РЕГУЛЯТОРНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

Поддержание оптимального функционального состояния профессионала важно не только для эффективности, но и для безопасности его деятельности. Особенно это касается профессиональных областей, которые связаны с обслуживанием сложных технических комплексов и транспортировки большого количества людей. Обычно при разных патологиях нервной и сердечно-сосудистой системы наблюдаются нарушения как произвольной, так и непроизвольной саморегуляции. Исследование регуляторных способностей показало, что способность к саморегуляции характерна для представи-

телей разных профессиональных сфер [22]. Сравнение регуляторных способностей у художников и музыкантов (исполнителей классической музыки) показало, что музыканты демонстрируют лучшую произвольную саморегуляцию по сравнению с художниками (рис. 7).

Это объясняется наличием специальных тренировок, состоящих в подстраивании собственного эмоционального состояния под настроение исполняемого музыкального произведения. Такие тренировки необходимы музыкантам для успешной исполнительской деятельности. Следовательно, развитие произвольной саморегуляции обеспечивается за счет тренировки и выработки специальных навыков изменения своего функционального состояния в зависимости от поставленной задачи.

Также в этом исследовании было установлено, что успешность саморегуляции не определяется каналом восприятия, специфичным для профессиональных предпочтений: у художников – зрительный, у музыкантов – слуховой. Уровень произвольной саморегуляции не зависит от модальности.

По результатам другого исследования было показано, что способность к саморегуляции зависит от латеральной организации мозга [23]. Добровольцы с ведущим правым полушарием демонстрируют более высокую степень прикладываемых усилий для достижения саморегуляции, в отличие от добровольцев с ведущим левым полушарием, которым проще выполнять задачу произвольной саморегуляции, что видно по показателям мощности альфа-ритма (рис. 8).

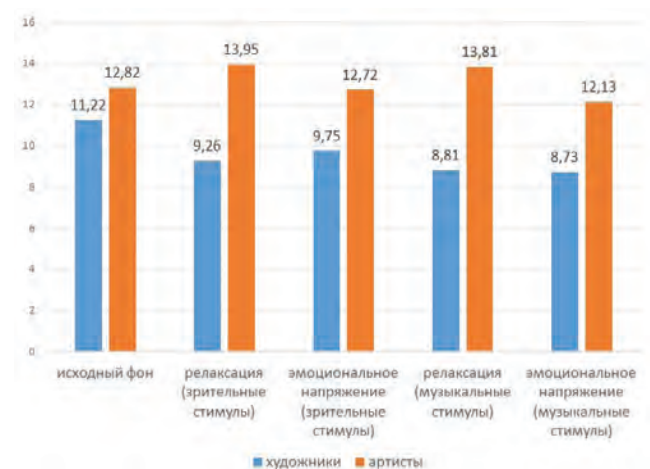


Рис. 7. Различия между художниками и музыкантами по индексу мощности альфа-ритма (указан цифрами на диаграмме) во фронтальном отведении при выполнении заданий на расслабление и эмоциональное напряжение при предъявлении зрительных и слуховых стимулов

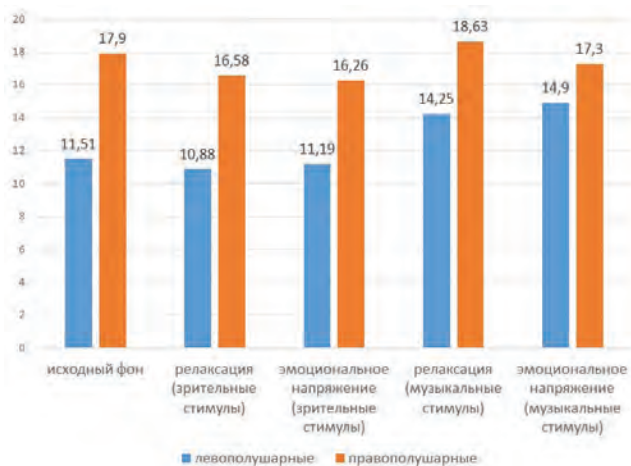


Рис. 8. Различия между левополушарными и правополушарными по индексу мощности альфа-ритма (указан цифрами на диаграмме) в темном отведении при выполнении заданий на расслабление и эмоциональное напряжение при предъявлении зрительных и слуховых стимулов

Таким образом, формирование навыка саморегуляции функционального состояния является доступным для любого человека. Однако при разработке программы развития данного навыка необходимо определять латеральную организацию профессионала и в зависимости от нее по-разному организовывать тренировки.

Одним из способов изменения и коррекции функционального состояния является музыка, что было показано в ряде исследований [24, 25]. Основная причина, почему музыка может использоваться как инструмент для коррекции функционального состояния, связана с тем, что физиологические ритмы человеческого организма способны резонировать и непроизвольно подстраиваться под частотные и динамические показатели музыкального произведения.

В исследованиях [26, 27] было показано, что восприятие музыки зависит от субъективных предпочтений и в зависимости от них меняется функциональное состояние слушающего. Путем измерения показателей протекания физических и психических процессов было показано, что музыка, которая нравится, способствует расслаблению, а которая не нравится, приводит к возбуждению и эмоциональному напряжению. Такие эффекты оказались более выраженными у добровольцев с музыкальным образованием, чем у простых слушателей.

Различные музыкальные стили по-разному влияют на психические и физиологические процес-

сы [24, 27, 28]. Такие стили как тяжелый рок, рэп, техно повышали возбуждение головного мозга, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания, которые сопровождались уменьшением субъективного комфорта, повышением тревожности, преобладанием негативных эмоций и депрессивного настроения. Народная, духовная и классическая музыка обладали общим успокаивающим эффектом, оказывали тормозящее действие на нервную систему, при этом повышался субъективный комфорт, снижалась тревожность и наблюдалось преобладание позитивных эмоций.

Разные музыкальные стили по-разному влияют на произвольное внимание и умственную работоспособность [28]. На примере педагогов и научных работников было показано, что рок-музыка обладает негативным эффектом, после ее прослушивания снижается концентрация внимания, растет количество ошибок и время выполнения заданий. Классическая музыка оказывает положительное влияние на когнитивные функции, после ее прослушивания уменьшалось время и количество ошибок при выполнении тестов на активное внимание и уровень умственной работоспособности. Было также показано более значимое положительное влияние классической музыки на группу педагогов, изначально испытывающих эмоциональное и физическое напряжение.

Экспериментально было показано, что с помощью индивидуально подобранных музыкальных средств можно формировать состояния продуктивной напряженности для достижения оптимального функционального состояния [25]. Использование индивидуальных музыкальных воздействий приводит к снижению или повышению активации коры головного мозга за счет модулирующих влияний, соответственно, ретикулярной формации и таламических структур.

Таким образом, музыкальные произведения с соответствующей инструментальной обработкой и, возможно, комбинированием частей разных произведений можно использовать не только для изменения и настройки функционального состояния, но также для тренировки навыка саморегуляции. Такие методики можно применять для коррекции функционального состояния оператора в условиях чрезмерных нагрузок и хронического стресса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С. и др. // Биомедицина. 2011, №1, с. 4–23.

2. Чайванов Д.Б., Станкова Н.В. // Биомедицина. 2013, №4, с. 164–168.
3. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Чайванов Д.Б. и др. // Биомедицина. 2015, №3, с. 20–26.
4. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Чудина Ю.А. и др. // Биомедицина. 2016, №1, с. 18–24.
5. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Николаев А.А. и др. // Биомедицина. 2017, №4, с. 46–52.
6. Свидетельство о государственной регистрации №2017619954 от 12.09.2017.
7. Бабченко Н.В. // Медицинские новости. 2004, №1, с. 17–20.
8. Захарова Е.М. // Медицинский альманах. 2010, №2 (11), с. 42–47.
9. Григорьева В.Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000, №5, с. 14–17.
10. Григорьева В.Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005, №5, с. 33–41.
11. Григорьева В.Н. // Ремедиум Приволжье. 2007, №1, с. 35–37.
12. Кадыков А.С. // Consilium Medicum. 2007, №2, с. 4–12.
13. Каркищенко Н.Н., Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А. и др. // Биомедицина. 2018, №4, с. 63–71.
14. Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А., Николаев А.А. // Вестник психофизиологии. 2019, №2, с. 79–85.
15. Николаев А.А., Чудина Ю.А., Каркищенко Н.Н. и др. // Вестник психофизиологии. 2020, №2, с. 96–105.
16. Свидетельство о государственной регистрации №2019615621 от 06 мая 2019 г.
17. Свидетельство о государственной регистрации №2020616146 от 10 июня 2020 г.
18. Вартапов А.А., Николаев А.А., Чайванов Д.Б. и др. // Вестник психофизиологии. 2018, №3, с. 91–100.
19. Каркищенко Н.Н., Николаев А.А., Чудина Ю.А. и др. // Биомедицина. 2020, №16 (2), с. 47–59.
20. Свидетельство о государственной регистрации №2021615365 от 07 апреля 2021 г.
21. Свидетельство о государственной регистрации №2020662492 от 14 октября 2020 г.
22. Ярец М.Ю., Чайванов Д.Б. // Биомедицина. 2013, №2, с. 89–94.
23. Ярец М.Ю., Чайванов Д.Б., Гавриш Н.В. // Биомедицина. 2014, №1, с. 11–18.
24. Бойко А.В., Ковленко Е.В. // Фундаментальные исследования. 2013, №10–14, с. 3071–3075.
25. Зверева З.Ф., Мирошник Е.В. // Новое в психолого-педагогических исследованиях. 2019, №2 (54), с. 49–63.
26. Назарова К.А., Чайнова Л.Д., Ковалев В.В. // Акмеология. 2012, №1, с. 78–82.
27. Назарова К.А. // Акмеология. 2013, №2, с. 69–72.
28. Матюхина А.А. // Экология и безопасность жизнедеятельности. 2013, №1, с. 97–105.