

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СИНЕРГЕТИКИ В КАРДИОЛОГИИ

Тараненко А. М., Горбунов А. Э.

*В КСЦ «Переделкино» успешно завершена серия клинических наблюдений за трехлетним ходом выздоровления кардиобольных (улучшение сократимости сердечной мышцы, измеряемое по максимальной мощности без явлений приступов). Она показала, по годам трехлетки, наличие кривой с прогрессивно нарастающей кинетикой, близкой к предсказанной в теории гиперболической нелинейной зависимости. Нелинейное взаимодействие улучшения барьерной функции пищеварительных органов и лекарственного снижения кардиодистрофии позволило получить в кардиологии такой необычный сильно нелинейный эффект, как эффект Курдюмова.*

**Введение.** Классическим способом терапевтического лечения наиболее распространенных кардиозаболеваний (например, ИБС — стабильной и нестабильной стенокардии) является применение  $\beta$ - и АПФ-блокаторов и диуретиков (в зависимости от стадии заболевания и сочетанности его с другими заболеваниями, например, с диабетом). Экспериментально доказано, что блокаторы снижают кардиодистрофию или кардиосклероз (некроз, апоптоз и аутоиммунно-воспалительные процессы), лежащие в основе ИБС. В последнее время в отечественной науке (КСЦ «Переделкино») показана возможность стимуляции восстановления кардиомиоцитов (обращения дистрофических процессов, и заместительной терапии ИБС) органопрепаратами — фито- и ферментными комплексами, а также иммуномодуляторами (Фирма Transformation Enzyme Corporation (США), 2006). При этом методе терапии учитывается полиорганное взаимодействие органов пищеварения с одной стороны (в т.ч. барьерной функции желудка), и сердца, с другой (процессы роста кардиомиоцитов). Препараты фирмы Transformation E.C. действуют на обе эти мишени. Применение в клинике лучших современных лекарств типа блокаторов и диуретиков (по рекомендациям Европейского общества кардиологов (Кораксан 2006)), сочетание вместе с сти-

муляторами восстановления кардиомиоцитов, органопрепаратами (Фирма Transformation Enzyme Corporation (США), 2006), позволило нелинейно, и в разы повысить работоспособность пациента для различных заболеваний сердца (Горбунов, 2008), это получено при применении метода «медленной медицины» (Тараненко, 2006) с трехлетним характерным временем. Сократимость миокарда увеличивается в 2–3 раза. Для сравнения, типичный показатель успеха для большинства лекарств — 10% (редко 20%). Для лекарства на базе АТФ-стабилизации — Предуктал МВ — это 50% (без устойчивости эффекта терапии).

В моделировании депо-систем недавно был показан (Тараненко, 2005; 2006; 2007) эффект Курдюмова для времен выздоровления систем (органов и тканей), тесно связанных с печеночно-мышечными метаболическими качелями. Сердце и регулирующие его эндокринные системы входит в перечень систем этого типа. Особенность метаболизма сердца заключается в том, что субстратами для выработки АТФ могут быть свободные жирные кислоты (СЖК) — они могут давать до 80% энергообеспечения. При поломке стрессом нормального течения метаболизма СЖК появляются продукты неполного метаболизма СЖК, что может приводить к ослаблению и гибели кардиомиоцитов, а также к разрушению кардиомиоцитов реакцией иммунитета на клетки с отклонениями жирового обмена (атопическое, негнойное воспаление при микрожирении кардиомиоцитов). Учет этих особенностей метаболизма сердца в депо-модели, наряду с учетом барьерной функции органов пищеварения, позволяет дать фундаментальный базис для объяснения метода органопрепаратов, многолетней клиники кардиозаболеваний. Нелинейные предсказания медленной биологии и медленной медицины на депо-модели, в частности, 1) эффект Курдюмова (Тараненко, 2005), и 2) полиорганное взаимодействие, получили лобовое клиническое подтверждение при применении органопрепаратов и ферментных комплексов (Горбунов, 2008).

### **Биоинформатика модели. Метаболические системы и гены, принимающие участие в гибели и восстановлении кардиомиоцитов.**

*Кальциноз.* В ближайшем измерении механизм повреждения миоцитов из стенки питающих сердце сосудов (коронарных сосудов), и кардиомиоцитов мышечной массы сердца, миокарда, выглядит, как

кальциноз (он запускается избытком гормонов при стрессе). В норме идет уборка лишнего кальция, или он затрачивается механизмом сокращения, тогда Са не откладывается в стенках сосудов и тканях сердца. При стрессе, патологии, происходит кальцификация стенок сосудов, и участков миокарда. Эти первичные повреждения как бы размечают области сосудов и миокарда, где в дальнейшем происходят ослабление белкового плеча обмена, и реципрокное ему нарушение жирового обмена клеток (Тараненко, 2007). Последнее представляет собой появление недоокисленных продуктов и тупиковых депо жиров (в сосудах жир и белок участвует в формировании бляшек). Оба эти фактора участвуют в разобщении митохондрий, и разобщении цепочек миофибрилл, что дает (вместе с возможной закупоркой сосудов бляшками в 85% случаев кардиозаболеваний) первичные причины спада мощности сердца. При усилении этих факторов происходит гибель миоцитов (некроз, либо воспалительный апоптоз, последний приводит к снижению мощности сердца за счет гибели миоцитов с нарушенным обменом жиров, от макрофагов иммунитета), либо их перерождение (фиброз), либо ослабление (мощность сердца ослабевает).

*Депо-качели.* Жировой обмен в миоцитах связан с депо-качелями углеводы-белки, углеводы-жиры в организме, которые были изучены в ранее предложенных депо-моделях (Тараненко, 2005; 2006; 2007). Нарушения жирового обмена миоцита при стрессе происходит потому, что недостаточна интенсивность обмена углеводов, жиров, белков (У, Ж, Б), от которой зависит метаболическая устойчивость. Для восстановления интенсивности обмена У, Б, Ж важны (Тараненко, 2007): 1) «существенные» субстратные притоки в депо-систему, они задаются через показатели барьерной функции желудка (усвояемость пищи), последние успешно регулируются органопрепаратами (в частности, пищеварительными ферментами); 2) общая регуляция обмена жиров за счет коррекции (улучшения) органопрепаратами работы (А) поджелудочной железы и (Б) печени. В депо-модели восстановление интенсивности обмена У, Б, Ж приводит к включению медленновременных колебаний (роли медленных обменов  $У \leftrightarrow Б$ ,  $У \leftrightarrow Ж$ ), стабилизирующих обмен. Вывод: терапия кардиозаболеваний, как следует из этого анализа, а также из клиники болезни, обязательно должна учитывать принципиальное участие этих трех базовых участников процесса (желудок, печень, поджелудочная железа), находящихся вне сердца. До последнего времени та-

кой подход, в его продуманно-сознательном виде, отсутствовал в терапии кардиозаболеваний, он представляет существенную научную новизну. Включение медленного депо-буфера за счет коррекции органов пищеварения является сутью этого нового метода.

*Лечение милдронатом.* В то же время отдельные успехи депотерапии ранее уже прочно вошли в клинику. Например, проводятся научные медицинские конференции по применению милдроната, снижающего поражение миокарда в результате нарушений жирового обмена (ослабление Ж-плеча обмена компенсируется У-плечом). Эти успехи показали, как можно снизить повреждающее действие стресса при сердечных приступах различной природы. Но вопрос об исцелении поврежденных тканей при этом оставался открытым.

*Восстановительная терапия.* В 1998г. был открыт метод извлечения из зародышевой ткани стволовых клеток, включая клетки предшественников кардиомиоцитов. В 2002 г. было строго показано, что клетки сердца могут делиться, что возможно восстановление сердечной ткани на базе имеющихся в организме стволовых клеток. Были изучены гены, отвечающие за формирование сердца в пренатальный период, гены контроля роста сердца в период от детства до взрослого состояния, гены восстановления и роста сердца при повреждении стрессами и патологиями. Возникли клинические попытки пересадки стволовых клеток в сердце, для радикального лечения кардиозаболеваний. Здесь мы не будем говорить о трудностях адресной доставки стволовых клеток в сердце, неустойчивости генетического материала, иммунном барьере, малоизученности факторов дифференцировки стволовых клеток в кардиомиоциты. Несмотря на эти препятствия, первые клинические успехи лечения этим путем все же имеются. Надежнее, на наш взгляд, все же не методика прямой пересадки стволовых клеток в сердце, а использование различных стимуляторов (особенно органопрепаратов!) роста и восстановления сердечной ткани на базе имеющихся в организме стволовых клеток.

*Влияние нагрузки и оксигенации.* Ранее мы указали на роль органов пищеварения, роль притока в депо У, Б, Ж, в лечении кардиозаболеваний и восстановлении кардиомиоцитов. Другим важным фактором является фактор нагрузки сердечной мышцы. Недавно было экспериментально показано, что ходьба (физическая нагрузка) на свежем воздухе (оксигенация) позитивно влияет на рост и восстановление кардиомиоцитов. Аналогичное действия оказывает закалка (тепло и холод) в диа-

пазоне допустимых нагрузок. Ежедневные ходьба, купание в бассейне, обливание, ванны с морской солью, ванны гидротерапии оказывают сходное воздействие на восстановительный рост, особенно применяемые в течение многих месяцев. В депо-модели роль нагрузки играет отток  $V_2$  и параметр ингибирования  $k_-$  в основной нелинейности  $V(k_-, P)$  биохимического осциллятора, переключающего колебания  $У \leftrightarrow Б$ , или  $У \leftrightarrow Ж$  (см. далее раздел, посвященный модели). При увеличении этих параметров область устойчивости медленных метаболических колебаний (по параметру мобилизации энергетики  $\beta_D$ ) расширяется в разы.

*Влияние гормонов и генов.* При закладке сердца и постнатальном росте организма рост кардиомиоцитов контролируется генами JMJ. В свою очередь, гены JMJ запускают каскад гормонов, которые отвечают за рост. В частности, в этом участвуют обратные связи сердце–мозг и затем мозг–сердце. В депо-модели этим связям отвечают так называемые прямые и обратные ( $k_+$  и  $k_-$ ) регуляторы футильного цикла (ФЦ) Е.Е.Селькова в структуре осциллятора У, Б, или У, Ж обмена. Применение  $\beta$ -блокаторов может прерывать обратную связь мозг–сердце. Поэтому по мере тренинга (ходьбой и т.п.), а также сочетанного лечения блокаторами и органопрепаратами, надо снижать дозы  $\beta$ -блокаторов (или заменять другими лекарствами), увеличивая дозы стимуляторов роста. На практике, по мере снижения количества приступов у больного, дозы блокаторов, конечно же, назначаются меньшие. Роль же органопрепаратов по ходу лечения остается одинаково неослабевающей. Количество приступов может быть отражено в модели уровнем регуляции ФЦ ( $k_+$  и  $k_-$ ), отражающемся на энергетической эффективности обмена, а, стало быть, и на количестве суточных приступов. Лечение бляшек стандартно производилось статинами, в модели этот процесс не рассматривается.

*Органопрепараты и ферментные комплексы как стимуляторы роста кардиомиоцитов.* Клиническое испытание органопрепаратов начато в 1940 г., ферментные комплексы изучались десятилетия, а широкое применение органопрепаратов во всем мире было начато с 1997 г. Влияние органопрепаратов на рост клеток сердца показано в клинике на статистически значимом материале. В КСЦ «Передлкино» (Горбунов, 2008) изучен трехлетний цикл сочетанного действия стандартных лекарств и органопрепаратов, который привел к получению

существенно более значительных успехов, чем изучавшийся там же ранее одногодовой цикл.

*Другие лекарства, влияющие на рост.* а). Поскольку рост стимулируется продуктами атопического воспаления, процессы которого зависят от уровня иммунитета, позитивную роль в лечении кардиозаболеваний могут играть иммунорегуляторы. Они входят в набор органопрепаратов фирмы Transformation E.C. В модели иммунорегуляторы отвечают за мобилизацию депо, а это, как известно, параметр  $\beta_D$  метаболической устойчивости обмена (устойчивость обеспечивает медленный буфер, депо). б). Поскольку  $\beta$ -блокаторы участвуют в защите сосудов и миокарда, снижая некроз и апоптоз, воспалительные процессы, это реципрокно может давать толчок росту. В модели блокаторы влияют на регуляцию ФЦ ( $k_+$  и  $k_-$ ), улучшая энергоэффективность. в). Естественным антагонистом кальция является магний. В литературе экспериментально показано, что он может препятствовать апоптозу и стимулировать рост. Такие биодобавки входят в состав органопрепаратов. В модели это влияние на депонирование У, Б, Ж. д). Органопрепараты и ферментные комплексы могут препятствовать нейродистрофии и синдрому хронической усталости мозга, что косвенно стимулирует рост кардиомиоцитов за счет гормональной связи мозг–сердце. В модели это улучшение регуляции ФЦ, энергоэффективности миокарда.

*Рост без дифференцировки.* Рост без дифференцировки приводит к образованию соединительной ткани, рубца. Это могут быть клетки с измененным жировым обменом, они попадают под атаку атопического воспаления. Достаточно высокий уровень энергетики клетки может быть важен для превращения стволовой клетки в кардиомиоцит, для замещения клеток, погибших при воспалении и перешедших в соединительную ткань. Энергетика миокарда снижается отсутствием "дренажа" включений в миокард. Органопрепараты и ферментные комплексы могут участвовать в рассасывании тканей и тромбов. В модели это отношение нагрузки к регулируемости ФЦ.

*Систола и диастола: участие метаболических качелей печень-мышца в их работе.* Стресс сокращает диастолу, что уменьшает прохождение крови через сосуд за счет подсоса миокардом при диастоле, стресс увеличивает систолу, что приводит к недостатку кислорода и росту выделения радикалов, повреждающих клетки миокарда. Восстановление миокарда органопрепаратами увеличивает диастолу и сокращает систолу, что

приводит к выздоровлению. На языке депо-моделей это означает возвращение нормальных отношений между "растянутостью" временных интервалов анаболизма и катаболизма. При этом регуляция ФЦ улучшается, уменьшаются энергопотери и растет мощность.

*Роль качелей У, Б и У, Ж в апоптозе, некрозе, воспалении, росте без дифференцировки и с дифференцировкой.* Стресс — это срыв энергетики. Энергодефицит снижает работу защитных систем, репарацию мембран, ДНК, выработку антиоксидантов, что отражается на некрозе, апоптозе и воспалении. Участие углеводов и аминокислот (т.е. У и Б-плеча) может снимать апоптоз, аналогично участие защитных депо У, Б снижает воспаление и рост без дифференцировки, влияет на регуляцию воспалением роста. Медленные У, Б и У, Ж качели, т.о., помогают уменьшить негативные (некроз, апоптоз, воспаление), и увеличить позитивные (дифференцировка, рост) процессы при кардиозаболеваниях. Описанные здесь депо-модели позволяют просто объяснить эффект К. Асланиди — роль аминокислот в замещении клеток.

*Роль ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 в воспалении.* В литературе описывается роль некоторых факторов иммунитета (цитокинов) в воспалении. Эти цитокины могут быть маркерами воспаления в сердце и показывать врачу снижение воспаления по ходу роста мощности сердца под воздействием лечения органопрепаратами. Цитокины также могут быть использованы для упреждающего предсказания инфаркта и недопущения его развития на деле. Органопрепараты могут эффективно участвовать в предупреждении инфаркта.

### **Модель метаболических качелей и результаты.**

*Общий вид модели.* 1. Для одного депо (например, для случая  $U = D$ ):

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = V_1 - V - \beta_D(S - D), \\ \varepsilon \frac{dP}{dt} = V_2 - V, \\ \frac{dD}{dt} = \mu_D \beta_D(S - D), \end{cases}$$

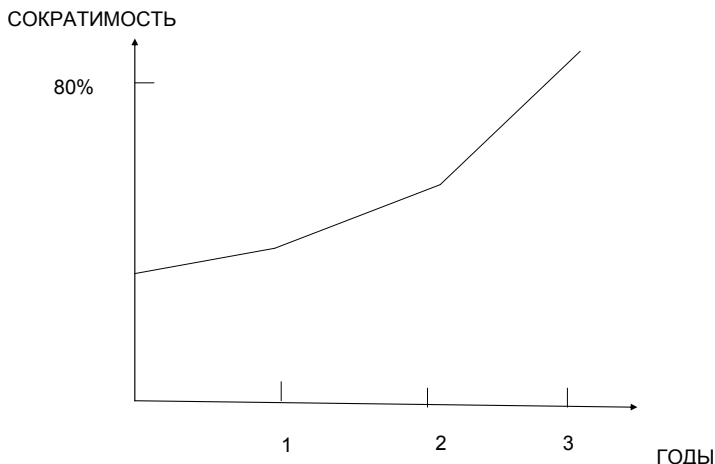
где  $D$  — депо,  $S$  — субстрат (например, сахар),  $P$  — продукт,  $V_1$  — скорость притока субстратов,  $V_2$  — нагрузка,  $V$  — куполообразная (двух-

скатная) функция по метаболитам, крутизна подъема и спада этой функции задается прямым  $k_+$  и обратным  $k_-$  параметрами регуляции ФЦ;  $\beta_D$  — параметр мобилизации депо,  $\mu_D$  — интенсивность обмена депо. 2. Для нескольких депо (У, Б, и/или У, Ж). Для этого случая (депо-качелей) модели для монодепо сшиваются через цикл Кребса.

Для моделирования кардиозаболеваний использовалась депо-модель У, Б, и У, Ж, к которой могут быть сведены метаболические качели печень–мышцы (сердце), качели мозг–сердце (роль мозга и эндокринных желез в регуляции ФЦ энергетики и роста), субстратные качели сердце–органы пищеварения (влияние сердца на интенсивность всасывания). Настройка модели осуществлялась по параметрам  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $k_+$ ,  $k_-$ ,  $\mu_D$ ,  $\beta_D$  смысл которых описан выше. Апоптоз и воспаление рассматривались как приготовление этапа восстановления кардиомиоцитов. Эти процессы могут быть отражены в изменениях параметра депонирования  $\beta_D$  и параметра количества восстановленных или действующих клеток  $\mu_D$ .

**Результаты.** При помощи параметров  $\beta_D$  и  $\mu_D$  могут быть включены медленные буферные процессы, приводящие к нелинейному, во времени (по закону обострения Курдюмова), выздоровлению (рис. 1). Закон этот установлен А.М. Тараненко ранее (Тараненко, 2005). Стадии  $Ж \rightarrow У$  и  $У \rightarrow Б$  в системе У, Б, Ж обмена (фазы медленноволнового «отдыха» в депо-модели) могут быть рассмотрены как ступени приготовления восстановления жирового обмена  $Б \rightarrow У \rightarrow Ж$ , за чем в кардиомиоцитах сразу же следуют стадии улучшения работы митохондрий, образование миофибриллярных сверхнитей, отвечающих за восстановление мощности миокарда. Таким образом, белковое и углеводное плечо, медленные волны (сезонные) участвуют в восстановлении миокарда. Возможно, в восстановлении миокарда большую роль играют недавно открытые процессы так называемой зимней спячки кардиомиоцитов — защитная при стрессе реакция замирания интенсивности работы кардиомиоцита. Нарастание энергозапасов организма (в виде медленных волн) может обуславливать включение спящих клеток (кардиомиоцитов) на временах сезонных ритмов.





**Рис. 1.** Гиперболический рост для эффекта лечения. Модель депо-качелей.

Необычность нелинейного эффекта внезапно усиливающегося выздоровления (рис. 1) может быть объяснена тем, что в депо-модели процесса возникает положительная обратная связь (ПОС) автороста переменных в основных У, Б, и У, Ж качелях на медленных временах (сезоны), и отрицательная обратная связь (ООС) — на быстрых временах (сутки). Поэтому на быстрых временах выздоровления нет, и нужной ПОС нет, а на медленных временах ПОС появляется. ПОС может быть рассмотрена как причина Курдюмовского эффекта. Как известно, он может быть получен из простой модели  $dD/dt = (a \cdot D) \cdot D$ . Решение этого уравнения —  $D = D_0(1/(t - t_0))$ , т.е. процесс с обострением во времени.

Связь органов пищеварения и миокарда также может быть рассмотрена как причина автораскачки депо-качелей (и описана той же квадратичной моделью). Поэтому синергия улучшения работы органов пищеварения и улучшения работы миокарда может быть рассмотрена как ключевой фактор выздоровления и регуляции сердца. Эта синергия выявляется на медленных временах (сезоны, годы), поэтому ранее ее «не видели», и не могли придавать должного ключевого значения. Трехгодовой лобовой клинический эксперимент Горбунова в КСЦ «Переделькино», впервые подтвердил роль медленных циклов в медицине, и

показал ключевую роль "некардиологических" органов (органы пищеварения) в лечении кардиозаболеваний и восстановлении сердца.

### **Выводы.**

1. В клинику в настоящее время преобладает «фармакологическое» направление (часто это означает «обкатку» лекарств методом испытаний без моделирования биофизического механизма их действия), работы в плане доказательной медицины являются сравнительно редкими. В работе показано, что в кардиологии почва для доказательной медицины становится все более подготовленной энзимологическими, генетическими, биоинформационными данными и их современным клиническим использованием.

2. Впервые изучен экспериментально (Горбунов, 2008) и теоретически трехлетний цикл восстановления сердечной ткани при кардиозаболеваниях (применение метода «медленной медицины», предсказанно-го ранее (Тараненко, 2005; 2006; 2007)).

3. Впервые построена биоинформационная и синергетическая депо-модель для медленных многолетних процессов гибели и восстановления клеток в сосудах и сердце.

4. Показан прогрессивный, нелинейный характер кинетики выздоровления на основе моделирования и лобового клинического подтверждения теории. Что является доказательным материалом для предыдущих (Тараненко, 2005) наиболее важных выводов метаболической синергетики (а) о режимах обострения и (б) синергетическом взаимодействии органов в метаболической устойчивости организма.

**Заключение.** Изучение регуляции футильных циклов в научной школе проф. Е.Е.Селькова оказалось той ключевой идеей метаболического моделирования, что смогла неожиданно привести к ценным приложениям в нелинейной медицине. Регуляция футильных циклов на деле означает нелинейное поддержание неразрывной связи (согласования) антагонистических процессов в метаболизме, для сохранения метаболической устойчивости.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

*Горбунов А.Э.* Клинико-биохимическое обоснование выбора средств природного происхождения в комплексной восстановительной терапии ишемической болезни сердца на этапе реабилитации. Диссертация ... доктора медицинских наук. — М., 2008.

Тараненко А.М. Новая парадигма «адаптивной» биомедицины для «омоложения» заболеваний и логарифмический во времени ход исцелений как ее основной закон // *Изв. МАН ВШ*. — 2006. — Т. 36, № 2. — С. 199–211.

Тараненко А.М. Временной гомеостазис на фрактальном эффекте и его роль при купировании стресса, патологий, тренинге и выздоровлении // *Биофизика*. — 2007. — Т. 52, №2. — С. 362–366.

Тараненко А.М. Нелинейно-синергетический закон обострения в временной эффективности лечения, и его экспериментально-клиническое обоснование // «Математика. Компьютер. Образование». Сборник научных трудов. /Под ред. Г.Ю. Ризниченко. — Вып. 12, ч. 1. — М.-Ижевск, 2005. — С. 80–91.

Ферментные комплексы Transformation Enzyme Corporaion (ТЕС), США для заместительной и системной энзимотерапии, фитопрепараты. — 2006.

Кораксан. Инновация в лечении стенокардии. Servier. — Москва, 2006.

## CLINICAL CONFIRMATION OF METABOLIC SYNERGETICS IN CARDIOLOGY

**Taranenko A. M., Gorbunov A. E.**

*A series of clinical observations has been performed in “Peredelkino” Cardiological Center. After a three-year-long course of recovery of patients from cardiovascular disease, improvement of myocardial contractility was registered, as measured by maximum power without attack phenomena. Throughout the three-year period, a curve with progressively increasing kinetics, close to that predicted by the theory of hyperbolic nonlinear dependence, was measured for each patient. The nonlinear interaction of the improvement of the barrier function of the alimentary tract (intestinal absorption) and the medicamentous and enzymatic reduction of cardiomyopathy lead to such a strongly nonlinear effect as ‘the Kurdyumov effect’.*