

УДК 519.6, 616-02

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ КОРРЕКЦИИ КАРДИОСКЛЕРОЗА МЕДЛЕННЫМ УПРАВЛЕНИЕМ ДИНАМИЧЕСКИМ ХАОСОМ

Тараненко А.М.

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

В отличие от известной методики математика Лоскутова и кардиолога Ардашева по лечению тяжелых аритмий хирургической абляцией зон хаотизации сердца, в работе предложен в форме биоинформационной и математической моделей подход для терапевтической, противовоспалительной методики снижения хаотизации. Проведена метаболическая реконструкция патобиохимии кардиосклероза и его коррекции. Кардиосклероз рассматривается, как аутовоспалительный процесс на базе медленного (недели, месяцы) «неправильного» взаимодействия депо углеводов и жиров. Расчеты показывают, что при медленных (годы) сценариях тренировки сердца и защите его от свободных радикалов и воспалений при стрессе цитопротекторами и пептидотерапией, могут возникать мультициклы, обеспечивающие снижение хаоса. Это создает условия прекондиционирования, тесно связанные с условиями для обновления клеток в сердце.

Ключевые слова: кардиосклероз, воспаление, депо-синергетика, депо жиров, снижение хаотизации, мультицикл, эффект прекондиционирования

METABOLIC RECONSTRUCTION OF THE CORRECTION OF CARDIOSCLEROSIS BY A SLOW CONTROL OF DYNAMIC CHAOS

Taranenko A.M.

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
Pushchino, e-mail: taranenko1@rambler.ru*

As distinct from the known method of the treatment of severe arrhythmias by the surgical ablation of heart chaotization zones, developed by the mathematician Loskutov and the cardiologist Ardashev, a novel approach to the therapeutic anti-inflammatory method of diminishing the chaotization in the form of bioinformational and mathematical model has been proposed. A metabolic reconstruction of the pathobiochemistry of cardiosclerosis and its correction has been performed. Cardiosclerosis is considered as an autoinflammatory process based on the slow (weeks, months) «incorrect» interaction of depots of carbohydrates and fats. The computations show that, with slow (years) scenarios of training of the heart and its protection in stress against free radicals and inflammations by cytoprotectors and peptide therapy, multicycles providing a diminishing of the chaos may arise. This creates prerequisites for preconditioning, which are closely related to the conditions for the substitution of cells in the heart.

Keywords: cardiosclerosis, inflammation, depot synergetics, depot of fats, decrease in chaotization, multicycle, effect of preconditioning

Важная проблема кардиологии – управление фрактальной размерностью (ФР) осцилляций в сердце, поставлена известными авторами Лоскутовым, Ардашевым, а также Флейшманом [1, 8]. Физически управление ФР осуществлялось [1] через хирургическую абляцию зон сердца, дающих избыточную хаотизацию его динамики. Это решало проблему тяжелых аритмий, и углубления ими кардиосклероза (КС). Научной новизной предлагаемого метода является «терапевтический» путь управления ФР – через сочетание нагрузочного и цитопротекторного (антивоспалительного) воздействия на метаболизм КМ. Целью работы является изучение, на базе математического моделирования патобиохимии, новых путей улучшения энергетики кардиомиоцитов (КМ) пептидотерапией и другими восстанавливающими КМ воздействиями, для купирования излишней хаотизации миокарда, и углубления ею КС. Задачи работы:

1) в работе впервые будет показано, что пути улучшения энергетики КМ становятся понятны через роль осредненной временной динамики углеводов и жиров [9] в динамике повреждения КМ хаотизацией, и в активации защиты от повреждений;

2) также будет показано, что изменение спектра хаотизации ведет не только к уменьшению развития КС, но и к прототипированию обновления КМ; в физическом эксперименте этому отвечают данные успехов улучшения адаптации сердца методом прекондиционирования (ПК) [9];

3) в задачу работы также входит проведение «метаболической реконструкции» (проф. Е.Е. Сельков, США) ПК и защиты КМ. Предсказаниям модели отвечают подтверждения в клинике (Ардашев [1], Горбунов [2], Грец [3], Флейшман [7]).

Ч.1. Разработка и вывод биоинформационного блока для патобиохимической модели защиты КМ. Известно, что нормальная работа сердца опирается

на периодические колебания, задаваемые синусным пейсмейкером, а также на дополнительные тоны и медленную компоненту динамического хаоса [1, 6, 8] в миокарде, изучаемую физиологами и клиницистами при помощи так называемого коэффициента варибельности [8]. При недостатке, и особенно при избытке хаоса (либо при недостаточном коэффициенте варибельности) 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 осцилляций 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 при ПК [9]. Такой механизм (буфера) дает, по нашему мнению, биохимическую реконструкцию эффекта ПК. Что актуально для понимания активационных нагрузочных и противовоспалительных терапий в кардиологии, предлагаемых ниже в работе для предупреждения КС. Этот же буферный, защитный нелинейный эффект остается в силе для случая сезонных (осредненных) 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 ауто-воспалительный процесс. Соединительнотканые рубцы появляются на месте некроза КМ при участии иммунитета. Такая реакция иммунитета происходит при «неправильном» взаимодействии

в медленных метаболических качелях депо углеводов (ДУ) и депо жиров (ДЖ) [9], что приводит [6] к появлению атипичных КМ с капельками жира. **Ранее было** показано [6], что для возникновения буферного депо-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, защиту 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, 2] медленное восстановление (1–3 года) 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 (см. Ч.2), 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 последующим 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 оборку 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, 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, дигидрохверцитин, омега-трин, лецитин, атероклефит), защищающие мозг и сердце на клеточном уровне, а именно – ЭМ КМ и нейронов (энергопротекторы). При применении ЦП в первые часы после инсульта, инфаркта, и в первые несколько суток и недель после обострения

болезни происходит снижение процента некротизированных участков сердца или мозга [9] за счет:

1) 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 всплеск процессов кардиосклеротизации и ее углубляющегося прогрессирования. Но в проблеме КС есть и другая интересная и новая в биомедицинской науке задача – восстановлению 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 пептидо-терапии [2]. А также данные курортологии о теплелечении и по методам лечебной физкультуры, применения методик циклических движений [3]. Все они показывают возможность определенного оновления 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. В самом сердце заложено состояние (кондиция) к повышению адаптивности к нагрузкам. На базе нехватки O_2 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 диапа-

зона 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 физиологически 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 неухудшенное состояние, 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 повторами 10^2 – 10^4 раз [3]) 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 , пептидов [2], гипоксического [9], электромагнитного, звукового, температурного воздействия, нагрузки.

Ч.2. 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 депо-антагониста – 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 им 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 3х обыкновенных дифференциальных уравнений:

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

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

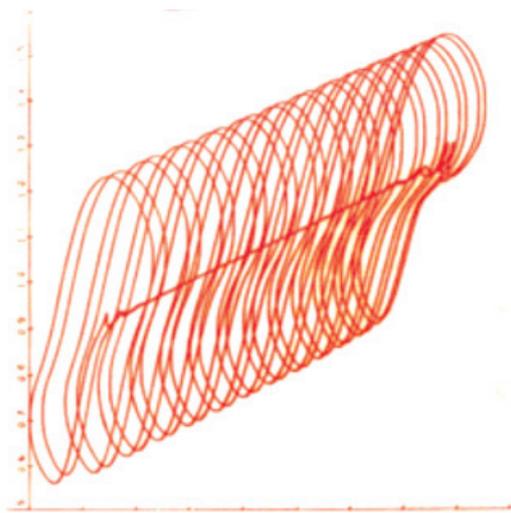
$$\begin{aligned} v_D &= v_{+D} - v_{-D} = \beta_D (1/(k + z)) \times \\ &\times (x/(\delta + x) - \beta D x^{N1}/(1 + x^{N1}), \end{aligned} \quad (2)$$

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; $N1 = 2, 4, 8, 16, 32$. В случае взаимодействия ДУ и ДЖ, кроме скорости v_2 в уравнении для dy/dt появляется скорость взаимодействия ДУ и ДЖ $v_3 = \varepsilon_1 \cdot (y_1 - y_2)$, 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

$$v = v_+ + v_- = x - k y / (1 + y^m),$$

$n = 2$, где k – нормированная максимальная скорость восстановления субстрата.

Условия на параметры, обеспечивающие физио и пато адекватность модели. Колебания в (1) требуют $\dot{\epsilon} \ll 1$ (скорость гликолиза достаточно большая, он еще не заингибирован ЖК). $\dot{\epsilon}_1 \ll 1$ (вклад ДЖ меньше вклада ДУ), $v_1 < 0.5$ или мало (состояние нормы или гипогликемии). Нагрузки F ощутимы, но субкритичны к половинной (Гаркави) от максимальной скорости ходьбы, а противовоспалительные средства обеспечивают нормализацию анаболизма A и уравнивание им катаболизма: $1 < \beta_D < 6$, где $\beta_D \sim F/A$.



МЦ₂₆, $\mu_D = 0,01$, $\beta_D = 5,65$, $\epsilon_1 = 0,3$

Качественный и численный анализ 6-мерной 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 рост $\beta_D \sim F/A$. (за счет роста нагрузки F , и роста параметра A за счет применения пептидов и противовоспалительных средств, защищающих мембраны митохондрий и КМ) означает бо'льшую успешность процессов восстановления в ЭМ (в том числе и для гликогена в печени из ЖК жировой ткани), позволяющими осилить большие на-

грузки, получить большую выносливость, защиту от стрессов. В определенном диапазоне параметра β_D ($\beta_D > 5.3$ при $\mu_D = 0,01$) могут появляться МЦ Шильникова (рисунок) и странные аттракторы (СА) [10]. ФР СА или КР, как показывают численные расчеты, изменяется в модели с изменением параметров β_D , μ_D , N , n , v_1 , v_2 , δ , κ , ϵ_1 . В области $KP > 1$ хаотизация снижается в значительной области нагрузок (таблица). Медики для снижения хаотизации в КМ могут в эксперименте пользоваться опорой на все эти параметры, в чем и заключается предсказательная сила модели. Если полагать, что болезнь и здоровье и фазовый переход болезнь \rightarrow выход из болезни определяются рабочими диапазонами параметров ФР или КР (диапазон $KP > 1$), 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 $N1$ гормонзависимого от цАМФ накопления ДУ), увеличивается скорость (уровень) протекания энергоформирующих процессов (n , k , κ);

2) важны антилипидемические процедуры – параметр ϵ_1 (уменьшение передачи и низкокалорийная диета, применение ЦП и пептидов, ходьба, плавание, гипоксические тренировки). Важен параметр взаимодействия углеводного и жировых плеч $\dot{\epsilon}_1 = 0,1 \dots 0,4$ (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 управления хаосом, как лечении сердечных патологий [8].

Изменение параметра $KP = N$ с ростом параметра β_D – отношения нагрузки F и параметра цитозащиты A . $KP > 1$ – область снижения хаотизации в модели цитозащиты

KP	3	4	5	26	2
β_D	5,48–5,54	5,393–5,3945	5,509–5,52	5,65–5,7	5,4–5,9
МЦ _N	МЦ ₃	МЦ ₄	МЦ ₅	МЦ ₂₆	МЦ _{1a} и МЦ _{1b}

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 вариабельности 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: интернет-журн. – 2008. Т.7, Вып. 2. – 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. 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.