

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ГЕНОТИПИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ПАЦИЕНТОВ И ХАРАКТЕРИСТИКАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НЕЧЕТКО-МНОЖЕСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ПРОДУКЦИОННЫХ ПРАВИЛ

С. О. Крамаров, С. С. Сасько, Л. В. Сахарова, А. Р. Грошев

Цель – установлена зависимость морфометрических характеристик сосудистого русла у пациентов с переломами нижних конечностей и ортопедическими заболеваниями от генетических детерминант тромбофилии с целью индивидуализации программ профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Исследование осуществлено на материале, представляющем собой данные о генотипе 55 пациентов, а также результаты морфометрического анализа сосудов их микроциркуляторного русла. Исследование базируется на методах нечетко-множественного анализа.

Ключевые слова: исследования генетических и сосудистых показателей, методы нечетко-множественного анализа в медицине.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование посвящено поиску новых методов стратификации риска и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов травматологического-ортопедического профиля на основе оценки возможного влияния наследственных и приобретенных факторов риска. Установление зависимостей морфометрических характеристик сосудистого русла от генетических детерминант тромбофилии позволит индивидуализировать программы профилактики ВТЭО у конкретного больного с учетом генетических и приобретенных факторов тромбофилии. Это является важной задачей развития современной науки как генетики [1–2], так и травматологии-ортопедии [3–5]. Поиск и установление зависимостей между морфометриче-

скими особенностями микроциркуляторного и генетического факторов возникновения сосудистых патологий (тромбоэмболические осложнения при травмах и ортопедических операциях) [6–8] должно позволить снизить процент таких осложнений.

Оценка роли приобретенных и наследственных факторов развития тромбоэмболических осложнений при стратификации риска возникновения данных осложнений также служит основой для разработки инновационных методик диагностики, профилактики и лечения таких заболеваний. В будущем она может позволить индивидуализировать схемы лечения с учетом результатов предварительного морфометрического анализа сосудов микроциркуляции тканей,

DEPENDENCE ANALYSIS BETWEEN GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND CARDIOVASCULAR SYSTEM FEATURES BASED ON FUZZY MULTIPLE SYSTEM OF PRODUCTION RULES

S. O. Kramarov, S. S. Sasko, L. V. Sakharova, A. R. Groshev

The aim of the article is to establish dependence between the morphometric characteristics of the vascular bed in patients with lower limb fractures and the orthopedic diseases from the genetic determinants of thrombophilia for the purpose of individualizing preventive programs for venous thromboembolic events. The study was carried out on data that represents information on the genotype of 55 patients, as well as the results of a morphometric analysis of the vessels of their microcirculatory bed. The study is based on the methods of fuzzy-multiple analysis.

Keywords: genetic and vascular parameters studies, methods of fuzzy multiple analysis in medicine.

а при подозрении на повышенный риск тромбообразования генотипировать пациентов на мутации в генах, ответственных за развитие врожденных тромбофилических состояний. В зависимости от результатов генотипирования, найденные корреляционные связи позволят разработать новые методы лечения. Можно будет придерживаться либо стандартных схем профилактики ВТЭО в случае отсутствия повышенного риска тромбообразования, либо индивидуализировать профилактику ВТЭО с учетом имеющихся данных генотипирования путем увеличения доз антикоагулянтов, кратности и длительности их применения, назначения препаратов других фармакологических групп, снижающих вероятность развития ВТЭО.

Однако построение соответствующих математических моделей существенно затруднено, поскольку выявление количественных зависимостей между параметрами тромбофилии и генетическими особенностями человека на основе прямых статистических методов требует очень большого количества экспериментальных данных и значительных временных затрат. В данном контексте актуальность приобретают методы нечетко-множественного анализа, позволяющего на основе относительно малых объемов статистических данных установить корреляционные зависимости [9–10], включая выявления связей между состоянием сердечно-сосудистой системы человека и его генотипа с точностью, достаточной для диагностирования предрасположенности к патологии. Это позволит выявлять у пациента повышенный риск ВТЭО и на ранних стадиях проводить необходимую коррекцию профилактики и лечения.

Разработке именно таких методов и посвящено настоящее исследование, которое базируется на анализе данных о генотипе пациентов, у которых было выполнено генотипирование на предмет наличия мутаций в генах, ответственных за развитие врожденных тромбофилических состояний.

Цель работы – установить зависимость морфометрических характеристик сосудистого русла у пациентов с переломами нижних конечностей и ортопедическими заболеваниями от генетических детерминант тромбофилии с целью индивидуализации программ профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен морфометрический анализ сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с переломами нижних конечностей и ортопедическими заболеваниями в 2 зонах: в зоне травмы (перелома), оперативной агрессии и в зоне, удаленной от вышеуказанных повреждающих воздействий на ткани (интактной зоне).

Пациенты перенесли травмы и оперативные вмешательства по поводу переломов нижних конечностей и ортопедических заболеваний. Забор тканей для исследований проводился как в области поврежденной зоны (область перелома конечностей, приложения инструмента), так и на отдалении от поврежденной зоны – интактной зоне. У каждого пациента производился забор материала для генотипирования по нескольким генам, ответственным за развитие врожденной тромбофилии.

Были получены следующие статистические данные при обследовании 55 пациентов:

– морфометрические данные, выявленные при микроскопии полученных срезов;
– результаты генотипирования по 13 фиксированным параметрам.

Среди морфометрических данных оценивали следующие показатели:

1. Диаметр поперечнополосатого скелетного миоцита, его минимальное значение (ДППМ_{min}) (мкм).
2. Диаметр поперечнополосатого скелетного миоцита, его максимальное значение (ДППМ_{max}) (мкм).
3. Диаметр ядра миоцита (ДЯМ) (мкм).
4. Диаметр капилляра (ДКап) (мкм).
5. Толщина стенки капилляра (ТСК) (мкм).
6. Толщина эндотелиальной выстилки капилляра (ТЭК) (мкм).
7. Диаметр вены малого калибра (ДВ) (мкм).
8. Толщина стенки вены (ТСВ) (мкм).
9. Толщина эндотелиальной выстилки вены (ТЭВ) (мкм).
10. Диаметр артерии малого калибра (ДА) (мкм).
11. Толщина стенки артерии (ТСА) (мкм).
12. Толщина эндотелиального слоя артерии (ТЭА) (мкм).
13. Визуальное наличие или отсутствие тромбов в исследуемом материале (+/-).

При генотипировании исследовали следующие гены: F2: 20210_G>A; F5: 1691_G>A; F7: 10976_G>A; F13: G>T; FGB: 455_G>A; ITGA2: 807_C>T (рецептор к белку фибриногена на мембранах тромбоцитов); ITGB3: 1565_T>C; PAI-1: 675_5G>4G (ингибитор активации плазминогена); MTR: 2756_A>G; MTHFR: 1298_A>C (генах фолатного цикла); MTHFR: 677_A>C; MTRR: 56_A>G; NOS3_894_G>T.

В данных генотипирования использовались следующие обозначения:

- 0 – нормальная гомозигота;
- 1 – гетерозигота;
- 2 – гомозигота с мутациями.

Для выявления математической зависимости между результатами генотипирования и морфометрическими данными был использован аппарат нечетко-логических выводов, причем на данном этапе исследований использовались простые системы нечеткой логики – так называемые продукционные правила (pure Fuzzy Logic Systems) [9–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанная модель позволила установить нечетко-множественную зависимость между входными параметрами – 13 целочисленными переменными с областью изменения из трех значений – {0, 1, 2}, и одним выходным параметром – действительным значением исследуемого морфометрического параметра с областью изменения на заданном диапазоне, который был разбит на пять интервалов.

В зависимости от набора входных параметров система продукционных правил позволяет установить наиболее вероятный интервал, в который попадает значение морфометрического параметра. Таким образом, нечетко-множественная зависимость между набором генов пациента и соответствующей характеристикой его сердечно-сосудистой системы позволит установить возможную корреляционную связь.

Этапы математического моделирования в настоящем исследовании были выполнены путем построения системы продукционных правил для установ-

ления нечетко-множественной зависимости ДППМ_{min} пациента от его генотипа.

I этап: статистическое исследование выборки; составление таблицы, отображающей зависимость вариантов встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот каждого из генов для различных интервалов варьирования величины ДППМ_{min}.

Диапазон наблюдаемых значений исследуемого морфометрического параметра был разделен на пять интервалов – разрядов с равным шагом. Для каждого разряда по каждому гену на основе рассмотренной статистической системы было посчитано количество зафиксированных нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот с мутациями, т. е. значений {0, 1, 2} соответствующей целочисленной переменной.

На основе анализа имеющихся статистических данных область изменения ДППМ_{min} находится, по

крайней мере, на отрезке 19–107 (мкм) (наименьшее значение в выборке составляет 19 мкм, наибольшее – 107 мкм). Таким образом, размах имеющейся выборки составляет 88 мкм.

Для проводимого анализа диапазон изменения ДППМ_{min} был разбит на 5 интервалов равной длины 17,6 мкм; для каждого интервала были проанализированы данные генотипирования, а результаты сведены в таблицу.

Как следует из таблицы, 43 из 48 значений ДППМ_{min} сосредоточены на первых трех интервалах (89,6 %); 3 значения – на четвертом; 2 значения – на пятом интервале. Имеющаяся экспериментальная выборка не является репрезентативной, поэтому в целях дальнейшего исследования, 4-й и 5-й интервалы нами были объединены, что не мешает выявлению возможных корреляционных связей.

Таблица 1

Сводные результаты статистического анализа выборки по морфометрическому параметру ДППМ_{min}

Диапазон	Кол-во пациентов	Порядковый номер гена																	
		1			2			3			4			5			6		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
[19; 36,6)	12	12	0	0	12	0	0	11	1	0	8	4	0	9	3	0	1	6	5
[36,6; 54,2)	18	17	1	0	18	0	0	16	2	0	7	8	3	14	3	1	6	9	3
[54,2; 71,8)	13	13	0	0	13	0	0	11	2	0	5	8	0	6	5	2	7	3	3
[71,8; 89,4)	3	3	0	0	3	0	0	3	0	0	2	1	0	2	1	0	1	2	0
[89,4; 107)	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1

7			8			9			10			11			12			13		
0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
8	3	1	3	5	4	8	4	0	6	4	2	4	5	3	2	5	5	8	1	3
12	6	0	2	8	8	15	2	1	9	7	2	9	9	0	2	12	4	8	8	2
11	2	0	6	4	3	7	6	0	6	5	2	5	7	1	3	7	3	7	5	1
2	1	0	0	2	1	2	1	0	1	2	0	2	1	0	1	1	1	2	1	0
1	0	1	0	0	2	2	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	1	1	0

Примечание: нулевой столбец – интервалы изменения морфометрического параметра, пять интервалов; 1-й – 13-й столбцы (три колонки) – число пациентов с ДППМ_{min} в соответствующем интервале, у которых в генах с 1-го по 13-й зафиксированы: 0 – нормальная гомозигота; 1 – гетерозигота; 2 – гомозигота с мутациями (существенно: только у 48 пациентов из 55 задано значение ДППМ).

II этап: формирование статистического закона распределения, выражающего зависимость частоты встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот для каждого из 13 генов от интервала варьирования исследуемого морфометрического параметра.

Основываясь на исследуемой выборке экспериментальных данных, был построен статистический закон распределения, выражающий зависимость частоты встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот для каждого из генов от интервала варьирования величины ДППМ_{min}.

Были установлены и просчитаны статистические законы распределения для зависимостей частоты встречаемости нормальных гомозигот и гомозигот для каждого из генов в зависимости от интервала варьирования величины ДППМ_{min}. Проведенные математические исследования позволили сделать следующие основные выводы для всех 5 интервалов диапазона изменения ДППМ_{min} и для каждого интервала были проанализированы данные генотипирования:

3-й интервал характеризуют наибольшие относительные частоты значения «0» (нормальная гомозигота) по всем генам, кроме 11-го и 12-го (гетерозиготы доминируют во всех четырех термах). Таким образом, просматривается соответствие между отсутствием мутаций и средним («нормальным») значением параметра ДППМ_{min}.

1-й и 4-й интервалы отличает присутствие в гене № 7 гомозигот с мутациями (во 2-м и 3-м интервалах их нет). Следовательно, можно предположить, что мутации в гене № 7 отвечают за «ненормальную» (слишком малое либо слишком большое) значение параметра ДППМ_{min}.

4-й интервал отличает присутствие в гене № 8 наибольшей относительной частоты гомозигот с мутациями, а также полное отсутствие нормальных гомозигот. Таким образом, можно предположить, что мутации в гене № 8 отвечают за слишком большое значение параметра значением параметра ДППМ_{min}.

Данные обработки эксперимента явились материалом для построения функций принадлежности нечетких множеств A_{ij}, характеризующих вероятность, что для пациента, взятого наугад из i-го интервала (i-го ТЕРМА), целочисленная функция для j-го параметра (гена) примет значения 0, 1 или 2, при этом:

- 1-й элемент множества есть вероятность, что ген содержит нормальную гомозиготу;
- 2-й элемент множества есть вероятность, что ген содержит гетерозиготу;
- 3-й элемент множества есть вероятность, что ген содержит гомозиготу с мутациями.

III этап: формирование системы продукционных правил, позволяющих оценить интервал, которому принадлежит значение исследуемого морфометрического параметра.

Для формирования системы продуктивных правил, была введена в рассмотрение следующая лингвистическая переменная: g = «оценка значения морфометрического параметра» (здесь ДППМ_{min} является «минимальным значением диаметра поперечно-полосатого скелетного миоцита»). Универсальным множеством для данной лингвистической переменной ДППМ_{min} является отрезок 19–107 (мкм), а терм-множество состоит из следующих четырех термов: G = {ТЕРМ 1, ТЕРМ 2, ТЕРМ 3, ТЕРМ 4}, где:

- ТЕРМ 1 = «очень малая толщина ДППМ_{min}» (менее 19 мкм);
- ТЕРМ 2 = «малая толщина ДППМ_{min}» (в пределах 36,6–54,2 мкм);
- ТЕРМ 3 = «средняя толщина ДППМ_{min}» (в пределах 54–71,8 мкм);
- ТЕРМ 4 = «большая или очень большая толщина ДППМ_{min}» (более 71,8 мкм).

Кроме того, введем следующую лингвистическую переменную: X_i – характеристика генотипа по i-му гену, i = 1, 2, ..., 13.

Будем считать, что универсальным множеством для лингвистической переменной X_i, i = 1, 2, ..., 13, является множество {0, 1, 2}, а терм-множество состоит из следующих четырех термов: A_i = {A_{1i}, A_{2i}, A_{3i}, A_{4i}}. Функция принадлежности каждого терма задается вектором значений вида:

$A_{ij} = (W_{ij}(0), W_{ij}(1), W_{ij}(2))$,
где W_{ij}(0), W_{ij}(1), W_{ij}(2) – частоты встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот для j-го гена в i-м интервале варьирования величины ДППМ_{min}.

В рассмотренных выше предположениях система продукционных правил (нечетко-логических выводов) выглядит следующим образом:

1-е правило: если X₁ = A_{11'}, X₂ = A_{12'}, ..., X₁₃ = A_{1,13'}, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 1;

2-е правило: если X₁ = A_{2,1'}, X₂ = A_{2,2'}, ..., X₁₃ = A_{2,13'}, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 2;

3-е правило: если X₁ = A_{3,1'}, X₂ = A_{3,2'}, ..., X₁₃ = A_{3,13'}, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 3;

4-е правило: если X₁ = A_{4,1'}, X₂ = A_{4,2'}, ..., X₁₃ = A_{4,13'}, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 4.

IV этап: апробация построенной системы продукционных правил была проверена на следующих примерах из исходной выборки.

Подставив данные о генотипе пациента № 1 в систему продукционных правил, фазифицируем исходные данные о генотипе пациента. Для этого информации о генотипе пациента представим в виде 13 множеств, каждое из которых представляет собой характеристику генотипа по определенному гену и включает 3 элемента, причем:

- 1-й элемент множества равен единице, если ген содержит нормальную гомозиготу, и нулю – в противном случае;
- 2-й элемент множества равен единице, если ген содержит гетерозиготу, и нулю – в противном случае;
- 3-й элемент множества равен единице, если ген содержит гомозиготу с мутациями, и нулю – в противном случае.

Таким образом, информация о пациенте № 1 представима в виде следующего набора множеств:

A1 = (1, 0, 0),	A2 = (1, 0, 0),	A3 = (1, 0, 0),	A4 = (0, 1, 0),
A5 = (1, 0, 0),	A6 = (0, 1, 0),	A7 = (0, 1, 0),	A8 = (0, 1, 0),
A9 = (0, 1, 0),	A10 = (0, 1, 0),	A11 = (1, 0, 0),	A12 = (0, 1, 0),
A13 = (1, 0, 0).			

В соответствии с правилами нечетко-логического вывода для системы с несколькими входами, можно вычислить следующие уровни истинности правил:

$\zeta_1 = \min\{1, 1, 11/12, 1/3, 3/4, 1/2, 1/4, 5/12, 1/3, 1/3, 1/3, 5/12, 2/3\} = 1/4 = 0,25$;

(в скобках перечислены скалярные произведения множеств A1, A2, ..., A13 из данного примера на соответствующие множества ТЕРМА 1);

$\zeta_2 = \min\{17/18, 1, 8/9, 4/9, 7/9, 1/2, 1/3, 4/9, 1/9, 7/18, 1/2, 2/3, 4/9\} = 1/9 = 0,11$;

$\zeta_3 = \min\{1, 1, 11/13, 8/13, 6/13, 3/13, 2/13, 4/13, 6/13, 5/13, 5/13, 7/13, 7/13\} = 2/13 = 0,15$;

$\zeta_4 = \min\{1, 1, 1, 2/5, 2/5, 3/5, 1/5, 2/5, 1/5, 3/5, 4/5, 2/5, 3/5\} = 1/5 = 0,2$.

Выбирая максимальное значение из полученных данных (max {1, 2, 3, 4} = 0,25), получаем, что у пациента очень малый диаметр скелетного миоцита, что

согласно ТЕРМ 1 соответствует высказыванию: «Наибольшая вероятность при заданном генотипе, мы получили правильное распознавание».

Для пациента № 5:

A1 = (1, 0, 0),	A2 = (1, 0, 0),	A3 = (1, 0, 0),	A4 = (1, 0, 0),
A5 = (0, 1, 0),	A6 = (0, 1, 0),	A7 = (1, 0, 0),	A8 = (0, 1, 0),
A9 = (1, 0, 0),	A10 = (1, 0, 0),	A11 = (0, 1, 0),	A12 = (0, 0, 1),
A13 = (1, 0, 0),			

получаем следующие уровни истинности правил:

$\langle 1 = \min\{1, 1, 11/12, 2/3, 1/4, 2/3, 5/12, 2/3, 1/2, 5/12, 5/12, 2/3\} = 1/4 = 0,25;$

$\langle 2 = \min\{17/18, 1, 8/9, 7/18, 1/6, 1/2, 2/3, 4/9, 5/6, 1/2, 1/2, 4/9, 4/9\} = 1/6 = 0,17;$

$\langle 3 = \min\{1, 1, 11/13, 5/13, 5/13, 3/13, 11/13, 4/13, 7/13, 6/13, 7/13, 3/13, 7/13\} = 3/13 = 0,23;$

$\langle 4 = \min\{1, 1, 1, 3/5, 2/5, 3/5, 3/5, 2/5, 4/5, 1/5, 1/5, 2/5, 3/5\} = 1/5.$

Выбирая $\max\{\langle 1, \langle 2, \langle 3, \langle 4\} = 0,25$, что указывает на 1-й ТЕРМ, который отвечает высказыванию: «Наибольшая вероятность при заданном генотипе, что у пациента очень малый диаметр поперечно-полосатого скелетного миоцита». Следовательно, в данном случае имеет место правильное распознавание.

Модель была также апробирована на следующих примерах из выборки:

Пациент № 13 и № 21, где был получен неверный результат (для пациента № 13 выявлен 3-й ТЕРМ вместо 4-го, а у пациента № 21 был выявлен 1-й ТЕРМ вместо 2-го).

Пациент № 28, ДППМ_{min} = 43 (2-й ТЕРМ) – верное распознавание, выявлен 2-й ТЕРМ:

$\max\{0, 09, 0, 11, 0, 08, 0\} = 0,11.$

Пациент № 38, ДППМ_{min} = 90 (4-й ТЕРМ) – верное распознавание, выявлен 4-й ТЕРМ:

$\max\{0, 0, 06, 0, 15, 0, 2\} = 0,2.$

Пациент № 41, ДППМ_{min} = 69 (3-й ТЕРМ) – верное распознавание, выявлен 3-й ТЕРМ:

$\max\{0, 08, 0, 11, 0, 23, 0, 2\} = 0,23.$

Таким образом, на основании предложенной модели, основываясь на имеющихся экспериментальных данных, было установлено, что в 5 случаях из 7 система продукционных правил показала верный результат (70 %-я вероятность верной постановки диагноза). Это указывает на возможность дальнейшего корректного применения в случае ее использования для репрезентивной (большой по объему) выборки экспериментальных данных, а также при включении в данную модель элементов искусственного интеллекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана математическая модель, позволяющая установить нечетко-множественную зависимость

между 13 целочисленными входными параметрами, характеризующими наличие генных мутаций у пациента, и действительным значением выходного параметра, отвечающим значению исследуемого морфометрического параметра, ответственного за состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Область изменения морфометрического параметра разбита на пять интервалов. В зависимости от набора входных параметров система нечетко-логических выводов указывает на наиболее вероятный интервал, в который попадает значение морфометрического параметра. Таким образом, на основе построенной системы нечетко-логических выводов устанавливается нечетко-множественная зависимость между набором генов пациента и величиной исследуемого морфометрического параметра, на основе которой можно судить о наличии/отсутствии врожденной склонности к патологии. Апробация построенной модели на 7 примерах из исходной выборки в 5 случаях показала верный результат. Поскольку исследуемая выборка характеризуется малым объемом, можно предположить, что при увеличении объема исследуемого статистического материала точность распознавания существенно возрастет. Построенная модель обладает адаптивностью по отношению к задачам диагностики на основе генотипирования и может быть положена в основу программного комплекса, направленного на выявление предрасположенности пациентов к заболеваниям и формированию профилактических мероприятий. На основании разработанной математической модели будет предложен метод скрининг диагностики предрасположенности пациентов травматолого-ортопедического профиля к ВТЭО. В основе метода будет лежать математическая модель, позволяющая установить нечетко-множественную зависимость между изменениями в сосудах микроциркуляторного русла и наличием мутаций в генах, ответственных за развитие врожденных тромбофилических состояний.

Данный метод позволит практически без финансовых затрат анализировать морфометрическую картину сосудов микроциркуляции и на основе полученных данных выборочно проводить генотипирование у пациентов, имеющих изменения в сосудах микроциркуляции, коррелирующих с вероятными мутациями в генах, ответственных за развитие врожденной тромбофилии. В конечном итоге это позволит вносить коррекцию в стандартные, общепринятые схемы профилактики ТЭЛА с учетом индивидуальной предрасположенности пациента к развитию данных осложнений. Тем самым разработанный метод позволит сильно, не отходя от общепринятых методов профилактики ВТЭО, индивидуализировать схемы профилактического лечения с учетом предрасположенности конкретного пациента к тромбообразованию, тем самым снизив процент такого осложнения у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fountoglou N., Petropoulou M., Iliadi A., Christopoulos T. K., Ioannou P. C. Two-panel molecular testing for genetic predisposition for thrombosis using multi-allele visual biosensors // *Anal Bioanal Chem.* 2016. Mar. № 408 (7). P. 1943–1952. doi: 10.1007/s00216-016-9310-9.
2. Mansilha A., Araújo F., Severo M., Sampaio S. M., Toledo T., Albuquerque R. Genetic polymorphisms and risk of recurrent deep venous thrombosis in young people: prospective cohort study // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005. Nov. № 30 (5). P. 545–549.
3. Shen M., Cutrera N. J., Dodd A. C., Wallace C., Avilucea F. R., Melbourne C., Jahangir A. A., Mir H. H., Obremsky W. T., Sethi M. K. The risk of deep vein thrombosis in total joint patients compared to orthopaedic traumapathients: Need for new prevention guidelines // *J Clin Orthop Trauma.* 2017. Nov. V. 8 (2). P. s52–s56. doi: 10.1016/j.jcot.2016.12.007.
4. Ruskin K. J. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018. Jan. № 12. P. 215–218. doi: 10.1097/ACO.0000000000000567.
5. Mistry D. A., Chandratreya A., Lee P. Y. F. A Systematic Review on the Use of Aspirin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Major Elective Lower Limb Orthopedic Surgery: An Update from the Past 3 Years // *Surg J (NY).* 2017. Dec. 29. № 3 (4). P. e191–e196. doi: 10.1055/s-0037-1615817.
6. Мажугин В. Ю., Кураян К. М., Березовский Д. П. Морфометрические показатели сосудов в зоне перелома длинной трубчатой кости в условиях модели гипергомоцистеинемии (пилотное исследование) // *Мед. вестн. Север. Кавказа.* 2011. № 2 (22). С. 61–64.
7. Сасько С. С., Тодоров С. С., Черных С. С., Березовский П. Д., Березовский Д. П. Морфолого-биохимические корреляции системы гемостаза при переломах нижних конечностей // *Второй Междунар. конгр. АСТАОР, 12–13 апреля 2012 г. М. : Перо, 2012. С. 49.*
8. Фалеева Т. Г., Березовский Д. П., Додохова М. А., Мажугин В. Ю., Варавва Т. А., Вечканов Е. М., Корниенко И. В. Морфометрические особенности сосудов конечностей у экспериментальных животных при травме опорно-двигательного аппарата в условиях метионининдуцированной умеренной гоцистеинемии // *Кубан. науч. мед. вестн.* 2012. № 2 (131). С. 179–183.
9. Заде Л. Понятие лингвистической переменной и ее применение к принятию приближенных решений. М. : Мир, 1976. 165 с.
10. Блюмин С. Л., Шуйкова И. А., Сараев П. В., Черпаков И. В. Нечеткая логика: алгебраические основы и приложения : моногр. Липецк : ЛЭГИ, 2002. 111 с.м

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крамаров Сергей Олегович – доктор физико-математических наук, профессор кафедры информационных технологий и прикладной математики Южного университета, Ростов-на-Дону; e-mail: maovo@yandex.ru.

Сасько Сергей Сергеевич – травматолог-ортопед отделения травматологии Областной клинической больницы № 2, Ростов-на-Дону; e-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Сахарова Людмила Викторовна – доктор физико-математических наук, профессор кафедры фундаментальной и прикладной математики Ростовского государственного экономического университета; e-mail: l_sakharova@mail.ru.

Грошев Александр Романович – доктор экономических наук, профессор, профессор кафедры финансов, денежного обращения и кредита Сургутского государственного университета; e-mail: arg.sochi@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey O. Kramarov – Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Applied Mathematics and Informatics Department, Southern University, Rostov-on-Don; e-mail: maovo@yandex.ru.

Sergey S. Sasko – Trauma-orthopedist, Traumatology Department, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don; e-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Lyudmila V. Sakharova – Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Fundamental and Applied Mathematics Department, Rostov State University of Economics, Rostov-on-Don; e-mail: l_sakharova@mail.ru.

Aleksandr R. Groshev – Doctor of Science (Economics), Professor, Finance, Money and Credit Department, Surgut State University; e-mail: arg.sochi@yandex.ru.