

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАЙЕСОВСКИХ
ПРОЦЕДУР РАСПОЗНАВАНИЯ
ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ
КАНАЛЬНЫХ БЛОКАТОРОВ
ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Введение. Опухоли головного мозга являются наиболее серьезной проблемой нейрохирургии, так как полностью удалить эти опухоли хирургическим путем не представляется возможным, кроме того, они характеризуются резистентностью к любым видам терапевтических вмешательств. В результате продолженного роста глиом, которые представляют собой более 50 % общего количества внутримозговых опухолей, они прогрессируют от низкоквалифицированных глиом (II степень злокачественности) к высококвалифицированным глиомам (III и IV степени злокачественности). Смертность при глиомах IV степени злокачественности (ст. зл.) составляет 100 %, а максимальный срок жизни у 5 % больных – около 2 лет.

Известно, что глиомы головного мозга содержат некротические участки в тканях в результате клеточной гибели, поэтому при глиомах активируется опухоль-ассоциированный воспалительный процесс [1, 2]. Некроз здоровых и опухолевых клеток головного мозга вызывается большим количеством глутамата при активизации ионотропных NMDA-рецепторов [3]. Ингибирование глутаматных рецепторов с помощью канальных блокаторов верапамила и кетамин может изменять зарядовые характеристики мембран, исследуемые с помощью модифицированной скорости оседания эритроцитов (МСОЭ), при котором можно определять степень агрегации клеток крови [4].

Применение байесовских процедур распознавания с использованием канальных блокаторов верапамила и кетамин за счет разных концентраций при глиомах головного мозга.

© Н.Я. Гридина, А.М. Гупал,
Н.Г. Драгунцова, А.Л. Тарасов,
2015

Для изучения противоопухолевых активностей канальных блокаторов необходимо провести подбор наиболее оптимальных концентраций кетамина и верапамила, учитывая особенности физиологического действия NMDA-рецепторов, которые максимально активны в микромолярных количествах при патологии и в миллимолярных количествах – в нормальных тканях. Следовательно, для подавления активности этих рецепторов при глиомах головного мозга требуются концентрации, в 1000 раз меньше, чем у здоровых лиц.

Для этого были проведены исследования влияния верапамила и кетамина на уровень агрегации клеток крови в широком диапазоне концентраций данных препаратов: в разбавлении физиологической водой 0,25 % раствора верапамил-гидрохлорида от 10 до 100 тысяч раз, и аналогичные разбавления препарата кетамин-гидрохлорида (25 мг /мл).

Исследования проводили у больных с глиомами II, III, IV ст. зл., у больных с метастазами в головной мозг (Mt), и у больных с черепно-мозговыми травмами (ЧМТ). Контрольную группу составили доноры, обследованные перед сдачей крови в ГУ «Институт нейрохирургии им. Академика А.П. Рамоданова НАМН Украины». Забор крови проводили у больных натошак из локтевой вены с использованием антикоагулянта гепарина (0,1 мл гепарина на 10 мл крови). В образцы крови, объемами по 200 мкл, поочередно добавляли по 20 мкл препаратов верапамила и кетамина в диапазоне разведений от 10 до 100 тысяч раз. В контрольный образец крови добавляли физиологическую воду объемом в 20 мкл. Скорость оседания крови фиксировали в капиллярах Панченкова каждые 5 минут при температуре +37° С на протяжении 90 минут, последние показатели измеряли через 24 часа для избежания разбежностей и ошибок в исследованиях.

Следует отметить, что в более ранних работах [5 – 7] использованы дискретный случай БПР (байесовские процедуры распознавания) к показателям МСОЭ, только раньше в [5 – 7] осуществлялось распознавание между глиомами различных степеней злокачественности, а теперь стоит задача распознать показатели МСОЭ контроля (кровь без веществ-добавок) от показателей МСОЭ с каким-то веществом добавкой для отдельно взятой степени злокачественности. Например, фиксируется диагноз – IV ст. зл. Распознаются показатели МСОЭ контроля и показатели МСОЭ одного из следующих веществ-добавок: верапамил (концентрации 1:1, 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000); кетамин (концентрации 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000). Специально для этих целей разработана автоматизированная система, которая подбирает такие дискретные распределения показателей МСОЭ, дающие наилучшее распознавание.

В результате проведенной работы, автоматизированной системой получены распознавания для верапамила, приведенные в табл. 1, с их отображением на гистограмме (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1. Распознавание показателей МСОЭ для верапамила в %

Концентрации	Здоровые	Грыжа спи- нальная	II ст. зл.	III ст. зл.	IV ст. зл.	ЧМТ
1:1	89,3	0	86,6	73,1	66	85,7
1:10	80	78,9	78,5	74,3	75,6	75
1:100	80	78,9	85,1	75,6	72,9	89,4
1:1000	85,7	76,4	83,3	79,4	78,3	73,6
1:10000	81,8	71,4	70	80	82,6	81,2
1:100000	90,9	83,3	80	80	81,8	93,3

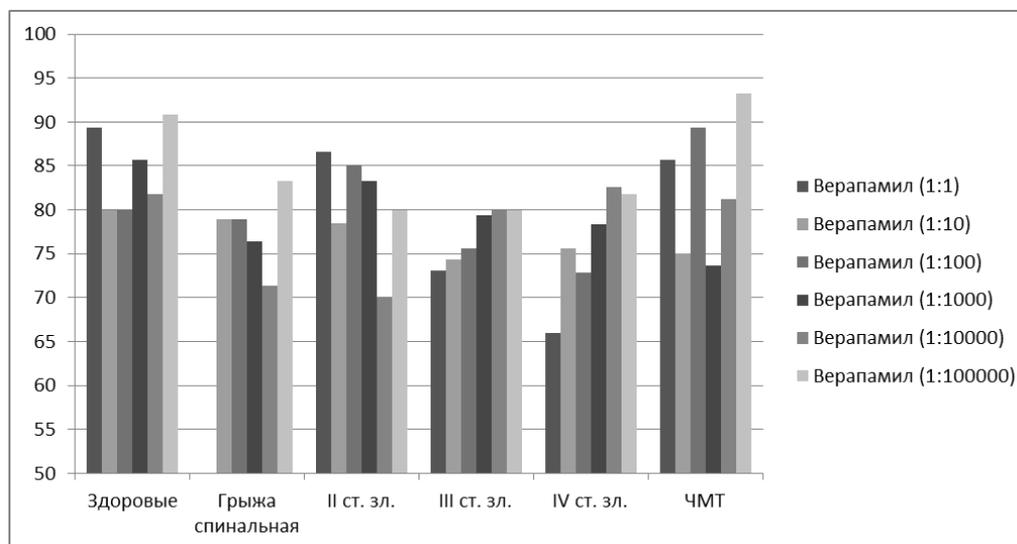


РИС. 1. Влияние различных концентраций верапамила на показатели распознавания клеток крови в эксперименте МСОЭ

Как видно из рис. 1, большие концентрации верапамила (1:1) повышают распознавание у здоровых лиц, при глиомах II ст. зл. и у больных с ЧМТ. При концентрации верапамила 1:10 происходит снижение распознавания, по сравнению с предыдущей концентрацией у здоровых лиц, при глиомах II ст. зл. и при ЧМТ. При глиомах IV ст. зл. повышается распознавание до 75,6 % при добавлении верапамила в разбавлении 1:100. При глиомах II, III и IV ст. зл. и распознавание повышается по сравнению с предыдущими концентрациями. При разбавлении верапамила 1:10000 распознавание повышается при III и IV ст. зл. Разбавление верапамила 1:1000 дает максимальное распознавание как у больных с глиомами, так и у больных со спинальной грыжей и ЧМТ.

Для кетамина с разными концентрациями получены результаты приведенные в табл. 2 и показаны на рис. 2.

ТАБЛИЦА 2. Распознавание показателей МСОЭ для кетамина в %

Концентрации	Здоровые	Грыжа спи- нальная	II ст. зл.	III ст. зл.	IV ст. зл.	ЧМТ
1:10	87,5	77,7	80	79,4	75	78,9
1:100	85,7	77,7	75	82	74,2	88,9
1:1000	87,5	77,7	77,7	78,9	78,1	88,2
1:10000	87,5	80	75	81,8	76,6	75
1:100000	75	80	80	77,4	80	81,2

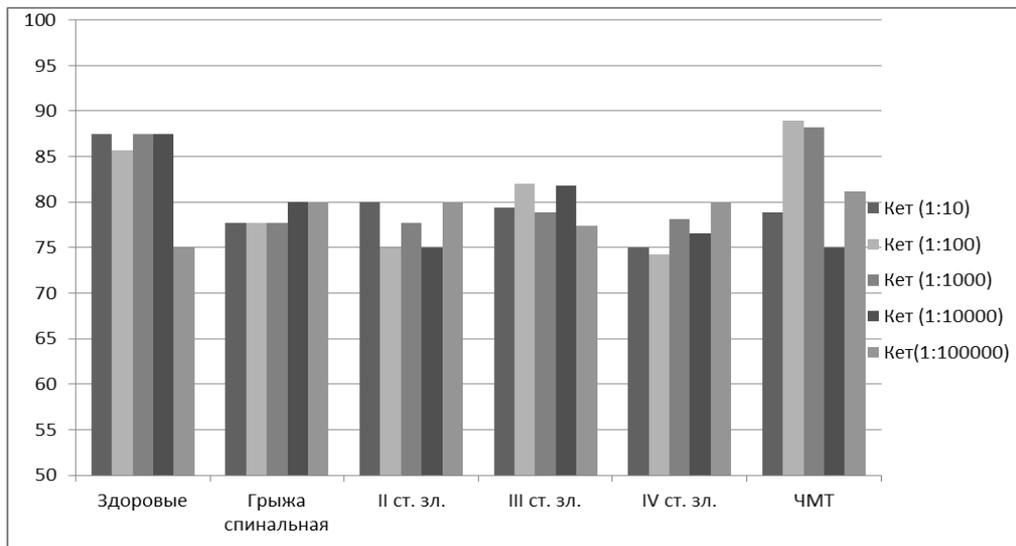


РИС. 2. Влияние различных концентраций кетамина на показатели распознавания клеток крови в эксперименте МСОЭ

По сравнению с разбавлениями верапамила разбавления кетамина в меньшей степени влияют на распознавание. Наибольшее распознавание у здоровых лиц отмечено при малых концентрациях разбавления, а наименьшее – при больших концентрациях разбавления (1:100000), что объясняется механизмом действия кетамина на NMDA-рецепторы. При спинальных грыжах и глиомах IV ст. зл. максимальное распознавание отмечается при действии кетамина больших концентраций разбавлений (1:1000 – 1:100000). Максимальное распознавание при разбавлении кетамином 1:10 – 1:100 отмечается при ЧМТ (88,9 %).

Верапамил – это блокатор медленных кальциевых каналов расположенных NMDA-рецепторах. Кетамин известен как неконкурентный блокатор NMDA-рецепторов. Судя по полученным данным, ингибирование кальциевых каналов верапамилем способствует получению большего распознавания глиом III и IV ст. зл., особенно в больших концентрациях разбавлений.

Кетамин 1:10 и 1:100 при ЧМТ позволяет производить распознавание с глиомами III и IV ст. зл. При этом, максимальное распознавание ЧМТ с глиомами II–IV ст. зл. можно получить при использовании верапамила с концентрацией (1:100000).

Заключение. Использование канальных блокаторов верапамила и кетамина в большом диапазоне разбавлений (1:10 – 1:100000) позволяет повысить распознаваемость опухолевых и воспалительных процессов.

Максимальная распознаваемость при использовании различных концентраций верапамила отмечается при спинальных грыжах с концентрациями 1:100000; при глиомах II ст. зл. 1:1 и 1:100; при глиомах III и IV ст. зл. – 1:10000 и 1:100000; при ЧМТ – 1:100000, что позволяет отличить низкоккачественные глиомы II степени от высококачественных глиом III и IV ст. зл.

Полученные результаты могут быть использованы при подборе концентраций препаратов канальных блокаторов при разработке методов профилактики рецидивов глиом в отдаленные сроки после оперативного вмешательства.

Н.Я. Гридіна, А.М. Гупал, Н.Г. Драгунцова, А.Л. Тарасов

ВИКОРИСТАННЯ БАЙЄСІВСЬКИХ ПРОЦЕДУР РОЗПІЗНАВАННЯ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КАНАЛЬНИХ БЛОКАТОРІВ ПРИ ГЛІОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Досліджено застосування байєсівських процедур розпізнавання з використанням канальних блокаторів верапамілу та кетаміну за рахунок різних концентрацій при гліомах головного мозку.

N.J. Gridina, A.M. Gupal, N.G. Draguncova, A.L. Tarasov

USING THE BAYESIAN RECOGNITION PROCEDURES FOR ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF CHANNEL BLOCKERS IN BRAIN GLIOMAS

The effect of verapamil and ketamine on brain gliomas recognition by addition of liquids with different concentrations is investigated. Automated system of effective discrete distributions MSHOE (modified erythrocyte sedimentation rate) for these liquids is created.

1. *Filder I.J., Kim S.J., Langley R.R.* The role of the organ microenvironment in the biology and therapy of cancer metastasis // *J.Cell Biochem.* – 2007. – V. 101, N 4. – P. 927 – 936.
2. *Шварцбург П.М.* Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции // *Вопросы онкологии.* – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 137 – 144.
3. *Давыдова О.Н., Болдырев А.А.* Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 28 – 34.

4. *Гридина Н.Я., Гупал А.М., Тарасов А.Л.* Экспертная система анализа прогрессий глиом головного мозга // Компьютерная математика. –2007. – № 2. – С. 132 – 139.
5. *Гридина Н.Я., Гупал А.М., Тарасов А.Л. и др.* Анализ показателей скорости оседания эритроцитов при глиомах головного мозга // Проблемы управления и информатики. – 2007. – № 6. – С. 127 – 134.
6. *Гридина Н.Я., Гупал А.М., Тарасов А.Л. и др.* Применение байесовской процедуры распознавания по показателям скорости оседания эритроцитов при глиомах головного мозга // Там же. – 2009. – № 1. – С. 35 – 39.
7. *Гридина Н.Я., Гупал А.М., Тарасов А.Л. и др.* Автоматизированная система анализа показателей скорости оседания эритроцитов при глиомах головного мозга // Там же. – 2009. – № 5. – С. 150 – 155.

Получено 25.02.2015

Об авторах:

Гридина Нина Яковлевна,

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
Института нейрохирургии им. Академика А.П. Рамоданова НАМН Украины,
E-mail: gridinanina@ukr.net

Гупал Анатолий Михайлович,

доктор физико-математических наук, член-корреспондент НАН Украины, профессор,
заведующий отделом Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины,
E-mail: gupal_anatol@mail.ru

Драгунцова Наталья Геннадиевна,

научный сотрудник
Института нейрохирургии им. Академика А.П. Рамоданова НАМН Украины,
E-mail: natalya.exlab@yandex.ua

Тарасов Андрей Леонтьевич,

кандидат технических наук, научный сотрудник
Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины.
E-mail: freearcher@ukr.net