

ЭНТРОПИЯ КАК ФАКТОР ОЦЕНКИ ИММУННОГО СТАТУСА

*И.С. Зубаткина¹, Л.К. Добродеева², М.Я. Малахова³, Э.В. Крыжановский⁴,
О.В. Зубаткина⁵*

¹Международный институт биологических систем, Санкт-Петербург, Россия

²Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, Архангельск, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций
им. проф. М.А. Бонч-Бруевича, Санкт-Петербург, Россия

⁵Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

ENTROPY AS A PARAMETER FOR THE IMMUNE STATE ESTIMATION

*I.S. Zubatkina¹, L.K. Dobrodeeva², M.Ya. Malachova³, E.V. Kryzhanovskiy⁴,
O.V. Zubatkina⁵*

¹International Institute of Biological systems, Saint-Petersburg, Russia

²Institute of Physiology of Nature Adaptation, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Arkhangelsk, Russia

³North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Bonch-Bruевич Saint-Petersburg State University of Telecommunications, Saint-Petersburg, Russia

⁵Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

© Коллектив авторов, 2012

Обследовано 62 человека, у которых были определены показатели иммунного статуса и показатели энергоэмиссионных процессов при регистрации кроунограмм пальцев рук. Установлена прогностическая значимость показателя энтропии в отношении направления развития процесса иммунной защиты. Выведена статистически значимая модель, включающая наименьшее число иммунологических показателей.

Ключевые слова: энергоэмиссионные процессы, энтропия, кроунограмма, иммунологические показатели.

62 volunteers have been examined in order to determine the indexes of the immune state and the parameters of energy emissive processes while registering the crowngrams of the fingers. Prognostic importance of the entropy index with regards to the direction of immunological defense process development has been revealed. Also the statistically significant model consisting of the minimal number of immunological indexes has been developed.

Key words: energy emissive processes, entropy, crowngram, immunological indexes.

Введение

Живой организм – это прежде всего открытая энергетическая биосистема, в определении состояния которой одно из важных мест принадлежит энтропии, дающей наиболее полную, хотя и обобщенную характеристику системы [4]. Скорость изменения энтропии открытой биосистемы может происходить независимо либо за счет обмена с внешней средой, либо вследствие внутренних необратимых процессов:

$$dS/dt = d_e S/dt + d_i S/dt [5].$$

При этом, согласно теореме Пригожина, для системы, находящейся в стационарном состоянии, положительная функция $d_i S/dt$ принимает минимальное положительное значение, то есть скорость образования энтропии внутри откры-

той системы уменьшается по мере приближения к стационарному состоянию [6]. В стационарном состоянии свободная энергия системы расходуется наиболее экономно, в ней биосистемы сохраняют не только свою работоспособность и поддерживают во времени постоянство своих параметров, но и обладают способностью к авторегуляции. Особенностью стационарного состояния биосистем является значительное удаление от термодинамического равновесия, а другой особенностью – его устойчивость. Принцип устойчивого неравновесия биологических систем был сформулирован в прошлом столетии Э.С. Бауэром: «Все и только живые системы никогда не бывают в равновесии и постоянно выполняют за счет своей свободной энергии работу против равновесия». Чтобы пополнять

беспрестанную убыль свободной энергии самого организма необходимо непрерывное поступление энергии из окружающей среды, которая обеспечивает поток отрицательной энтропии для поддержания энтропии организма на постоянном минимальном уровне, поскольку нахождение системы в состоянии, соответствующем минимуму продукции энтропии, обеспечивает ей наибольшую устойчивость [7]. Протекание реакций, при которых энтропия уменьшается, а свободная энергия увеличивается, оказывается возможным благодаря механизму энергетического сопряжения. Примером может служить процесс окислительного фосфорилирования, протекающий при участии сопрягающих ферментативных комплексов митохондриальных мембран. В обычных условиях организм поддерживает свое стационарное состояние, которое характеризуется весьма активным и напряженным течением метаболических процессов, сбалансированных настолько, что основные параметры его внутренней среды (гомеостазис) сохраняются неизменными, создавая внешнее впечатление покоя [7]. Имунная система как одна из систем, через которую организм постоянно общается с внешней средой, по всей видимости, должна менять свои параметры вслед за изменением (ростом или снижением) энтропии.

Целью нашего исследования явилось определение вариабельности иммунологических показателей при нарастании энтропии и прогноз функционирования иммунной защиты.

Материалы и методы исследования

Проведено иммунологическое обследование 62 человек обоего пола, разного возраста (от 19 до 70 лет). Были определены показатели клеточного и гуморального звеньев иммунологической защиты. Получены абсолютные значения лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов, фагоцитов, фенотипов клеток с рецепторами CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA DR, содержание IgA, IgM, IgG, IgE, трансферрина, IFN-γ, интерлейкинов IL-6 и IL-10. Также у каждого из обследованных были определены числовые характеристики кроунограмм пальцев обеих рук. Регистрация кроунограмм проводилась непосредственно перед забором крови на аппаратно-программном комплексе «Кроуноскоп», при работе которого под действием газового разряда вокруг пальца возникает короноразрядное свечение, преобразующееся системой видеонаблюдения и последующей цифровой обработкой в

двумерное динамическое распределение газоразрядной эмиссии с пальца руки – кроунограмму [2]. Количественные показатели кроунограмм (энтропия, площадь засветки изображения, изрезанность контура, симметрия) определялись с помощью прикладных программ «Кроунолаборатория». Статистическая обработка данных проводилась в программе «STATISTICA 6.0». В модуле «описательная статистика» вычислялись средние значения определяемых показателей и стандартная ошибка среднего. В модуле «множественная регрессия» строились регрессионные уравнения с использованием способа пошагового включения предикторов. Оценка адекватности регрессионной модели проводилась по анализу остатков с использованием критерия Дарбина – Уотсона. Факторные модели строились с применением вращения по методу нормализованного варимакса.

Результаты и их обсуждение

После проведения обследования все волонтеры были разделены на группы по показателю энтропии. Разделение проводилось согласно диапазону значений показателя ($1,39 \pm 0,06$ ед.), установленного для лиц, не имеющих иммунологических нарушений [3]. Были выделены три группы: I группа – 19 человек, разброс показателя энтропии у которых находился ниже наименьшего значения и был в диапазоне 1,21–1,33 ед.; II группа – 25 человек, разброс значений показателя энтропии у которых был в границах установленного диапазона и составил 1,34–1,44 ед.; III группа – 18 человек, разброс показателя энтропии у которых находился выше наибольшего значения в диапазоне 1,45–1,57 ед. Средние значения показателя энтропии в группах достоверно отличались и составили для первой группы $1,28 \pm 0,04$ ед., для второй группы $1,38 \pm 0,03$ ед. и для третьей группы $1,50 \pm 0,04$ ед. соответственно. Анализ числовых характеристик кроунограмм показал, что с ростом энтропии имеет место определенная направленность их изменений, которая выражается в достоверном снижении площади засветки изображения и симметрии при статистически значимом увеличении изрезанности контура кроунограммы (табл. 1).

Полученные данные можно объяснить исходя из смыслового значения энтропии и ее роли в биосистемах. Как известно, чем меньше энтропия, тем больше свободная энергия системы, и наоборот, чем больше величина энтропии, тем меньше энергия. Данная зависимость прослеживается в изменении площади засветки

изображения, которая, исходя из механизма развития стимулированной импульсной эмиссии [1], косвенно отражает энергетический уровень в текущий момент времени и с ростом энтропии достоверно уменьшается. С другой стороны энтропия выступает как мера упорядоченности: чем меньше порядка в системе, тем больше ее энтропия. Это, в свою очередь, отображается в изменении изрезанности контура, когда с увеличением энтропии возрастает число флуктуаций кроунограммы и при этом также снижается симметрия.

Проведенный анализ иммунологических показателей позволил выделить среди них те, изменения значений которых с ростом энтропии носили достоверный характер. В их число вошли абсолютные показатели фенотипов клеток с рецепторами CD8⁺, CD71⁺, CD95⁺, процент активных фагоцитов и моноцитов и содержание трансферрина (табл. 2).

Как видно из табличных данных (табл. 2), по мере роста энтропии достоверно увеличивается количество активированных клеток с рецепторами CD8⁺, CD71⁺, CD95⁺, а также растет процент активных фагоцитов и концентрация трансферрина, одновременно значимо снижается относительное количество моноцитов. Таким

образом, возрастание энтропии связано с перераспределением моноцитов из кровеносного русла в ткани и их активной трансформацией, что сопровождается увеличением процента активных фагоцитов и повышением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и числа клеток меченных, к апоптозу (CD95⁺). Подобные изменения свидетельствуют о нарастании процессов, направленных на деградацию антигенов, что ведет к накоплению низкомолекулярных метаболитов и отдаляет систему от равновесного состояния. В то же время формируются процессы, направленные на парирование роста энтропии, чтобы вернуть систему в устойчивое стационарное состояние. Это прослеживается по нарастанию числа активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) и количества трансферрина. Сывороточная концентрация рецепторов трансферрина, равно как и содержание самого белка, отражают интенсивность гемопоэза, то есть включаются процессы, имеющие антиэнтропийную направленность. Поскольку синтез больших богатых энергией макромолекул, формирование клеточных структур с их сложной организацией являются мощными факторами, сдерживающими нарастание энтропии [4].

Таблица 1

Числовые характеристики кроунограмм (M±m)

Показатели/группы	Энтропия (ед.)	Площадь засветки (ед.)	Изрезанность (ед.)	Симметрия (%)
I группа (n=19)	1,28±0,04	0,93±0,04	1,39±0,11	92,5±3,4
II группа (n=25)	1,38±0,03*	0,88±0,03*	1,57±0,23*	88,3±4,5
III группа (n=18)	1,50±0,04*/ **	0,85±0,05*	1,91±0,22*/ **	81,3±7,3*/ **

Примечание: Достоверность различий между показателями в группах: $p < 0,05$; * – по сравнению с I группой; ** – по сравнению со II группой.

Таблица 2

Показатели иммунологического статуса (M±m)

Показатели/группы	CD8 ⁺ (10 ⁹ кл/л)	CD71 ⁺ (10 ⁹ кл/л)	CD95 ⁺ (10 ⁹ кл/л)	Фагоциты (%)	Моноциты (%)	Трансферрин (г/л)
I группа (n=19)	0,43±0,04	0,40±0,06	0,45±0,06	46,3±4,57	7,2±3,51	3,81±0,18
II группа (n=25)	0,55±0,12*	0,43±0,05	0,46±0,04	44,3±3,35	5,8±1,34	4,05±0,02*
III группа (n=18)	0,65±0,15*	0,48±0,08*	0,62±0,11*/ **	52,3±5,64**	3,1±0,76*/ **	4,07±0,02*

Примечание: Достоверность различий между показателями в группах: $p < 0,05$; * – по сравнению с I группой; ** – по сравнению со II группой.

Анализ с помощью множественной регрессии способом пошагового включения переменных помог получить уравнение регрессии, по которому фактор энтропии может быть вычислен по минимальному числу предикторов – иммунологических показателей:

$$Y = 1,43 - 0,40CD4 + 0,36CD16 - 0,32CD71;$$

$$R^2 = 0,53, F = 4,19, p < 0,006, d = 2,02.$$

Гистограмма остатков имеет нормальное распределение (рис. 1), значение критерия Дарбина – Уотсона приближено к двум, что подтверждает адекватность регрессионной модели.

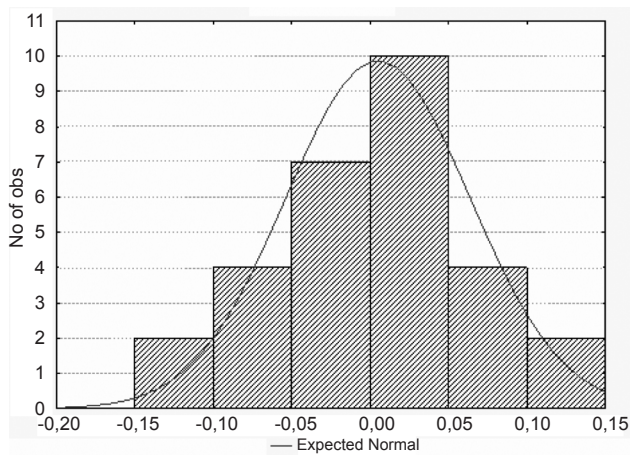


Рис. 1. Гистограмма необработанных остатков с наложением кривой нормального распределения

Исходя из построенной регрессионной модели, можно установить вклад иммунокомпетентных клеток в величину энтропии. Положительный регрессионный коэффициент у члена уравнения «CD16» указывает на роль в производстве энтропии натуральных киллеров, участвующих в фагоцитозе и антителозависимой, клеточно-обусловленной цитотоксичности. В то же время по отрицательной величине регрессионных коэффициентов у членов уравнения «CD4» и «CD71» можно заключить об участии в купировании продукции энтропии инициаторов клеточного иммунного ответа Т-хелперов и активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину.

Была также проанализирована факторная модель, включающая в себя четыре группы факторов. Первый фактор был представлен числовыми характеристиками кроунограммы с наибольшими факторными нагрузками у площади засветки изображения и изрезанности контура. Во втором факторе определяющими являлись иммунологические показатели: цитотоксиче-

ские Т-лимфоциты (CD8⁺), натуральные киллеры (CD16⁺), активированные Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину (CD71⁺) и лимфоциты, меченные к апоптозу (CD95⁺). Третий фактор включал Т-лимфоциты (CD3⁺), лимфоциты с рецептором к интерлейкину-2 (CD25⁺) и фагоцитарное число. Четвертый фактор был представлен только показателем энтропии (рис. 2). Таким образом, в построенной многофакторной модели, позволяющей оценить иммунологический статус, два из общих факторов (второй и третий) отвечают за его функциональное состояние, а два других (первый и четвертый) отражают уровень функционирования, одним из этих общих факторов является четко выделенный однокомпонентный фактор энтропии, которую можно рассматривать как результирующую величину устойчивости системы.

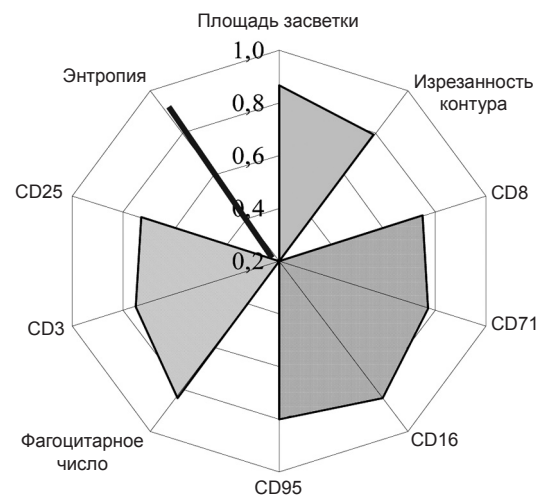


Рис. 2. Структура факторной модели

Заключение

Характерная для живой системы внутренняя стабильность поддерживается непрерывной компенсацией продукции энтропии вследствие происходящих внутри нее процессов, возвращающих систему к устойчивому стационарному состоянию. Как показало проведенное исследование, это действие, направленное на парирование роста энтропии, происходит за счет увеличения количества активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) и повышения концентрации сывороточного трансферрина, что ведет к убыли энтропии в результате активации реакций биосинтеза. Верификация энтропии клинико-лабораторными показателями с возможным расчетом величины энтропии по нескольким иммунологическим параметрам позволяет предвидеть направление развития

процесса иммунной защиты. Так, возрастание энтропии сопровождается, в частности, перераспределением моноцитов с их выходом за пределы сосудистого русла и трансформацией в тканевые формы.

Литература

1. *Коротков, К.Г.* Энтропия и энергия в биологических системах. Биофизические механизмы активности «энергетических» меридианов / К.Г. Коротков, Б. Виллиамс, Л.А. Виснески // *Сознание и физическая реальность*, 2005. – Т. 10, № 5. – С. 32–40.
2. *Крыжановский, Э.В.* Основы хроноскопии. Анализ энергетических и адаптационных резервов организма / Э.В. Крыжановский. – СПб. : Политехника, 2008. – 8 с.
3. *Малахова, М.Я.* Показатели хронограммы в оценке адаптационной устойчивости организма / М.Я. Малахова, Л.К. Добродеева, А.Г. Григорян [и др.] // *Вестник СПбМАПО*, 2010. – Т. 2, № 3. – С. 43–46.
4. *Оприлов, В.А.* Энтропия биосистем / В.А. Оприлов // *Соросовский образовательный журнал*, 1999. – № 6. – С. 33–38.
5. *Пригожин, И.* Порядок из хаоса / И. Пригожин, И. Стингерс. – М. : Прогресс, 1986. – 432 с.
6. *Рубин, А.Б.* Термодинамика биологических процессов / А.Б. Рубин. – М. : Изд-во МГУ, 1984. – 283 с.
7. *Самойлов, В.О.* Медицинская биофизика / В.О. Самойлов. – СПб. : СпецЛит, 2004. – 496 с.

И.С. Зубаткина

e-mail: izubatkina@gmail.com

О.В. Зубаткина

e-mail: zubatkinaov@nsmu.ru