

БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ*

Альта Смит, доктор медицинских наук

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

Биорегуляционная медицина может применяться в качестве базисной терапии или в сочетании с классической алопатической терапией, в зависимости от способности организма пациента к ауторегуляции. Биорегуляционные препараты воздействуют на возмущения в нарушенных ауторегуляционных сетях, а также на множество мишеней одновременно. Биорегуляционными препаратами можно считать растительные и другие биологические низкоконцентрированные экстракты, в которых большое количество активных веществ делает их идеальными кандидатами для разнонаправленного действия, а антигомтоксические препараты, разработанные в соответствии с принципами гомотоксикологии.

Ключевые слова: гомеостатическое воспаление, биорегуляционные препараты, гомотоксикология, антигомтоксические препараты.

E-mail: medical@iabrsn-online.com

Вредукционистской медицине воспаление воспринимается в основном с точки зрения одной из его функций — защитного ответа организма. Большинство одномолекулярных лекарств при отсутствии очевидного триггера направлено на подавление воспаления. Однако, с точки зрения эволюции, воспаление также является адаптивной реакцией организма. В качестве адаптивной реакции воспалительный ответ можно рассматривать как конечный этап целого процесса, включающего в себя гомеостатическое состояние, реакцию причастных тканей на стресс, паравоспаление и, наконец, само воспаление [1]. Нервная и эндокринная сети поддерживают системное гомеостатическое состояние организма, тогда как локальные гомеостатические механизмы в тканях регулируют состояние и целостность межклеточных и межтканевых молекулярных сетей. Когда одних гомеостатических механизмов недостаточно, с целью возвращения к гомеостазу привлекаются воспалительные механизмы. Некоторые авторы называют такое явление гомеостатическим воспалением [2, 3].

Ткань реагирует на стресс, когда распознает возмущение в тканевых молекулярных сетях (например, изменения активности тех или иных молекул, последствия гибели клеток, изменений осмолярности и т.д.) с целью восстановления локального гомеостаза. Первичная реакция ткани на стресс не влечет за собой экссудации и миграции нейтрофилов, поэтому она называется паравоспалением [4]. Пример паравоспаления — процессы, ассоциированные со старением [5].

Классическое воспаление является строго упорядоченным пошаговым процессом вплоть до его разрешения. Раньше считалось, что воспаление — пассивный процесс, однако с точки зрения современной науки существуют 2 отдельных, но взаимосвязанных этапа — провоспаление и разрешение (рис. 1), с собственными медиаторами, которые их активно включают и отключают [6]. Разрешение воспаления относится к недавно обнаруженной активной эндогенной фазе воспаления, необходимой для противодействия провоспалительным процессам и восстановления гомеостаза ткани. Стадия разрешения запускается одновременно с провоспалительной фазой и включает в себя синтез эндогенных медиаторов (липоксидов, резолвинов, протектинов и марезинов), которые действуют в качестве стоп-сигналов для провоспалительных механизмов. Поэтому очевидно, что разрешение воспалительного процесса — это не следствие противовоспалительной терапии. Кроме того, на ранних стадиях воспаления нужна устойчивая активация каскада арахидоновой кислоты (в особенности простагландинов-E2) для выработки специализированных проразрешительных медиаторов [7, 8]. Следовательно, препараты с подавляющим воздействием на каскад арахидоновой кислоты (например, нестероидные противовоспалительные препараты) могут иметь отрицательный эффект на фазу разрешения воспаления [9].

Хотя воспаление может быть вызвано нарушением гомеостаза, оно, являясь адаптивной реакцией, существенно изменяет параметры гомеостаза (с последующим их разрешением). Если разрешение воспаления по какой-то причине не завершилось (или не началось), организм может попасть в ловушку хронического неразрешенного воспаления [10, 11]. Томас Мак Дейд показал, что у людей, проживающих в городских условиях (т.е. в условиях низкого бакте-

*Начало см. в №8, 2016 г.

риального фона и низкой физической нагрузки), наблюдается непрекращающееся вялотекущее хроническое воспаление, в отличие от сельских жителей (с высоким бактериальным фоном в детстве и активным, подвижным образом жизни), у которых имеют место мощные всплески уровня С-реактивного протеина во время инфекций, которые, однако, вскоре возвращаются к исходному уровню [12]. Ввиду того, что воспалительная реакция влияет на различные гомеостатические параметры в зависимости от природы внешнего воздействия, в воспалительной молекулярной сети скрыта склонность к дисрегуляции (по аналогии с тем, как различные возмущения в метаболических сетях могут привести к фенотипу ожирения). Однако повсеместную связь воспаления с заболеваниями человека нельзя объяснить одной лишь дисрегуляцией воспалительного процесса.

Воспалительная реакция потенциально может стать патологической. Причина в том, что она изменяет ткань-мишень и функциональные состояния органов в ущерб нормальной функции ткани [11]. Вследствие хронической и неразрешающей реакции возможно нарушение функциональной адаптации и ремоделированию ткани [13]. На уровне клеток это может привести к их геномной неустойчивости, а на уровне тканей – к неопластической трансформации. Кроме того, это может стать триггером раннего старения клеток, а в дальнейшем способствовать их дегенерации (рис. 2).

Карл Нейтан считает, что, если на каком-либо этапе дается приказ продолжать, а путь к следующему этапу заблокирован, то воспалительный процесс может перейти в режим ожидания, например, в инфильтрацию ткани скоплениями лимфоцитов и лейкоцитов (гранулемы), которые иногда внедряются в скопле-

ния пролиферирующих синовиальных фибробластов (паннус), или в деформацию ткани коллагеновыми пучками (фиброз). Непрекращающееся воспаление может окислять ДНК до такой степени, что начинается неопластическая трансформация [14]. Таким образом, мы видим тесную, не только функциональную, но и структурную связь между

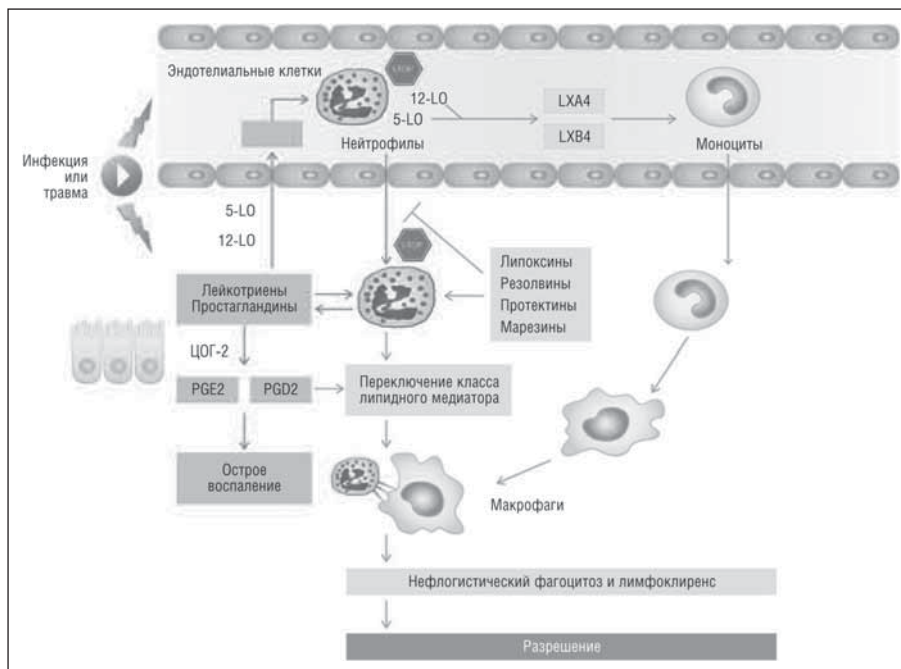


Рис. 1. Воспаление и пути его параллельного разрешения (адаптировано из Serhan, 32)

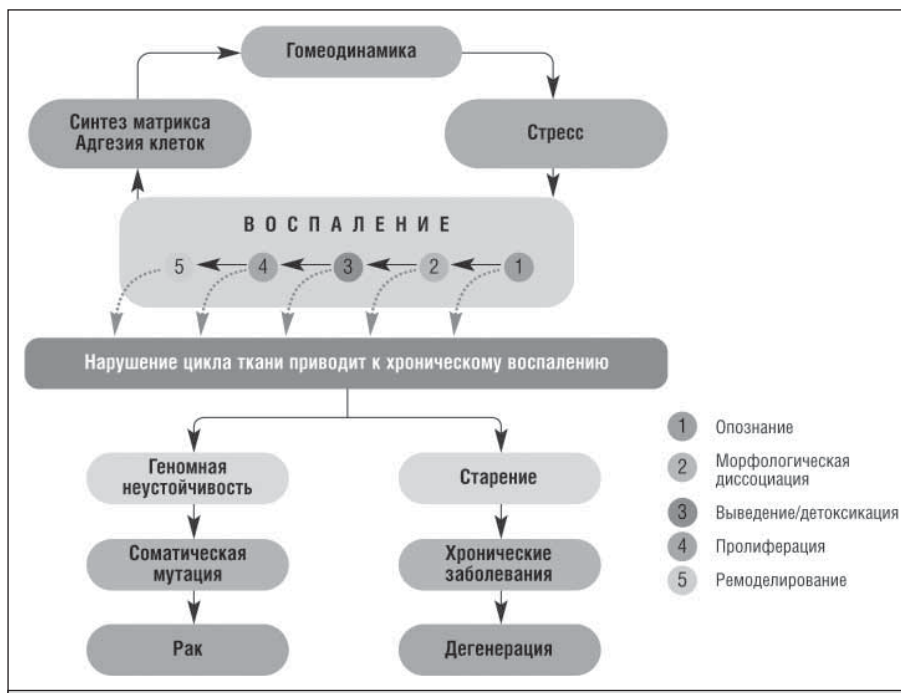


Рис. 2. Воспаление как гомеодинамический механизм (адаптировано из St. Laurent, 38)

воспалением, в особенности хроническим непрекращающимся воспалением, и состоянием ткани (клеточной микросреды).

Давно доказано, что природа, длительность и интенсивность воспалительной реакции после поражения и во время регенерации мышц может оказать решающее влияние на исход восстановления тканей, заключающийся в заживлении мышц или, наоборот, в фиброзе [15]. Например, при острой мышечной травме необходимо быстрое или контролируемое острое воспаление с целью удаления некротических или поврежденных волокон и замещения их мышечными стволовыми клетками (известными как сателлитные клетки), которые нужны для заживления. Хроническое воспаление неизбежно приводит к неуправляемому процессу заживления раны и ее фиброзу [16]. Классическим примером ответа клеточной микросреды на хроническое воспаление является развитие заболеваний печени. Цирроз печени наступает в результате повторяющихся циклов повреждения ткани, воспаления и ее восстановления. Хотя большинство случаев острого гепатита разрешается без рубцевания, хронический гепатит сопровождается постоянным воспалением и ремоделированием матрикса, что приводит к фиброзу и, в конечном счете, к циррозу. «Хроническое воспаление и фиброз неразделимо связаны между собой, и взаимодействия на клеточном уровне между клетками с эффекторными функциями, локальными фибробластами и тканевыми макрофагами в местах образования рубцов предопределяют исход, выражающийся в повреждении печени и образовании рубцов» [17]. Дисрегуляция становится хронической из-за: а) постоянных возмущений в воспалительных молекулярных сетях, б) нарушений функциональных взаимосвязей между молекулярными, межклеточными и межтканевыми биологическими сетями, в) неспособности гомеостатической воспалительной реакции исправить эти возмущения и нарушения. В таких случаях возникает хроническое воспаление, приводящее к функциональным и структурным изменениям в тканях и к дальнейшему развитию болезни.

Хронизация воспалительной реакции в первую очередь указывает на то, что нарушенные биологические механизмы не смогли восстановить своего динамического равновесия. Воспалительная картина сама по себе (ее природа, длительность и интенсивность) может служить суррогатным маркером для определения ауторегуляционного запаса (наличия еще действующих гомеостатических механизмов) пациента. В результате хронического воспаления возникают чередующиеся циклы повреждений и восстановлений, приводящие к ремоделированию тканей в этом процессе и стимулирующие развитие заболевания. Поэтому восстановительная

картина является признаком реакции тканей на хроническую дисрегуляцию и может служить суррогатным маркером развития заболевания. Эти маркеры используются в биорегуляционной медицине для определения способности пациента к саморегуляции (ауторегуляционный запас), назначения соответствующих лекарственных препаратов (ЛП) и прогнозирования длительности лечения. Изменения упомянутых суррогатных маркеров в сторону более оптимальных значений свидетельствуют о тенденции оздоровления пациента.

Биорегуляционная медицина подходит к лечению пациента иначе, чем современная редуционистская модель медицины. Основной принцип биорегуляционной медицины – воздействие на систему ауторегуляции пациента. Таким образом, согласно данным у Эндрю Анома и соавт.: с научной точки зрения, признаются взаимосвязанность и динамичность биологических процессов, а с клинической точки зрения, поощряется тактика индивидуализированного, своевременного, локализованного, синергического и комплексного использования препаратов [18]. В отличие от системной медицины, во время принятия индивидуальных клинических решений биорегуляционная медицина ориентируется на оценку «запаса ауторегуляции» пациента и картину развития заболевания. После клинического обследования следует лечение, нацеленное на поддержку ауторегуляционной системы пациента путем назначения соответствующих ЛП. Необходимо учитывать при этом как временной аспект терапии, поскольку терапевтические меры должны осуществляться в определенной последовательности, так и пространственный, который выражается в целенаправленном лечении слизистых оболочек или в парентеральном введении препаратов в определенные места или ткани. Учитывая вышесказанное, ЛП вводятся напрямую во внеклеточный матрикс для воздействия на локальные межклеточные молекулярные сети (метод биопунктуры) или в дерматомы с целью воздействия на более глобальные межтканевые сети через блуждающий и диафрагмальный нервы (метод системной метамерной биорегуляторной терапии).

При обследовании пациента и составлении схемы лечения в биорегуляционной медицине принимается во внимание генетическая предрасположенность пациента, но, в отличие от редуционистского подхода, более развернуто учитываются все события и воздействия, которые могли повлиять на здоровье пациента, в особенности на резервы системы ауторегуляции. Данный аспект также был добавлен к понятию системной медицины в виде так называемой экспосомы. Эта концепция, впервые сформулированная Кристофером Уайльдом в 2005 г., определяет экспосому как кумулятивное воздействие окружа-

ющей среды на здоровье, включая факторы образа жизни, начиная с момента зачатия [19]. В настоящее время экспосома изучается так же тщательно, как и геном, и растущие базы данных о ней включают информацию о токсических веществах, их мишенях, а также сигнатурах геной транскрипции [20–22]. Проводятся исследования, цель которых – отображение всех воздействий окружающей среды на пациента в его «экспосомной сети».

В биорегуляционной медицине важно не только обращать внимание на последствия прошлых воздействий на здоровье пациента (ксенобиотики, ЛП, стресс), но также учитывать и текущие явления, которые могли бы повлиять на ход лечения. В особенности вредны для ауторегуляции токсическое воздействие и психический стресс, их называют барьерами. Поэтому их целенаправленно лечат путем детоксикации и дренажа, а также лекарственными средствами и методиками по борьбе со стрессом. Мощным барьером для ауторегуляции может также стать измененная микробиота (микробиота).

Классическая редукционистская модель медицины в основном направлена на лечение последствий дисрегуляции биологических сетей в организме; при этом зачастую используется одномолекулярный подход подавления или замещения одной мишени в биологической цепи. Это в корне отличается от модели биорегуляционной медицины, основная цель которой – восстановление ауторегуляции в нарушенных биологических сетях (это и есть причина заболевания) путем поддержки ауторегуляционной системы комплексными препаратами. Ориентируясь на способность пациента к ауторегуляции, можно также лечить и результат дисрегуляции организма (например, симптоматическое лечение или нормализация отдельных гомеостатических значений, в частности уровня глюкозы в крови). Однако конечной целью биорегуляционной медицины всегда является максимальная оптимизация ауторегуляционного резерва пациента, включающая естественные механизмы поддержки ауторегуляции.

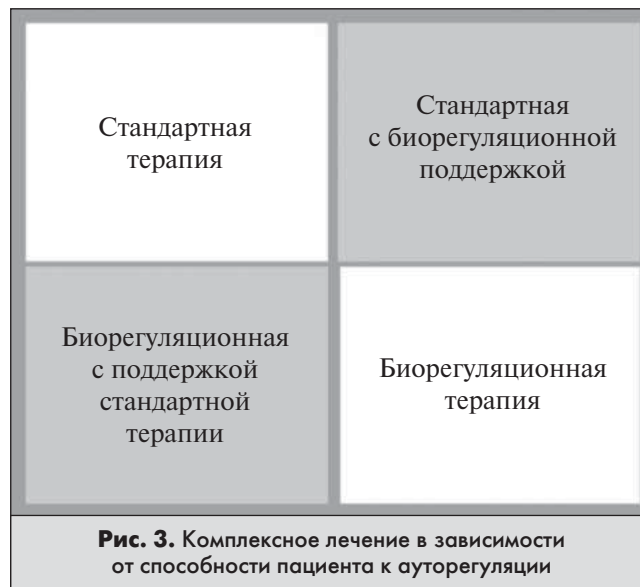
Поскольку эффект биорегуляционной терапии зависит от целостности ауторегуляционной системы, в первую очередь необходимо понять, насколько организм пациента способен на саморегуляцию. Возможные варианты лечения можно представить в виде поля из 4 частей (рис. 3).

Общие, совместные функциональные модули, используемые во многих молекулярных сетях и нарушенные при нескольких заболеваниях, являются как благоприятной возможностью, так и потенциальной проблемой с точки зрения биорегуляционного подхода к лечению. Благоприятной считается возможность регулировать сразу несколько нарушенных биологических сетей посредством целенаправленного воздействия на их общие молекулярные цепи. На-

значая определенные комплексные ЛП, можно сократить число более специфичных препаратов.

В настоящее время трудность заключается в выявлении наиболее нарушенных сетей пациента только на основе истории болезни и обследования, ведь объективные средства для этого все еще находятся в стадии разработки. Некоторые практикующие врачи прибегают к сегментарному обследованию пациента (например, методом сегментарной метамерной биорегуляционной терапии) для выявления нарушенных сетей через дерматомы. Чтобы узнать, какие основные биологические сети поражены, необходимо применять патофизиологические навыки для более детального обследования пациента. Например, такие заболевания, как синдромы центральной сенсibilизации, имеют одни и те же нарушенные и зачастую сосуществующие молекулярные сети [23], различные проявления этих заболеваний можно лечить одним набором лекарственных средств, воздействующих на наиболее типичные совместные нарушенные молекулярные механизмы, однако при необходимости следует назначать дополнительное симптоматическое лечение.

Биорегуляция – это активный биологический процесс, индуцируемый с помощью терапевтического вмешательства, как медикаментозного, так и немедикаментозного, способного оптимизировать или восстановить ауторегуляцию биологических сетей. Немедикаментозное лечение включает в себя меры по снижению стресса, ведению здорового образа жизни или гигиене сна. Медикаментозное лечение заключается в применении препаратов, обладающих биорегуляционными свойствами, в восполнении сопутствующих кофакторов и жизненно важных элементов, необходимых для ауторегуляции (минеральные вещества и аминокислоты).



Иногда препараты назначаются с целью помочь организму преодолеть барьер для ауторегуляции, например пробиотики для восстановления здоровой микрофлоры. Биорегуляционные препараты воздействуют на возмущения в нарушенных ауторегуляционных сетях, а также на множество мишеней одновременно, не нарушая целостности физиологических механизмов взаимосвязи и не вмешиваясь в естественную хронобиологию организма. Растительные и иные биологические низкоконцентрированные экстракты можно считать биорегуляционными препаратами, так как они богаты активными веществами разнонаправленного действия [24]. Таким образом, лечение пациента можно представить в виде трех принципов (рис. 4).

В середине XX века, намного опередив свое время, Х.Х. Реккевег постулировал теорию гомотоксикологии и разработал антигомтоксические ЛП [25, 26]. Фактически он пронизал идеей экспос-



Рис. 4. Три принципа лечения в биорегуляционной медицине

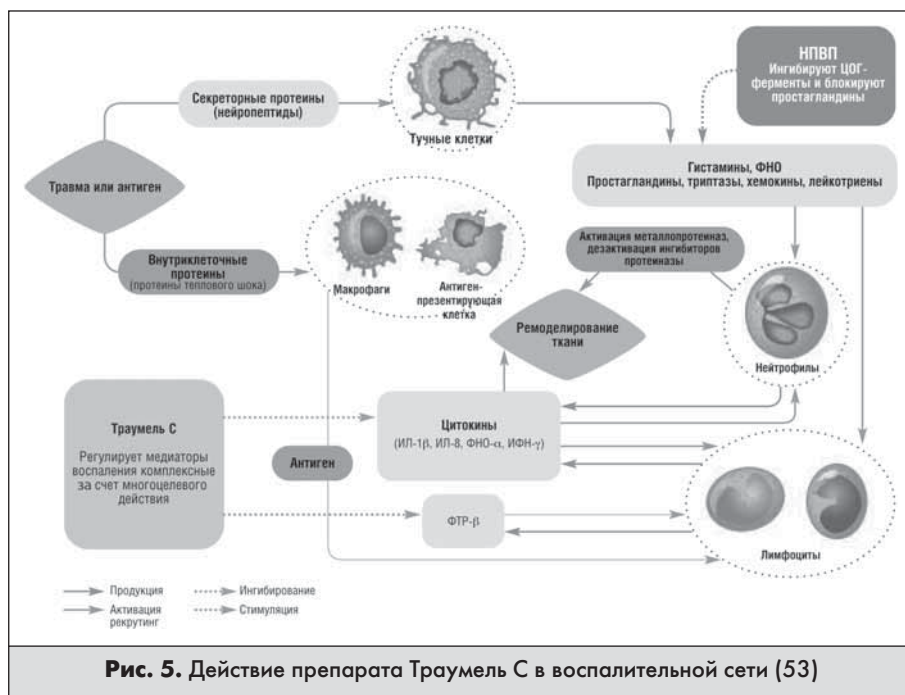


Рис. 5. Действие препарата Траумель С в воспалительной сети [53]

мы всю теорию гомотоксикологии, утверждая, что заболевание является результатом противодействия организма гомотоксинам, включая все воздействия внешней и внутренней среды, психотоксины и внутренние токсины (сегодня их называют молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением). Он подробно описал 6 фаз развития заболеваний, которые соответствуют воспалительной реакции и ремоделированию тканей, и признал важную роль гомеостатического воспаления. По его словам, «гомотоксины сжигаются в огне 6 фаз реакции организма (фазы реакции относятся к воспалению)» [27]. Эти принципы в значительной степени уже подтверждены современной наукой [11, 14, 20]. Поэтому неудивительно, что антигомтоксические препараты идеально подходят в качестве биорегуляционных средств.

Антигомтоксические препараты можно классифицировать либо на базовые регуляторы (содержащие растительные вещества, минералы и токсины), либо на сложные регуляторы (содержащие также экстракты свиных органов, биорегуляционные метаболические факторы и ослабленные патогены). Базовые регуляторы назначаются при отсутствии в тканях структурных изменений, а сложные — при наличии таковых. При исследовании препарата Вертигохель®, было показано, что сосудорасширяющий эффект достигается благодаря воздействию различных компонентов на разные мишени [28]. Траумель® С также воздействует на различные мишени, участвующие в воспалительном процессе (рис. 5). Более того, многие из так называемых препаратов типа «комполитум» могут использоваться

для одновременной терапии нескольких функциональных модулей. Например, препарат Тонзилла композитум может применяться для лечения нейроэндокринной системы (ингредиенты *Glandula suprarenalis suis* и *Hypothalamus suis*), иммунной сети (ингредиенты типа *Glandula lymphaticus suis* и *Splen suis*), а также клеточной микросреды (*Funiculus umbilicalis suis* и *Embryo suis*).

Биорегуляционные препараты могут назначаться либо независимо друг от друга, либо в различных сочетаниях, особенно при наличии хронического заболевания с множественными возмущениями в биологических сетях и сопутствующими каскадными нарушениями функций организма.

Например, препарат Энгистол® показан при острых вирусных инфекциях. В случаях иммунной дисрегуляции при аллергии и сопутствующем воспалении слизистых оболочек, являющихся причиной порочного круга «аллергия – рецидивы инфекций», Энгистол® и Эуфорбиум композитум® используются в виде сочетанной терапии. При заболеваниях со значительным нарушением биологических сетей требуется более сложное лечение.

Таким образом, биорегуляционная медицина, включая антигомотоксическую терапию, показана для лечения большинства пациентов, обращающихся сегодня за медицинской помощью. В последующих статьях будет более подробно освещена данная область медицины и возможности ее практического применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chovatiya R., Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol. Cell.* 2014; 54 (2): 281–8.
2. Miyake K., Kaisho T. Homeostatic inflammation in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014; 30 (10): 85–90.
3. Cheng L.E., Locksley R.M. Allergic inflammation — innately homeostatic. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.*, 2015; 7 (3): a016352.
4. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 2010; 140 (6): 771–6.
5. 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.
6. Serhan C.N., Petasis N.A. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem. Rev.*, 2011; 111 (10): 5922–43.
7. Lawrence T., Gilroy D.W. Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int. J. Exp. Pathol.*, 2007; 88 (2): 85–94.
8. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8 (5): 349–61.
9. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int.*, 2012; 32 (6): 1491–502.
10. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*, 2010; 140 (6): 871–82.

11. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation and disease susceptibility. *Cell*, 2015; 160 (5): 816–27.
12. McDade T.W. Early environments and the ecology of inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012; 109 (suppl): 17281–8.
13. Itoh M., Suganami T., Hachiya R., Ogawa Y. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. *Int. J. Inflamm.*, 2011; 2011: 720926.
14. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, 2002; 420 (6917): 846–52.
15. Mann C.J., Perdiguero E., Kharraz Y. et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. *Skelet. Muscle*, 2011; 1 (1): 21.
16. Serrano A.L., Mann C.J., Vidal B., Ardite E., Perdiguero E., Munoz-Canoves P. Cellular and molecular mechanisms regulating fibrosis in skeletal muscle repair and disease. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 2011; 96: 167–201.
17. Holt A.P., Salmon M., Buckley C.D., Adams D.H. Immune interactions in hepatic fibrosis. *Clin. Liver. Dis.*, 2008; 12 (4): 861–82.
18. Ahn A.C., Tewari M., Poon C-S., Phillips R.S. The clinical applications of a systems approach. *PLoS. Med.*, 2006; 3 (7): e209.
19. Wild C.P. Complementing the genome with an «exposome»: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005; 14 (8): 1847–50.
20. Miller G.W., Jones D.P. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol. Sci.*, 2014; 137 (1): 1–2.
21. Wishart D., Arndt D., Pon A. et al. T3DB: the toxic exposome database. *Nucleic. Acids. Res.*, 2015; 43 (Database issue): D928–D934.
22. Nakamura J., Mutlu E., Sharma V. et al. The endogenous exposome. *DNA Repair. (Amst)*, 2014; 19: 3–13.
23. Warren J.W., Langenberg P., Clauw D.J. The number of existing functional somatic syndromes (FSSs) is an important risk factor for new, different FSSs. *J. Psychosom. Re.*, 2013; 74 (1): 12–7.
24. Mc Chesney J.D., Venkataraman S.K., Henri J.T. Plant natural products: Back to the future or into extinction? *Phytochemistry*, 2007; 68 (14): 2015–22.
25. Reckeweg H.H. Austauschwirkung, Homotoxine und Krankheitsabschnitte an den Geweben der drei Keimblätter. *MMW Fortschr. Med.*, 1952; 94 (12): 549–56.
26. Reckeweg H.H. Homotoxine und Homotoxikosen: Grundlageneiner Synthese der Medizin. 2-ed. Baden-Baden, Germany: Aurelia; 1957.
27. Medico-Scientific Department. *Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica*. Baden-Baden, Germany: Biologische Heilmittel Heel GmbH; 1986.
28. Heinle H., Tober C., Zhang D. et al. The lowdose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2010; 46 (1): 23–35.

Поступила 20 октября 2016 г.

BIOREGULATORY MEDICINE: PRACTICAL ASPECTS

Alta Smit, MD

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

SUMMARY

Bioregulatory medicine may be used as basic therapy or in combination with classical allopathic therapy in relation to a patient's autoregulatory ability. Bioregulatory drugs simultaneously act upon perturbations in impaired autoregulatory networks and upon many targets. The bioregulatory drugs may be considered to be plant and other biological extracts at low concentrations, in which a large number of active substances make them ideal candidates for multidirectional action, and the antihomotoxic drugs may be deemed to be those designed in accordance with the principles of homotoxicology.

Key words: homeostatic inflammation, bioregulatory drugs, homotoxicology, antihomotoxic drugs.