

УДК 519.6, 616-02

ДЕПО-СИНЕРГЕТИКА СНИЖЕНИЯ ХАОТИЗАЦИИ ПРОГНОЗИРУЕТ И ОБОСНОВЫВАЕТ НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОСКЛЕРОЗА

Тараненко А.М.

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Пуццоно, e-mail: taranenko1@rambler.ru*

В работе предложена математическая модель энергетического метаболизма. Согласно авторской метаболической реконструкции патобиохимии сердца, в модели предполагается, что в основе кардиосклероза (возникновения нерабочих участков в миокарде, усиливающих сердечную недостаточность) лежит аутовопалительный процесс на базе медленного (недели, годы) «неправильного» взаимодействия депо углеводов и жиров. Модель позволяет сформулировать предсказание, что при определенных медленных сценариях тренировки сердца и защите его от свободных радикалов при стрессе цитопротекторами и пептидотерапией могут возникать снижение хаоса и условия преколонирования, тесно связанные с условиями для обновления клеток в сердце на базе стволовых клеток и камбия. Клинические исследования проф. А.Э. Горбунова, проф. А.Н. Флейшмана, д.п.н. Греца Г.Н. подтверждают модельную гипотезу.

Ключевые слова: депо-синергетика, снижение хаотизации, эффект депонирования, кардиосклероз, медленное восстановление, эффект преколонирования

DEPOT-SYNERGETICS OF THE DECREASE IN CHAOTIZATION PREDICTS AND SUBSTANTIATES NOVEL METHODS OF TREATMENT OF CARDIOSCLEROSIS

Taranenko A.M.

*Institute of theoretical and experimental biophysics of the Russian Academy of Sciences, Puscheno,
e-mail: taranenko1@rambler.ru*

A mathematical model of energy metabolism is proposed. According to the author's metabolic reconstruction of heart pathobiochemistry, it is suggested in the model that the mechanism triggering cardiosclerosis (appearance of nonworking regions in the myocardium, which enhance cardiac insufficiency) is the autoinflammatory process, which is induced by a slow (weeks and years) «incorrect» interaction between the depots of carbohydrates and fats. The model enables one to make a prediction that, in particular slow scenarios of the training and protection of the heart by cytoprotectors from free radicals in stress, a decrease in chaotization may occur and the so-called conditions of preconditioning may arise that are closely associated with the conditions providing the restoration of cardiocytes on the basis of stem cells and cambium. The model hypothesis is confirmed by clinical trials of Prof. A.E. Gorbunov, Prof. A.N. Fleischman, and Dr. G.N. Gretz.

Keywords: depot synergism, decrease in chaotization, depositing effect, cardiosclerosis, slow restoration, preconditioning effect

Постановка задачи. Методами математической динамики в работе продолжено решение важной проблемы кардиологии – управления фрактальной размерностью (ФР) осцилляций, поставленной известными авторами (Лоскутов, Ардашев; Флейшман [1, 8]). В [1] ФР физически управляют через хирургическую абляцию зон сердца, дающих избыточную хаотизацию динамики сердца; что приводит к решению проблемы аритмий, и углубления ими кардиосклероза (КС). Научной новизной предлагаемого метода является: «терапевтический» путь управления ФР – через сочетание нагрузочного и цитопротекторного (антивоспалительного) воздействия на метаболизм клеток. Оно, как предсказывает новые результаты моделирования, дает улучшение энергетики кардиомиоцитов (КМ), что отводит от излишней хаотизации, и углубления КС. Моделирование, опираясь на данные биоинформатики (роль временной динамики углеводов и жиров [9] в динамике по-

вреждения КМ хаотизацией и в активации защиты от повреждений), также позволяет предсказать, что изменение спектра хаотизации ведет не только к уменьшению развития КС, но и к промотированию оновления. В физическом эксперименте этому отвечают данные успехов улучшения адаптации сердца методом преколонирования (ПК) [9], для которых модель позволяет провести «метаболическую реконструкцию» (проф. Е.Е. Сельков, США) методами биоинформатики. Предсказаниям модели отвечают подтверждения в клинике (Ардашев [1], Горбунов [2], Греца [3], Флейшман [7]).

Биоинформационная модель. Разъяснение основных представлений и процессов модели. Известно, что нормальная работа сердца опирается на периодические колебания, задаваемые верхушкой сердца, синусным пейсмекером, а также на дополнительные тоны и медленную компоненту динамического хаоса [1, 6, 8] вне верхушки сердца, в миокарде, изучаемую физиолога-

ми и клиницистами при помощи так называемого коэффициента вариабельности [8]. При недостатке, и особенно при избытке хаоса (либо при недостаточном коэффициенте вариабельности) развиваются заболевания [1, 8]. Для купирования их нужно снижать ФР [1, 8]. Более тщательное изучение вопроса об управлении ФР в сердце требует привлечения нелинейных моделей энергетического метаболизма (ЭМ) клетки, разработанных ранее (А.М. Тараненко, Е.Е. Сельков [4–5]). Ключевым динамическим эффектом в этих моделях является синергетический «эффект депонирования» (ЭД) [4], взаимодействия быстрых периодических колебаний (минуты) субстратов ЭМ, например глюкозы, и медленных хаотических колебаний депо гликогена в ЭМ. Их огибающая имеет вид периодической квазисуточной циклики. Метод изучения осциллирующей депо может иметь большое будущее в кардиологии. Это следует из того, что депо позволяет добиться буферного, адаптационного [6] эффекта к большим нагрузкам и повреждающим (воспалительным) стрессам, смягчая колебания субстратов и зависимых от них продуктов неполного окисления (ПНО). А, вследствие этого, и гипоксические, повреждающие эффекты в КМ сердца. Тренинг улучшает объем и регуляцию депо, а оно тогда лучше смягчает колебания ПНО и радикалов. Такой механизм дает, по нашему мнению, биохимическую реконструкцию эффекта ПК [9]. Что актуально для понимания активационных нагрузочных и противовоспалительных терапий в кардиологии. Этот же буферный, защитный нелинейный эффект остается в силе для случая сезонных субстратных и энергетических колебаний (недели, годы) рассмотренного в работе. Изучение литературных данных [1, 8, 6] показывает, что в основе КС – возникновения нерабочих, спящих или рубцовых участков в миокарде, с динамикой избыточной хаотизации, усиливающей сердечную недостаточность, биохимически лежит аутовоспалительный процесс. Соединительнотканые рубцы появляются на месте некроза КМ при участии иммунитета. Такая реакция иммунитета происходит при «неправильном» взаимодействии в метаболических качелях депо углеводов (ДУ) и депо жиров (ДЖ) [9], что приводит [6] к появлению атипичных КМ с капельками жира. Ранее [6] было показано, что для возникновения буферного эффекта в сердце необходимы (1) медленные сценарии (сезоны, годы) тренировки сердца

циклическими упражнениями (Грец) – ходьбой, плаванием и т.п., (2) с параллельным применением защиты его цитопротекторами (ЦП) [9] или пептидотерапией [2] от свободных радикалов при стрессе. Если буфер снижает вариации колебаний ПНО, то, по данным [9] это обеспечивает условия ПК, антигипоксической тренировки, защиты сердца при больших нагрузках. Либо же, по данным [2] – условия для обновления клеток в сердце из стволовых клеток, и камбия. Оба эти процесса обеспечивают [6] медленное восстановление (1-3года) миокарда при КС и переход болезни из функционального класса (ФК) ФК3 (нестабильная стенокардия) в ФК1 (почти полное восстановление качества жизни больного [2]). В этой работе мы детальнее остановимся на том, что такой фазовый переход управляется параметром ФР. Мы обопремся здесь на то, что снижению хаотизации, уменьшению ФР отвечает рост так наз. параметра разнообразия (ПР) многообходных циклов (МЦ) [10] проф. Л.П. Шильникова – описывающего ЭД в нашей модели. В последнее время в приложениях моделей синергетики для моделирования физиологических процессов у человека в норме и патологии большее значение придается физиологической роли хаоса как для нормы, так и для патологии [1, 9]. «Здоровый» и «нездоровый» хаос отличаются по уровню ФР [1] динамической системы миокарда. ФР рассчитывается на основе записи биоритмов сердца. Как видим, эти новые вопросы математической динамики становятся актуальными для решения одной из центральных проблем в сердечных заболеваниях – проблемы КС. Подбор ФР, КР, прогнозируемого модельными расчетами в работе, позволит клиницистам изменить ФР миокарда и перевести сердце из больного состояния в почти здоровое, поднять выносливость сердца в 2 и более раз, перейти от работоспособности 1–3 ч к работоспособности 8 ч и более.

Роль жирных кислот в воспалении и кардиосклерозе

При гипоксическом стрессе и стрессах иной природы нарушаются правильные отношения между углеводным и жировым обменом в КМ. Избыток жирных кислот (ЖК) подавляет аэробный, а при развитии эффекта стресса и анаэробный гликолиз, что опасно снижает ЭМ клетки. ЖК откладываются в КМ в виде аномальных капелек жира [6], что приводит к нападению иммунной системы на аномальные клетки и к их аутоиммунной некротизации, с последую-

щим фиброзом (замещением на нерабочую в насосной функции сердца соединительную ткань), КС. ЖК повреждают наружные мембраны КМ и мембраны их митохондрий [9], что также приводит к повреждению участков сердца путем некроза и апоптоза, с склерозом ткани в итоге. Пептиды запускают уборку таких повреждений [2].

Физиологические адаптации к стрессу (ПК, оновление), заложенные в модель.

К КС – замещению мышечных клеток в участках сердца клетками соединительной ткани – приводят такие известные заболевания сердца, как ишемическая болезнь сердца (некротизация участков сердца на почве так называемой окклюзии, сужения венечного сосуда (сосудов), питающих сердце, с последующим замещением этих участков миокарда соединительной тканью), болезнь гипертонии (повышенного артериального давления), повреждающая миокард механически и биохимически, инфекционные миокардиты, поражающие участки сердца инфекциями (пример – инфекционные осложнения на сердце при болезни органов дыхания при гриппе). В целом заболевания сердца являются причиной 50–60% смертности в развитых странах. Поэтому не нужно доказывать, что улучшение состояния больных при КС это высокоактуальная проблема. В классической медицине КС считался неизлечимым (необратимым) заболеванием. Речь могла идти только о поддержании больного в состоянии неухудшения основного заболевания, для чего обычно назначается лекарственное снижение количества приступов стенокардии (аритмии), добавочно и медленно склеротизирующих сердце. При редких и несильных приступах такой склеротизации практически не происходит. Лекарства, купирующие такие приступы (нитраты, β-блокаторы, ингибиторы Са и АПФ), описаны в литературе [1, 8]. В лечении заболеваний различных органов, в том числе сердца и мозга, постепенно в практику все чаще вводятся ЦП (например, предуктал МВ, мексидол, дигидрокверцитин, омегатрин, лецитин, атероклефит), защищающие мозг и сердце на клеточном уровне, а именно – ЭМ КМ и нейронов (энергопротекторы). При применении ЦП в первые час–три после инсульта, инфаркта, и в первые несколько суток и недель после обострения болезни происходит снижение процента некротизированных участков сердца или мозга

1) за счет снижения уровня повреждений ЭМ от вредного действия ЖК на

гликолиз и системы антиоксидантной защиты МХ;

2) предупреждения за счет этого аутоиммунных воспалительных процессов, повреждающих сердце, провоцирующих КС.

Не подлежит сомнению и позитивное влияние ЦП на предупреждение частых приступов стенокардии, причины КС. ЦП это незаменимое профилактическое и защитное средство против вспышек процессов кардиосклеротизации и ее углубляющегося прогрессирувания.

Но в проблеме КС есть и другая интересная и новая в биомедицинской науке задача – восстановлении утраченных КМ [2], и смягчение или некоторое обращение [9] повреждений участков сердца при КС. В связи с этим нужно отметить, что кроме данных о ЦП, с одной стороны, с другой стороны, имеются также дополняющие их данные новой науки пептидотерапии [2]. А также данные курортологии о теплелечении и по методам лечебной физкультуры, применения методик циклических движений [3]. Все они показывают возможность определенного обновления ткани, и восстановления основной, насосной функции сердца. Несмотря на развитие постинфарктного КС (инфекционного, механического или аутоиммунного по генезу). Для объяснения действия ЦП прежде всего речь должна, по-видимому, идти об эффектах ПК (разминки). Часть клеток сердца при остром стрессе не погибает, а входит в шоковое состояние, и не способна участвовать должно в насосной функции сердца [9]. При лечении стенокардии лекарствами, ЦП и реабилитационных мероприятиях тренинга сердца после инфаркта [3] (или сердечного приступа – острого коронарного синдрома) эти клетки в ходе «разминки» возвращаются в нормальное состояние. Это создает возможность подстройки участков сердца к такому способу взаимодействия между собой, что более сильные берут на себя проблемы более слабых, и все сердце в целом начинает работать более эффективно, насосная функция улучшается, возможен переход болезнь → выход из болезни по сценарию ПК (разминки). В самом сердце заложено состояние (кондиция) к повышению адаптивности к нагрузкам. На базе нехватки O₂ в воздухе развивается гипоксия тканей сердца и, как следствия их некротизация и замещение клетками соединительной ткани – склеротизация. Но если имеется эффект запаса адаптивности, ПК, то нехватка кислорода в воздухе может парадоксально

вызывать повышение согласованности работы участков сердца. И повышение адаптивных возможностей сердца к улучшению сердечного выброса при сокращении сердца. С расширением диапазона выносливости к нагрузкам. Сужение диапазона возможных нагрузок, как известно, является основной проблемой стенокардии. Нагрузочная стенокардия, слабая выносливость к физическим и температурным нагрузкам, есть следствие КС. Итак, переход от болезни к выходу из болезни возможен, как минимум, через эффекты ПК. В последние годы на базе использования стволовых клеток делаются успешные попытки заместительной терапии ткани сердца [6]. Это рождает необычные возможности и перспективы не только стабилизировать КС в неухудшенном состоянии, но и лечить, обращать склеротические изменения. И таким образом восстанавливать качество жизни и возможности больного, серьезно утраченные через болезнь (выносливость снижается болезнью минимум в 2 раза, а если говорить о более широком диапазоне нагрузок, то в 6-8 раз и более). Клетки стволовой системы, вырабатываемые в костном мозге, а также их депо в виде клеток так называемого камбия в миокарде, могут быть активированы нагрузочными (циклическими), тепловыми или лекарственными (пептидными и антиоксидатными, ЦП) воздействиями, и превратиться (специализироваться) в клетки миокарда в его поврежденных стрессом участках. Такая активация возможна при помощи некоторых микроэлементов (Mg, Ca, K, Cl), перекиси H_2O_2 , биологических пептидов [2], гипоксического [9], электромагнитного, звукового, температурного воздействия, и так называемых циклических упражнений [3] с количеством повторов $\sim 10^2-10^4$.

Математическая модель энергетического метаболизма и управление ФР, КР

ЭМ клетки имеет в себе встроенный механизм саморегуляции – автоматическую смену режимов «труда и отдыха», процессов выработки энергии для клетки в форме особого вещества (АТФ). При этом ритмически то расходуются, в процессах так называемого катаболизма, депо клеток – гликоген, жирные кислоты, аминокислоты (для повышенной работы организма в дневное время). То запускаются противоположные катаболическим анаболические процессы ресинтеза, восстановления депо клеток из

конечных продуктов катаболического пути (из лактата, пирувата, субстратов цикла Кребса, а также из запасов депоантагониста – например, ДУ (D1) пополняется из ДЖ, из ЖК (D2) или депо аминокислот. Этот метаболический цикл является так называемым футильным циклом (ФЦ) [4]. Футильная (бесполезная) трата энергии АТФ возникает только при одновременном включении катаболического и анаболического направлений. Для клетки это как бы аналог короткого замыкания в электрических цепях в электротехнике – то, чего нужно всячески избегать. Для этого природа ввела регуляции в ФЦ. Эти регуляции организуют работу ФЦ во времени, благодаря ним включаются то катаболическое направление (активная работа человека в дневное время суток), то анаболическое направление (восстановление клеточных депо углеводов и других депо во время отдыха и сна). Математический анализ цепочки биохимических превращений в прямом и обратном направлении можно свести [4–7, 10] к взаимодействию ключевого субстрата S с продуктом P , причем субстрат S вырабатывается из депо D , его биохимического предшественника. $D \rightleftharpoons S \rightleftharpoons P$. Здесь двойные стрелки обозначают круговые процессы. Депо D физиологически мобилизуется, превращается в субстрат S , со скоростью V_{+D} , а восстанавливается из продукта P через превращение S в D со скоростью V_{-D} . После проведения процедуры перенормировок на максимальные характерные значения переменных $x = S/S_0$, $y = P/P_0$, $z = D/D_0$, получим систему из 3 обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} dx/dt &= v_1 - v - \mu_D v_D, \\ \varepsilon dy/dt &= v_2 + v; dz/dt = \mu_D v_D. \end{aligned} \quad (1)$$

Здесь t – время (нормированное на суточный интервал); v_D – нормированная нетто скорость превращений S и D

$$\begin{aligned} v_D = v_{+D} - v_{-D} &= \beta_D(1/(k+z)) (x/(\delta+x) - \\ &- \beta D x^N/(1+x^N)), \end{aligned} \quad (2)$$

где v_1 – нормированная скорость притока субстрата в систему из внешних источников; v_2 – нормированная скорость поступления продукта в блок выработки АТФ, в нагрузку системы работой, $N = 2, 4, 8, 16, 32$. В случае взаимодействия ДУ и ДЖ, кроме скорости v_2 в уравнении для dy/dt появляется скорость взаимодействия ДУ и ДЖ

$v_3 = \varepsilon_1 (y_1 - y_2)$, а вместо трех уравнений (1) появится шесть уравнений для переменных x_1, y_1, z_1 и x_2, y_2, z_2 где z_1 и z_2 – это нормированные ДУ и ДЖ. Скорость

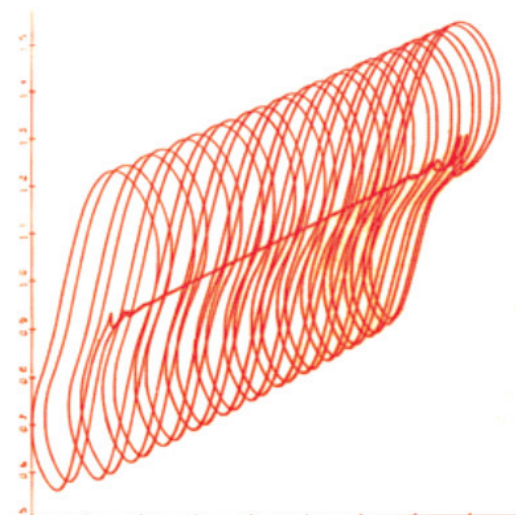
$$v = v_+ + v_- = x - \kappa y / (1 + y^m), n = 2,$$

где κ – нормированная максимальная скорость восстановления субстрата.

Условия на параметры, обеспечивающие физио и пато адекватность модели. Колебания в (1) требуют $\varepsilon \ll 1$ (скорость гликолиза достаточно большая, он еще не заингибирован ЖК). $\varepsilon_1 \ll 1$ (вклад ДЖ меньше вклада ДУ), $v_1 < 0,5$ или мало (состояние нормили гипогликемии). Нагрузки F ощутимы, но субкритичны к половинной (Гаркави) от максимальной скорости ходьбы, а противовоспалительные средства обеспечивают нормализацию анаболизма A и уравновешивание им катаболизма: $1 < \beta_D < 6, \beta_D \sim F/A$.

Качественный и численный анализ бмерной модели [7] дает результаты, близкие по сути нелинейным эффектам (ЭД) при анализе модели (1)–(2) [10]. Взаимодействие быстрого и медленного маятника описывается параметром β_D из формулы (2). Физиологически его рост (за счет роста нагрузки и применения противовоспалительных средств, защищающих мембраны митохондрий и КМ) означает большую успешность процессов восстановления в ЭМ (в том числе и для гликогена в печени из ЖК жировой ткани), позволяющими осилить большие нагрузки, получить большую выносливость, защиту от стрессов. В определенном диапазоне параметра β_D ($\beta_D > 5,3$ при $\mu_D = 0,01$) могут появляться М.Ц. Шильникова (рисунок) и странные аттракторы (СА). ФР СА или КР, как показывают расчеты, изменяется с изменением параметров $\beta_D, \mu_D, N, n, v_1, v_2, \delta, \kappa, \varepsilon_1$. КР = 3, 4, 5, 26, 2 при $\beta_D = 5,48...5,54; 5,393...5,3945; 5,509...5,52; 5,65...5,7; 5,4...5,9$. Медики для снижения хаотизации в КМ могут в эксперименте пользоваться опорой на все эти параметры. Если полагать, что болезнь и здоровье и фазовый переход болезнь \rightarrow выход из болезни определяются рабочими диапазонами параметров ФР или КР (диапазон КР > 1), то модель предсказывает, что выход из болезни определяется: (1) снятием гиподинамии через субкритический медленный (сезоны) тренинг (изменяется скорость восстановления сил при нагрузке β_D , в т.ч. за счет наращивания разминки сердца через ПК; увеличивается размер депо $D \sim 1/\mu_D$, повышается регуляторная устойчивость

депонирования (растет параметр N гормон-зависимого от цАМФ накопления ДУ), увеличивается скорость (уровень) протекания энергоформирующих процессов (n, κ, κ)), (2) важны антилипидемические процедуры – параметр ε_1 (уменьшение переедания и низкокалорийная диета, применение ЦП и пептидов, ходьба, плавание, гипоксические тренировки). Важен параметр взаимодействия углеводного и жировых плеч $\varepsilon_1 = 0,1...0,4$ (роль ЦП и пептидов здесь, и многомесячных нагрузок), и регуляция им участия ДУ и ДЖ в процессах некротизации (воспалительной гибели КМ), вызывающей последующий КС. Сведение задачи о выздоровлении к задаче о диапазоне ФР или КР есть решение ее в духе новой парадигмы в кардиологии об управлении хаосом, как лечении сердечных патологий [8].



МЦ ($\mu_D = 0,01, \beta_D = 5,65, \varepsilon_1 = 0,3, KР = 26$)

Выводы

1. Проведенное моделирование, показавшее уменьшение хаотизации и склеротизации, и усиление обновления клеток, путем управления КМ через параметры нагрузки (разминка) и противовоспаления (ЦП и пептиды) – позволяет клиницистам провести целенаправленный поиск новых методов борьбы с КС.

2. При этом биоинформационная реконструкция биохимических и пато механизмов в модели позволит глубже и уверенней понять полученные клиницистами (Горбунов, 2010, Флейшман, 2009, Грец, 2008) дополнительные ресурсы активационной пептидной, антиоксидантной и циклической терапии КС.

Список литературы

1. Ардашев А.В., Лоскутов А.Ю. Практические аспекты современных методов анализа variability сердечного ритма. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 128 с.
2. Горбунов А.Э., Тараненко А.М. Влияние пептидных регуляторов и энзимотерапии на динамику биохимических показателей метаболизма у пациентов с инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета // Патогенез. – 2008. – №1. – С. 64–68.
3. Грец Г.Н. Физическая реабилитация лиц с отклонениями состояния здоровья и инвалидов на основе применения средств физической культуры и специализированных тренажерных устройств: дис. ... д-ра пед.наук. – Смоленск, 2008.
4. Тараненко А.М., Сельков Е.Е. Сравнительный анализ механизмов обмена резервных веществ в клеточных часах // Биофизика. – 1990. – Т. 35, Вып.4. – С. 642–647.
5. Тараненко А.М., Сельков Е.Е.. Система реакций, угнетаемая конечным продуктом, как механизм виртуального депонирования: генерация многообходных циклов // Биофизика. –1998. – Т.43, Вып. 2. – С. 403–411.
6. Тараненко А.М. Лимитирование ревитализации сердца энергетикой обмена как принцип оптимизации действия пептидов // Математическая морфология. – 2008. – Т.7, Вып. 2.– 9 с. – URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-18-html/taranenko/taranenko.html>.
7. Тараненко А.М. Синергетика фазовых переходов болезнь → выход из болезни, и ее приложения к патологии кардиосклероза // Моделирование нелинейных процессов и систем: материалы 2й международной конференции. – М., 2011. – С. 355–363.
8. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. – 194 с.
9. Яковлева Л.Н., Шустваль Н.Ф. Особые состояния миокарда при ишемии // Диабет и сердце. – 2010. – №6. – С. 22–28.
10. Taranenko A.M.. Sequences of limit cycles in a model of a biochemical oscillator with substrate depot // Studia biophysica. – 1981. – Vol. 83, № 1. – P. 19–26.