

# ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОРЕГУЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Альта Смит, доктор медицинских наук

Biologische Heilmittel Heel GmbH, Dr-Reckeweg-Strasse 2–4, Baden-Baden, Germany

*Биорегуляционная медицина, сочетающая системный подход с поддержкой систем ауторегуляции организма в качестве базисной терапии, представляет собой современный комплексный подход к лечению больных. Изменение характера заболеваний в клинической практике в сторону хронической (воспалительной) дисрегуляции требует создания и обоснования новых подходов к терапии. Созданная Х.-Х. Реккевегом теория гомотоксикологии во многом перекликается с современными прогрессивными научно-медицинскими понятиями системной медицины. Рассмотрены теоретические основы биорегуляционной медицины.*

**Ключевые слова:** биорегуляционная медицина, ауторегуляции организма, системная медицина

**E-mail:** medical@iabrsm-online.com

**А**налитическая картина «болезненности» современного человека, созданная по результатам новейших исследований, рисует его как «высшего хищника», создавшего особую среду для своей экологической ниши. Такая среда, обеспечивая ему комфортное выживание, значительно повышает нагрузку на ауторегуляторные механизмы организма, которые исторически эволюционировали для борьбы человека с голодом и инфекциями [1,2]. Среда ниши «высшего хищника» характеризуется современным уровнем санитарно-гигиенических условий (отсутствие таковой может привести к иммунной дисрегуляции), сидячим образом жизни, измененным режимом питания и стрессами [3]. Такая среда способствовала повышению продолжительности жизни, в результате чего произошли демографические сдвиги, а именно старение населения. Вместе с тем она привела к распространению хронических заболеваний, таких как ожирение, гипертония, диабет II типа, рак [4, 5]. Эти приобретенные заболевания имеют 2 общие черты – нарушенный гомеостаз и хронический воспалительный процесс [6].

Быстрые темпы изменения среды обитания человека намного опережают способности его организма и скорость к генетической адаптации, искажая и нарушая равновесие между «затратами и пользой» во многих регуляторных реакциях вроде воспаления, что приводит к развитию и прогрессированию заболевания [7]. Избыточная нагрузка на ауторегуляторные механизмы организма растет, в результате чего наступает дисрегуляция с последующей хронизацией патологии. Заболевания можно рассматривать и как дисрегуляторные нарушения. Поэтому редуционистская модель, которая лежит в основе постановки диагноза, лечения и создания лекарственных средств (симптом → пораженный орган → врач-специалист → ведущий патомеханизм → терапевтическая ми-

шень → лекарственная молекула, подавляющая мишень), до сих пор работает в медицине хорошо, но все-таки является неполной [8,9].

В настоящее время в медицинской науке происходит сдвиг парадигмы. Основоположники общей теории систем (Людвиг фон Берталанфи) и кибернетики (Норберт Винер) всегда включали в свои постулаты биологические системы, однако лишь с приходом компьютеризации и возможности моделирования сложных взаимодействий зародились системная биология, и на более позднем этапе – системная медицина [10,11]. Они формируют основу для всеобъемлющего подхода в медицине и являются основополагающей частью биорегуляционной медицины (см. рис. 1).

Редуционистский, линейный подход к лечению пациента во многом игнорирует аспекты времени, пространства и контекста биологических механизмов в организме [12]. Например, недавно было обнаружено, что если учитывать колебания уровня С-реактивного белка у онкологических больных при назначении химиотерапии, то можно оптимизировать исход лечения [13].

Биорегуляционная медицина включает в себя основные принципы системной медицины, но при этом идет дальше, используя собственные ауторегуляторные возможности организма в качестве основного фокуса терапевтического воздействия. Ауторегуляторные механизмы, борющиеся с нагрузкой стрессогенных факторов, могут быть задействованы и усилены для восстановления резистентности организма настолько, насколько возможно. Поэтому биорегуляционная медицина может стать ценным подспорьем для современного врача.

Чтобы понять принципы действия биорегуляционной медицины, рассмотрим системный подход к лечению. Человеческий организм можно рассматривать как открытую систему, взаимодействующую с окружающей средой. Ее функциональная устой-

чивость по отношению к воздействиям со стороны окружающей среды обусловлена суммарной (или системной), как единое целое, реакцией. Организм старается поддержать равновесие (гомеостаз) в рамках данного фенотипа либо изменить фенотип на более адаптированный, меняя параметры гомеостаза (такое качество называется фенотипической гибкостью) [14]. Фенотипическая гибкость обусловлена тем, что многокомпонентные системы, особенно открытые системы, обладают определенными свойствами, характерными только для системы в целом. Ее отдельные компоненты этих свойств не имеют. Такое качество называется эмерджентностью [15].

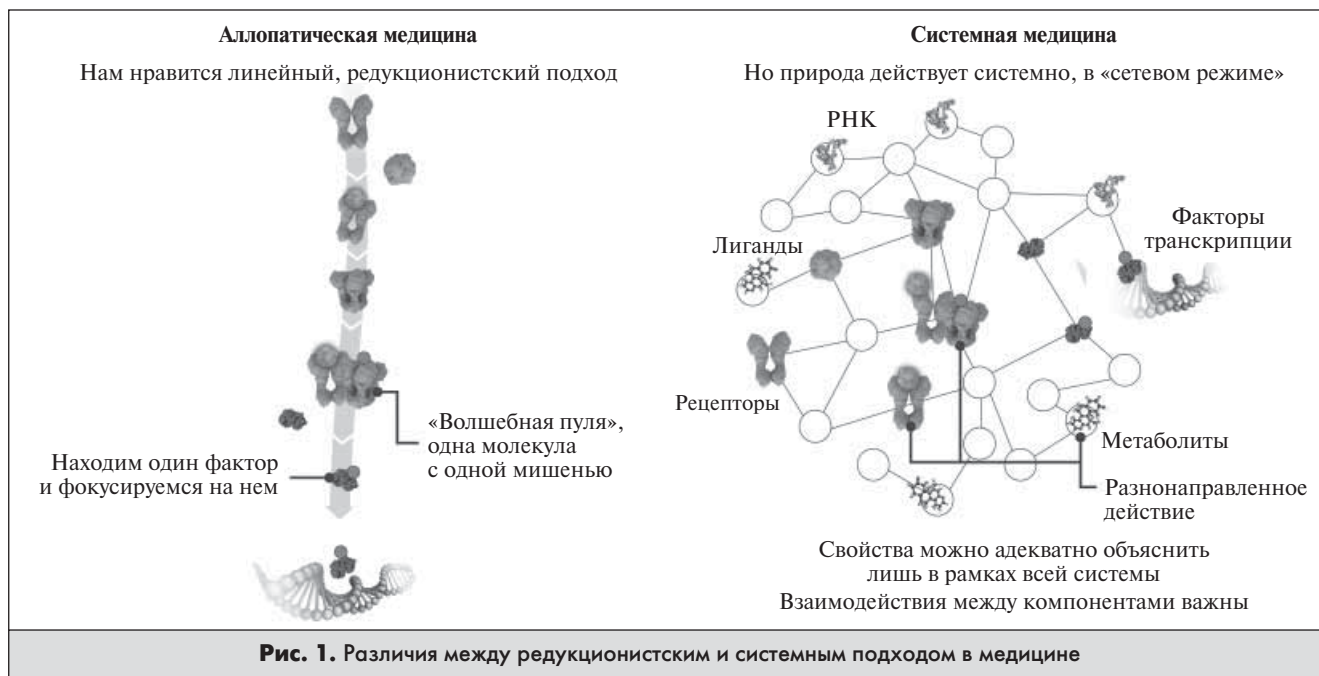
Важно понять, что во взаимосвязанной системе функциональная устойчивость возникает спонтанно [16], поэтому она является эмерджентным свойством. Достигается эта устойчивость благодаря ауторегуляции. отождествление ауторегуляции с гомеостазом не совсем верно. Под гомеостазом больше подразумевается стабильное состояние параметров, тогда как под ауторегуляцией мы подразумеваем также и стабильное поведение системы в целом. В этом качестве ауторегуляция обеспечивает динамическую функциональную устойчивость системы при помощи обратных связей [7]. Функциональная устойчивость может быть нарушена множеством факторов (инфекцией, травмой, изменениями во внутренней среде организма, продуктами распада клеток и тканей). Организм адаптируется с помощью ауторегуляции и фенотипической гибкости, стараясь достигнуть функциональной устойчивости.

М. Котас и Р. Меджитов рассматривают гомеостаз с точки зрения теории систем [6]. Гомеостатические цепи можно разделить на 2 класса: цепи с фиксированным заданным значением и цепи с множествен-

ными или корректируемыми параметрами. Примером цепи с фиксированным заданным значением может служить жесткий контроль уровня кальция в крови – несоблюдение установленного диапазона может привести к катастрофическим последствиям. Гомеостатические цепи с корректируемыми параметрами необходимы в том случае, когда цепи с фиксированным заданным значением не справляются с физиологическими запросами организма в условиях меняющейся среды. Примером может служить беременность, при которой установленные параметры артериального давления, глюкозы, общего количества воды в организме (и другие) изменяются из-за потребностей зародыша. В таких случаях корректировка заданных значений сопровождается постоянной стимуляцией, и при устранении стимуляции параметры возвращаются к первоначальной величине.

Однако существуют гомеостатические цепи, имеющие несколько альтернативных устойчивых состояний, для которых не нужен постоянный стимул. Примером таких цепей могут служить метаболические сети (взаимосвязанные взаимодействия множества метаболических факторов), результатом фенотипической гибкости которых является масса тела. Возможно, что метаболические сети являются гомеостатическими цепями 2-го типа и одним из факторов распространения современной эпидемии ожирения в условиях биологической ниши «высшего хищника» [17].

Согласно М. Котас и Р. Меджитову [6], цепи с корректируемыми параметрами, например, гомеостаза глюкозы и липидов, могут быть более уязвимы и подвержены дисрегуляции, чем цепи с одним заданным значением, как гомеостаз аминокислотного обмена. Был высказан тезис о том, что воспаление усугубля-



ет заболевание, так как переустанавливает множество заданных значений.

Еще один пример — это чувствительность к инсулину, которая может варьироваться в зависимости от физиологического состояния [1]. Инсулиновая резистентность сегодня рассматривается как адаптивный признак, возникающий и без ожирения. Инфекция, беременность и стресс требуют от организма изменения его чувствительности к инсулину в одних тканях, а в других такие изменения необязательны. Вариативность параметров, ответственных за чувствительность к инсулину, — причина ее уязвимости к нарушениям. Так как нарушения чувствительности являются предвестниками диабета, подобная уязвимость имеет достаточно тяжелые последствия.

Таким образом, отождествление нормального состояния с одним единственным заданным значением (например, HbA1C), что типично для редуccionистского мышления в медицине, может быть не совсем правомерным, так как оно пренебрегает динамическими особенностями системы и даже может привести к пагубным последствиям [10].

Поскольку ауторегуляция является свойством множества взаимосвязанных механизмов, организованных в биологические (молекулярные, межклеточные, межтканевые и т.д.) сети, терапевтической мишенью для воздействия на ауторегуляцию служат именно эти сети, в отличие от аллопатической медицины, где терапевтической мишенью является одна молекула в одной молекулярной цепи (например, фермент). С точки зрения системной биологии, глобальная взаимосвязанность биологических сетей — основа физиологии организма [18].

По всей видимости, количество и качество взаимосвязей между сетями крайне важны для поддержания фенотипа, который мы называем «здоровьем». В процессе старения некоторые взаимосвязи нарушаются, что приводит к уязвимости стареющего организма к воздействиям внешней и внутренней среды [10].

Взаимосвязанность обеспечивается на всех сетевых уровнях — на уровне молекул, клеток, тканей и органов (такие сети называют многоуровневыми). Таким образом, биологическую систему можно рассматривать как сложноподчиненную сеть [10], с сетями внутри сетей, в своем единстве представляющих собой глобальную ауторегуляционную сеть.

С точки зрения моделирования, биологические сети состоят из функциональных модулей: групп молекул или клеток, ответственных за определенную биологическую функцию (например, миграцию нейтрофилов). Молекулы, имеющие непосредственное отношение к функции, называются узлами (по аналогии с транспортными узлами), а молекулы-мессенджеры, белко-белковые или межклеточные взаимосвязи, обозначающие взаимодействие между узлами, называются ребрами (как ребра геометрических фигур) [19]. Важно понять, что функциональные модули могут быть единичными для двух или нескольких биологических сетей. Такая модульная структура биологических сетей обеспечивает локальное сдерживание патогенных факторов, так как некоторые ее компоненты могут взять на себя функции неисправных компонентов, уменьшая воздействие на всю систему. Однако неисправные компоненты сети могут вызвать расстройства в других компонентах, что приводит к каскаду расстройств в отдельных модулях и, в конечном итоге, в целых сетях [20].

Сложные многоуровневые сети нашего организма обладают большей функциональной устойчивостью, обеспечивая функцию поддержания целого в исправности в условиях постоянных воздействий внешней и внутренней среды [20].

Обобщая вышесказанное, нужно отметить, что биологические системы имеют структуру многоуровневых сетей, состоящих из функциональных модулей, которые могут принадлежать разным сетям, например, плеотропия генов [21]. У 3 биологических сетей (нервной, эндокринной и воспалительной), яв-

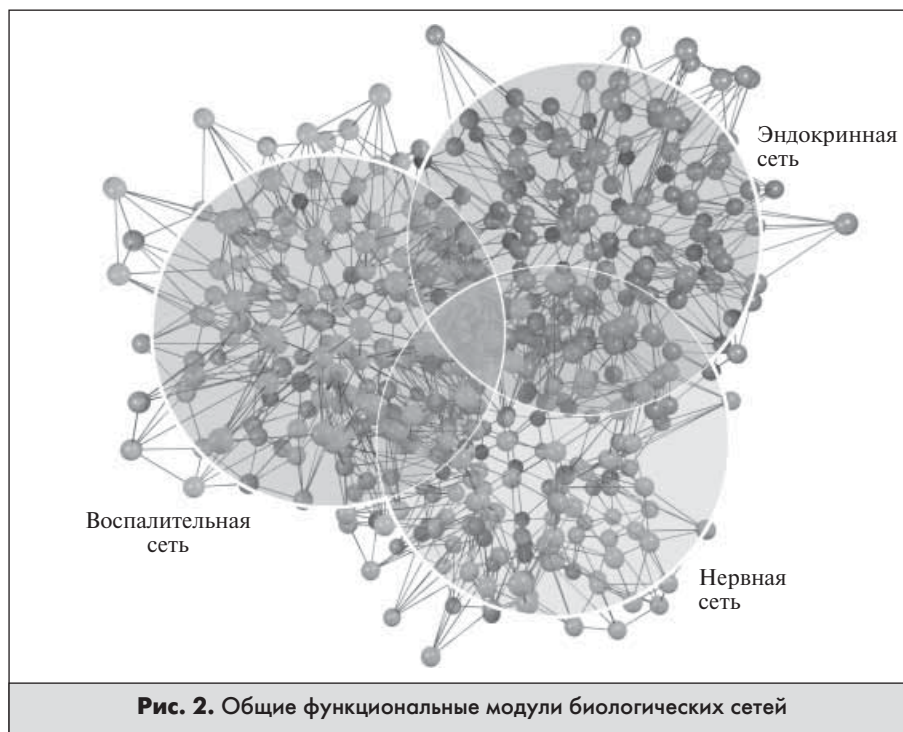


Рис. 2. Общие функциональные модули биологических сетей

ляющихся наиболее частой мишенью для биорегуляционной медицины, имеется целый ряд совместных функциональных модулей (рис. 2).

Заболевания можно рассматривать как постоянные сетевые возмущения [22]. Сетевое моделирование биологических функций применяется не только для изучения физиологической взаимосвязанности различных функциональных модулей в сетях (молекулярных, межклеточных, межорганных), но и для изучения нарушений взаимосвязанности при заболевании [23–25]. Предполагается, что при многих заболеваниях нарушены одни и те же совместные сети. С учетом этого в будущем может в корне измениться наше понимание болезней, постановка диагноза и стратегия лечения.

Практическое приложение данной теории заключается в том, что лечение и разработка новых лекарственных препаратов могут быть нацелены на сами нарушенные функциональные модули, являющиеся подводной частью айсберга, именуемого «болезнью», вместо того чтобы всего лишь уменьшать последствия нарушений (как это принято сейчас в официальной медицине). Это в корне отличается от редукционистской модели медицины, при которой препараты в основном нацеливают свое действие на конечные результаты сетевых возмущений для каждого из этих заболеваний (симптомы, отдельные пораженные молекулярные механизмы), а не на нарушенные сети в целом [21].

Ввиду того, что биорегуляционная медицина действует на нарушенные биологические сети в целом, важно понять не только, какие биологические механизмы нарушены при каком-либо заболевании, но и какие нарушенные механизмы близкородственны для нескольких заболеваний. Поэтому биорегуляционные препараты можно использовать сразу при нескольких показаниях, что и будет предметом нижеследующего обсуждения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Odegaard J.I., Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, 2013; 339 (6116): 172–77.
2. Tabas L., Glass C.K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*, 2013; 339 (6116): 166–72.

#### BIOREGULATORY MEDICINE: THEORETICAL ASPECTS

A. Smit, MD

*Dr-Reckeweg-Strasse 2–4, Baden-Baden, Germany*

#### SUMMARY

Bioregulatory medicine that combines a systems approach with the support of the autoregulatory system as basic therapy is a comprehensive approach to treating patients. Changing the pattern of diseases to chronic (inflammatory) dysregulation in clinical practice requires that newer approaches to therapy should be elaborated and substantiated. The theory of homotoxicology postulated by Dr. Hans-Heinrich Reckeweg has many correlations with the current cutting-edge medicoscientific concepts of systems medicine. This paper considers the theoretical bases of bioregulatory medicine.

**Key words:** bioregulatory medicine, body autoregulation, systems medicine.

3. Oken B.S., Chamine I., Wakeland W. A Systems Approach to Stress, Stressors and Resilience in Humans. *Behav. Brain. Res.*, 2014; 282: 144–54.
4. Scriver R., Vasile M., Bartosiewicz I., Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2011; 10 (7): 369–74.
5. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr. Rev.*, 2007; 65 (suppl 3): 140–6.
6. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation and disease susceptibility. *Cell*, 2015; 160 (5): 816–27.
7. Okin D., Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr. Biol.*, 2012; 22 (17): 733–40.
8. Ahn A.C., Tewari M., Poon C-S., Phillips R.S. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? *PLoS. Med.*, 2006; 3 (6): 208.
9. Buchman T.G. The community of the self. *Nature*, 2002; 420 (6912): 246–51.
10. Vidal M. A unifying view of 21-st century systems biology. *FEBS Lett.*, 2009; 583 (24): 3891–4.
11. Ahn A.C., Tewari M., Poon C-S., Phillips R.S. The clinical applications of a systems approach. *PLoS. Med.*, 2006; 3 (7): 209.
12. Coventry B.J., Ashdown M.L., Quinn M.A., Markovic S.N., Yatomi-Clarke S.L., Robinson A.P. CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? *J. Transl. Med.*, 2009; 7: 102.
13. Whitacre J.M. Biological robustness: paradigms, mechanisms, and systems principles. *Front. Genet.*, 2012; 3: 67.
14. Novikoff A.B. The concept of integrative levels and biology. *Science*, 1945; 101 (2618): 209–15.
15. Kauffman S.A. *The Origins of Order, Self-Organization and Selection in Evolution*. New York, NY: Oxford University Press; 1993.
16. Boyce W.T., Ellis B.J. Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Dev. Psychopathol.*, 2005; 17 (2): 271–301.
17. Bordbar A., Feist A.M., Usaitte-Black R., Woodcock J., Palsson B.O., Famili I. A multi-tissue type genome-scale metabolic network for analysis of whole-body systems physiology. *BMC Syst. Biol.*, 2011; 5 (1): 180.
18. Newman M.E.J. The structure and function of complex networks. *SIAM Rev.*, 2003; 45 (2): 167–256.
19. Kitano H., Oda K., Kimura T. et al. Metabolic syndrome and robustness tradeoffs. *Diabetes*, 2004; 53 (suppl 3): 6–15.
20. Simko G.I., Gyurko D., Veres D.V., Nanasi T., Csermely P. Network strategies to understand the aging process and help age-related drug design. *Genome Med.*, 2009; 1 (9): 90.
21. Del Sol A., Balling R., Hood L., Galas D. Diseases as network perturbations. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2010; 21 (4): 566–71.
22. Goh K.I., Cusick M.E., Valle D., Childs B., Vidal M., Barabasi A.L. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104 (21): 8685–90.
23. Vidal M., Cusick M.E., Barabasi A.L. Interactome networks and human disease. *Cell* 2011; 144 (6): 986–98.
24. Menche J., Sharma A., Kitsak M. et al. Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome. *Science*, 2015; 347 (6224): 1257601.
25. Chovatiya R., Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol. Cell* 2014; 54 (2): 281–8.

*Поступила 20 октября 2016 г.*

*Продолжение статьи в №1/2017 г.*

*Несокращенный вариант статьи см. на сайте: rusvrach.ru*