

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ИЗМЕНЕННОГО ВЕРОЯТНОСТНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Т.Ю. Зотова, В.А. Фролов

Кафедра патологической физиологии

А.В. Иткес, А.К. Зотов

Кафедра биологии

Российский университет дружбы народов

Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

А.Г. Комарова

Кардиологическое отделение

ГКБ им. Боткина

2-й Боткинский пр., 5, 115543 Москва, Россия

В работе проведен теоретический анализ возможностей формирования иного вероятностного поведения живых систем, как устойчивого явления, формирующегося, за счет изменения основных термодинамических и интегративных свойств при формировании болезни. Рассмотрены вопросы типовых нарушений энергетического обмена и информационных процессов.

Ключевые слова: живая система, энергия, информация, управляющие воздействия.

Если рассматривать организм как открытую неравновесную стационарную термодинамическую систему, интегрируемую на основе вероятностных принципов управления, гарантирующих минимум производства энтропии [4; 6; 10; 12; 13], то болезнь можно рассматривать как устойчивое воспроизведение иного, не наблюдаемого в норме, вероятностного поведения системы. Так, например, в норме при физической нагрузке не наблюдается приступов стенокардии, обусловленных спазмом коронарных артерий, так как физиологической реакцией на нагрузку является их расширение. Если обсуждать принципиальные возможности, которыми располагает живая система в данном направлении, то ее вероятностное поведение может быть регулируемо либо случайным образом, на основе имеющегося количества энергии, либо детерминированным образом на основе имеющейся или поступающей информации [5; 6; 8; 12; 13]. При случайной регуляции основным принципом отбора является необходимость соответствия вероятностных характеристик системы конкретным внешним условиям (температура, давление, уровень радиации). Таким образом, при стремлении к максимальному беспорядку обеспечивается сохранение внутренней энергии системы за вычетом неизбежных ее диссипативных потерь. Однако такой характер регулирования, обеспечивая динамическое равновесие со средой, не позволит системе выполнять работу за счет ее собственных энер-

гетических резервов. Для осуществления этого необходима информация, позволяющая перераспределить внутреннюю энергию [10] путем отбора совместных вероятностей, реализованных в разнообразных зависимостях и взаимосвязях, обеспечивающих существование конкретных процессов, позволяющих выполнять работу по поддержанию внутреннего гомеостаза, частью которого является необходимость снижения и обеспечение постоянного баланса энтропии системы, ответственного за постоянный и устойчивый вероятностный ее выбор. Баланс между случайностью и закономерностью находится системой при использовании различных режимов управления [1; 2; 3; 5]. Таким образом, можно утверждать, что любое изменение вероятностного поведения системы должно быть обусловлено изменением именно ее энерго-информационного обеспечения [4; 7; 8; 10; 14; 15]. Наиболее просто этого достигнуть при формировании повреждающего воздействия, однако существование саногенетических механизмов и возможности целенаправленных поведенческих реакций [7] может не позволить этим изменениям существовать длительно. Поэтому, на наш взгляд, длительность существования эффекта повреждения, характерного для патологического воздействия, логично связать не только с непосредственным изменением энерго-информационного обеспечения системы, что наблюдается не так уж часто, но со стойким изменением ее адаптационных свойств в обеспечении открытости, неравновесности, стационарности и возможности интеграции в единое целое.

Используя данные литературы и собственных наблюдений, мы попытались обобщить информацию о влиянии этих термодинамических и интегративных свойств на те параметры системы, которые отвечают за воспроизведение нормального ее вероятностного поведения и позволяют осуществлять работу в режиме адаптации, избегая эффекта повреждения. Интересно, что очень часто патологические воздействия на систему реализуются именно по данным направлениям (табл. 1). Поэтому, по сути, появление клинических симптомов заболевания является конкретной демонстрацией изменения ее энергоинформационных свойств. Остается только определить, каким образом при воздействии патологического фактора это может быть достигнуто.

В этой связи исключительно важное место занимает вопрос о механизмах формирования повреждающего воздействия на организм. Ранее мы отмечали, что наиболее просто формирование данного эффекта наблюдается при «прямых» видах воздействия, имеющих точкой приложения непосредственно структурные элементы клетки [10]. Примером может быть формирование эффекта повреждения структуры миокарда сердца кроликов при развитии геогелиомагнитной бури, приводящего в условиях здоровья лишь к снижению устойчивости системы, что само по себе свидетельствует об изменении ее энерго-информационного обеспечения [10].

Если же энергоинформационное обеспечение изменяется в ходе реакции организма на патологическое воздействие, то данные изменения могут закрепиться и привести к формированию патологического процесса.

Каковы же особенности влияния свойств системы на механизмы формирования ее вероятностного поведения? Открытость термодинамической системы для поступления веществ, энергии и информации, обеспечиваемая в процессе работы сердечно-сосудистой и бронхо-легочной и других функциональных систем организма, позволяет активно регулировать эти поступления в соответствии с уровнем конкретного метаболизма в тканях.

Интересно, что изменение открытости системы за счет формирования атеросклеротического поражения коронарных артерий, меняя характер энергетического обмена клеток (переход на анаэробное окисление субстрата), имеет следствием возникновение нового вероятностного поведения систем в виде ИБС.

Активно формируемая в процессе гомеостатических реакций неравновесность, наделяя внутренние среды организма потенциальностью, позволяет системе выполнять работу по поддержанию гомеостаза и адаптации к внешним воздействиям, а также возможность приема информационных сигналов [4; 12; 13].

Собственно термодинамическое состояние (стационарное — нестационарное), определяемое балансом энергии на входе и выходе, отвечая за направление развития системы, имеет непосредственную связь с характером воспроизведения ее вероятностного поведения во времени.

Стационарное термодинамическое состояние обеспечивает воспроизведение организма как единого целого во времени именно как постоянного набора вероятностных ответов. Также стационарность является необходимым условием для существования обратимых (воспроизводимых в вероятностном плане) процессов. Адаптация такой системы к воздействиям происходит за счет частотной, амплитудной модуляции процессов [4] при неизменном вероятностном ее поведении [10]. Разнообразие в плане устойчивости такой системы достигается путем ее перехода на постоянной траектории своего развития в точки (состояния), отличающиеся общим уровнем энтропии системы, при сохранении принципа минимума ее производства [12; 13]. Поэтому, если формирование патологического процесса так изменяет энергоинформационное обеспечение, что система сохраняет стационарность, то нередко могут возникнуть трудности по его диагностике, так как система демонстрирует неизменное вероятностное поведение. В данной ситуации трудно говорить о болезни как системном явлении, скорее всего речь может идти о наличии патологического процесса, текущего латентно (диффузный атеросклероз, остеохондроз). Нестационарное состояние, наблюдаемое, например, при формировании острого инфаркта миокарда и, особенно, при развитии его осложнений (ФЖ), является основой эволюционного развития системы, сопровождаемого вслед за постоянно меняющимся уровнем энерго-информационного обеспечения нарастающим изменением набора вероятностных ответов системы. Формирование необратимых явлений происходит не только за счет наличия эффекта повреждения и потери части функционирующих элементов (нейроны, кардиомиоциты), но и за счет потери информации обо всех стадиях развития системы [12]. Восприятие воздействий в данном состоянии характеризуется как «каскадное» [10], так как, например, существует зависимость успеха дефибрилляции от времени ее начала по отношению ко времени возникновения ФЖ. Адаптация системы может происходить как за счет частотной, амплитудной модуляции процессов, так и за счет измененного ее вероятностного поведения. Цель эволюции — поиск стационарности в условиях новой открытой неравновесной системы при смене характера управления. Возможен и возврат к исходно нормальному вероятностному поведению системы при условии получения информации, чаще всего извне, о недостающих стадиях ее развития (стволовые клетки, КВЧ — излучение).

Таблица 1

Основные пути регулирования вероятностного поведения системы

СВОЙСТВА СИСТЕМЫ	ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЯВЛЕНИЙ
Открытость системы Морфологический субстрат-сердце и сосуды, бронхолегочная и другие функциональные системы	Поступление вещества, энергии, информации, удаление избытка энтропии.
Неравновесность (потенциальность) системы Реализуется за счет работы функциональных систем, обеспечивающих внутренний гомеостаз организма и его динамическое равновесие со средой водно-солевого, кислотно-основного и энергетического обмена	Обеспечивает возможность: 1. Совершения системой работы за счет собственной внутренней энергии 2. Приема системой информации
Характер энергетического баланса определяет термодинамическое состояние системы: 1. <i>Стационарное</i> — характерен баланс энергии на входе и выходе системы, реализуется принцип минимума производства энтропии, система обладает памятью о всех этапах своего развития. 2. <i>Нестационарное термодинамическое состояние</i> — характеризуется нарушенным энергетическим балансом и потерей информации о всех стадиях развития системы, неуклонным ростом энтропии системы	1. <i>Стационарное</i> состояние является основным термодинамическим состоянием, обеспечивает адаптацию системы при постоянном вероятностном поведении, но с различной степенью устойчивости к воздействиям. Предпочтение отдается процессам, снижающим общий уровень энтропии системы. Почему опухоль возникает в данный момент времени у данного больного — система «принимает» данный процесс за счет его способности снижать энтропию и увеличивать устойчивость системы [2; 3].  Динамика изменения морфологической энтропии при опухолевом росте (формирование эпителиального рака) на основе анализа содержания ДНК на ядро при разных уровнях дисплазии: 5 — интраэпителиальный рост; 6 — инвазивный рак дифференцированный; 7 — инвазивный низкодифференцированный; 8 — недифференцированный рак. 2. <i>Нестационарное</i> состояние — это основа для эволюционного развития, так как система демонстрирует измененное вероятностное поведение во времени, происходит формирование необратимых явлений за счет потери информации и роста энтропии, система демонстрирует постоянно измененное восприятие внешних воздействий.

Продолжение табл. 1

СВОЙСТВА СИСТЕМЫ	ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЯВЛЕНИЙ
Управляющие воздействия реализуются в работе: - нервной - гормональной - иммунной систем путем изменения экспрессии генов ядра и митохондрий. Обеспечивают баланс между спонтанными термодинамическими процессами и управляемыми информационными. Цель — обеспечение минимума производства энтропии, минимума потери энергии, максимальной устойчивости при стационарном состоянии системы	1. Обеспечение интеграции организма в единое целое в норме и при развитии патологии 2. Смена характера управляющих воздействий позволяет диагностировать точку приложения патологического процесса 3. При хронизации болезни устойчивость эффекта повреждения фиксируется сменой характера управляющих воздействий 4. Обеспечивают режим адаптации к патологическому процессу, который может реализовываться как в стохастическом, так и в детерминированном режиме.

Если патологический процесс, изменивший термодинамическое состояние, приводит к закрытию системы, то стационарность может быть достигнута в рамках закрытой системы (смерть). На рис. 1 демонстрируется возможность такой эволюции системы на примере различных клинических форм ИБС.

ИБС-как форма эволюции ИТДС

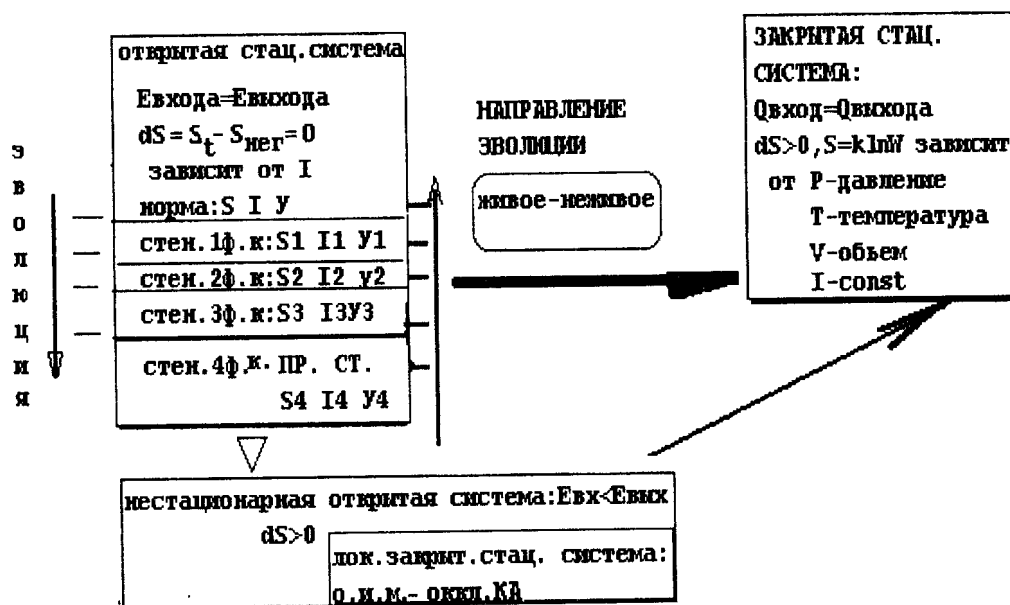


Рис. 1. ИТДС (информационно-термодинамическая система):

$S < S_1 < S_2 < S_3 < S_4$, S — энтропия;
 $I > I_1 > I_2 > I_3 > I_4$, I — информация;
 $Y > Y_1 > Y_2 > Y_3 > Y_4$, Y — устойчивость;
 E — поток энергии и вещества; Q — поток тепла

Следует отметить, что в условиях нормы регулирование вероятностного поведения очень часто происходит именно на основе изменения перечисленных свойств системы, обеспечивая ее адаптацию. Развитие патологии чаще всего, на наш взгляд, происходит, когда соотношения случайных и управляемых процессов, переставших отвечать условиям адекватности в установленном динамическом равновесии, закрепляются устойчиво. Последнее мы наблюдали при формировании экспериментальной артериальной гипертензии [5]. Изменение существующего режима управления (стохастический, квазидетерминированный, детерминированный), фиксируя новый баланс между случайными и управляемыми в организме процессами, приводя к изменению уровня энтропии системы, сопровождается устойчивым изменением ее вероятностного поведения (например, наблюдается гиперреактивность трахеобронхиального дерева при бронхиальной астме или сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии).

О чем же свидетельствуют разные режимы управления, используемые системой? Так, например, при квазидетерминированном режиме управления только в 30% используется информационная составляющая для регулирования вероятностным поведением системы. А если учесть, что успешное моделирование деятельности клеток головного мозга возможно с использованием математического подхода, обозначенного в синергетике в виде детерминированного хаоса, что указывает на преобладание случайных процессов при регулировании вероятностным поведением на основе энергетического обеспечения системы, то справедливо можно говорить о некоем парадоксе. Кажущееся противоречие между случайным регулированием деятельности коры головного мозга и ее участием исключительно в информационном процессе решается, на наш взгляд, весьма просто, если учесть возможность существования энергоинформационной роли митохондрий.

Наличие у данных органелл самостоятельной ДНК приводит к возможности непосредственного регулирования энергетического обмена нервных клеток на основе поступающей к ним информации. По сути дела, информационный поток в клетках головного мозга может управлять балансом их энергии. Поэтому неполучение нервными клетками информации, особенно на ранних этапах формирования высшей нервной деятельности, должно приводить к невозможности формирования и адекватной аналитической функции головного мозга, т.е. к измененному вероятностному поведению клеток головного мозга.

Обсуждая участие интеграционных механизмов, определяющих вероятностный выбор системы в развитии адаптации как ответа на патологическое воздействие, можно выделить два аспекта.

Первый аспект — обеспечение режима неспецифической адаптации к патологическому процессу, который может реализовываться как в стохастическом, так и в детерминированном режиме.

Стохастический режим может осуществляться за счет древних структур мозга, обеспечивающих реализацию механизмов стресса путем активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы. При этом отмечается менее выраженный эффект повреждения, однако время адаптации дольше. Современный механизм реализации стресса осуществляется симпатическим звеном вегетативной нервной системы. При этом наблюдается более выраженный эффект повреждения, но короче время адаптации [11].

Детерминированный режим при адаптации реализуется, например, при кардиогенном шоке (табл. 2), при наблюдающемся дефиците энергии, высокой степени

корреляции рабочих процессов, вызывающих быстрый износ системы и переходом в закрытую термодинамическую систему (смерть).

Таблица 2

Вероятностное регулирование отрезков ЭКГ при кардиогенном шоке

Показатель	Отрезки ЭКГ					
	p	pQ	QRS	ST	T	TP
R	0,89	0,51	0,78	0,71	0,66	0,26

Примечание. Коэффициент избыточности R [1; 2; 3; 5; 6] позволяет оценить долю информации в формировании управляющих воздействий при анализе временной организации отрезков [6] ЭКГ. Формирование кардиогенного шока на фоне развития острого инфаркта миокарда переводит управляющие воздействия в детерминированный режим — Среднее = 0,64

Второй аспект — собственно изменение характера управляющих воздействий за счет формирования патологического процесса, позволяющего маркировать точку его приложения (табл. 3). Предмет анализа — структура миокарда при развитии экспериментальной гипертензии [5].

Таблица 3

Коэффициент «избыточности» R структурных показателей миокарда левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков

Показатель (n=30)	Норма		Гипертензия + β-блокатор		Гипертензия	
	ЛЖ	ПЖ	ЛЖ	ПЖ	ЛЖ	ПЖ
Мышечные во- локна	17,89	20,57	11,44	14,08	16,63	20,24
Ядра	56,89	49,27	57,50	53,39	56,60	48,39
Коллаген	32,55	21,71	26,70	15,25	44,58	29,33
Сосуды	29,33	43,41	31,68	37,83	49,27	34,60
Просвет сосуда	45,46	34,43	45,17	25,54	62,46	70,67
Все остальное	23,24	18,19	9,90	6,16	46,63	26,69

Так как патологический процесс, по сути, является детерминированным явлением, то величина R максимальна в точке его приложения (в данном случае — это величина просвета сосуда). Устойчивость эффекта повреждения как ответа на патологическое воздействие фиксируется именно сменой характера управляющих воздействий, ответственного за воспроизведения иного вероятностного поведения в виде формирования гипертензии и ремоделирования сердца и сосудов.

Если же обсуждать принципиальные возможности формирования повреждающего воздействия на уровне самого информационного сигнала, можно выделить параметры в виде силы воздействия, природы воздействия, особенностей функционирования каналов поступления, нарушения механизмов рецепторного взаимодействия. Спектр изменения последних может варьировать от морфологической патологии самих рецепторов (например, отсутствие рецепторов к холестерину клеток печени при врожденной форме гиперхолестеринемии) до патологии их чувствительности, которая тесно связана с уровнем и характером метаболизма в тканях, гормональным обеспечением организма и состоянием проводящих информацию каналов.

Следует отметить, что все вышеперечисленное касается только возможности получения внешней информации, которая обязательно сопоставляется с имеющейся в системе внутренней информацией (ядро, митохондрии). Здесь информация вновь считывается и далее обрабатывается. Нарушения информационного процесса на данной стадии могут быть связаны с появлением в геноме клетки мутантных аллелей, изменением работы вторичных мессенджеров по передаче информационного сигнала внутри клетки (например, G-белка), работы ионных каналов клеточной мембраны, изменением заряда на клеточной мембране возбудимых клеток. Последние два пункта демонстрируют возможность формирования типовых нарушений информационного процесса при нарушении водно-электролитного и энергетического обмена клетки.

Критерием нарушения информационного процесса при формировании мутаций, помимо измененного характера синтеза белка, может быть признано формирование иных управляющих сигналов, которые реализуются в ином, по сравнению с нормой, вероятностном поведении системы. Данный эффект мы наблюдали при изменении клинического течения острой коронарной недостаточности у больных с мутантным аллелем по интегрина GP111a. Полученные нами данные свидетельствуют о влиянии данного гена на механизмы системной регуляции, обеспечивающих восприятие патологического и физиологического воздействия [9]. Так, наличие в генотипе больных ОКН аллеля PL^{A2} (табл. 4) предопределяет несколько иное течение данного заболевания.

Таблица 4

Особенности клинического течения ОКН

Клиника	PL ^{A1} /PL ^{A1} n=13 %	PL ^{A1} /PL ^{A2} n=7 %	Up	P
Мужчины	77	43	1,51	0,065
Q –инфаркт	100	57	3,04	0,002*
Стенокардия в анамнезе	39	71	1,40	0,081
Инфаркт в анамнезе	15	57	1,95	0,025*
ГБ	77	57	0,75	>0,1
Постоянная форма мерцания предсердий	15	57	1,29	0,02*
Обратное развитие ОКН	0	29	2,42	0,007*
Ранняя постинфарктная стенокардия	23	80	2,58	0,005*
Прогрессирующая стенокардия в анамнезе	39	60	0,42	>0,1
Не осложненное течение заболевания	30	29	0,02	>0,1

Примечание: PL^{A2} — мутантная аллель по гену интегрина GP111a.

* — достоверность отличия на уровне $p=0,05$

Это проявляется:

- в другой частоте в данной группе больных стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, ГБ, постоянной формы мерцательной аритмии, определяемых на основе данных анамнеза;
- в возможности обратного развития острой коронарной недостаточности с эволюцией в стенокардию 3-го функционального класса;
- в учащении болевого синдрома;
- в меньшей встречаемости Q-инфаркта миокарда.

Полученные данные хорошо согласуются с развиваемой в литературе концепцией о ведущей роли внеклеточного матрикса в процессах фенотипирования генома паренхиматозных клеток [14].

Еще одним направлением в изучении нарушений информационного процесса, связанного с изменением характера управляющих воздействий, может быть диагностика аберраций на уровне эффекторов, а также функционирование обратной связи. Здесь можно выделить следующие механизмы развития:

- формирование морфологических дефектов на уровне структуры органов и тканей;
- развитие биохимических дефектов (ферментопатии);
- врожденные дефекты органелл: лизосом, митохондрий (например, болезни накопления).

Возможность дезинтеграции системы за счет нарушения в обеспечении ее иерархии можно продемонстрировать на примере централизации кровообращения при формировании кардиогенного шока на фоне острого инфаркта миокарда.

Таким образом, изучение вероятностного поведения в норме и при развитии патологического процесса позволяют нам прийти к выводу о том, что изменения вероятностного поведения живой системы, связанные с нарушением ее энергоинформационного обеспечения, чаще реализуются опосредованно — путем изменения основных термодинамических и интегративных свойств системы.

Нами были перечислены некоторые типовые нарушения энергетического обмена и информационных процессов. Их разнообразие и многоуровневость имеют следствием возможность формирования разнообразнейших патологических процессов. Очевидно возможность сохранения здоровья живой системы теснейшим образом связана с ее умением находить оптимум между спонтанными и управляемыми процессами, обеспечивающим минимум диссипации энергии и производства энтропии, в обеспечении четкой иерархии деятельности подсистем, открытости и неравновесности. Конкретные механизмы поиска «оптимума» требуют дальнейшего изучения данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Вероятностные принципы изучения патогенеза и морфогенеза ИБС // Микроциркуляция патологии. — М.: МОНИКИ, 1975. — С. 23-27
2. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологической диагностики болезней в аспекте морфометрии. — М.: Медицина, 1984. — 288 с.
3. Автандилов Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической цитологии. — М.: Медицина, 1996. — 256 с.
4. Винер К. Кибернетика, или управление и связь в животном и машине. — М.: Наука, 1983. — 333 с.

5. Зотова Т.Ю., Фролов В.А. Анализ характера управляющих систем в норме, при развитии экспериментальной гипертензии и при лечении ее β -блокатором лопрессором // ВНМТ. — 2000. — Т. VII. — № 3. — С. 61-64.

6. Зотова Т.Ю. Информационно-термодинамический подход как метод анализа живых систем // Материалы I Всероссийской конференции. Москва, январь 2001. — М., 2001.

7. Зотова Т.Ю., Билибин Д.П., Фролов В.А. Механизмы реализации "уклоняющихся" реакций организма // Вестник РУДН. Сер. Медицина. — М., 2000. — № 3. — С. 28-31.

8. Колмогоров А.Н. Основные понятия теории вероятностей. — 2 изд. — М., 1974.

9. Максименко Л.В., Моисеева Т.Ю., Иткес А.В. и др. Адаптивная значимость распределения P1A1 P1A2 гена GP 2a3b человека // Материалы X международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». Москва РУДН, январь 2001. — М., Изд-во РУДН, 2001.

10. Моисеева Т.Ю. Анализ деятельности живых систем с позиций информационно-термодинамического подхода: Автореф. дисс... док. мед. наук. — М., 2000. — 29 с.

11. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В. и др. Программы адаптации в эксперименте и клинике. — Тул.ГУ. — Тула, 2003. — 284 с.

12. Пригожин И. От существующего к возникающему. — М., 1985. — 250 с.

13. Хакен Г. Синергетика: иерархия неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах: Пер. с англ. - М.: Мир, 1985. — 423 с.

14. Porter J.C., Hogg N. // Trends in Cell Biology. — 1998, 8. — № 10. — С. 390-396.

AN ILLNESS AS A MANIFESTATION OF THE CHANGED PROBABILISTIC BEHAVIOR

T.U. Zotova, V.A. Frolov

Department of pathological physiology

A.V. Itkes, A.K. Zotov

Department of Biology and General Genetics

Peoples' Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya st. 8, 117198 Moscow, Russia

A.G. Komarova

Botkin Hospital

2nd Botkinsky proesd, 5, 115543 Moscow, Russia

In the present paper the analysis of ways of the formation of probabilistic system's behavior of an animal organism in terms of thermodynamics and integrative properties. The problem of typical changes in energy supply and information processes has been considered.

Key words: system, energy, information, and control effects.