

ПРОБЛЕМА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ И НЕСТАБИЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск

E.N. APANEL

THE PROBLEM OF INDETERMINATION AND INSTABILITY IN MEDICAL INVESTIGATIONS

Цель сообщения – предложить вниманию коллег наш взгляд на проблему неопределенности и нестабильности в медицинских исследованиях в свете интенсивно развивающихся прикладных аспектов теории хаоса, в частности, в практической ангионеврологии применительно к доклиническому состоянию острой кардиocerebrovascularной патологии, реализация которой проявляется в транзиторных ишемических атаках (ТИА).

Введение. Древнегреческое слово «хаос» происходит от глагола «хайно» — разверзаясь, раскрываясь; хаос — это не беспорядок, а зияние между небом и землей. В ряде концепций хаос оказывается первичным: «Прежде всего во Вселенной хаос зародился» (Гесиод, «Теогония»). У Секста Эмпирика хаос определяется как «место, вмещающее в себя целое». У Платона хаос сближается с материей в целом как «все-приемлющая природа», лишенная всяких физических свойств и даже имени. Представление о хаосе как оместилище первоначала, развитие которого приводит к возникновению Вселенной, свойственно и китайской мифологии.

Однако наиболее красочно идея хаоса представлена в древнеегипетской мифологии. Бог-творец солнценосный Ра помещается внутри первородного океана-хаоса Нуна, чем подчеркивается созидательный потенциал хаоса. Современная философия усматривает в хаосе первоначальное состояние неорганизованной материи, из которого создается новый порядок бытия путем проявления скрытых сущностей. Таким образом, хаос выступает как то, что включает все противоположные силы в недифференцированном состоянии. Тем не менее, научное представление о понятии хаос с течением времени упрощалось и вульгаризировалось, приобретая четко выраженный оттенок только беспорядочнос-

ти, нестабильности и чего любыми способами следует избегать.

Становление современной научной теории хаоса началось с конца 19-го и начала 20-го столетия с работ по мыслительному эксперименту Анри Пуанкаре (1854-1912), и прежде всего, с его работы по изучению особенностей небесной механики, в которой он употребил понятие «хаос» [31]. В этот же период начались теоретические разработки

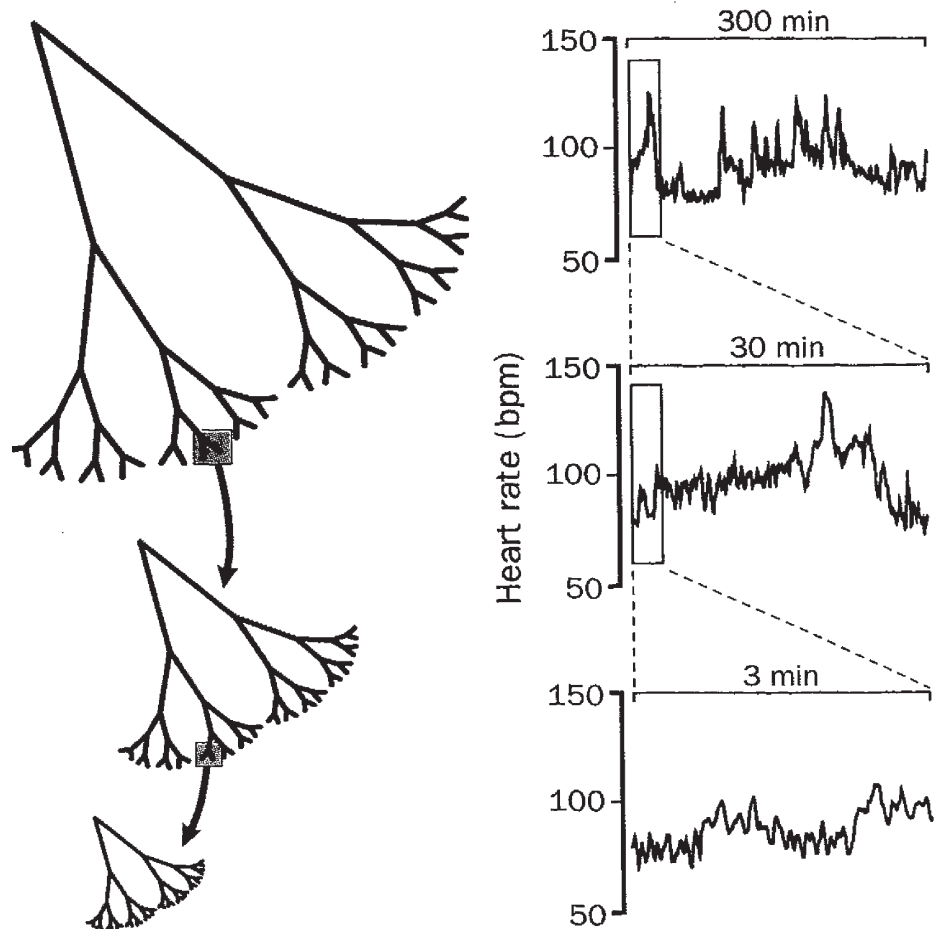


Figure 1: **Schematic representations of selfsimilar structure (left) and selfsimilar dynamics (right)**

The tree-like fractal (left) has selfsimilar branchings such that the small scale (magnified) structure resembles the large scale form. A fractal process such as heart rate regulation (right) generates fluctuations or different time scales (temporal magnifications) that are statistically selfsimilar.

Рисунок 1. Упрощенное схематическое отображение самоподобия фрактальных структур (слева) и фрактального самоподобия динамического развития регуляции сердечного ритма (справа). A. Goldberger, 1996.

по созданию концепций фракталов и аттракторов. На настоящий период времени современная теория хаоса в окончательно оформленном виде представлена аббревиатурой КАМ по фамилиям ее разработчиков: Колмогоров-Арнольд-Мозер.

Основные компоненты теории хаоса.

Фракталы. «Отцом фракталов» считают французского математика Гастона Жюлиа. Занимаясь анализом итерационных функций, он выделил особый класс множеств – множества Жюлиа (1900), где четко представлена идея фракталов. До 1960 года изучение фракталов не проводилось из-за вычислительных трудностей, но с внедрением в научно-исследовательскую работу компьютеров и более совершенных вычислительных методов интерес к концепции фракталов проявился с новой силой, рисунок 1.

Самый демонстративный, овеянный фрактал, который можно поддержать в руках, – это небольшой обломок голографической пластины. Голограмма – это фрактальная система, состоящая из бесчисленных фрагментов, осуществляющая принцип единства целого и его части.

Основная концепция фрактала – одно во всем и всё в одном, голограмма – малое есть целое, а целое есть малое.

Современное представление о фракталах окончательно сформировалось в работах Бенуа Мандельброта. В своей работе «Фрактальная геометрия Природы» (1975) он изложил классические представления о месте теории хаоса в научных исследованиях с позиций концепции фракталов и аттракторов [26]. Применительно к медико-биологическим исследованиям это, как минимум, описание фрактальной структуры системы кровообращения и бронхиального дерева [16].

Пожалуй, самую красноречивую фразу о понятии фрактал в физиологии и медицине, выразил известный американский кардиолог Ари Гольдбергер: «в 1986 году слова «фрактальный» нет в книгах по физиологии. Несмотря на это я уверен, что в 1996 году не будет ни одной книги, в которой это слово не будет фигурировать» [37].

Способность фрактально организованных структур к самоорганизации, а сосудисто-нервно-мышечный комплекс конечностей является именно такой сложной многоуровневой фрактальной структурой, учитывается нами в проведении кинезотерапевтических мероприятий с использованием числовой последовательности Фибоначчи [2]. В настоящее время прикладному аспекту фрактальных характеристик числового ряда Фибоначчи уделяется повышенное внимание в различных медико-биологических и психофизиологических исследованиях [18].

Методы фрактальной геометрии интенсивно внедряются в диагностику острых кардиоцереброваскулярных заболеваний, невропатологию, в распознавание наследственной патологии, реставрационную стоматологию. Изучение жизнедеятельности организма и его систем этими методами позволяет выявить «скрытую» информацию, недоступную изучению в рамках традиционной клинико-лабораторной парадигмы [5, 8, 9, 34, 36-38].

Сердце и другие участки системы кровообращения, которые могут быть наглядно отображены фрактальной геометрией

Структура сердечного ритма включает не только колебательные компоненты в виде дыхательных и недыхательных волн, но и непериодические процессы (так называемые фрактальные компоненты). Происхождение этих компонентов сердечного ритма связывают с многоуровневым и нелинейным характером процессов регуляции сердечного ритма и наличием переходных процессов [4, 5, 8, 34, 36-38].

Артерии и вены. Их клеточная структура и организация по постепенному изменению диаметра сосудов четко отображают свойства фракталов.

Организация мышечных групп сердца отображает фрактальные свойства самоподобия своей тонкой структуры.

Ветвления некоторых мышц сердца схожи с бифуркационными фрактальными ветвлениями.

Пучек Гиса-Пуркинье. Бифуркация и фрактальные ветвления этой электрической системы сердца пластичны и биологически устойчивы.

Сухожилия, соединяющие створки трехстворчатого клапана и папиллярных мышц.

Здесь также отображена бифуркация, свойственная некоторым фракталам.

Аортальные клапаны структурированы так, чтобы обеспечить максимальную поверхность при минимальном объеме.

Фрактальная структура артерий, вен и мышц сердца защищает всю систему кровообращения от резких неожиданных выбросов крови в кровяное русло.

Фрактальная структура мышц сердца как резерв надежности может быть задействована в случае поражения проводящей внутрижелудочковой системы пучка Гиса-Пуркинье, что обеспечивает устойчивую работоспособность сердца и его пластичность.

Положения теории хаоса и концепции фракталов соотносятся со структурой и функцией мозга и ДНК. По принципам теории хаоса математическим моделированием построена модель ЭЭГ, благодаря чему появилась возможность изучать участки мозга, контролируемые состояние и изменение неврологических функций. Графический анализ однозначно показал, что изучение хаотичной динамики – важный аспект в неврологических исследованиях. Большая поверхность мозга, где нейроны упакованы в слои, также может быть смоделирована приемами фрактальной геометрии, где приложение теории хаоса и анализ временных рядов дает возможность изучать свойства структуры и функции мозга [9, 13, 23].

Аттрактор (от англ. to attract, – привлекать, притягивать). Наглядный пример аттрактора, это точка схождения лучей света сфокусированных увеличительной лупой. Такой устойчивый фокус А. Пуанкаре и назвал аттрактором. Пример такого привлекательного фокусирования можно видеть в бытовой обстановке, когда по парку разрозненно, беспорядочно, хаотично не спеша разгуливают люди. Но в какой-то момент вдруг заработал интересный аттрактор, привлекая внимание всех. Теперь разрозненное гуляние по всей территории парка быстро концентрируется около заработавшего аттрактора. Аналогично этому в фойе театра перед началом спектакля посетители собираются около зеркал, формируя на какое-то время разрозненные упорядоченные группы. В некоторых ситуациях люди, свободно разгуливающие перед открытием учреждения, магазина, по мере приближения назначенного времени собираются все ближе ко входу. Солдаты, вольно разгуливающие по территории воинской части, услышав команду на построение, сразу же все собираются в назначенном месте. По меткому выражению И.Р. Пригожина, аттрактор это «привлекающий хаос».

В физиологии, психологии, социальной психологии, культурологии, во многих других областях деятельности и значимое понятие «аттрактор» неразрывно связано с именами А.А. Ухтомского (доминанта), З. Фрейда (сверхцель), Н.А. Бернштейна (физиология активных движений), Н.С. Мисюка

спонтанности, активной инициативности деятельности мозга человека) [6, 28, 30, 33].

В этих же областях такие понятия, как аттрактор, доминанта и средоточие используются как синонимы, где социально-культурная доминанта рассматривается как специфический аттрактор, вызывающий своей активностью структурные изменения в социальной среде, и прежде всего ее культурного и физического здоровья. А социальное здоровье общества неразрывно связано с первичной профилактикой острой кардиocereброваскулярной патологии [13, 26].

Странный аттрактор (Strange Attractor), в отличие от обычного, не имеет своей строгой линии поведения. От него можно ожидать различные внезапные бросковые неожиданные движения, появление которые имеет стохастический, вероятностный характер. Кроме того, их отличительная особенность, это способность втягивать в себя (всасывать) все, что находится поблизости, как материальные предметы, так и абстрактные математические понятия. Самый демонстративный пример странного аттрактора – это торнадо и смерчи, их способность втягивать внутрь себя предметы и объекты самых различных размеров.

Странные аттракторы, это расплывчатые, нечетко сфокусированные в точку пятна, пункты схождения фазовых нестабильно блуждающих траекторий движений хаотизированной динамической системы, четкое описание которым дать невозможно. Другими словами, аттрактор отвечает стремлению динамической системы быть в том состоянии, к которому она стремится.

Механизмы возникновения странных аттракторов до сих пор не удалось достаточно изучить, чтобы понять роль отдельных параметров в их формировании. Существуют лишь некоторые качественные модели хаотического поведения. Странный аттрактор можно понимать как своего рода основа, дающая доступ к той информации, которая заперта в изначальном хаосе исследуемого явления или процесса [1, 11, 19-21, 30].

К концепциям фракталов и аттракторов также примыкает и концепция аутопоэза, созданная и подробно разработана в университете Сантьяго де Чили нейробиологом Умберто Матурана и Франциско Варела [42]. Аутопоэз, как они трактуют, это всеобщий паттерн организации всех живых систем и разума по формуле «life is cognition»-«жизнь есть познание». Такое представление чилийских нейробиологов, по нашему мнению, созвучно с концепцией спонтанной инициативной когнитивной деятельности [28], дополняющей доминирующую рефлекторную теорию высшей нервной деятельности мозга человека.

Теория сложности

В этом же контексте описания хаоса, фракталов и аттракторов применительно к медицинским исследованиям заслуживает упоминания теория сложности.

В 1984 году в штате Нью-Мексико (США) начал работу непрофильный институт по изучению различных аспектов сложности и хаоса во многих отраслях деятельности – Институт Санта Фе (The Santa Fe Institute, SFI), в котором понятие «сложность» изучается в самых разных аспектах научной и практической деятельности. В настоящее время теория сложности развивается как междисциплинарная отрасль знаний («complexity science»), охватывающая метеорологию, химию, биологию, а также психологию, социологию, экономику и другие дисциплины, включая медицину. Разработанные в этом институте техники теории хаоса используются для моделирования биологических и медицин-

ских систем от роста популяций, развития эпидемий до кардиоаритмий.

В области медицины разработана концепция «холмистого ландшафта», согласно которой в окружающей среде одна система существует благодаря другим. Во взаимосвязанном сосуществовании каждый холм ландшафта символизирует успех и благосостояние отдельной системы и отделен от других нестабильных и «менее удачливых» низинами. Каждая система стремится к «успеху», но это стремление к вершине ограничено неожиданным появлением низин, порывистым толстым слоем нежизнестойкости. В рамках этой концепции проявляется способность сложных динамических адаптивных систем к самоорганизации [8, 21, 32, 34, 36-38].

Хаос и порядок в оценочных категориях «плохой» и «хороший».

Исходя из общечеловеческих признанных предпочтений ясно, что хаос – это плохо и его надо избегать, стабильность и порядок – это всегда хорошо. Но в этой логике предпочтений в определенных ситуациях нередко может сложиться парадоксальный конфликт: так, «хорошая» хаотичная нестабильная симптоматика доклинического развития эпизода транзиторной ишемической атаки это гораздо лучше, чем «плохая» стабильно устоявшаяся упорядоченная симптоматика ишемического инсульта. Ясно, что стремление к такому «порядку» противоестественно и самоубийственно. Впрочем, и в таком «хорошем» хаосе патокинеза нет ничего хорошего. Это утверждение может показаться тривиальным и абсолютно ненужным в практической работе. Тем не менее, хаотическая нестабильность – это естественное условие существования живого организма. В практической кардиологии это уже признанная неоспоримая истина, исходя из которой, диагностические тесты и кинезотерапевтические мероприятия строятся с максимально возможным стохастическим (вероятностным) компонентом [31, 34, 36-38].

Понятие «прогностическая модель» в контексте теории хаоса и концепций фракталов и аттракторов применительно к прогностической лечебно-диагностической тактике

Прогноз — это обоснованное суждение о возможном состоянии пациента в будущем или альтернативных путях и сроках достижения этих состояний.

Прогнозирование — процесс разработки прогноза.

Этап прогнозирования — часть процесса разработки прогнозов, характеризующаяся своими задачами, методами и результатами. Деление на этапы связано со спецификой построения систематизированного описания патокинеза, сбора данных, верификацией прогноза, с последующим назначением адекватного диагноза этиотропного лечения.

Применительно к повседневной практической работе в процессе лечения необходимо периодически делать диагностические коррективы с реальным сроком прогноза дальнейшего течения, для анализа хода патокинеза и подтверждения адекватности ему проводимых мероприятий, придерживаясь схемы «диагноз-лечение» [32].

Разработка медицинских прогностических моделей требует углубленного формально-логического и математического подхода с использованием современных математико-аналитических и традиционных клинических методов исследований. И такой подход может быть осуществлен с применением формализации процесса прогнозирования по А.А. Ляпунову, основы которого он изложил в математической биологии, курс которой впервые был прочитан им в МГУ им. М.В. Ломоносова. В общих чертах, воображаемая

абсолютно точная линия прогноза заключена в развитых странах Запада и Америке большой резонанс вызвала статья М. Н. Mishel [43] «Пересмотр понятия неопределенности в теории заболеваний» о необходимости тотального пересмотра целостных представлений о заболеваемости, профилактики, диагностики и лечения, начиная с сестринского участия в общении (nursing interventions) с больным и его родственниками, вплоть до подробного анализа наукоемких и высокотехнологических результатов параклинических исследований.

В 80-90-х годах прошлого столетия, по данным сопоставления математизированных публикаций в области психиатрии в Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова с одной стороны, и в зарубежных журналах American Journal of Psychiatry, British Journal of Psychiatry и Archives of General Psychiatry – с другой, отмечается значительное различие в количестве статей, в которых применяются методы математической обработки полученных результатов исследований [7].

Современное состояние применения математических методов в медицинских и клинических исследованиях

Мы используем логику концепции расходящихся экспонент по А.А. Ляпунову, ограничивающих вероятность точного прогноза, как частный случай в решении прогнозно-диагностической задачи по предотвращению ТИА с нулевым или бесконечным временем прогноза, которое нас не интересует ни в том и ни другом случае. Важно, чтобы при имеющихся исходных данных пациента по признакам-предикторам событие «ТИА» вообще никогда не наступило. Такой подход реализуется нами с помощью прогностических нейросетевых моделей [3, 13-15, 27, 29, 35].

В 80-90-х годах прошлого столетия, по данным сопоставления математизированных публикаций в области психиатрии в Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова с одной стороны, и в зарубежных журналах American Journal of Psychiatry, British Journal of Psychiatry и Archives of General Psychiatry – с другой, отмечается значительное различие в количестве статей, в которых применяются методы математической обработки полученных результатов исследований [7].

Создается впечатление, что присутствие и применение математических методов в медицинских исследованиях и практическом здравоохранении все еще воспринимаются как некоторое необязательное приложение к повседневной клинической работе, разумеется, за исключением статистической обработки данных, особенно при составлении отчетов. А между тем, в медико-биологических исследованиях нередко складывается ситуация, когда собирается огромный фактический или эмпирический материал без четкого осознания метода его последующей обработки, и в итоге значительная часть труда оказывается затраченной напрасно. Но даже если метод обработки данных и выбран, то только одной уверенности в правильности и корректности, и, тем более, в непогрешимости его применения не достаточно. Особенно это касается методов все той же статистической обработки с их жесткими условиями и ограничениями, которые обычно умалчиваются и игнорируются, только мало к чему обязывающая констатация – данные исследования обработаны таким-то статистическим методом. Игнорирование обоснования выбора метода статистической обработки результатов в итоге ведет к искаженным и необоснованным выводам [17]. В связи с чем, «прежде чем собирать эмпирический материал, необходимо обсудить задачу с математиками и выяснить, как собирать этот материал, чтобы впоследствии его можно было бы обработать» [24].

В традиционном клиничко-лабораторном жестком детерминистском представлении хаос и беспорядок – это синонимы, мусор, только мешающий работе. Однако, не следует упускать из виду, что хаос, хаотическая нестабильность – это естественное условие существования живого организма. Здесь еще раз уместно вспомнить античное «хайно» – пространство между небом и землей, в котором мы и пребываем. Хаотичная нестабильность возникновения патологического процесса предполагает многовариантность путей его развития. Причем, эта многовариантность также хаотична и трудно предсказуема. Прикладной аспект этого рассуждения заключается в реализации управления этой хаотичностью и коррекцией путей развития в саногенном направлении. В ключе только традиционной клиничко-лабораторной логики это также звучит тривиально и лишено практической ценности. Однако, не отказываясь от ее многовекового опыта, и в дополнение ему следуют современные формализованные математические решения assistирующих диагностических систем, конкретизирующие практически приемлемый ответ диагностико-терапевтического алгоритма [3, 9, 10, 13-15, 27, 29].

Уже невозможно подконтрольно охватывать все современно известные в научных исследованиях и практической работе взаимосвязи и взаимовлияния между состояниями и процессами, количество которых только увеличивается. Распознавательно-диагностические возможности традиционных клиничко-лабораторных исследований практически исчерпаны. Приходится привлекать новые инновационные методики, способные распознавать, учитывать и контролировать все многообразие многомерных векторов патологических процессов с учетом неопределенности и нестабильности их развития. Необходимый методологический инструментарий целостного подхода к решению проблемы профилактики, диагностики и лечения заболеваний и предлагает теория хаоса с ее концепциями и возможностью упреждающе прогнозировать и корректировать нежелательные последствия, своевременно избегая их [9, 39, 40].

Прогноз, как хаос и порядок также может быть представлен оценочными категориями «хороший» или «плохой». Если в рамках традиционной клиничко-лабораторной парадигмы эти оценки тривиальны и мало что дают конкретного для решения лечебно-диагностической задачи, то в формально-логическом представлении теория хаоса, неопределенность и нестабильность в описании рисков могут быть выражены математически конкретным числовым ответом-рекомендацией [24, 41].

И еще один аспект, определяющий результат проделанной работы – точность прогноза, его ошибка, следующие за ней неопределенность и нестабильность, и, как конечная инстанция этой цепи, связанный с этой ошибкой риск. За ошибкой сразу же неотступно возникает необходимость оценки степени риска, вытекающего из этой ошибки. Вот почему этот аспект выкристаллизовывается в область отдельного исследования, которому предается все возрастающее значение, как в медицинских исследованиях, так и в повседневной работе практического здравоохранения [4, 5, 9, 13-15, 17, 23, 27, 29, 32, 34-38, 41, 43].

Математические методы распознавания и принятия решений на базе теории хаоса и ее концепций соотносятся с принципами постгеномной медицины, отображая различные процессы кардиального и общего естественного старения [38, 40].

Учитывая, что современная медицинская наука вступила в постгеномную эру с все усиливающимся акцентом на индивидуализированный подход к лечению и профилактики заболеваний, прогнозно-диагностический аспект донозологических и доклинических состояний приобретает все возрастающую актуальность. Эта тенденция, в свою очередь, требует внедрения в практическую работу новых биоинформационных технологий.

Не вызывает сомнения, что за последние годы в мировой науке свершился революционный прорыв. Переосматриваются многие казавшиеся непоколебимыми устоявшиеся концепции. Прочно укрепились позиции нелинейного и стохастического подхода к изучению явлений и процессов в биологии и медицине с позиций теории хаоса. В медицинских учебных учреждениях развитых странах Запада и Америки изучение теории хаоса включено в обязательную учебную программу. Основной акцент делается на практическое исследование рисков [41]. С другой стороны, прочно удерживаются хорошо себя зарекомендовавшие жесткие детерминистские стереотипы простых очевидных решений, в рамках которых о возможных рисках если и упоминается, то расплывчато, вскользь, без какого-либо численного подтверждения. В этой связи, вторжение в традиционное логико-клиническое мышление этих новых веяний встречает следующие вопросы: А надо ли вообще все это в практическом здравоохранении? Зачем усложнять и так уже сложное? Привнесение необходимости неочевидных сложных решений в традиционно устоявшемся желании всегда получать только простые очевидные решения может вызвать даже раздражение. Однако на сегодня, разрабатываемые инновационные методы решения проблемы неопределенности и нестабильности в медицине пока еще на стадии развития. В этой обстановке необходимо терпение и избегание «конфронтаций нового со старым», отдавая должное в признании и уважении к традиционно устоявшимся детерминистским взглядам и не отвергая напрочь новые концепции, которые, несомненно, еще нуждаются в осмыслении, проверке и в конкретных неоспоримых доказательствах целесообразности применения их в практическом здравоохранении.

Литература

1. Анищенко, В. С. Детерминированный хаос / В. С. Анищенко // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 6. С. 70 – 76.

2. Апанель, Е. Н. Самоорганизация ритмических движений и коррекция их нарушений у постинсультных больных / Е. Н. Апанель, А. С. Мاستыкин // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. 2005. Вып. 7. С. 16 – 19.

3. Апанель, Е. Н. Нейрокомпьютинг: достигнутое и перспективы в ангионеврологии / Е. Н. Апанель // Военная медицина. 2009. № 2. С. 117 – 124.

4. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. М.: Медицина. 1979. 295 с.

5. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 108 – 127.

6. Бернштейн, Н. А. Физиология движений и активность / Н. А. Бернштейн. М., 1990

7. Бесчасный, А. А. Состояние математизации в психиатрии / А.

А. Бесчасный, А. В. Немцов // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 1990. № 2. С. 144 – 146.

8. Голдбергер, Э. Л. Хаос и фракталы в физиологии человека / Э. Л. Голдбергер, Д. Р. Ригни, Б. Дж. Уэст // В мире науки. 1990. № 4. С. 25 – 32.

9. Головки, В. А. Применение нейросетевых методов и теории хаоса для обнаружения эпилептиформной активности / В. А. Головки, В. В. Евстигнеев // International Conference «Advanced Information and Telemedicine Technologies for Health» (AITTH'2008). Minsk, Belarus, 2008. Vol. 1. P. 379 – 383.

10. Гутников, С. Е. Система поддержки решений для спортивной травматологии и реабилитации / С. Е. Гутников [и др.] // Advanced Information and Telemedicine Technologies for Health (AITTH'2008): Proceedings of the Second International Conference (October 1 – 3, 2008, Minsk, Belarus). Minsk: UIIP NASB, 2008. С. 169 – 173.

11. Дьюдни, А. К. Странная привлекательность хаоса / А. К. Дьюдни // В мире науки. 1987. № 9. С. 96 – 100.

12. Евстигнеев, В. В. Социально обусловленные факторы риска кардиоцереброваскулярных заболеваний / В. В. Евстигнеев, О. В. Кистень, А. С. Мастыкин // Мед. журнал. 2009. № 1. С. 110 – 112.

13. Евстигнеев, В. В. Интеллектуальная медицинская система: попытка конкретизировать понятие / В. В. Евстигнеев, Е. Н. Апанель, А. С. Мастыкин // Медицинский журнал. 2009. № 3. С. 113 – 119.

14. Евстигнеев, В. В. Возможности методов искусственного интеллекта для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак / В. В. Евстигнеев [и др.] // ARS MEDICA. 2009. № 3. С. 60 – 72.

15. Евстигнеев, В. В. Результаты применения адаптивных нейросетевых классификаторов для распознавания подтипов транзиторных ишемических атак: сб. науч. ст. Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицинской экспертизы и реабилитации больных и инвалидов». 20 – 21 мая 2010. г. / В. В. Евстигнеев, Е. Н. Апанель, А. С. Мастыкин. Минск, 2010. С. 349 – 355.

16. Исаева, В. В. Синергетика для биологов: учеб. пособие / В. В. Исаева. Владивосток. 2003.

17. Кабак, С. Л. Какому методу статистической обработки результатов следует отдавать предпочтение при оценке эффективности нового метода лечения? / С. Л. Кабак, Ю. С. Кабак // Бел. мед. журнал. 2003. № 3. С. 119 – 121.

18. Каменская, В. Г. Ряд Фибоначчи и его странные свойства: фрактальные и нумерологические характеристики / В. Г. Каменская, С. В. Зверева // Сознание и физическая реальность. 2001. № 5. С. 17 – 30.

19. Князева, Е. Н. Законы эволюции и самоорганизации сложных систем / Е. Н. Князева, С. П. Курдюмов. М., 1994.

20. Кузнецов, А. П. Наглядные образы хаоса / А. П. Кузнецов // Соросовский образовательный журнал. 2000. № 11. С. 104 – 110.

21. Курдюмов, С. П. Заключительный отчет по проекту «Разработка научно-образовательной синергетической парадигмы в контексте непрерывного гуманитарного образования» / С. П. Курдюмов, Г. Г. Малинецкий // МФТИ. М., 2002.

22. Курдюмов, В. С. Что такое Санта-Фе и нужен ли в России аналогичный институт / В. С. Курдюмов, Д. С. Чернавский // <http://spkurdyumov.narod.ru/chrnavi.htm>.

23. Лаврентьева, С. В. Нейросетевые алгоритмы обработки электроэнцефалограмм для диагностики эпилепсии: автореф. дис. канд. техн. наук. 05.13.17 / С. В. Лаврентьева. Брест, 2010. 21 с.

24. Ляпунов, А. А. О методологических вопросах математической биологии / А. А. Ляпунов, Г. П. Багиновская // Математическое моделирование в биологии. М., 1975. С. 5 – 19.

25. Малыгина, Г. И. Гуманизация духовной синергии современного белорусского общества в контексте идеологических вызовов современности: учеб. пособие по курсу философии и

культурологи для студентов всех специальностей БГУИР, аспирантов и магистрантов / Г. И. Малыгина, В. И. Миськевич, Ю. А. Харин. Минск, 2004.

26. *Мандельброт, Б.* Фрактальная геометрия природы / Б. Мандельброт. М.: «Институт компьютерных исследований», 2002.

27. *Мастыкин, А. С.* Нейросетевой подход в решении проблемы диагностики и профилактики транзиторных ишемических атак / А. С. Мастыкин [и др.] // Доклады НАН Беларуси. 2010. № 5. С. 81 – 90.

28. *Мисюк, Н. С.* Модели механизмов мозга человека / Н. С. Мисюк. Минск, 1973.

29. *Новоселова, Н. А.* «Консилиум» адаптивных нейросетевых классификаторов для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак / Н. А. Новоселова [и др.] // Медицинский журнал. 2008. № 3. С. 106 – 111.

30. *Пригожин, И. Р.* Философия неустойчивости / И. Р. Пригожин // Вопросы философии. 1991. № 6. С. 46 – 52.

31. *Пуанкаре, А.* Наука и метод / А. Пуанкаре. СПб., 1910.

32. *Сидоренко, Г. И.* Творчество и медицина: поиск неочевидных решений / Г. И. Сидоренко. Минск, 2002.

33. *Ухтомский, А. А.* Доминанта / А. А. Ухтомский. СПб., 2002. 448 с.

34. *Baxt, W. G.* Complexity, chaos and human physiology: the justification for non-linear neural computational analysis / W. G. Baxt // Cancer Lett. 1994. Vol. 77, № 2 – 3. P. 85 – 93.

35. *Evstigneev, V. V.* Artificial neural network technology for differential diagnostics of the TIA subtypes / V. V. Evstigneev, E. N. Aranel, A. S. Mastykin // Poster. Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. P. Geneva, Switzerland.

36. *Goldberger, A. L.* Chaos in physiology: health or disease? / A. L. Goldberger, B. J. West // Holden A, editor. Chaos in Biological Systems. 1987. P. 1 – 4.

37. *Goldberger, A. L.* Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside / A. L. Goldberger // Lancet. 1996. Vol. 347. P. 1312 – 1314.

38. *Goldberger, A. L.* Fractal dynamics in physiology: Alteration with disease and aging / A. L. Goldberger [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. 2002. Vol. 99. Suppl. 1. P. 2466 – 2472.

39. *Krasnoproshin, V.* Fuzzy Modeling Based Managements for Evolutionary Enterprise / V. Krasnoproshin, A. Koushner // Proceedings of International Conference on Modeling and Simulation in Technical and Social Sciences. Girona, Spain, 25 – 27 June 2002. P. 137 – 145.

40. *Marhn-Garcna, J.* Aging and the heart: a post-genomic view / J. Marhn-Garcna, M. J. Goldenthal, G. W. Moe // New York, NY, Springer, 2008. 574 p.

41. *Markham, F. W.* A method for introducing the concepts of chaos theory to medical students / F. W. Markham // Theoretical Medicine and Bioethics. 1998. Vol. 19. P. 1 – 4.

42. *Maturana, H.* El Brbol del Conocimiento: Las bases biolygicas del entendimiento humano / H. Maturana, F. Varela. Editorial Universitaria, Santiago, 1985. 208 p.

43. *Mishel, M. H.* Reconceptualization of the uncertainty in illness theory / M. H. Mishel // J. Nurs. Sch. 1990. Vol. 22, № 4. P. 256 – 262.

Поступила 19.08.2010 г.