

## III. МАТЕМАТИКА В ОПИСАНИИ ХАОСА И СИНЕРГЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

DOI: 10.12737/2306-174X-2022-51-59

### МЕТАТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: МАТЕМАТИЧЕСКИЙ, МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

А.К.ЧЕРКАШИН

*ФГБУН «Институт географии им. В.Б.Сочавы Сибирского отделения Российской академии наук», г. Иркутск, ул. Улан-Баторская 1, Россия, 664033, akcherk@irnok.net*

**Аннотация.** Цель исследования – формирование основ метатеоретической медицины. Материалы и методы - систематические обзоры публикаций по философским аспектам медицинской науки, методы концептуального, математического и статистического анализа, процедуры касательного расслоения дифференциальной геометрии. В иерархической организации научной информации выделен уровень метатеоретических знаний разных видов научного анализа, объединенных математическими соотношениями, на действие которых аксиоматически вводятся ограничения, придающие им содержательный смысл, что позволяет упорядочить известные положения философии медицины и предложить новые системные теории и модели объяснения закономерностей адаптивного реагирования организмов. Методологический принцип общих оснований соответствует постулату эквивалентности законов, определенных системной функцией здоровья (многообразием связи признаков) и однородных функций относительных показателей-симптомов локального пространства каждого касательного слоя реализации физиологических процессов в норме и патологии.

**Ключевые слова:** философия медицины, иерархическая организация научной информации, процедуры расслоения признакового пространства, аксиомы теории физиологических процессов организма в норме и патологии, математическое моделирование адаптивного реагирования.

### METATHEORETICAL MEDICINE: MATHEMATICAL, METHODOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS

A.K. CHERKASHIN

*V.B. Sochava Institute of Geography, Irkutsk, Ulan-Batorskaya St.1, Russia, 664033,  
akcherk@irnok.net*

**Abstract.** The goal is to form the foundations of metatheoretical medicine. Materials and methods are systematic reviews of publications on philosophical aspects of medical science, methods of conceptual, mathematical and statistical analysis, procedures for tangent bundle of differential geometry. The hierarchical organization of scientific information and the level of metatheoretical knowledge of different types of scientific analysis is highlighted, united by mathematical relations, on the action of which restrictions are axiomatically introduced, giving them meaningful meaning, which makes it possible to streamline the known provisions of the philosophy of medicine and propose new system theories and models for explaining the patterns of adaptive response of organisms. The methodological principle of common grounds corresponds to the postulate of equivalence of laws defined by the systemic function of health (the diversity of the relationship of signs) and homogeneous functions of relative indicators-symptoms of the local space of each tangent layer of the realization of physiological processes in norm and pathology.

**Keywords:** philosophy of medicine, hierarchical organization of scientific information, procedures for stratification of feature space, axioms of the theory of physiological processes of the body in norm and pathology, mathematical modeling of adaptive response.

**Введение.** Процесс научного познания осуществляется так, что для объяснения накопленной информации одного уровня необходимы обобщения более высокого

уровня иерархической организации знаний, и напротив, ограничения положений верхнего уровня приводят к утверждениям нижнего для отображения особых случаев.

Реализуется общий принцип преемственности знаний, воплощенный в специальном виде в принципе соответствия Н.Бора, согласно которому всякая новая более общая научная теория должна быть развитием старой классической теории и включать ее положения как частные утверждения, указывая границы их применения в предельных случаях, в соответствующих приближениях. При этом увеличивается область охвата объясняемых явлений, когда закономерности, понимаемые ранее как разные, в новой теории логически вытекают из единых принципов и законов, а результаты междисциплинарных исследований различных наук концентрируются в общей метатеории. В итоге постулируется, что мир познаваем во всем его многообразии, и нет неразрешимых проблем, решение которых находится на соответствующем уровне познания и выражается в идеальных формах и формулах.

В этом смысле получается, что древние по происхождению и важные по практическому назначению науки - медицина, география, история, техника - объединяются в единую систему метатеоретического (МТ) знания, отражающие философскую идею восхождения от абстрактного теоретического знания к знанию конкретного прикладного значения. По этой причине наработки в одной научной области МТ-уровня можно переносить в другие с пользой для совершенствования научно-теоретических представлений, например, в сфере медицинских исследований и практики лечения, и обратно, в частности, в область географического изучения Земли для обеспечения в прямом и переносном смысле здоровья планеты. В первой фундаментальной сводке по методам моделирования в географии [17] в качестве одного из направлений выделен подход, в котором географические системы уподобляются живому организму.

Дело здесь не только в том, что биотический компонент является составной частью сложных геосистем-комплексов, но и в том, что при изучении биологических и

географических объектов сквозным образом используются сходные модели и методы. Это отражается в междисциплинарном характере медицинской географии – разделе географии или географической медицины – части медицинской науки с методологической установкой, ориентацией на индивидуальный, идеографический подход к объекту исследования и управления в теоретическом и практическом выражении.

Доказательная медицина - подход в медицинской теории и практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются, исходя из строгого обоснования их эффективности и безопасности путем поиска, сравнения, обобщения и распространения для использования в интересах отдельных пациентов [16, 26]. Методы доказательной медицины реализуются через анализ информации из различных источников по схеме «пирамиды доказательств», в основании которой находится исходная информация тестирования и первичные мнения экспертов, а вершине соответствуют систематические обзоры и мета-анализ - самые надежные средства обоснования способов лечения МТ-уровня.

Основная задача метауровня надтеоретических знаний (метатеории) - уточнение содержания предметных теорий и анализ фундаментальных свойств соответствующих системных знаний. Существует ограниченный опыт создания метакимии, метабиологии, метагеографии и даже метанауки как философии соответствующих областей науки и науки в целом. В таком подходе при определенных условиях есть свой резон метафизического свойства, но главное направление МТ-исследований - ориентация на математику МТ-уровня анализа, где содержится огромный объяснительный потенциал, лишь частично применяемый только в современной теоретической физике. Помимо этого, должны использоваться представления «предпосылочного знания» философских оснований науки (нормы и

идеалы познания, регулятивы научных исследований), оформленные, в частности, в виде философии медицины - системы обобщающих суждений о предмете и методе медицины, месте медицины среди других наук, её познавательной и социальной роли в современном обществе как целостной системы естественнонаучных и гуманитарных знаний. Самостоятельное значение имеет медицинская диагностика - специфическая форма познания, основанная на распознавании болезней, статистическом факторном анализе клинических данных объективного обследования конкретных пациентов с выделением общего, повторяющегося и специфического: диагноз рассматривается как подведение единичного под общее путём распознавания этого общего в отдельном [18].

Медицинская наука в совершенной форме - это должна быть МТ-организация знаний с соответствующим логическим, математическим и статистическим алгоритмическим аппаратом его анализа и синтеза для решения практических задач. Цель данного исследования – различение теоретического и метатеоретического медицинского мышления, рассмотренного с конструктивных позиций, и создание эскиза математической метатеории медицинского знания.

### **1. Материалы и методы.**

Для понимания проблем теоретической медицины и путей их решения воспользуемся подготовленными ранее систематическими обзорами по данной тематике. Анализ современного состояния теоретических исследований в области общей патологии человека выявляет ряд нерешенных проблем по важнейшим вопросам этиологии, патогенеза и сущности болезни, поэтому актуальным представляется поиск методологических оснований, которые могли бы быть теоретической предпосылкой для разработки положений, объединяющих разные общепатологические подходы в единую теоретическую конструкцию [9]. Несмотря на многочисленные исследования, общетеоретическое

осмысление патологического процесса до сих пор находится в стадии становления, оставляя нерешенными ряд фундаментальных проблем, к числу которых относятся вопросы о роли причинно-следственных отношений в этиологии с учетом роли организма в развитии патологического процесса, о взаимоотношении и приоритетности внешнего и внутреннего факторов в происхождении и развитии болезней, о связи между острыми и хроническими заболеваниями; нет единого подхода к пониманию структурно-функциональных основ обеспечения жизнедеятельности организма как в физиологических условиях, так и при развитии патологического процесса [9].

К концу XX века существовавшие ранее универсальные теории медицины объединила концепция нейроиммуноэндокринологии как учения об интегративном принципе управления живыми организмами в норме и патологии [11]. Недостатком этих теорий является их описательный и частный характер [9]. В идеале истинность и эффективность любой научной теории зависят от аксиоматических положений, составляющих ее основание, и методов ее построения. Возможности использования аксиоматического метода создания общей теории патологии ограничены в силу отсутствия требуемых аксиом - постулатов, принципов, концентрирующих накопленные знания, отражающих медицинскую практику и осмысленных с общих философских или иных фундаментальных позиций. Таким образом, теоретическое знание медико-биологических наук, включая теорию патологии, должно основываться на философско-методологических принципах - теоретических предпосылках любых общепатологических конструкций [8].

В основании философско-методологического анализа проявлений жизнедеятельности, включая патологические процессы, находятся принципы причинности, системности и общих оснований. Совершенство всякого приспособления определяется внешней

средой, поэтому приспособление всегда относительно, рассматривается с учетом возможных флуктуаций окружающей среды. Существует связь между приспособительными механизмами в целом и развитием патологического процесса отдельных индивидуумов. С позиции теории патологии принцип причинности положен в основание теоретического исследования этиологии, принцип системности – в основание концепции патологического процесса, а принцип общих оснований – в основание теоретического исследования сущности болезни [8].

Принципы причинности и системности имеют ясное медицинское содержание. На принципе общих оснований базируется методологический анализ сущности болезни. Считается [4], что в основе нормальных и патологических явлений лежит один общий биологический процесс. Этот принцип является частным выражением философского принципа материального единства мира, который исходит из признания общности всех природных явлений в субстациональном, атрибутивном, генетическом и номологическом смыслах [1]. Номологическое единство подразумевает, что все природные процессы подчиняются одним и тем же всеобщим законам - метазаконам МТ- уровня обобщения знаний, которые необходимо выяснить.

Согласно принципа общих оснований причина болезни - результат взаимодействия внутреннего и внешнего факторов. Внутренняя причина заложена в нормальном организме, и у нее есть физиологическая основа, изначально не настроенная на патологию. Сущность болезни исходит из естественных общебиологических и физиологических процессов [3]. Компенсаторно-приспособительные процессы, что обеспечивают гомеостаз в больном организме, не являются особыми реакциями организма, а представляют собой разнообразные комбинации его физиологических функций, развертывающихся на той же, что и в норме, материальной основе [15].

Одной из базовых концепций является детерминационная теория медицины [10], в основу которой положены принципы детерминации в живой системе. Ее задача - свести в единую систему все основные современные знания, накопленные в области медико-биологических исследований, объединить представления о гомеостатическом, эволюционном, экологическом, адаптивном, психосоматическом регулировании с описанием процессов сохранения здоровья или развития болезни. Адаптивное реагирование как специфическое для организмов явление определено в качестве базового положения этой концепции, когда детерминационный фактор всегда специфично преломляется через внутреннее состояние системы. Существуют предустановленные законы, которые управляют порядком проявления жизни, поэтому детерминизм есть в первую очередь аксиоматическое признание этих законов, объективно действующих везде и всегда. Детерминизм включает в себя причинность как частный факторный случай, что конкретизирует и иллюстрирует действие объективных законов.

В западной традиции [28] философия медицины в основном касается концепций соотношения здоровья и болезни и направлена на поиск сущностных основ болезни. Утвердился плюрализм мнений в этой области в виде объективной, субъективной, гибридной, альтернативной и социальной концепций [2]. Спор между сторонниками объективного (с позиций реальной сущности) и субъективного (с позиций номинальной сущности) направлений в интерпретации болезни попытались разрешить авторы гибридной и альтернативной концепции болезни, где сторонники гибридного подхода объединили объективные и субъективные представления, а последователи альтернативного концептуального направления отрицали всякую сущность болезни. Это указывает на нежелательное положение дел в медицинской науке, которое необходимо преодолеть, чтобы способствовать росту благополучия людей,

которое напрямую связано с состоянием их здоровья [28].

Натуралисты-объективисты фокусируют свое внимание на том, что является биологически естественным и нормальным функционированием для всех людей. Они утверждают, что медицина должна стремиться обнаружить и описать лежащие в основе заболеваний биологические критерии, которые позволяют различать заболевания. Однако биология не дает показатели норм здоровья напрямую, поэтому выработка приемлемой концепции нормальной функции (соответственно дисфункции) является основной проблемой натуралистического описания. Другая - нормативная концепция - полагает, что определения болезни и здоровья являются функцией наших ценностей, поэтому выделение различных болезненных состояний требует нормативно-оценочных суждений, когда болезнь - это отклонение от соответствующих социальных норм, что допускает широкую трактовку болезни и межкультурные различия в ее понимании [28]. Сторонники нормативизма склонны называть любое нежелательное состояние болезненным состоянием, даже выходящим за пределы представлений о биологическом существовании.

Накопленные медицинские знания формализуются в виде математических моделей патогенеза - саморазвития болезни. Модели отражают реальность двумя способами: поведенческого холистического описания целостного организма без разбора на части-агенты влияния и механистического (редукционистского) физиологического моделирования, учитывающего взаимодействие агентов. Физиология растений, животных и человека изучает и моделирует жизнедеятельность организма в целом, так и отдельных его систем и процессов, органов, клеток, клеточных структур, чтобы раскрыть механизмы регуляции организма и его взаимодействия с окружающей средой.

Физиом — это совокупность физиологических функций нормального, здорового, интактного организма

(отдельного индивидуума или представителя биологического вида), выделенная, чтобы посредством математического моделирования объяснить, как каждый компонент организма работает в качестве части интегрированного целого. Одной из задач международного проекта IUPS Physiome - «Физиом» является создание базы данных математических моделей структуры и физиологических функций живых организмов, от белков до индивидуальных организмов. Эта задача включает в себя создание интегрированных моделей компонентов организма, таких как отдельные органы, ткани или клетки, а также регуляторных систем, в том числе биохимических и физических процессов, лежащих в их основе [13]. Важным принципом, реализованным в проекте, является принцип модульности типового моделирования биологических систем.

Для описания и исследования общих для всех инфекционных заболеваний закономерностей построена базовая математическая модель [12], которая удачно распространяется на исследование эпидемиологических процессов [14]. Основными переменными (факторами, агентами) модели инфекционного заболевания являются количество чужеродных размножающихся антигенов (патогенов), количество антител, нейтрализующие патогены, количество плазматических клеток, что включают как носителей, так и продуцентов антител, доля пораженной массы органа-мишени.

Философско-методологические принципы становятся регулятивами развития теоретического системного знания, в построении любой содержательной теории, в том числе теории патологии. До тех пор, пока не будет создана полноценная теория патологии на принципах аксиоматического метода, клиническая медицина, несмотря на огромные достижения, не добьется существенных успехов [8]. В этом деле помимо философских принципов, содержание которых предстоит уточнить, необходимо по примеру точных наук использовать математические знания

формализации аксиом-постулатов и логического анализа полученных формул в рамках МТ-подхода в медицинской науке.

## 2. Уровни организации научной информации.

Перечисленные закономерности относятся не к одному, а к разным уровням иерархической системы организации научной информации (табл.) [23]. В основе иерархии лежат наблюдаемые данные  $x(t, \xi) = \{x_i(t, \xi)\}$  – объективная и инвариантная основа научных исследований. Знания – это тип данных, метаданные, понятия, характеризуемые интервалами значений изменчивых в пространстве  $\xi$  (по объектам, пациентам) и во времени  $t$  величин (вариант)  $x(t, \xi)$ , что связаны с координатами  $X_i$  пространства  $X = \{X_i\}$  представления данных значениями координат  $x = \{x_i\}$ ,  $x_i \in X_i$ . Факт существования самих координатных шкал  $X = \{X_i\}$  является знанием (пространством данных), а последовательность (вектор, картеж) значений координат  $x = \{x_i\}$  – текущими данными об объекте. Например, понятие «температура», имеющее отношение и к температуре тела, и к температуре Вселенной, задается термодинамической шкалой измерения, начиная с абсолютного нуля температуры  $T_0=0$ , когда энергия теплового хаотического движения частиц прекращается, наступает «тепловая смерть» Вселенной с состоянием максимальной энтропии.

В медицинской статистике, как и в других отраслях знаний, пространство  $X$  трактуется как признаковое пространство (пространство признаков), характеризующих элементы объекта исследования  $x = \{x_i\} \in X$ . Признак  $x_i$  — результат измерения характеристики (атрибута, показателя)  $X_i$  объекта. В медицине симптом — один из отдельных признаков  $X_i$  и частное проявление  $x_i \in X_i$  какого-либо заболевания, необычное ощущение, что испытывает человек. Симптом указывает на аномальное физиологическое состояние организма, что позволяет поставить диагноз. Синдром – совокупность симптомов  $x = \{x_i\}$  с общей этиологией и единым патогенезом. Аналогично вектором  $z = \{z_j\}$  иного

пространства признаков  $Z = \{Z_j\}$  задается состояние внешней среды, отражающим значения влияния на организм разных патогенных факторов (причин)  $z_j$ . Обычно на организм осуществляется сочетанное действие – одновременное или последовательное воздействие факторов различной природы (физических, химических, биологических, социальных). Синдромы проявляются в зависимости от стадии развития болезни  $t$  под влиянием различных причин  $z_j(t)$  и демонстрируют по признакам  $x = \{x_i(t)\}$  реакции организма. Состояние организма характеризуется системной функцией  $F(x, z)$  связи признаков в нормальном и в патологическом состоянии. Предполагается разное понимание элементов и координат признакового пространства в различных системных интерпретациях функций связи элементов.

Среди множества значений выделяются такие инвариантные значения данных (константы, микроданные), которые не изменяют свою величину ни во времени, ни в пространстве. Значения микроданных определяются в ходе сравнительного анализа по статистическим наборам данных (макроданных  $x_c = \{x_{ci}\}$ ). При большом количестве данных сравнение макроданных могут выявлять статистическую закономерность. Важная область применения среднестатистической нормы в практической медицине – диагноз (распознавание) болезней. В пространстве признаков микроданные соответствуют неподвижным точкам  $x_0 = \{x_{0i}\} \in X$  и  $z_0 = \{z_{0j}\} \in Z$ , которые можно трактовать как характеристики нормального состояния внутренней  $x_0$  и внешней  $z_0$  среды организма. Характерные признаки  $x_0$  и  $z_0$  обладают ярко выраженными, своеобразными, типичными чертами, влияющими на все окружение  $(x, z)$  и проявляющимися в нем, например, в форме  $F(x_0, z_0)$  особенностей заболевания  $(x_0, z_0)$  и средств его лечения.

Симптом указывает на аномальное состояние – отклонение показателей от нормы:  $y_i = x_i - x_{0i}$  – выраженность клинических симптомов  $y(t) = \{y_i(t)\}$ . Отклонение  $u_j = z_j - z_{0j}$  состояния среды от

нормы - действующее значение факторов, к числу которых относятся и патогенные причины, и средства лечения болезни. Д.Нобл [27] предложил принцип «биологической относительности», согласно которому не существует привилегированной шкалы отсчета, в которой определяются биологические функции: измерения  $y_i = x_i - x_{0i}$  всегда относительно значения начальных и граничных условий  $x_{0i}$  решения дифференциальных уравнений моделей. В феноменологическом понимании здоровья подчеркивается [28], что здоровье следует трактовать как жизненный опыт  $y(t) = \{y_i(t)\}$  собственного тела, а не просто как статистически нормальное функционирование организма в абстрактных биологических терминах  $x_0 = \{x_{0i}\}$ . Феноменологическая перспектива учитывает случаи, когда кто-то болен (в биологических терминах), но здоров, например, в случае хронического заболевания.

Системная функция заболевания выражается в локальных координатах  $y = \{y_i\} \in Y$  и  $u = \{u_j\} \in U$ :  $f(y, u) = F(x, z) - F(x_0, z_0)$  - определяется как тяжесть болезни. Различаются координатные метаданные  $X$ , статистические макроданные  $x_c$ , абсолютные измеряемые данные  $x$ , относительные данные  $y$  и микроданные  $x_0$ . В категориях философии медицины общее - это метаданные, единичное - данные, особенное - микроданные. Последние нормой типизируют объекты (пациентов) в прецизионной (точной) медицине с индивидуализированным, когда выделяются характерные значения признаков  $x_0$ , в отличие от «усредненного»  $x_c$  подхода к лечению пациентов. Предполагается, что в общем случае норма  $x_0(t, \xi)$  изменяется в пространстве и во времени (варьирует и эволюционирует).

Выделение индивидуальных микроданных  $x_0 = \{x_{0i}\}$  связано с задачами типизации и классификации здоровья, реализованными в биотипологии личности. В рамках этой концепции типология человека – не только выражение психосоматической индивидуальности, но и основа для типовой характеристики

личности со всеми её проблемами. Биотип личности в целом определяет варианты индивидуальных реакций на действие болезнетворных агентов. Так, нормальная фенотипическая изменчивость на примере иммунологического полиморфизма по группам крови показала различную резистентность к одним заболеваниям и неодинаковую предрасположенность к другим. Странники биотипологии продолжают разрабатывать идеи конституциональной медицины. Они рассматривают конституцию как «реактивную способность организма», а болезнь как «результат взаимодействия конституции и внешнего агента». Конституция детерминирована специфическим планом строения (архетипом), передающимся по наследству. Биотипологи указывают на пользу теоретической схемы биотипов для практической медицины, поскольку выявленный «биотип личности» предлагает варианты индивидуальных реакций на действие болезнетворных агентов [10].

Связи понятий формируют системные модели объектов  $F(x, z)$ ,  $x \in X$ ,  $z \in Z$ , представленные в виде функций, уравнений, графических схем, концепций. В этом смысле модель – это тип знаний, метазнание, класс связи понятий некоторой системной области их определения. Системные связи формализуются стрелками - направлениями векторов, отношений, отображений, графов, категорий и др. Часто моделями, понимая под этим разные образы реальности, называют знания различных метауровней: математические, метатеоретические, теоретические, концептуальные модели. На основе моделей формируются информационные структуры более высокого порядка - теории.

Теория описывает объекты на специальном системном языке одной предметной области исследований. Теория объединяет модели одного рода (типа), является метамоделью предметной области со своими базовыми понятиями и законами-аксиомами, при формулировке которых используются функционалы, например, функционал действия,

принимающий минимальное значение в физическом процессе.

Таблица

### Иерархическая структура научной информации и уровни организации знаний

Системные уровни	Уровни информации	Метауровни знаний	Типы информации	Уровни формализации	Уровни ограничений
Алгебраические системы	Математика	Метанаука	Тип метатеорий	Категории	Формальные определения
Метасистемы	Метатеории	Метатеория	Тип теорий	Операторы	Многообразия
Полисистемы	Теории	Метамодели	Тип моделей	Функционалы	Предметная область
Биосистемы	Модели	Метазнания	Тип знаний	Функции	Область определения
Понятия	Знания	Метаданные	Тип данных	Величины	Область значений
Элементы	Данные	Макроданные	Данные	Значения	Первичные значения
Точки	Инварианты	Микроданные	Константы	Постоянные	Координаты точки

Из системных теорий складываются полисистемы теорий, различающихся по своему содержанию и сходные по структуре аксиом в смысле их эквивалентности с точностью до логико-лингвистической процедуры интерпретации понятий [19]. Аксиомы формулируются «в чистом виде» без учета особенностей условий среды, что подразумевается при генерализации и типизации моделей. При исследовании одного и того же сложного объекта используются разные модели, а разнокачественных объектов - модели одного типа, одной сквозной теории - интертеории, описывающей в единых понятиях явления в природе и обществе. Полисистема интертеорий является единой наукой, аксиомы которой создают фундаментальную основу самостоятельной теории единой науки в этой полисистеме теоретических знаний [23].

Полисистема - система различных независимых систем, непересекающихся срезов, слоев действительности, изучаемых отдельно и в комплексе. В медицинской науке сформировано представление о полисистемном заболевании (процессе, расстройстве, нарушении, поражении, симптомах, реакции, жалобах), поражающем практически все органы и системы организма, например, грипп или диабет. Проявляется синдром

полиорганной и полисистемной недостаточности, что приводит к необходимости при лечении гриппа и других ОРВИ использовать комбинированную фармакотерапию. Принято разделять заболевания на моносистемные и полисистемные, причем наблюдаемая моносистемность патологических проявлений – результат невыявления, либо субклинического течения расстройства в других системах.

«Организм» науки - полисистемное образование из сходных по структуре интертеорий. Регулятивы создания полисистемы теорий и моделей формулируются на МТ-уровне. Он находится между математикой и полисистемой специальных теорий, и возникает из математических формул путем введения естественных ограничений на их действие. В метатеории рассматриваются расслоения на непрерывных и дискретных многообразиях разного рода - метасистем, объединяющих во взаимодействии системы и их внешнюю и внутреннюю среду. Многообразие огибает полисистемные слои (моносистемы) по точкам касания (инвариантам средового слоя), формируя своеобразное средовое поле, в силу чего оно может трактоваться как инвариантная база существования расслоенных пространств знаний или как среда



реализации конкретных процессов и явлений. На МТ-уровне формируются системы методов статистического, математического и методологического анализа; последнее соответствует логике трансцендентальной философии Канта [24]. МТ-аппаратом преобразования знаний являются операторы векторных полей касательного пространства, действие которых на разные понятия и функции теорий порождает законы этих теорий для моделирования. Вместо количественных векторных полей часто строятся концептуальные поля связи слоев в виде графических схем (графов и категорий), на основе которых по общим правилам восстанавливаются системы уравнений разных теоретических моделей.

Для создания алгоритмов метатеории извлекают знания из математики, изучающей абстрактные формы - структуры, связывающие формальные понятия (символы) в алгебраические системы (метасистемы с алгебраической структурой). Общие свойства алгебраических систем изучает универсальная алгебра, реализующая аппарат математической логики в применении к групповым структурам и структурам порядка [23].

Перечисленные выше биомедицинские принципы сквозным образом проявляются на всех уровнях организации научной информации в общем и частном видах. Причинность широко понимается как действие, порождающее всякое изменение, а в частности, как факторное влияние, влекущее за собой определенное следствие [20]. Системность на разных уровнях выражает связанное единство элементов, систем, полисистем и метасистем, что особенно важно, когда на уровне полисистемы теорий в каждом теоретическом монослое формируется специальное понимание системы, ее элементов и связей, например, в моносистеме соотношения патогенных факторов и диагностических симптомов заболевания.

Принципы причинности и системности имеют ясное медицинское содержание. На принципе общих оснований базируется

методологический анализ сущности болезни. Считается [4], что в основе нормальных и патологических явлений лежит один общий биологический процесс. Этот принцип является частным выражением философского принципа материального единства мира, который исходит из признания общности всех природных явлений в субстациональном, атрибутивном, генетическом и номологическом смыслах [1]. Номологическое единство подразумевает, что все природные процессы подчиняются одним и тем же всеобщим законам - метазаконам МТ-уровня обобщения знаний, выраженных в математической форме расслоенных множеств и пространств.

### 3. Процедуры расслоения.

Расслоением называется четверка  $(X, M, \pi, T)$ , где  $X$  – пространство расслоения,  $M$  – база расслоения с непрерывной или дискретной топологией. Проекция  $\pi: X \rightarrow M$  ставит в соответствие каждому элементу множества или точке пространства  $p \in M$  окрестность  $p \in U_p \in M$  касательный слой  $T_p M \subset X$  расслоенного пространства  $TM = \{T_p M\}$ , например, касательную плоскость  $T_p M$  в пространстве  $X$  к поверхности  $M$  в точке  $p$  (рис.1а). Пространство  $T$  называется типичным слоем расслоения, образующим расслоенное пространство  $TM = M \times T$  в виде прямого произведения, которое с проекцией на первый сомножитель  $\pi: M \times T \rightarrow M$  дает тривиальное расслоение  $TM$  пространства  $X$  с базой  $M$  и типичным слоем  $T$ . Типичный (общий, модельный, типовой) слой  $T$  расслоения является эталоном для непересекающихся слоев  $T_p M \subset TM$ , в соответствии с которым в  $T_p M$  индуцируется структура  $T \rightarrow T_p M \rightarrow T_p$ . В теории категорий типичный слой  $T$  – это инициальный объект, с которого начинается формирование полисистемы, поэтому расслоенное пространство  $TM$  представляет собой категориальное объединение множеств  $T_p M$ , каждый из которых продуцируется типичным слоем  $T$  и отмечен точкой базы  $p$ . Сечение  $\sigma: M \rightarrow TM$  генерирует в  $X$  и  $TM$  векторную структуру  $V$ , связывающую точки  $x \in TM$

каждого слоя  $V_p \subset T_p M$  и слои между собой  $T_p M \rightarrow T_q M$ , в частности, по линии движения или положения на неоднородной поверхности. Например,  $V$  – это векторное поле скоростей, ориентированный граф или

формальная категория. Это поле, выраженное в различных формах, становится математической моделью реальности.

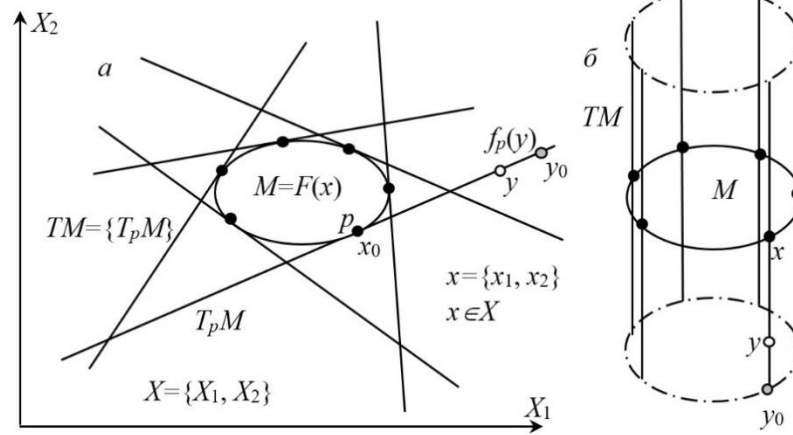


Рис.1. Касательное расслоение  $\pi: TM \rightarrow M$  гладкого многообразия  $M$ : а) касательное расслоение на элементах  $x \in M$  многообразия  $M$  в пространстве  $R^2$ ; в) независимое представление касательных слоев  $T_x M$  на базе элементов  $x \in M$

В расслоении  $TM$  размерность пространства многообразия  $M$  удваивается. По этой причине пересекающиеся в пространстве  $X$  слои  $T_p M$  (см. рис.1а) в расслоенном пространстве  $TM$  не пересекаются, автономны, изолированы (см.рис.1б) наподобие элементов чешуйчатого или волосяного покровов животных. В структуре слоя  $T_p M \subset TM$  выделяется центр  $p \in T_p M$ , совпадающий с положением в базе  $p \in M$ , ядро  $T_{fp} M \subset T_p M$ , связанное с центром  $p \in T_{fp} M$  и периферия  $T_{0p} M = T_p M - T_{fp} M$ . Каждый слой  $T_p M$  потенциально безграничен, а ядро имеет границы, определяющие внешний контур непосредственного влияния центра. Через периферию осуществляется трансграничное влияние центра и ядра. Граница ядра выполняет не только ограничительную, но и защитную функцию, типа клеточной оболочки, эпителиальной ткани органов или кожного покрова организма. В частности, опухоль считается злокачественной, если она способна выходить за рамки изначального (первичного) очага и поражать другие ткани.

В терминах дифференциальной геометрии и топологии строятся

расслоения - касательные пространства к точкам этих многообразий, рассматриваемых в качестве базы расслоения. Каждый слой  $T_p M$  – это независимая моносистема, противоположность в философском смысле другим слоям, а связи слоев через их отображения  $T_p M \rightarrow T_q M$  можно считать тождеством противоположностей, полисистемой, диалектической системой [21]. Единство полисистемы  $TM$  с ее базой расслоения – многообразием - называется метаполисистемой, понимаемой обычно как множество индивидуальных систем, самостоятельно функционирующих в определенной среде – многообразии условий их существования и развития. Взаимодействие между системами и средой осуществляется через входные и выходные каналы связи - терминалы  $p$  (точки соприкосновения с многообразием).

В медицинской метатеории прослеживается несколько видов расслоения, связанных с иерархическими уровнями организации биологических систем и знаний о них: расслоения на клетки, ткани, органы, функциональные системы, организмы, между которыми осуществляется трансграничное взаимодействие при сохранении

физиологической автономности. К функциональным слоям относятся нервная, кровеносная, дыхательная, опорно-двигательная, пищеварительная, выделительная, эндокринная, сенсорная (органы чувств), половая и иммунная системы, образующими послойно функциональное пространство независимых координат. В расслоенном пространстве  $TM$  эти системы  $T_pM$  независимы и исследуются по-отдельности, а в проекции в реальное пространство организма функционируют в теснейшем взаимодействии. Типичный организм (вид) – самостоятельный слой, через своих представителей (индивидуумов) взаимодействующий с другими морфологически не пересекающимися организмами в сообществе. Метатеоретически разделяется пространство расслоения  $X$  (организм, сообщество) и расслоенное пространство  $TM$  (типы системных слоев, полисистема), связанные базой расслоения  $M$ , определяющей типизацию слоев и векторное пространство  $V_p \subset T_pM$  модели взаимодействия.

Пусть  $X$  – пространство знаний,  $M$  – множество инвариантных разнокачественных аксиоматических свойств, каждому элементу (предмету исследования)  $p \in M$  которого ставится в соответствие  $\pi: X \rightarrow M$  системная теория  $T_p = T_pM \subset TM$ . Расслоенное пространство  $TM$  в этом случае – это множество теорий  $T_p$ , каждая из которых подобна типичному слою  $T$ , а через  $T$  другим теориям  $T_p \leftrightarrow T_q$ . Содержание каждой теории  $T_p$  связано с сохраняющимися в рамках этой теории свойствами позиции  $p$ , которая одновременно принадлежит слою  $T_p$  и базе расслоения  $M$  (многообразию инвариантов специальных знаний). Проекция  $X \rightarrow T_p$  ставит в соответствие теории  $T_p$  все знания из пространства знаний  $X$ , удовлетворяющих свойству  $p$ , которое определяет предметную область исследования теории  $T_p$ . Проекция  $\pi: X \rightarrow M$  распределяет знания по предметным областям и теориям  $T_p$ . Каждая теория  $T_p$ , как всякий слой, существует не только локально в виде основных понятий и

аксиом в окрестности ядра инвариантов теории  $p$ , но и тотально сквозным образом пронизывает пространство знаний  $X$ , т.е. с позиций  $p$  выделяет знания о разнокачественных объектах природы и общества. Теории с такими сквозными свойствами называются интертеориями. Всякое сложное знание может быть ординировано в координатах  $T_p$  (слоях) расслоенного пространства интертеорий  $TM = \{T_p\}$ . В пространстве знаний  $X$  разные теории пересекаются, т.е. описывают одни и те же объекты, а в расслоенном пространстве  $TM$  они не пересекаются, независимы по своим аксиоматическим основам  $p$ , взаимно не выводимы. Например, медицинская наука, как и любая наука в современном понимании, теоретически неоднородна, поэтому медицинское знание занимает отдельное место в проекции на предметную область каждой интертеории. По этой причине возможно создание множества альтернативных системных моделей биомедицинских явлений [22,25]. Такой взгляд основан на признании плюралистичности мира, моделей и методов его изучения с междисциплинарным синтезом знаний на современном этапе формирования постнеклассической науки.

#### 4. Математические основания.

Применение средств математического анализа придает процедурам расслоения конструктивную направленность, позволяет формировать системные модели и обеспечивать вывод знаний для объяснения действия методологических принципов. Математика дает возможность изучать явления с самых общих позиций, например, с единой точки зрения рассматривать характеристики внутренней  $x$  и внешней  $z$  среды (будем обозначать  $x$ ). В связи с этим ставится самостоятельная задача совмещения влияния внешней и внутренней среды в выяснении этиологии болезни.

Изменение системной функции  $F(t, x(t))$  для неавтономной системы, напрямую зависящей от времени  $t$ , с варьирующими переменными значениями  $x(t) = \{x_i(t)\}$

объекта и среды, в математике определяется полным дифференциалом:

$$dF(t, x(t)) = \frac{\partial F}{\partial t} dt + \frac{\partial F}{\partial x_1} dx_1 + \dots + \frac{\partial F}{\partial x_i} dx_i + \dots + \frac{\partial F}{\partial x_n} dx_n, \quad a_i = \frac{\partial F(t, x(t))}{\partial x_i}, \quad (1)$$

где  $a = \{a_i\}$  – двойственные переменные, частные производные, чувствительности изменения функции  $F(t, x(t))$  при изменении переменной  $x_i(t)$  на единицу, конечные действительные числа, определяющие «вес» каждого приращения  $dx_i$ .

Уравнение (1) описывает изменчивость здоровья  $F(t, x(t))$  в норме и патологии вокруг точки  $x_0 = \{x_{0i}\}$ , характеризующей признаки физиологически нормального состояния  $F(t, x_0)$ . Предполагается, что функция  $F(t, x(t))$  является гладкой, дифференцируемой, аналитической функцией; последнее означает, что в окрестности каждой точки  $x_0$  функция  $F(t, x(t))$  может быть разложена в степенной ряд по переменным  $x(t) = \{x_i(t)\}$ . Математическая формула (1) справедлива для любой функции с такими свойствами, и нет специальных ограничений на вид функции  $F(t, x(t))$ . Положения МТ-анализа вводят такие ограничения, лимитируя действие математических выражений, приближая их к содержательной трактовке медицинских и иных коррелирующих знаний.

Уравнение (1) описывает бесконечно малые изменения  $dF(t, x(t))$  здоровья при очень малых изменениях показателей состояния организма и среды  $dx_i$  с весовыми коэффициентами чувствительности  $a = \{a_i\}$ , определяющими направленность вектора изменений, предрасположенность к факторным влияниям в окрестности, бесконечно близкой к конечным числам - координатам точки  $x_0$ . В нестандартном математическом анализе такие малые окрестности называются монадами, что в философии Лейбница считается основаниями всех существующих явлений. Простейшие

$$\frac{dF(t, x(t))}{dt} = \frac{\partial F(t, x)}{\partial t} + \frac{\partial F(t, x)}{\partial x_1} v_1 + \dots + \frac{\partial F(t, x)}{\partial x_i} v_i + \dots + \frac{\partial F(x)}{\partial x_n} v_n = \frac{\partial F(x)}{\partial t} + a \cdot v, \quad v_i = \frac{dx_i(t)}{dt}, \quad (2)$$

Уравнение (2) описывает скорость изменения со временем (возрастом) здорового организма  $F(t, x(t))$  по частным показателям под влиянием изменения

субстанции монады  $dx = \{dx_i\}$ , идентифицируемые координатами  $x_0$ , идеально просты, не содержат частей, их бесконечно много, столько же, сколько значений  $x_0$ . Они качественно отличаются друг от друга, являются самостоятельными и самостоятельными силами, которые приводят все явления  $F(t, x(t))$  в состояние движения  $dF(t, x(t))$ .

В медицинском отношении монада связана с представлением о норме здоровья - меры жизнедеятельности организма при конкретных показателях состояния внешней и внутренней среды  $x_0 = \{x_{0i}\}$  и малыми переменными интервалами изменчивости  $dx = \{dx_i\}$ , в пределах которых колебания физиологических процессов способны удерживать основные жизненные признаки  $x = \{x_i\}$  вблизи нормы - функционального оптимума  $x = x_0$ . В пределах размытого интервала  $dx$  организм не переходит на патологический уровень саморегуляции. На внешней границе интервала (на грани здоровья и болезни) формируется, так называемое, преморбидное состояние — предшествующее и способствующее развитию болезни, когда защитные и приспособительные силы организма перенапряжены или резко ослаблены, например, инкубационный период для инфекционных заболеваний. Из этого состояния организм может перейти в выраженную форму болезни, либо произойдет нормализация функций организма  $x = x_0$ .

Из уравнения (1) выводится формула субстанциональной производной (производной Лагранжа), применяемой в теории сплошной среды:

$v = \{v_i\}$  различных факторов  $x_i(t)$  по параметру  $t$ .

Уравнения (1)-(2) отражают поведение системы в окрестности  $dx = \{dx_i\}$  точки  $x_0 = \{x_{0i}\}$ . Принимается метатеоретическая

гипотеза, что уравнения также справедливы в более широкой области касательного слоя  $dx \rightarrow \Delta x(t) = x(t) - x_0(t) = y(t) = \{y_i(t)\}$ ,  $y_i(t) = x_i(t) - x_{0i}(t)$  и  $dF(t, x(t)) \rightarrow \Delta F = F(t, x(t)) - F(x_0(t)) = f(y(t))$ . Здесь  $y(t) = \{y_i(t)\}$  - система локальных координат с центром в подвижной или стационарной точке  $x_0(t) = \{x_{0i}(t)\}$ , где  $f(0) = 0$ . Тогда наблюдаемое поведение системы точно опишется соотношением

$$F(t, x(t)) = f(y(t)) + F(x_0(t)), \quad (3)$$

где  $f(y(t))$  отражает изменение системы в касательном слое типа  $F_0 = F(x_0(t))$  - значения в точке  $x(t) = x_0(t)$  функции  $F(t, x(t))$ . Поверхность, соответствующая такой функции со свойством (3) и отождествляющая эту функцию с функциями  $f(y(t))$  различных слоев  $F(x_0(t))$  изменения, называется многообразием. Геометрически многообразия  $M \sim F(t, x(t))$  - это рельефные поверхности, которые локально сходны с евклидовым линейным пространством (см. рис. 1), т.е. в достаточно широкой окрестности  $\Delta x$  точки касания  $x_0$  в касательной плоскости  $f(y(t))$  и на многообразии  $F(t, x(t))$  действуют одни и те же законы, благодаря чему свойства многообразия однозначно передаются множеством касательных плоскостей, как это получается при топографическом картографировании земной поверхности: поверхность сферы превращается в атлас карт. Аналогично, биологическая ткань — расслоенное пространство из клеток, объединённых многообразием  $F(t, x(t))$  общего происхождения, строения и выполняемыми функциями. Такое многообразие формально и содержательно является огибающим пространством клеточного поля. Подобные модельные

$$f(y) = a_1 y_1 + \dots + a_i y_i + \dots + a_n y_n = \sum_{i=1}^n \frac{\partial f(y)}{\partial y_i} y_i, a_i = \frac{\partial f(y)}{\partial y_i} = \frac{\partial F(t, x(t))}{\partial x_i}. \quad (4)$$

Это билинейное по векторам  $y = \{y_i\}$  и  $a = \{a_i\}$  соотношение, известное как уравнение Эйлера, отражает связи переменных в виде множества однородных функций  $f(\lambda y) = \lambda f(y)$  первого порядка, одинаково описывающих системы различного масштаба и векторной ориентации. Конкретный вид функции (4) восстанавливается средствами

представления составляют основу МТ-мышления, переводящего априори неизвестную функцию  $F(t, x(t))$  в набор известных функций  $f(y(t))$ , доступных статистическому и иному качественному и количественному анализу. Поскольку функции  $f(y(t))$  абстрагируются от точек многообразия, их можно сопоставлять, сравнивать как одну функцию, на чем основана перспективная идея мета-анализа доказательной медицины.

Для краткости временной параметр  $t$  будем опускать, понимая при этом, что независимые наборы переменных  $x$  и  $y$  варьируют во времени и в пространстве, определяя изменчивость  $F(x)$  и  $f(y)$  систем разного рода и масштаба, включая эволюционные процессы, выраженные в скачкообразной смене норм  $x_0$  и понимаемые довольно широко как внутренние закономерности развития биосистемы, когда при превышении критического порога  $y_0(12) = x_0(1) - x_0(2)$  (границы ядра) происходит «бифуркация» - переход к качественно новому состоянию нормы  $x_0(1) \rightarrow x_0(2)$ .

В медицинской трактовке многообразием систем является функция здоровья  $F(x)$ , где нормальные физиологические  $F(x)$  и патологические  $f(y)$  изменения подчиняются общим законам (уравнениям) формирования касательных (гипер)плоскостей. Это позволяет переносить решение задачи поддержания здорового состояния организма  $F(x_0)$  в плоскость патологических исследований по функции  $f(y)$ , которая имеет специальную форму, имеющую в разных клинических случаях одинаковый дифференциальный вид [24]:

регрессионного статистического анализа по данным признакового пространства  $x = \{x_i\}$  на основе пучка функций  $F(x)$  с разными чувствительностями  $a = \{a_i\}$ . Функции пересекаются в позиции  $F(x_0)$  при  $f(y) = 0$ , когда свободный член линейного соотношения равен

$$b = F(x_0) - a_1 x_{01} - \dots - a_i x_{0i} - \dots - a_n x_{0n}.$$

Один из вариантов уравнения (4) представлен моделями «доза-эффект», что описывают влияние концентрации некоторого лиганда на реакцию биологических объектов разного вида и используются для определения интервала терапевтических и безопасных воздействий факторов на биосистемы. Функция реакции организма  $P(d)$  на действие стресс-факторов  $d$  обычно представлена возрастающей кривой величины или вероятности ответа на воздействие. Зависимость описывается уравнением Хилла, кривая которого линейно проявляется в логарифмических координатах:  $\lg(P(d)/(1-P(d)))=a\lg(d)-\lg(K_d)$ , где  $a$  и  $K_d$  - видоспецифические константы - коэффициент Хилла, характеризующий кооперативный эффект реакции, и константа равновесия. Величина  $P_0=1$  соответствует максимально возможному эффекту. При замене переменных  $F(x)=\lg(P(d)-P_0)/\lg(P(d)-P_0)$ ,  $x=\lg(d)$ ,  $x_0=\lg(K_d)/a$  приходим к уравнению вида (4):  $F(x)=a(x-x_0)$ . Здесь можно принять  $P(d)$  - доля больных и  $Q(d)=P_0-P(d)$  - доля здоровых животных, не поражённых действием фактора (дозы)  $d$ .

Показатели активности  $A_p=-\log(K_d)$  (вероятности опухолеобразования при разовом воздействии минимальной функциональной единицы вещества – одной молекулы) и опасности (чувствительности изменения вероятности опухолеобразования при увеличении дозы)  $P_p=a$  факторов меняются для разных канцерогенов, видов животных и условий эксперимента коррелировано ( $A_p=0,66-18,62P_p$ ,  $R=-0,991$ ) [5], поэтому зависимость  $\lg(P(d)/Q(d))=P_p\lg(d)+A_p$  от  $\lg(d)$ , согласно соотношению (5) при  $b=A_p$ , образует пучок линий с центром в точке  $F(x_0)=\lg(P(d_0)/Q(d_0))=0,66$  и  $x_0 = \lg(d_0) = 18,62$  и локальными координатами  $y = \lg(d) - 18,62$  и  $f(y) = \lg(P(d)/Q(d))-0,66$ . Эта точка является точкой касания пучков плоскости зависимости «доза-эффект» к многообразию системной функции эффекта  $F(x)$ . Реально линии этой зависимости пересекаются не в точке, а проходят через локальную окрестность (монаду), пределы которой оцениваются границами

доверительных интервалов статистической оценки координат центра, поэтому любой химический канцероген в норме с достоверностью 95 % вызывает опухоли не менее чем у 4,5 % животных (минимальный эффект) [5]. Чем дальше линия связи  $F(x)$  выходит за эту границу, тем больше вероятность возникновения заболевания, что может служить функциональным показателем при диагностике болезней.

Линии пучков зависимости  $f(y)=a \cdot y$  в касательном слое преобразуются одна в другую симметричным переходом - движением вокруг центра  $y=0$ , что формально отображается изменением компонентов чувствительности вектора  $a=\{a_i\}$ , несущих информационную нагрузку. Выявление характеристик чувствительности направлено на определение различий между организмами и факторами влияния, например, между группами участников, получающих в клиническом исследовании различные лекарственные препараты. Представители разных народов обладают различной чувствительностью к влиянию факторов среды и симптомам болезней. Коренные народы Сибири имеют предрасположенность к специфическим генетическим патологиям и к обычным болезням цивилизации. Так называемое «сибирское здоровье» соответствует качествам выживаемости в суровом климате с повышенной сопротивляемостью людей к разнообразным заболеваниям. Качество жизни, связанное со здоровьем, учитывает множество различных аспектов, связанных с восприятием человеком своего существования с учетом состояния здоровья, а именно физические, психологические, функциональные и социальные его аспекты. Закономерно чувствительность  $a=\{a_i\}$  к факторам влияния  $x$  и  $y$  увеличивается с возрастом и, возможно, также связана с духовным здоровьем человека: по теории адаптивного реагирования детерминирующий фактор  $y$  всегда специфично преломляется через внутренние психосоматические системы  $a$  отражения [10].

Функции  $f(y)$  в слое описывают события, связанные со здоровьем, в чистом

виде, т.е. без учета внутренней и внешней среды  $x_0$ , что важно для проведения мета-анализа. Однако все свойства слоя напрямую зависят от свойств этой среды - точки касания слоев многообразия, нормы биологического существования  $F(x_0)$  наподобие тому, как содержание теории зависит от принятых аксиом. Функции  $f(y)$  описывают отклонения (аномалии) от этой нормы здоровья и отражают реактивность живой системы, определяющую начало, течение и исход конкретного заболевания в общем виде.

Событие, связанное со здоровьем, может быть благоприятным  $a > 0$  и неблагоприятным  $a < 0$ . Условие  $a = 0$  соответствует событиям оптимального существования на минимальном и максимальном уровне эффекта, когда, согласно (4), будет  $f(y) = 0$ . Аналогичный результат  $f(y) = 0$  получается в отсутствие симптомов  $y = 0$  ( $x = x_0$ ), когда состояние системы не отличается от нормы здоровья  $F(x) = F(x_0)$ . Таким событием может быть любое благоприятное явление или явление, напротив свидетельствующее о развитии заболевания, органическом поражении или реакции на лекарственный препарат. Одно и то же явление может быть желательным  $f(y) > 0$  и нежелательным  $f(y) < 0$ , например, беременность. В случае  $f(y) = 0$  событие отсутствует и состояние организма соответствует норме  $F(x) = F(x_0)$ . Лечение - медицинское управление, ориентированное на максимальное приближение (монада) диагностических признаков-симптомов  $y$  и

системной функции  $f(y)$  к нулю в локальной области  $x_0$ .

Значения коэффициентов чувствительности  $a = \{a_i\}$  отражают «предрасположенность» организма к болезни. С их помощью факторы оцениваются с разным знаком и иногда со временем знаки меняются с отрицательного на положительный. Так, на протяжении большей части XX-го века в «Диагностическом и статистическом руководстве» (DSM) Американской психиатрической ассоциации гомосексуальность классифицировалась как болезнь [28]. Инверсия смыслов выражается симметричным поворотом  $f(\lambda y) = \lambda f(y)$  положительной связи  $f(y) > 0$  и превращением ее при  $\lambda = -1$  в отрицательную  $f(-y) = -f(y) < 0$ . При этом общий вид МТ-функции (4) сохраняется, а знак оценки меняется на противоположный. Существуют двойственные пространства  $x = \{x_i\}$  и  $a = \{a_i\}$ , взаимодействие  $f(y) = a \cdot y$  которых согласно (4) определяет специфику развертывания болезни и ее лечения.

В уравнении (4) исключается влияние средовых параметров, что становится основой выполнения мета-анализа - сопоставления результатов клинических наблюдений разных объектов и условий их проведения. Функция  $f(y)$  является метрикой (оценкой) локального пространства  $y = x - x_0$ , указывая расстояние между нормальным  $x_0$  и патологическим  $x$  состояниями, рассчитываемое по самым разным формулам, например а) евклидовое расстояние, б) степенная и в) линейная метрики:

$$а) f(y) = \pm \sqrt{y_1^2 + y_2^2}; б) f(y) = c y_1^{\alpha_1} y_2^{\alpha_2}; в) f(y) = \beta_1 y_1 + \beta_2 y_2, \quad (5)$$

где  $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, c$  - константы интегрирования (4);  $y = \{y_1, y_2\}$  - симптомы, относительные значения этиологических признаков.

Функция  $f(y)$  описывает в локальном признаковом пространстве  $y \in Y$  аттрактор разнокачественного поведения организма - существование множества потенциальных путей развития биологических процессов. В области притяжения аттрактора (ядре слоя) биосистема эволюционирует к устойчивому состоянию  $x_0$  с минимальной

оценкой  $f(0) = 0$ , где она становится резистентной к малым флуктуациям  $y$  (монадам), что фиксируется как факт выздоровления. Приспособительное снижение меры отклонения  $f(y) \rightarrow 0$  рассматривается как процесс гомеостатического регулирования. При выходе за пороговые значения  $y > y_0$  (нормативы  $y_0$ ) аттрактивного ядра организм эволюционирует к новым точкам равновесия  $x_0$ , среди которых состояние  $x_0 = 0$  считается смертельным исходом

$F(x_0)=0$ . Границы ядра могут быть выражены формулой окружности в признаковом пространстве вида (5а) при  $f(y)=f(y_0)=\text{const}$ . При хроническом патологическом процессе состояние системы  $f(y)$  колеблется возле критического порога  $f(y_0)$ , когда относительно малые запороговые возмущения  $\Delta y=y-y_0$  приводят к возобновлению болезни со стремлением в ходе лечения восстановить исходное состояние на уровне приспособительного отклонения  $f(y_0)$  для укрепления ослабевших защитных и запасных сил организма. Функция слоя  $f(y)$  определяет важнейшие реакции и свойства организма в разных формах приспособления  $f(y)\rightarrow 0$ , когда живые организмы в своем развитии сохраняются и изменяются в режиме адаптации к внутренней и внешней среде для обеспечения выживания и здорового образа жизни (биосоциального существования).

Хроническим называют длительное заболевание  $f(y)$ , поддающееся контролю, но не полному исцелению. В этиологии острого заболевания причинный фактор  $y$  играет пусковую роль и включает механизмы развития типовых общепатологических (приспособительных) процессов; при хроническом заболевании имеет место персистенция (постоянное присутствие  $y_0=\text{const}$ ) причинного фактора  $y_0$  в больном организме  $f(y_0)$ , а в противном случае при условии обратимости патологического процесса неизбежно должно наступить выздоровление  $f(y)=0$  [9]. Хроническое проявление рассматривается как безвозвратная смена инварианта здоровья  $x_0$ , трансформационный переход на новый уровень биологического существования  $x_0+y_0$  с ограниченными возможностями в результате анатомических травм, органических повреждений или функциональных нарушений  $y_0$ . Не исключается обратный переход с восстановлением целостности биосистемы после тканевых повреждений.

Уравнение (4) выражает также правило преобразования координат  $y=\{y_i\}$  в координаты  $f=\{f_i\}$  по формуле, где  $f=\{f_i\}$  - вектор-функция, набор независимых

функций-координат  $f_i(y)$ , каждая из которых по-своему интегрировано отражает отдельные системные качества организма, зависящие от набора симптомов. Например, в типовых математических моделях иммунологии [12] взаимодействуют факторы (агенты) инфекционного заболевания, измеренные в концентрациях веществ. Преобразование координат  $y=\{y_i\}\rightarrow f=\{f_i\}$ , в частности, статистически выполняется методом главных компонент на основе данных признакового пространства  $x\in X$ .

Функцию (4) можно рассматривать в качестве оценки результатов совместного действия агентов, свертывающей информацию о симптомах  $y=\{y_i\}\rightarrow f(y)$  с весами  $a=\{a_i\}$  в единый интегральный показатель-индекс  $f(y)$ . Применение лабораторных индексов в клинической практике дает дополнительные знания о пациенте, степени выраженности клинических симптомов, количественных характеристиках болезни  $y$  в процессе наблюдения за изменением тяжести состояния больного. Например, подобная функция описывает связь между воздействиями концентраций  $d_i$  нескольких агентов  $x_i = -\ln(d_i)$  и вызываемым ими эффектом  $f(y)=F(x)-F(x_0)$  (см. уравнение (3)) отклонения  $f(y)$  состояния  $F(x)$  организма подопытных животных от нормы  $F(x_0)$ . С использованием методов регрессионного анализа показано, что зависимость показателя  $f(y)$ , учитывающего принятые в экспериментальной и клинической практике подходы [6], от воздействия нескольких химических агентов  $x_i = -\ln(d_i)$  хорошо аппроксимирует наблюдаемые связи с коэффициентами детерминации  $R^2$  от 0,7 до 0,99 [7].

Новые аналитические возможности появляются при использовании суперпозиции билинейной функции  $f(y)$ :  $\Phi=\Phi[f(y)]$ . Функция  $\Phi[f(y)]$  должна обладать теоретико-групповыми свойствами линеаризации, т.е. возможностью представления ее в виде группы линейных преобразований  $f(y)$  по формуле (4), например, соответствовать экспоненте  $\Phi=\Phi_0\exp[f(y)]$ , приводимой к линейному виду  $\ln(\Phi/\Phi_0)=f(y)$ . С этой точки



зрения интересна модель Кокса [29] прогнозирования риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценки влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов)  $x = \{x_i\}$  на этот риск:  $\Phi = \Phi_0 \exp[f(y)]$ , где  $\Phi_0$  - базовый риск, одинаковый для всех объектов при  $f(y)=0$ . Эта модель применяется, когда необходимо оценить риск наступления исхода, например, заболевания, под влиянием различных факторов  $y$ . Если регрессионный коэффициент  $a_i$  статистически значимо отличается от нуля, значит независимая переменная  $x_i = y_i + x_{0i}$  вносит значимый вклад в предсказательную способность модели.

Для математического моделирования и решения поставленных медицинских задач необходимо правильно задать систему независимых координат признаков. В некоторых случаях удобней использовать логарифмический масштаб представления переменных  $x_i = -\ln(d_i)$ , в других - перейти с помощью преобразования  $y = \{y_i\} \rightarrow f = \{f_i\}$  к независимым координатам. МТ-подход, связанный с удвоением пространства координат с последовательными расслоениями многообразий  $F(x)$ , предполагает существование восьмимерного пространства [19], от координат которого параметрически зависят все частные признаки, характеристики агентов и объектов. К их числу относятся временные (возрастные),

пространственно-морфологические, вещественные, энергетические, вегетативные, соматические, экономические и социальные показатели, значения которых можно непосредственно измерить или восстановить как интегральные оценки по наблюдаемым признакам. Это означает, что медицинские феномены, как и иные явления в мире, имеют как физическую, так и социальную подоплёку (скрытую причину, основу, сущность), в разной степени проявляющуюся в различных объектах и ситуациях. Наглядно это просматривается в разнообразии форм медицинской реабилитации – физической, биологической, психологической, трудовой, экономической, социальной.

Соотношения (1)-(2) при постоянных средовых характеристиках  $F(x_0(t))$  допускают замену  $F(t, x(t)) \leftrightarrow f(y(t))$  с утратой частной производной по времени  $t$ , т.е. функция  $f(y(t))$  соответствует автономной системе функционирования. Математические формулы (1)-(2) не являются уравнениями, предполагающими наличие равенства между априорно независимыми переменными и функциями. Необходимо тождество (2) сравнить с некоторой неизвестной функцией взаимодействия  $G[f(y)]$  элементов из набора функций  $f = \{f_i\}$ , что дает два связанных дифференциальных уравнения в полных и частных производных для моделирования автономных систем регулирования вида:

$$a) \frac{df(y(t))}{dt} = G[f(y)], \quad б) \frac{\partial f(y)}{\partial y_1} v_1 + \dots + \frac{\partial f(y)}{\partial y_i} v_i + \dots + \frac{\partial f(y)}{\partial y_n} v_n = G[f(y)]. \quad (6)$$

Уравнение (6а) дает холистическое, а (6б) - редукционистское, механистическое модельное описание в смысле закона реактивной детерминации живых систем [10], определяющих компенсаторно-приспособительные возможности организма и его способность активно и автономно реагировать на текущие

состояния биосистем и воздействия окружающей среды.

Аналитическая функция  $G[f(y)]$  раскладывается в ряд Тейлора, длина которого определяется сложностью решаемой задачи описания механизмов взаимодействия, например, для одной функции  $f(y)$ :

$$G[f(y)] = G[0] + \frac{\partial G[f(y)]}{\partial f(y)} f(y) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 G[f(y)]}{\partial f^2(y)} f^2(y) + \dots \quad (7)$$

Первое слагаемое определяет нормальное состояние биосистемы, второе - линейные возможности саморегулирования, а третье -

парные взаимодействия, встречающиеся в химической кинетике, иммунологии и популяционной динамике, в частности,

дающие логистические уравнения и кривые. В обобщенном виде такие соотношения используются при описании взаимодействия факторов (агентов) в упомянутой базовой математической модели инфекционных заболеваний [12,14].

### 5. Методологический подход.

Математическое соотношение (3) переосмысливается в терминах аналитической философии, восходящей к трансцендентальной (ТЦ) аргументации

И.Канта. ТЦ-аналитика предназначена для вычленения первичных теоретических понятий интеллектуальной системы чистого разума  $f(y)=F(x)-F(x_0)$  и сборки  $F(x)=f(y)+F(x_0)$  (рис.2) наблюдаемого феномена  $F(x)$  из ноумена  $F(x_0)$  скрытой сущности явления как элемента многообразия знаний и знания  $f(y)$ , очищенного от средовой условности (модальности).

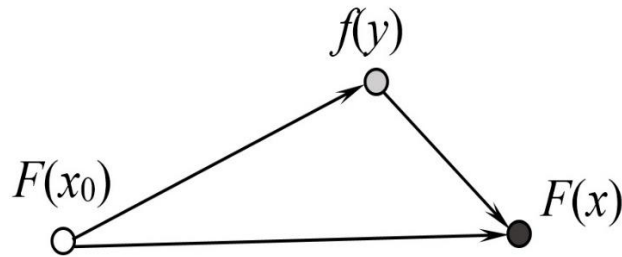


Рис.2. Векторное изображение системной функции  $F(x)=f(y)+F(x_0)$  как многоместного предиката, входящих в него в разном качестве переменных  $x = \{x_i\}$ .

Чистое знание  $f(y)$  проявляется и формируется в специальных системных интертеориях (см. табл. 1). Функция  $f(y)$  описывает появление в системе новообразований, поэтому изменения раскрываются через формирование инноваций - синтеза тезиса  $F(x_0)$  и антитезиса  $F(x)$  функционирования организма. Болезнь - это новообразование  $f(y)$  на «здоровом» многообразии  $F(x_0)$  системной связи частей живого организма. Единая функция здоровья  $F(x)$  послонно связана с пучком функций разнообразных болезней  $f(y)$ ; центр  $F(x_0)$  пучка при  $f(y)=0$  мыслится как условие  $x_0$  здорового существования - одинакового для всех видов заболеваний конкретного индивидуума типа  $x_0$ . В этом заключается сущность проявления всех типов болезней разных организмов  $x_0$  как защитного касательного слоя для многообразия форм здоровья  $F(x_0)$ . В итоге получается, что болезни как аномальные проявления функционирования в общем случае однотипны  $f(y)$ , а здоровье  $F(x_0)$  у каждого разное, воспринимаемое как модальная поправка к объяснению любого наблюдаемого медицинского феномена  $F(x)=f(y)+F(x_0)$ . Это, в частности, означает,

что в рамках проекта «Физиом» при повторном использовании моделей  $f(y)$  их приходится модифицировать - расширять, исправлять и уточнять, принимая во внимание функции средовых условий  $F(x_0)$  разного рода. МТ-функция  $f(y)$  передается специальными соотношениями, представленными выше, и анализируется с помощью МТ-средств описания на основе методологии и логики ТЦ-аналитики.

### 6. Аксиоматическая основа.

Философия относительно других наук выполняет мировоззренческую и методологическую функции. Первая функция выражается в адаптации идей и законов философского анализа к потребностям определенной области научного познания. Выделенные общесистемные понятия и законы объединяются в систематической философии, в которой пытаются дать ответы на основные вопросы философии об объективности существования мира, причинах его развития и формах познания. Онтология дает общее теоретическое описание универсума существующих объектов разных наук и в этом смысле является сквозной интертеорией систем природы и общества. Такая интертеория

рассматривается в качестве типовой теории - диалектики в виде общей теории систем (ОТС), по образцу которой путем интерпретации понятий создаются другие системные интертеории [19, 21]. Считается, что законы теорий, применяемых в медицине, по отношению к законам диалектики являются специфическими, частными. Однако это не совсем так, поскольку специальные теории - скорее копии диалектики с точностью до замены понятий, обеспечивающие теоретическую эквивалентность описания явлений. Интертеории отражают чистое знание безотносительно к системным нормам и средовым условиям. Методологическая функция реализуется на МТ-уровне организации знаний (см. табл.1) в единстве с математическим и статистическим анализом, что позволяет использовать методологию как технологию решения исследовательских задач на эмпирическом и теоретическом уровнях с применением методов моделирования. Это направление восходит к трансцендентальной аналитике И. Канта.

Принимается следующая система аксиом ОТС:

$$S \equiv C, 2) \Delta S \equiv C, 3) \Delta S_i \equiv D_i. \quad (8)$$

Первая аксиома  $S \equiv C$  выражает онтологический закон объективного существования  $C$  мира и равномогущих ему по свойствам универсальных систем  $S$ . Вторая аксиома постулирует наличие постоянного изменения  $\Delta S$  универсальных систем. Их следствия – закон саморазвития (самоорганизации)  $\Delta S \equiv S$  и закон сохранения всеобщего действия (энергии)  $D \equiv C$ . Третья аксиома выражает основной закон диалектики причинно-следственной связи: всякое изменение есть борьба противоположностей (действие). Аксиомы (8) независимы, формально-логически взаимно не выводимы, поскольку выражают противоположное по смыслу содержание, например, одновременные утверждения о сохранении состояния универсальной системы, сохранении ее поступательного развития и саморазвития. В основе этого свойства лежит дифференциация интертеорий и науки в целом по разным основаниям (базам

расслоения). Так, каждое из приведенных утверждений порождает особый класс систем индивидуального изменения, например, выражает дополняющие друг друга этапы развития науки: классический ( $S \equiv C$ ), неклассический ( $\Delta S \equiv C$ ) и постнеклассический ( $\Delta S \equiv S$ ).

По схеме аксиоматики (8) создаются системы аксиом различных теоретических слоев очищенных от условностей знаний. Например, структура слоя  $f(y) = F(x) - F(x_0)$  медицинского знания о соотношении функций здоровья  $F(x_0)$  и текущего состояния организма  $F(x)$ , аналитически заданных в абсолютном пространстве диагностических признаков  $x$  и относительных значений клинических симптомов  $y = x - x_0$  ( $C_0, C$  - константы), определяется аксиомами:

$$F(x) = F(x_0) = C_0, 2) f(y_0) = C, \\ f(y) = a \cdot y. \quad (9)$$

Этот набор аксиом, моделирующий философско-методологические принципы существования и развития (8), может рассматриваться в качестве базовых положений общей теории здоровья и патологии.

Первая аксиома (9) постулирует сохранение здоровья на постоянном уровне  $x_0$ , веру в существование индивидуального здоровья  $F(x_0)$ , отсутствия болезни  $f(y) = 0$ . На этом положении основана технология точной персонифицированной медицины, в которой профилактика и лечение заболеваний основывается на больших массивах данных, главным образом генетической информации. Функция здоровья предполагает, что ее значение  $F(x_0)$  однозначно определяет все свойства слоя  $f(y)$  реактивной детерминации биосистемы. Вторая аксиома выделяет границы  $f(y_0)$  ядра слоя, в пределах которого обеспечивается нормальная реактивность организма, определяющая возможность возникновения болезни, её течение и исход лечения. Выход скачком  $x_{01} = x_0 + y_0$  за пределы этих границ вследствие персистенции причинного фактора переводит функцию здоровья  $F(x_0)$  в качественно иное состояние  $F(x_{01})$ , когда острый патологический процесс  $f(y) < f(y_0)$  превращается в хроническое заболевание

$f(y) > f(y_0)$ . Соотношение самоорганизации  $\Delta S \equiv S$  в данном случае выражается равенством  $f(y_0) = kF(x_0)$ ,  $k = C/C_0$ , в соответствии с которым мощность ядра реактивной изменчивости  $f(y_0)$  возрастает с улучшением состояния здоровья  $F(x_0)$ , так что в критическом состоянии  $F(x_0) \rightarrow 0$ , например, в коме, организм не реагирует на внешние раздражители  $a=0$ , нарушаются его рефлексы  $y=0$  и жизненно важные функции  $f(y) \rightarrow 0$ .

Третья аксиома (9)  $f(y) = a \cdot y$  связывает появление патологических новообразований  $f(y)$  с действием  $a \cdot y$  - сочетанной выраженностью клинических симптомов  $y$  (телесной болезнью) и информационных нагрузок  $a$  (душевной болезнью). Это универсальный закон вида МТ-зависимостей (4) или (6). Появляется возможность перейти от МТ-формулировок (9) аксиом к специальным уравнениям, в частности, рассмотренных выше причинно-следственных связей эффектов  $f(y)$  с воздействиями концентраций  $d_i$  нескольких агентов  $x_i = -\lg(d_i)$ . Каждая системная интертеория в соответствующих терминах отражает единство противоположностей триады философских категорий (см. рис. 2): количество  $F(x)$ , качество  $F(x_0)$  и мера  $f(y)$ ; причина, следствие и среда; случайность, необходимость и возможность; часть, целое и связь и т.д.

**Заключение.** В иерархической организации научной информации выделяется особый уровень метатеоретических (МТ) знаний, объединяющий средства математического, методологического и статистического анализа на основе математических соотношений. На действия математических формул вводятся ограничения, придающие им содержательный смысл МТ-знания. Фундаментальные положения медицинской науки в полной мере могут быть представлены только на МТ-уровне организации знаний с использованием понятий дифференциальной геометрии, что позволяет, с одной стороны, упорядочить известные положения философии медицины, а с другой, - предложить новые системные теории и модели объяснения закономерностей реактивной детерминации

организма и распространить их на область знаний иных прикладных метатеорий о здоровье соответствующих систем (истории, географии, техники).

МТ-медицина базируется на процедурах полисистемного расслоения знаний на многообразиях - системных функциях, связывающих количественные признаки организмов в норме и патологии. В математических терминах патологии соответствуют касательным слоям к многообразию состояний организма в точках с координатами нормы здоровья. Таким образом, формализуется методологический принцип общих оснований, согласно которому процессы в патологическом слое и на физиологическом многообразии подчиняются общим законам, что позволяет определить эти законы в виде однородных функций относительных показателей - симптомов болезней. Эти МТ-функции применяются для решения многих прикладных задач и моделирования биологических явлений, в частности, при расчете патологической аномалии как метрики отклонения от нормы здоровья.

МТ-функции слоя одинаковым образом (в чистом виде) описывают разные патологические процессы, поэтому болезни различаются и типизируются по норме здоровья организма и сочетанию действия клинических симптомов и предрасположенности к этому действию. Аксиоматика системной интертеории патологических процессов отражает существующую мировоззренческую позицию медицинского метазнания, в развитие которого особое значение имеет математический анализ для совершенствования медицинского понимания структуры каждого слоя и взаимодействия системных слоев. Это открывает возможности для использования широкого арсенала математических теорий и методов для разработки метатеоретической медицины.

*Исследование выполнено за счет средств государственного задания (№ госрегистрации темы АААА-А21-121012190056-4).*

**Литература**

1. Беляев Г.В. Всемирная энциклопедия: Философия // Под ред. А.А. Грицанова. М.: АСТ; Мн.: Современный литератор, 2001. – С. 615.
2. Галочкина Н. Е. Эвристика сущности болезни в современных зарубежных исследованиях: проблемы философских подходов и поиск эссенциальной альтернативы // Гуманитарный вектор. Сер. Философия. Культурология. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 17–22.
3. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине: Этиология. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 176 с.
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. – 611 с.
5. Катульский Ю.Н. О некоторых закономерностях зависимости эффекта от дозы химических канцерогенов // Вопросы онкологии. – 1983. – Т. XXIX. – № 6. – С. 93-100.
6. Катульский Ю.Н. Интегральная оценка состояния организма животных в токсикологических экспериментах // Гигиена и санитария. – 1986. – № 9. – С. 47-49.
7. Катульский Ю.Н. Гигиенический регламент для совместно действующих вредных факторов и методология его экспериментального обоснования // Гигиена и санитария. – 2020. – Т.99. – №2. – С.217-221.
8. Карпин В.А. Философия науки и теоретическая медицина // Философия науки. – 2007. – №4(35). – С. 130-145.
9. Карпин В.А. Теоретическая медицина: современные философско-методологические основания и принципы // Вестник СурГУ. Медицина. – 2015. – №2 (24). – С. 5-14.
10. Лисицын Ю.П., Петленко В.П. Детерминационная теория медицины: доктрина адаптивного реагирования. Спб.: Гиппократ, 1992. – 414 с.
11. Лисицын Ю.П. Теории медицины XX века. М.: Медицина, 1999. – 176 с.
12. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. – 304 с.
13. Москаленко А. В., Тетуев Р. К., Махортых С. А. История становления математической физики сердца в России // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. – 2018. – № 61. – С. 1—32.
14. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М.: Лаборатория знаний, 2020. – 296 с.
15. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1997. – 608 с.
16. Словарь терминов и сокращений, используемых в доказательной медицине // Доказательная кардиология. – 2015. – Т. 8. – № 1. – С. 53-56.
17. Стодарт Д. Организм и экосистема как модели географических систем // Модели в географии, Чорли Р.Дж., Хаггет П. (ред.). М.: Прогресс, 1971. – С. 212-236.
18. Хрусталеv Ю. М., Царегородцев Г. И. Философия науки и медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
19. Черкашин А.К. Полисистемный анализ и синтез. Новосибирск: Наука, 1995. – 502 с.
20. Черкашин А.К. Особенности моделирования сочетанного влияния экологических факторов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 8. – С. 80–85.
21. Черкашин А.К. Полисистемное моделирование. Новосибирск: Наука, 2005. 280 с
22. Черкашин А.К. Методологические основы математического моделирования демографической динамики и статистический анализ временных рядов данных с учетом состояния здоровья и качества жизни населения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3 (91). – Часть 1. – С. 158-163.
23. Черкашин А.К. Двухуровневая концепция единой науки о природе и

обществе // Общество. Среда. Развитие. – 2019. – № 4. – С. 3–11.

24. Черкашин А.К. Метатеоретическое семиотическое моделирование в науке и технике // Информационные и математические технологии в науке и управлении. – 2022. – № 2(26). – С. 05-23.
25. Черкашин А.К., Каткульский Ю.Н. Альтернативные модели оценки критических уровней действия химических канцерогенов // Проблемы создания и совершенствования автоматизированных информационных систем охраны труда, окружающей среды и здоровья населения промышленных городов. Ангарск, 1986. – С.209-210.
26. Mayer D. Essential evidence-based medicine. New York: Cambridge university press, 2010. – 442 с.
27. Noble D. A theory of biological relativity: no privileged level of causation // Interface Focus. – 2012. – Vol. 2. – No. 1. – P. 55–64. doi:10.1098/rsfs.2011.0067.
28. Philosophy of Medicine // Stanford Encyclopedia of Philosophy, 2022. – <https://plato.stanford.edu/entries/medicine/#IntrHowShouWeDefiHealDise> (дата обращения: 28.03.2022).
29. Therneau T. M., Grambsch P. M. Modeling survival data: Extending the Cox model. New York: Springer Science + Business Media, 2000. – 287 p.

### References

1. Beliaev G.V. Vsemirnaia entsiklopediia: Filosofiiia // Pod red. A.A. Gritsanova. Moscow: AST; Minsk: Sovremenniy literator, 2001. – S. 615. (In Russian).
2. Galochkina N. E. Evristika sushchnosti bolezni v sovremennyh zarubezhnyh issledovaniyah: problemy filosofskih podhodov i poisk essential'noj al'ternativy [Heuristics of the essence of disease in modern foreign studies: problems of philosophical approaches and the search for an essential alternative] // Gumanitarnyj vektor. Ser. Filosofiya. Kul'turologiya [Humanitarian vector. Ser.

Philosophy. Cultural studies]. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – S. 17–22. (In Russian).

3. Davydovsky I.V. Problemy prichinnosti v medicine: Etiologiya. [Problems of causality in medicine: Etiology]. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury [State Publishing House of Medical Literature], 1962. – 176 s. (In Russian).
4. Davydovskii I.V. Obshchaia patologiiia cheloveka [General human pathology]. Moscow: Meditsina, 1969. – 611 s. (In Russian).
5. Katul'sky Yu.N. O nekotoryh zakonomernostyah zavisimosti effekta ot dozy himicheskikh kancerogenov [On some patterns of dependence of the effect on the dose of chemical carcinogens] // Voprosy onkologii [Questions of oncology]. – 1983. – Vol. XXIX. – № 6. – S. 93-100. (In Russian).
6. Katul'sky Yu.N. Integral'naya ocenka sostoyaniya organizma zhivotnyh v toksikologicheskikh eksperimentah [Integral assessment of the state of the animal organism in toxicological experiments] // Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]. – 1986. – № 9. – S. 47-49. (In Russian).
7. Katul'sky Yu.N. Gigienicheskij reglament dlya sovmestno dejstvuyushchih vrednyh faktorov i metodologiya ego eksperimental'nogo obosnovaniya [Hygienic regulations for jointly acting harmful factors and the methodology of its experimental substantiation] // Gigiena i sanitariya. [Hygiene and sanitation]. – 2020. – Vol. 99. – № 2. – S. 217-221. (In Russian).
8. Karpin V.A. Filosofiya nauki i teoreticheskaya medicina [Philosophy of science and theoretical medicine] // Filosofiya nauki [Philosophy of Science]. – 2007. – № 4 (35). – S. 130-145. (In Russian).
9. Karpin V.A. Teoreticheskaja meditsina: sovremennye filosofsko-metodologicheskie osnovaniia i printsipy [Theoretical medicine: modern philosophical and methodological foundations and principles] // Vestnik SurGU. Meditsina [Bulletin of SurSU.

- Medicine]. – 2015. – № 2 (24). – S. 5-14. (In Russian).
10. Lisitsyn Iu.P., Petlenko V.P. Determinatsionnaia teoriia meditsiny: doktrina adaptivnogo reagirovaniia [Determinational theory of medicine: the doctrine of adaptive response]. Spb.: Gippokrat, 1992. – 414 s. (In Russian).
  11. Lisitsyn Iu.P. Teorii meditsiny XX veka [Theories of medicine in the XX century]. Moscow: Meditsina, 1999. – 176 s. (In Russian).
  12. Marchuk G. I. Matematicheskie modeli v immunologii. Vychislitelnye metody i eksperimenty [Mathematical models in immunology. Computational methods and experiments.]. Moscow: Nauka, 1991. – 304 s. (In Russian).
  13. Moskalenko A. V., Tetuev R. K., Makhortykh S. A. Istoriia stanovleniia matematicheskoi fiziki serdtsa v Rossii [The history of the formation of mathematical physics of the heart in Russia] // Preprinty IPM im. M.V.Keldysha, 2018. – № 61. – S. 1—32. doi:10.20948/prepr-2018-61. (In Russian).
  14. Romaniukha A.A. Matematicheskie modeli v immunologii i epidemiologii infektsionnykh zabolovaniy [Mathematical models in immunology and epidemiology of infectious diseases]. Moscow: Laboratoriia znaniy, 2020. – 296 s. (In Russian).
  15. Sarkisov D.S., Paltsev M.A., Khitrov N.K. Obshchaia patologiiia cheloveka [General human pathology]. Moscow: Meditsina, 1997. – 608 s. (In Russian).
  16. Slovar' terminov i sokrashchenij, ispol'zuemyh v dokazatel'noj medicine [Dictionary of terms and abbreviations used in evidence-based medicine] // Dokazatel'naya kardiologiya [Evidence-based cardiology]. – 2015. – Vol. 8. – № 1. – S. 53-56.
  17. Stoddart D. R. Organism and Ecosystem as Geographical Models // R. J. Chorley and P. Haggett. (Eds.), Models in Geography. London: Methuen, 1967. – S. 511-548.
  18. Khrustalev Iu. M., Tsaregorodtsev G. I. Filosofiiia nauki i meditsiny [Philosophy of Science and Medicine]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 512 s. (In Russian).
  19. Cherkashin A.K. Polisistemnyj analiz i sintez. [Polysystem analysis and synthesis]. Novosibirsk: Nauka, 1995. – 502 s. (In Russian).
  20. Cherkashin A.K. Osobennosti modelirovaniya sochetannogo vliyaniya ekologicheskikh faktorov [Features of modeling the combined influence of environmental factors] // Bulletin of the VSSC SB RAMS. – 2005. – № 8. – S. 80-85. (In Russian).
  21. Cherkashin A.K. Polysystem modeling [Polysystem modeling]. Novosibirsk: Nauka, 2005. – 280 s. (In Russian).
  22. Cherkashin A.K. Metodologicheskie osnovy matematicheskogo modelirovaniya demograficheskoy dinamiki i statisticheskij analiz vremennyh ryadov dannyh s uchetom sostoyaniya zdorov'ya i kachestva zhizni naseleniya [Methodological foundations of mathematical modeling of demographic dynamics and statistical analysis of time series of data taking into account the state of health and quality of life of the population] // Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2013. – № 3 (91). – Part 1. – S. 158-163. (In Russian).
  23. Cherkashin A.K. Dvuhurovnevaya koncepciya edinoj nauki o prirode i obshchestve [Two-level concept of a unified science of nature and society] // Society. Wednesday. Development. – 2019. – № 4. – S. 3–11. (In Russian).
  24. Cherkashin A.K. Metateoreticheskoe semioticheskoe modelirovanie v nauke i tekhnike [Metatheoretical semiotic modeling in science and technology // Information and mathematical technologies in science and management]. – 2022. – № 2(26). – S. 05-23. (In Russian).
  25. Cherkashin A.K., Katulsky Yu.N. Al'ternativnye modeli ocenki kriticheskikh urovnej dejstviya himicheskikh kancerogenov [Alternative models for assessing critical levels of action of chemical carcinogens] // Problemy

sozdaniya i sovershenstvovaniya avtomatizirovannyh informacionnyh sistem ohrany truda, okruzhayushchej sredy i zdorov'ya naseleniya promyshlennyh gorodov. Angarsk [Problems of creating and improving automated information systems for labor protection, environment and public health in industrial cities. Angarsk], 1986. – S. 209-210. (In Russian).

26. Mayer D. Essential evidence-based medicine. New York: Cambridge university press, 2010. – 442 с.
27. Noble D. A theory of biological relativity: no privileged level of causation // Interface Focus. – 2012. – Vol. 2. – № 1. – S. 55—64. doi:10.1098/rsfs.2011.0067.
28. Philosophy of Medicine // Stanford Encyclopedia of Philosophy, 2022. – <https://plato.stanford.edu/entries/medicine/#IntrHowShouWeDefiHealDise> (accessed: 28.03.2022).
29. Therneau T. M., Grambsch P. M. Modeling survival data: Extending the Cox model. New York: Springer Science + Business Media. – 2000. – 287 s.