

Нелинейные фракталы: приложения в физиологии и офтальмологии. Обзор



М. В. Зуева

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
Садовая-Черногрозская ул. 14/19, 105092, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 1. — С. 4–11

Фрактальная геометрия и нелинейная динамика имеют приложения в области биологии и медицины. Многие сложные структуры живых систем проявляют фракталоподобную геометрию, и особое внимание привлекают вопросы нелинейности анатомических структур человека и его физиологических функций. Представлен обзор мультидисциплинарных исследований, демонстрирующих мультимасштабную нелинейную сложность физиологических функций и фрактальную геометрию анатомических структур здорового человека, включая сетчатку, которые упрощаются или усложняются при заболеваниях и в процессе старения человека. Патологические состояния часто вызывают развитие высоко периодичной динамики процессов, доминирующей на одном масштабе времени. В развитие приложений нелинейной динамики в физиологии зрительной системы и офтальмологии предложены исследования влияния фрактального мелькающего светового фона на электрогенез сетчатки и зрительной коры. Предполагается, что эти знания могут лечь в основу новых методов электрофизиологической диагностики и лечения заболеваний зрительной системы.

Ключевые слова: фракталы, нелинейная динамика, сложные системы, сетчатка, электрофизиология зрительной системы

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com>

ENGLISH

Nonlinear fractals: applications in physiology and ophthalmology

M. V. Zueva

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases of Ministry of health of Russian Federation, 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya St., 105062, Moscow, Russian Federation

SUMMARY

Fractal geometry and nonlinear dynamics have applications in the field of biology and medicine. Many complex structures of living systems reveal fractal-like geometry. Among them, nonlinearity of human anatomic structures and physiologic functions are of special interest. Here, we review several multidisciplinary studies that demonstrate multi-scale nonlinear complexity of physiological functions and fractal geometry of anatomical structures of a healthy human including retina. With ageing and diseases, these entities become simpler or more complex. Pathologic conditions contribute to highly periodic dynamics of processes that dominates on a time scale. Nonlinear dynamics application in ophthalmology and physiology of visual system can be promoted by the studies of fractal flickering background and its impact on retina and visual cortex electrical activity. The next step will be the development of novel electrophysiological diagnostics and visual system impairment treatment.

Key words: fractals, nonlinear dynamics, complex systems, retina, electrophysiology of visual system.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.

Фрактальная геометрия, способная описывать естественные объекты, и нелинейная динамика имеют множество приложений в области биологии и медицины. Фракталы — это геометрические фигуры (или множество точек в евклидовом пространстве), обладающие признаками самоподобия и имеющие дробную метрическую размерность. Самоподобие и масштабная инвариантность — основные свойства фракталов. Они означают, что с увеличением изображения структура фрактального объекта остается неизменной вне зависимости от масштаба [1-3].

Примерами простейших математических фракталов являются древовидные структуры с дихотомическим самоподобным ветвлением, проявляющие свойства бифуркации (т.н. «пифагоровы деревья»). Поскольку понятие самоподобия неприменимо для описания многих фрактальных множеств, например, для множеств Жюлиа и Мандельброта, описания фракталов расширяют через преобразования фрагмента фрактального множества во все множество. К естественным фракталам относятся изрезанный рельеф береговых линий морей и рек, горного хребта, извилистость русла рек, броуновский рост кристаллов, структура молнии [4].

Фрактальные модели для многих естественных объектов создаются с помощью L-системы и системы итерированных функций (СИФ), которые обладают недостатком, ограничивающим их применение для моделирования естественных объектов — они детерминированы, в то время как случайность — неотъемлемое свойство реального мира. Для моделирования широкого спектра «естественных» фракталов основной моделью является фрактальное броуновское движение — случайный процесс, широко распространенный в природе. К созданным человеком фракталам относят музыку, живопись, архитектуру, рынок акций. Природные фрактальные объекты — это результат процесса самоорганизации, при котором осуществляется связь структурных уровней разного масштаба, в связи с чем естественные фрактальные объекты также обладают самоподобной структурой, то есть, при увеличении такие структуры остаются неизменными вне зависимости от масштаба. Природные фракталы относятся к классу статистических или случайных фракталов. Связь фрактальных структур со свойствами среды устанавливает фрактальная размерность. Фрактальная размерность объекта, как правило, превышает его топологическую размерность. Физические объекты редко оказываются самоподобными при увеличении более чем на 4 порядка. В биологии новые принципы самоорганизации проявляются обычно при увеличении на 2 порядка [3].

ФРАКТАЛЫ В ФИЗИОЛОГИИ

Многие сложные структуры живых систем проявляют фракталоподобную геометрию, и в настоящее

время особое внимание привлекают вопросы нелинейности анатомических структур человека и его физиологических функций [5-7, 13]. Физическое тело человека является богатым источником нелинейных фракталов. Примеры фрактальной анатомии включают ветвление венозной и артериальной сосудистых систем в сердце, почках, плаценте и всем теле человека, складки кишечника. Древовидные фракталы применяются для описания и моделирования бронхиального дерева. Ветвление волокон пучка Гиса-Пуркинье — также самоподобная структура, обеспечивающая быструю и эффективную передачу импульсов от водителя ритма сердца (пейсмекера) через сложную, пространственно распределенную сеть. Фрактальные структуры, отчасти благодаря их чрезмерности и нерегулярности, являются очень стабильными структурами, устойчивыми к повреждению [5, 7].

Геометрические фракталы являются статическими фигурами и не приемлемы для описания динамических систем, то есть, структур, изменяющихся во времени, например, таких природных явлений, как падающие потоки воды, турбулентные завихрения и т.п. Если фрактальность описывает крайнюю иррегулярность или изрезанность, присущую геометрической конфигурации, то для описания состояния непредсказуемой вариабельности, возникающей в динамической системе, применяют понятие «хаос» [3, 8]. Под хаосом понимают некоторые свойства детерминированных динамических систем, наиболее важным из которых является их существенная зависимость от начальных условий и внутренняя непредсказуемость. Любой хаотический феномен может быть описан его траекторией при анализе в течение времени. Хаотические системы изменяются на первый взгляд случайным образом, но при графическом изображении траектории видно, что имеются кластеры повторения в определенных областях фазового пространства. Области в фазовом пространстве, где визуально концентрируется траектория системы, известны как хаотические аттракторы (синонимы — странный аттрактор, аттрактор Лоренца).

Отмечено, что фрактальные архитектуры также проявляются хаотическими процессами. Важным расширением фрактальной концепции было признание того, что она применяется не только к иррегулярным геометрическим или анатомическим формам, но также к комплексным процессам, которые генерируют иррегулярные флуктуации на множестве временных шкал, и такая темпоральная вариабельность статистически самоподобна [5]. Качественная оценка самоподобной природы фрактальных процессов может быть получена при графическом изображении их флуктуаций на различных временных разрешениях [9-11]. Например, во временных сериях частоты сердечных сокращений нормального субъекта, в различных масштабах

времени флуктуации сердцбиений имеет нерегулярный вид, и эти неровности обладают свойством самоподобной масштабной инвариантности во времени.

Ранее полагали, что хаотические флуктуации всегда связаны с патологией, такой, например, как аритмия, резко нарушающая динамику электрической активности сердца. Однако доказано, что тахикардия является относительно периодическим, а не хаотическим процессом, то есть носит яркий ритмический характер, и напротив, здоровое сердцбиение проявляет хаотическую динамику [5,12]. В ритме здорового сердца наблюдаются легкие вариации интервалов между биениями, и частота сердечных сокращений имеет хаотический паттерн, обладающий признаками самоподобия, в то время как в больном сердце или отсутствуют вариабельность интервалов между биениями и частота сердечных сокращений постоянна, или она экстремально случайна. Анализ представлений фазового пространства для нормального синусового ритма у здоровых субъектов показал его сложную вариабельность в широком спектре частот и соответствие «странному» (хаотическому) аттрактору [13].

Вслед за этими исследованиями были опубликованы и другие работы, доказывающие, что болезненное состояние имеет тенденцию вызывать потерю сложности разнообразных процессов и развитие их периодичности [10, 12-15]. Фрактальная размерность характеризует вариабельность межшагового интервала у здоровых лиц, и она теряется при тяжелых заболеваниях, нарушающих координацию и походку, таких как болезнь Паркинсона, хорей Хантингтона [16-18]. В настоящее время, стали говорить о т.н. «динамических болезнях», с нарушениями системы координации и контроля других разнообразных функций организма. К ним относят заболевания, связанные с нарушением дыхания (стридорозное дыхание, дыхание Чейна-Стокса, дыхание Биота), обструктивное апноэ сна, синдром внезапной смерти младенца, респираторный дистресс-синдром у детей, нарушения крови, включая форму лейкемии, при которой разрушается баланс красных и белых кровяных клеток, тромбоцитов и лимфоцитов [цит. по 6,13,17].

Общеизвестно, что в спектре электроэнцефалограммы (ЭЭГ) доминирует альфа-ритм — основной компонент фоновой электрической активности здорового бодрствующего мозга человека. В многочисленных исследованиях продемонстрировано [10, 19], что альфа-ритм обладает фрактальной размерностью. Анализ размерности ритмов ЭЭГ у здоровых лиц, показал широкий спектр и аттрактор в фазовом пространстве, напоминающий странный аттрактор. Более того, все системы здорового мозга, являющиеся источниками ритмов ЭЭГ, а также активность отдельных нейронов и нейронных сетей в норме проявляют хаотическое поведение [19-24]. Предполагают, что хаотиче-

ская траектория внутри фазового пространства делает нейроны способными быстро переключаться между различными состояниями [21], обеспечивая лабильность центральной нервной системы и ее устойчивость к внешним воздействиям. При таких патологических состояниях, как шизофрения, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, показано снижение мультимасштабной сложности фоновой активности мозга [25-30].

Таким образом, патологические состояния, как правило, вызывают потерю сложности и развитие высоко периодичной динамики процесса, доминирующей на одном масштабе времени. Мультимасштабная нелинейная сложность физиологических функций характерным образом снижается не только при заболеваниях, но и в процессе старения человека, снижая объем адаптации. Предполагают, что нелинейные регуляторные системы функционируют в состоянии, далеком от равновесия. Хаос в здоровье, позволяет организму адекватно отвечать на быстро и непредсказуемо изменяемые обстоятельства. Болезнь и старение снижают размерность или степень хаоса. Патология не всегда ассоциируется только с возрастанием регулярности: нарушение фрактального механизма физиологического контроля может приводить также к экстремальной беспорядочности флуктуаций (например, сердечных сокращений при аритмии), которая, обычно, не соответствует критериям нелинейного хаоса [13].

Известно, что в нелинейных системах шум может приводить к увеличению степени упорядоченности системы, что может быть использовано в терапии различных патологических состояний. К таким явлениям относят стохастический резонанс, при котором отклик нелинейной системы на слабый внешний сигнал усиливается с ростом интенсивности шума в системе [14, 31]. Существует оптимальная амплитуда шума, при которой отклик системы на слабый сигнал максимален. Исследования показали, что стохастический резонанс представляет собой фундаментальное физическое явление, типичное для нелинейных систем, в которых с помощью шума можно контролировать один из характерных масштабов системы (например, время переключения между метастабильными состояниями).

По теории динамических систем, варьируя интенсивность шума, можно обеспечить режим, когда среднее время перехода через барьер близко к периоду внешнего воздействия. Переключения системы в среднем будут происходить с частотой внешнего воздействия, и шум будет служить в роли «усилителя» внешнего сигнала. Имеет место соответствие (резонанс) внешнего воздействия и воспринимающей системы (динамическая система + шум). Стохастический резонанс возникает в бистабильных системах в ситуациях, когда небольшая периодическая сила применяется одновре-

менно со значительной широкополосной стохастической силой (шум). Существует оптимальная амплитуда шума, при которой отклик системы на слабый сигнал максимален [14,31].

Известна терапия, основанная на стохастическом резонансе: вибрирующие подошвы для лечения координации и походки у пожилых лиц, больных диабетической нейропатией, а также в период реабилитации после инсульта [32-34]. Данный метод субъективно улучшал чувство равновесия и устойчивость походки, а также объективно вызывал значительное возрастание фрактальной размерности флуктуаций межшагового интервала.

ФРАКТАЛЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

В сетчатке, при старении и болезни фрактальные анатомические структуры, также как и другие фрактальные структуры в теле человека, изменяют степень своей сложности. Примером изменения сложности структуры в зрительной системе является ремоделирование сетчатки при пигментном ретините, характеризующееся обрывом дендритов и аксонов нейронов сетчатки и изменениями в схеме нейрональной сети и синаптических соединений [35,36]. Интересным явлением является недавно обнаруженное снижение сложности дендритного ветвления и их длины в магноцеллюлярном и парвоцеллюлярном слоях латерального коллатерального тела при моделировании глаукомы у приматов [37]. Интересно, что эти изменения модифицировались при блокаде NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов. Лечение этих животных мемантином ассоциировалось с менее значительным (чем в моделях глаукомы без лечения) упрощением дендритного ветвления [цит. по 37]. Нарушение дендритного ветвления — один из признаков и потенциальных механизмов нейродегенерации не только при глаукоме, но наблюдается также при болезни Альцгеймера и индуцирует нарушение архитектуры нейрональных сетей у этих больных [38].

Поскольку фрактальная геометрия описывает морфогенетические законы сложных структур, еще 20 лет назад было предположено, что эти законы могут использоваться для математического моделирования формирования ретинальных сосудов (нормальной васкуляризации сетчатки) во время развития и в разработке автоматических методов диагностики заболеваний сетчатки. Фрактальный анализ сетчатки — математический метод, позволяющий оценить степень сложности геометрии сосудистых сетей. Получены многочисленные свидетельства, что разветвленная сосудистая сеть нормальной сетчатки статистически самоподобна и проявляет свойства фрактала, а фрактальный анализ можно применять для автоматизированной диагностики сосудистых заболеваний сетчатки [39-48].

Исследования нескольких групп представили веские доказательства того, что фрактальная размерность кровеносных сосудов в обычной человеческой сетчатке составляет около 1,7. Такая же фрактальная размерность обнаружена для процесса диффузионно-ограниченного роста сосудов в эмбриогенезе, что может иметь большое значение в эмбриональном развитии ретинальной сосудистой системы [цит. по 48]. В работе [40] 10 паттернов ретинальной сосудистой сети пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) с неоваскуляризацией на диске или вблизи диска зрительного нерва (НВД) сравнивали со структурой сосудистой сети 14 нормальных глаз. После оцифровки изображения автором были рассчитаны фрактальные размерности с помощью метода корреляционной функции 'плотность-плотность'. Фрактальная размерность, оказалась существенно выше для структуры сосудов с НВД ($D = 1.845 \pm 0.056$, $M \pm SD$) по сравнению с контрольной группой ($D = 1.708 \pm 0.073$). Величина размерности 1,8 представляла пороговое значение, когда более высокие величины могли указывать на пролиферативные изменения. Чувствительность метода для обнаружения НВД составляла 90%. Наличие НВД в глазах больных диабетической ретинопатией является критерием высокого риска тяжелой потери зрения и свидетельствует о необходимости панретинальной лазерной коагуляции. Таким образом, фрактальный анализ способствует разработке новой стратегии компьютеризированной автоматической диагностики и количественной оценки пролиферативной диабетической ретинопатии.

В последние десятилетия были предложены различные методы анализа ретинального изображения, имеющие разную степень эффективности при их применении в области медицинской визуализации. Представлен стандартизированный метод обработки и сегментации изображения глазного дна на бесцветных ретинофотографиях с расчетом фрактальной размерности [49], который предназначен для ее оценки при неоваскуляризации сетчатки, и для разработки методов автоматизированной диагностики сосудистых заболеваний сетчатки. В работе этих авторов фрактальная размерность сосудистого ветвления на глазном дне в норме соответствовала Гауссову распределению и составляла $1,43 \pm 0,04$ ($M \pm SD$), что было значительно ниже величины фрактальной размерности, полученной в других исследованиях [41,44-48]. Например, в работе [50] среднее значение фрактальной размерности для артерио-венозной сети сосудов нормальной сетчатки составляло 1.698 ± 0.003 .

При сравнении паттернов сосудистого ветвления у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией (НПДР) слабой и среднетяжелой степени обнаружена существенная разница между ними только в макулярной области. При этом происходило упро-

щение архитектуры сосудистой сети и снижение фрактальной размерности. Изменение величины фрактальной размерности сосудистого ветвления в макулярной области было предложено авторами в качестве метода прогноза и диагностики НПДР [39].

Известны различные изменения в геометрии микрососудов сетчатки, которые могут быть использованы для прогнозирования ДР до появления микроаневризм или геморрагий [51, 52]. Прогностическими критериями являются изменения калибра артериол и венул, извилистость сосудов, отношение «длина-диаметр», углы ветвления и фрактальная размерность. В исследовании WESDR (the Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy) увеличение венулярного калибра на 10 мкм было связано с развитием ДР в течение 6 лет, прогрессированием ДР и наличием пролиферативной ретинопатии [53]. Продольные исследования другой группы показали, что больший калибр артериол сетчатки [54], изменение отношения длины к диаметру и извилистость сосудов [55] прогнозируют развитие ДР. В поперечных исследованиях, возрастание извилистости сосудов [56] и увеличение фрактальной размерности [57], также были связаны с повышенным риском развития ДР, независимо от известных факторов риска микрососудистых осложнений. Механизмы, лежащие в основе этих изменений геометрии сетчатки, неясны, но полагают, что они могут быть связаны с эндотелиальной клеточной дисфункцией, неоваскуляризацией или относительной тканевой гипоксией [55,56].

В другой работе [58] с помощью двух методов выполняли фрактальный анализ сосудистого рисунка целой сетчатки и отдельно в девяти ее анатомических областях у 5 пациентов с легкой стадией НПДР и у 28 больных диабетом без клинических признаков ретинопатии на глазном дне (возраст 31-86 лет). Оцифрованные изображения сетчатки были получены с помощью DRIVE базы данных (Digital Retinal Images for Vessel Extraction). Результаты данного исследования показали, что фрактальная размерность — недостаточно чувствительный параметр, чтобы использовать его для ранней диагностики НПДР.

Проспективно изучали ассоциации фрактальной размерности ретинальных сосудов с риском ДР у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа, начало ретинопатии у которых было диагностировано при последующих посещениях. В среднем, в течение $2,9 \text{ лет} \pm 2,0 \text{ года}$ у 262 участников появилась НПДР слабой степени. После поправки на возраст, пол, продолжительность диабета, А1С, и другие факторы риска, авторы не обнаружили связи между фрактальной размерностью сосудов сетчатки и началом ретинопатии у детей и подростков [59].

Однако в другой работе той же научной группы [57] исследование стереоскопических фотографий семи полей сетчатки выполняли у 729 молодых пациен-

тов с сахарным диабетом 1 типа, среди которых 137 человек имели признаки ДР (105 — с мягкой НПДР). Медиана ретинальной фрактальной размерности составляла у них 1.46214. При сопоставлении данных с возрастом, полом, длительностью диабета, А1С, артериальным давлением, было показано, что возрастание фрактальной размерности сосудистой сети сетчатки человека ассоциируется с возрастанием шансов развития ретинопатии. Таким образом, большая фрактальная размерность сетчатки, представляющая возрастание геометрической сложности ее сосудистой системы, ассоциировалась, согласно результатам этой работы, с ранними признаками диабетической ретинопатии при диабете 1 типа.

В масштабном исследовании, в котором приняло участие 2735 человек, изучались параметры сосудистой сети сетчатки в старшей возрастной популяции азиатских малайцев в возрасте от 40 до 80 лет [60]. Извилистость сосудов, угол ветвления, калибр и фрактальная размерность измерялись с помощью полуавтоматической компьютерной программы. У пациентов с сахарным диабетом имелись более прямые (менее извилистые) артериолы, более широкий калибр артериол и венул, чем у лиц без диабета. Среди больных диабетом, у лиц, имеющих ретинопатию, наблюдался более широкий калибр венул, чем у лиц без ретинопатии. Параметры сосудистой сети варьировали в зависимости от тяжести диабета и ретинопатии. Результаты этого исследования предполагают, что у взрослых старшей возрастной группы при диабете архитектура сосудистой сети сетчатки несколько упрощается, и эти изменения более выражены при развитии ретинопатии.

Изменение фрактальной размерности сосудов сетчатки могут выступать в качестве суррогатного маркера пораженных сосудов головного мозга. В недавнем поперечном исследовании [61] изучали фрактальные свойства сосудов сетчатки при лакунарном инсульте. Лакунарные инсульты составляют 25% всех ишемических инсультов и могут являться церебральным проявлением системной васкулопатии. В работе использовали цифровые фотографии обоих глаз пациентов с лакунарным инсультом (86 чел.) и небольшим кортикальным инсультом (80 чел. в качестве группы контроля), и проводили монофрактальный и мультифрактальный анализ. Среднее значение D_{box} (монофрактальная размерность) составляло 1.42 (SD 0.02) и среднее значение D_0 (мультифрактальная размерность) — 1.67 (SD 0.03). Многовариантный анализ показал, что уменьшение фрактальной размерности, отражающее снижение сложности ветвления, ассоциировалось с большим возрастом пациентов, и с подтипом лакунарного, но не кортикального инсульта.

В другой работе также были получены доказательства снижения фрактальной размерности и упрощения сосудистой сети сетчатки при старении челове-

ка и при осложнениях сахарного диабета [62]. Изучали корреляции изменения фрактальной размерности и развития микрососудистых и макрососудистых осложнений в длительном популяционном исследовании 208 датских пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Исследование показало, что фрактальная размерность может играть определенную роль в глобальном измерении сосудистой системы сетчатки и ее изменении при системных заболеваниях. Эти результаты свидетельствуют, что более низкая фрактальная размерность достоверно ассоциируется с большим возрастом (влияние старения), развитием пролиферативной ретинопатии и нейропатии [62]. Имелась также тенденция корреляционной взаимосвязи упрощения рисунка сосудистой сети с наличием нефропатии, но не с макрососудистыми заболеваниями (коронарная болезнь сердца, инсульт, заболевание периферических артерий).

Исследования фрактальной размерности предпринимались также для оценки эффективности лечения. Например, было предположено, что дефицит витамина Д опосредует изменения ретинальных сосудов и может влиять на геометрические параметры сетчатки [63], поскольку кальцитриол, активная форма витамина Д, подавляет неоваскуляризацию сетчатки и снижает жизнеспособность и функцию клеток эндотелия у взрослых лиц с сахарным диабетом 2 типа [64]. Однако величина фрактальной размерности оказалась незначительно выше у пациентов без дефицита, чем с дефицитом витамина Д [63].

Таким образом, резюмируя результаты исследований фрактальной геометрии сосудов сетчатки, отметим следующие закономерности.

При пролиферативной ДР доказано скорее возрастание фрактальной размерности, а не ее упрощение, как отмечалось выше для физиологических функций. Поскольку патологические состояния не всегда ассоциируются с упрощением сложности структуры и функции, и могут приводить также к экстремальной беспорядочности флуктуаций (например, для сердечбиений при аритмии и фибрилляции), этот факт представляется закономерным для процесса неоваскуляризации сетчатки и диска зрительного нерва. Более того, значительное возрастание фрактальной размерности новообразованных сосудов может отражать участие в неоваскуляризации механизмов, схожих с механизмами нормального васкулогенеза в процессе развития сетчатки, который сопровождается усложнением ее структуры [42].

Что касается ранних стадий ДР, то обнаруживается значительное расхождение результатов в различных исследованиях. Одни авторы отмечают, что фрактальная размерность не является достаточно чувствительным критерием ранней диагностики НПДР при диабете 1 типа, в других работах показано, что большая фрактальная размерность (и возрастание геоме-

трической сложности сосудистой сети сетчатки) ассоциируется у молодых пациентов с ранними признаками ДР, а в третьих доказывается, что при НПДР слабой и среднетяжелой степени существенная разница в значениях фрактальной размерности имеется только в макулярной области.

Эти расхождения могут быть связаны с тем, что, как правило, даже в исследованиях большой когорты пациентов анализировали корреляции фрактальной размерности ретинальной сосудистой сети с различными параметрами у больных диабетом, включая наличие и степень ДР, однако не сопоставляли эти данные с фрактальной размерностью сетчатки у здоровых лиц без диабета. В то же время, само наличие сахарного диабета, даже при отсутствии признаков диабетической ретинопатии на глазном дне, может сопровождаться упрощением анатомической структуры. Кроме того, следует отметить также определенное расхождение в величинах фрактальной размерности сосудистой сети для нормальной сетчатки, имеющееся в работах различных научных групп, которое зависит, в том числе, от примененного метода сегментации сосудов в оцифрованном изображении и метода расчета размерности.

В длительных исследованиях на большой когорте пациентов старшего взрослого и пожилого возраста показано не возрастание, а некоторое уменьшение фрактальной размерности и снижение сложности архитектуры сосудистой сети сетчатки. Причем, эти изменения коррелировали не только с возрастом (подтверждая упрощение структуры при физиологическом старении человека), но также с наличием диабета даже без ретинопатии. Возможно, закономерности изменения фрактальной сложности сетчатки различаются в различные возрастные периоды в жизни человека.

Таким образом, важность анализа фрактальной геометрии сетчатки для офтальмологии сегодня доказана в многочисленных работах и требуются дальнейшие исследования для расширения фундаментальных представлений о ее изменении в процессе нормального старения и патологии зрительной системы.

В отличие от фрактальной анатомии зрительной системы, изучаемой уже на протяжении 20 лет, хаотическая динамика ее нелинейных физиологических процессов остается до настоящего времени практически не изученной. Между тем, знания о нелинейной динамике зрительных функций и закономерностях ее изменений могут способствовать расширению наших представлений о патогенезе нейродегенеративных расстройств и обоснованию новых патогенетически адекватных стратегий терапии, в частности, использующих свойство пластичности нервной ткани.

Следует отметить, что некоторые авторы ранее высказывали предположение, что захватывающие перспективы могут быть связаны с открытием новых те-

рапевтических вмешательств, основанных на том, что некоторые математические или физические системы, обладающие сложной динамикой, могут должным образом контролироваться с помощью внешних раздражителей. То есть, хаотическую динамику можно сделать более регулярной (хаос контроль), а периодическую динамику — сделать более хаотичной (хаос анти-контроль) [66-68]. Например, было предложено использовать для лечения или предотвращения сердечных аритмий или эпилепсии протоколы хаос анти-контроля, основанные на гипотезе о том, что может быть более предпочтительным восстановление хаотичной изменчивости [67].

В одной работе, в длительных временных сериях записывали вызванные ответы сетчатки на мелькающие стимулы (стандартная ритмическая электроретинограмма — РЭРГ), а затем математически анализировали флуктуацию межпульсных интервалов [65]. Эти исследования отличались от классического анализа межпиковых интервалов электрокардиограммы и альфа-ритма ЭЭГ тем, что описывали вызванную, но не спонтанную активность сетчатки. Rilk A. J. [65] показал нелинейный характер отклика зрительной системы на адекватную стимуляцию в норме, а также изменение фазового портрета РЭРГ (графическое изображение траектории изменения межпиковых интервалов РЭРГ в фазовом пространстве) при пигментном рети-

ните, синдроме Ашера, ювенильной макулярной дегенерации и болезни Штаргардта.

Развивая приложения нелинейной динамики в физиологии зрительной системы и офтальмологии, мы предполагаем проводить исследования в другом направлении: изучать в норме и патологии параметры разных видов электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВП), регистрируемых не на однородном, а на хаотически мелькающем световом фоне с заданной нелинейной динамикой флуктуаций межстимульного интервала, который можно назвать динамическим световым фракталом. Адекватно оценить закономерности влияния мелькающего светового фона обладающего временной инвариантностью, на электрогенез сетчатки и зрительной коры, можно при сравнении ответов на стандартном однородном фоне с ответами на фоне фрактальных мельканий, ритмичных мельканий постоянной частоты и неоднородных широкополосных мельканий (белый шум).

Получение ранее неизвестных фундаментальных данных о влиянии световой среды, обладающей свойствами временной инвариантности, на электрогенез сетчатки и головного мозга в норме и при нейродегенеративных расстройствах может способствовать разработке новых технологий их диагностики и патогенетически адекватной динамической фрактальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Mandelbrot B. V. 1982. The fractal geometry of nature. New York: Freeman, 1982.
- Федер Е. Фракталы. М.: Мир, 1991.
- Crownover R. M. Introduction to Fractals and Chaos, Jones and Bartlett Publishers: Boston — London, 1995, 306 p.
- Iannaccone, P. M., Khokha, M. K. (Eds.). Fractal geometry in biological systems: an analytical approach. BocaRaton, FL: CRC Press, 1996.
- Goldberger A. L., Rigney D. R., West B. J. Chaos and fractals in human physiology. Sci. Amer. 1990; 262: 42-49.
- Goldberger A. L., Giles F. Filley Lecture. Complex Systems. Proceed. Amer. Thor. Soc. 2006; 3: 467-471.
- Ayers S. The Application of Chaos Theory to Psychology. Theory & Psychol 1997; 7 (3): 373-398.
- Stewart I. Does God play Dice? The (new) mathematics of Chaos. Oxford: Basil Blackwell, 1989. — Cambridge, 1991 Blackwell Publishers (Basil or Willy) Wiley-Blackwell; 2 edition, 2002.
- Belair J., Glass L., van der Heiden U., Milton J. Dynamical disease: mathematical analysis of human illness. New York: American Institute of Physics Press; 1995.
- Bass G. Nonlinear Man. Chaos, fractal and homeostatic interplay in human physiology, 1997, available on-line at [http://www.tonleenders.nl/Pdf/chaos_and_man.PDF]
- Beuter A., Glass L., Mackey M., Titcombe M. S. Nonlinear dynamics in physiology and medicine. New York: Springer-Verlag; 2003.
- Fadel P. J., Barman S. M., Phillips S. W., Gebber G. L. Fractal fluctuations in human respiration. J. Appl. Physiol. 2004; 97: 2056-2064.
- Goldberger A. L., Amaral L. A. N., Hausdorff J. M., Ivanov P. Ch., Peng C.-K., Stanley H. E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS) 2002; 99 (Suppl 1): 2466-2472.
- Ivanov P. Ch., Amaral L. A. N., Goldberger A. L., Stanley H. E. Stochastic feedback and the regulation of biological rhythms. Europhys. Lett. 1998; 43: 363-368.
- Peng C. K., Mietus J. E., Liu Y., Lee C., Hausdorff J. M., Stanley H. E., Goldberger A. L. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. Ann. Biomed. Eng. 2002; 30: 683-692.
- Dingwell J. B., Cusumano J. P. Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. Chaos 2000; 10: 848-863.
- Goldberger A. L. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. Perspect. Biol. Med. 1997; 40: 543-561.
- Terrier P., Dériaz O. Kinematic variability, fractal dynamics and local dynamic stability of treadmill walking. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 2011; 8 (12): 1-13.
- Lehnertz K. Non-linear time series analysis of intracranial EEG recordings in patient with epilepsy — an overview, Int. J. Psychophysiol. 1999; 34: 45-52.
- Babloyantz A. Estimation of Correlation Dimensions from Single and Multichannel Recordings — A Critical View. Brain Dynamics 1989; 2: 122-130.
- Schiff S. J., Jerger K., Duong D. H., Chang T., Spano M. L., Ditto W. L. Controlling chaos in the brain. Nature 1994; 370: 615-620.
- Korn H., Faure P. Is there chaos in the brain? II. Experimental evidence and related models. C. R Biol. 2003; 326 (9): 787-840.
- Izhikevich E. M. Dynamical Systems in Neuroscience. The Geomtry of Excitability and Bursting. The MIT Press: Cambridge, Massachusetts, 2007.
- Das A. 2001. Brain and Chaos. When two giants meet, Brain & Mind, 14, November 2001, available on-line at [http://www.epub.org.br/cm/n14/mente/chaos.html]
- Saermark K., Lebech J., Bak C. K., Sabers A. Magnetoencephalography and Attractor Dimension: Normal Subjects and Epileptic Patients. Brain Dynamics 1989; 2: 149-157.
- Besthorn C., Sattel H., Geiger-Kabisch C., Zerfass R., Förstl H. Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease. ElectroencephalinNeurophysiol 1995; 95: 84-89.
- Anninos P. A., Adamopoulos A. V., Kotini A., Tsagas N. Nonlinear analysis of brain activity in magnetic influenced Parkinson patients. Brain Topogr 2000; 13 (2): 135-44.
- Kotini A., Anninos P. Detection of non-linearity in schizophrenic patients using magnetoencephalography. Brain Topogr 2002; 15 (2): 107-113.
- Abásole D., Hornero R., Espino P., Poza J., Sánchez C. I., de la Rosa R. Analysis of

- regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with approximate entropy. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1826-1834.
30. Hornero R., Abásolo D., Escudero J., Gómez C. Nonlinear analysis of electroencephalogram and magnetoencephalogram recordings in patients with Alzheimer's disease. *Phil Trans R Soc A* 2009; 367 (1887): 317-336.
 31. Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Москва – Ижевск: РХД, 2002.
 32. Priplata A.A., Niemi J.B., Harry J.D., Lipsitz L.A., Collins J.J. Vibrating insoles and balance control in elderly people *Lancet* 2003; 362 (9390):1123-1124.
 33. Ross S.E. Noise-enhanced postural stability in subjects with functional ankle instability. *Br J Sports Med*. 2007; 41 (10): 656-659.
 34. Costa M., Priplata A.A., Lipsitz L.A., Wu Z., Huang N.E., Goldberger A.L., Peng C.-K. Noise and Poise: Enhancement of postural complexity in the elderly with a stochastic-resonance-based therapy. *EurophysLett*. 2007. Author manuscript; available in PMC 2007 August 15.
 35. Зуева М.В. Негативное ремоделирование сетчатки при ретиальных дегенерациях. Обзор литературы. *Вестник Офтальмологии* 2006; (5): 47-50.
 36. Jones B.W., Kondo M., Terasaki H., Lin Y., McCall M., Marc R.E. Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 289-306.
 37. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H.. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vision Res*, 2011; 51 (2):243-250.
 38. Moolman D.L., Vitolo O.V., Vonsattel J.P., Shelanski M.L. Dendrite and dendritic spine alterations in Alzheimer models. *J Neurocytol*, 2004;33: 377-387.
 39. Avakian A., Kalina R.E., Sage E.H., Rambahia A.H., Elliott K.E., Chuang E.L., Clark J.L., Hwang J.-N., Parsons-Winert P. Fractal analysis of region-based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. *Curr Eye Res* 2002; 24 (4): 274-280.
 40. Daxer A. Characterisation of the neovascularisation process in diabetic retinopathy by means of fractal geometry: diagnostic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993a; 231: 681-686.
 41. Daxer A. The fractal geometry of proliferative diabetic retinopathy: implications for the diagnosis and the process of retinal vasculogenesis. *Current Eye Research*. 1993b; 12: 1103-1109.
 42. Daxer A. Mechanisms in retinal vasculogenesis: an analysis of the spatial branching site correlation. *Current Eye Research*; 1995; 14: 251-254.
 43. Family F., Masters B.R., Platt D.E.. Fractal pattern formation in human retinal vessels. *Physica D*; 1989; 38: 98-103.
 44. Hooymans P.M., Merkus F.W. Current status of cardiac glycoside drug interactions. *Clin Pharm*; 1985; 4: 404-413.
 45. Landini G., Misson G.P., Murray P.I. Fractal analysis of the normal human retinal fluorescein angiogram. *Current Eye Research*; 1993; 12: 23-27.
 46. Landini G., Murray P.I., Misson G.P. Local connected fractal dimension and lacunarity analysis of 60 degree fluorescein angiograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 2749-2755.
 47. Mainster M.A. The fractal properties of retinal vessels: embryological and clinical perspectives. *Eye* 1990; 4: 235-241.
 48. Masters B.R. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004; 6: 427-452.
 49. Jelinek H., de Mendonça M., Oréñice F., Garcia C., Nogueira R., Soares J., Junior R. Fractal analysis of the normal human retinal vasculature. *Int J Ophthalmol Vis Sci* 2009; 8 (2). <http://ispub.com/IJOVS/8/2/9788>
 50. Tălu S. Fractal analysis of normal retinal vascular network. *Oftalmologia* 2011;55 (4):11-16.
 51. Wong T.Y. Retinal vessel diameter as a clinical predictor of diabetic retinopathy progression: time to take out the measuring tape. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (1): 95-96.
 52. Ikram M.K., Cheung C.Y., Lorenzi M., Klein R., Jones T.L. Z., Wong T.Y. Retinal vascular caliber as a biomarker for diabetes microvascular complications. *Diabetes Care* 2013; 36 (3): 750-759.
 53. Klein R., Myers C.E., Lee K.E., Gangnon R., Klein B.E. K. Changes in retinal vessel diameter and incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130 (6): 749-755.
 54. Cheung N., Rogers S.L., Donaghue K.C., Jenkins A.J., Tikellis G., Wong T.Y. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (9): 1842-1846.
 55. Benitez-Aguirre P., Craig M.E., Sasongko M.B., Jenkins A.J., Wong T.Y., Wang J.J., Cheung N., Donaghue K.C. Retinal vascular geometry predicts incident retinopathy in young people with type 1 diabetes: a prospective cohort study from adolescence. *Diabetes Care* 2011; 34 (7): 1622-1627.
 56. Sasongko M.B., Wong T.Y., Donaghue K.C., Cheung N., Jenkins A.J., Benitez-Aguirre P., Wang J.J. Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes. *Amer J Ophthalmol*. 2012; 153 (1): 176.e1-183.e1.
 57. Cheung N., Donaghue K.C., Liew G., Rogers S.L., Wang J.J., Lim S.W., Jenkins A.J., Hsu W., Li Lee M., Wong T.Y. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 106-110.
 58. Kunicki A.C., Oliveira A.J., Mandonça M.V., Barbosa C.T., Nogueira R.A. Can the fractal dimension be applied for the early diagnosis of non-proliferative diabetic retinopathy? *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42 (10): 930-934.
 59. Lim S.W., Cheung N., Wang J.J., Donaghue K.C., Liew G., Islam F.M., Jenkins A.J., Wong T.Y. Retinal vascular fractal dimension and risk of early diabetic retinopathy: A prospective study of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2081-2083.
 60. Cheung C.Y., Lamoureux E., Ikram M.K., Sasongko M.B., Ding J., Zheng Y., Mitchell P., Wang J.J., Wong T.Y. Retinal vascular geometry in Asian persons with diabetes and retinopathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6 (3): 595-605.
 61. Doulal F.N., MacGillivray T. J., Patton N., Dhillon B., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*. 2010; 74 (14): 1102-1107.
 62. Grauslund J., Green A., Kawasaki R., Hodgson L., Sjølie A.K., Wong T.Y. Retinal vascular fractals and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2010; 117 (7): 1400-1405.
 63. Poon M., Craig M.E., Kaur H., Cusumano J., Sasongko M.B., Wong T.Y., Donaghue K.C. Vitamin D deficiency is not associated with changes in retinal geometric parameters in young people with type 1 diabetes. *J Diabetes Res Volume 2013 (2013)*, Article ID 280691, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/280691> Epub 2013 Jul 7.
 64. Yiu Y.-F., Chan Y.-H., Yiu K.-H., Siu C.W., Li S.W., Wong L.Y., Lee S.W., Tam S., Wong E.W., Cheung B.M., Tse H.F. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab*. 2011; 96 (5): E830 – E835.
 65. Rilk A.J. 2003. The Flicker Electroretinogram in Phase Space: Embeddings and Techniques. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Tübingen: Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen, <http://tobias-lib.uni-tuebingen.de/volltexte/2003/1029/pdf/FlicERG.pdf>
 66. Schiff SJ, Jerger K, Duong DH, Chang T, Spano ML, Ditto WL. Controlling chaos in the brain. *Nature*. 1994; 370: 615-620.
 67. Regalado A. A gentle scheme for unleashing chaos. *Science*. 1995; 268 (5219): 1848.
 68. Garfinkel A., Spano M.L., Ditto W.L., Weiss J.N. Controlling cardiac chaos. *Science*. 1992; 257: 1230-1235.