



УДК 612.017+007

Р. Д. Григорян

Индивидуальная физиологическая норма: концепция и проблемы

(Представлено академиком НАН Украины А. А. Мойбенко)

Обоснована необхідність заміни общеприйнятого поняття фізіологічної норми, базуючоїся на концепції гомеостазу і так називаних гомеостатических констант, на поняття індивідуальної фізіологічної норми (ИФН), базуючоїся на концепції енергетического балансу в клітках людини. Розглянуті теоретическіе і прикладні проблеми, рішення котрих дозволить реалізувати цю заміну парадигм і на платформі ИФН створити перспективні технології діагностики і лічення складних функціональних захворювань, повільно розвиваючіся внаслідок ослаблення фізіологіческих механізмів адаптації.

Ряд медленно развивающихся адаптивных физиологических перестроек в организме человека со временем могут трансформироваться в устойчивую патологию, трудно поддающуюся лечению. Современная медицина вынуждена вести борьбу в большей степени с симптомами, а не с причинами таких болезней [1, 2]. Можно выделить две главные причины сложившегося положения: 1) недостаточное знание системных физиологических отношений; 2) несовершенство функциональной диагностики, базирующейся на усредненном понятии физиологической нормы (ФН).

Ранняя индивидуализированная диагностика функциональных расстройств и их профилактика получили новые импульсы после расшифровки генома человека. Концепция P₄, разрабатываемая в Институте системной биологии в Сиэтле (шт. Вашингтон, США), предлагает не только на несколько порядков расширить список контролируемых физиологических и биохимических показателей жизнедеятельности, но также учесть роль генетических полиморфизмов в синтезе белковых вариаций [3, 4]. Фактически в этом русле сосредоточены и усилия разработчиков проекта “Physiome” [5]. Однако, несмотря на попытки реализации последних достижений генетики, протеомики и биоинформатики в медицину, эти подходы [6] не выходят за рамки традиционной физиологической концепции гомеостаза (ФКГ) [7]. Хотя ФКГ позволила раскрыть многие закономерности функционирования организма, в медицинском плане ФКГ не лишена недостатков. Главный из них касается

© Р. Д. Григорян, 2013

так называемых гомеостатических констант (ГК), отклонения которых от их нормативных значений трактуются как патология: в действительности ГК не являются строгими константами, а варьируют по разным причинам.

На наш взгляд, для корректной функциональной диагностики нужна расширенная парадигма здоровья, основанная не только на контроле усредненных значений ГК, но и на отслеживании сбалансированности процессов анаболизма и катаболизма в каждом организме. Фактически речь идет о введении понятия индивидуальной физиологической нормы (ИФН). Такая концепция требует решения трех основных задач: 1) определить структурно-функциональный уровень организма, где должен отслеживаться баланс; 2) обосновать критерии ИФН; 3) создать адекватные измерительные технологии. Цель работы — научно обосновать первые две задачи и предложить показатели жизнедеятельности для мониторинга.

Медицинская ограниченность ФКГ. Согласно ФКГ, при умеренных переменах во внешней среде в здоровом организме специальные гомеостатические регуляторы практически стабилизируют состояние внутренней среды. Индикаторами ФН являются численные значения ГК. Установлено: а) гомеостаз в масштабе организма есть результат функционирования частных гомеостатических регуляторов (состава цитоплазмы, концентрации глюкозы крови, температуры тела, артериального давления, др.) [6, 7]; б) каждая гомеостатическая система состоит из двух частей — объекта управления и регулятора; в) все гомеостатические системы основаны на принципе отрицательной обратной связи; г) флуктуации и более продолжительные вариации ГК зависят от энергетики организма [8].

Теоретически в здоровом организме при ФН должны значения ГК обеспечиваются биофизическими характеристиками объекта управления, т.е. без напряжения регулятора, поэтому тесты, позволяющие оценить ширину коридора вариаций ГК, служат основой функциональной диагностики. На практике же ширина этого коридора определена путем статистического усреднения разбросов индивидуальных показателей жизнедеятельности, измеренных в популяции практически здоровых людей. В разных разделах медицины сформированы специфические наборы ГК, которые используются как индикаторы состояния соответствующих функциональных систем. Степень расхождения значений каждого индикатора от его нормативного значения используется как для классификации стадии патологии при функциональной диагностике, так и при оценке эффективности лечения функциональных расстройств.

Применение усредненных значений ГК к пациенту приводит к двум проблемам: 1) нередко, даже без патологии, индивидуальный разброс каждого из индикаторов состояния выходит за пределы нормативного коридора; 2) значения ГК варьируют со временем. Поэтому надежность функциональной диагностики и успех лечения функциональных расстройств определяются скорее искусством врача, чем соблюдением технологии.

Поиск критериев индивидуализации. Стабильность массы тела косвенно свидетельствует о здоровье человека. Также известно, что гипертрофия некоторых органов (сердце, печень, почки, секреторные органы) свидетельствует о недостаточной системной функции клеток органа. Хотя часто гипертрофия является компенсаторной реакцией организменного масштаба, цепь причинных отношений, связывающая системную функцию одних специализированных клеток с системными функциями клеток другой специализации, не всегда известна [2, 3, 8]. Поскольку функционально сопряженные органы формируют систему, энергетический баланс в клетках каждого из этих органов является необходимым условием их статики и статики функциональной системы в целом. Это утверждение, сле-

дующее из энергетической теории адаптации (ЭТА) [9], поможет раскрыть основы долговременных отношений между органами и определить базовые критерии ИФН.

Основные положения ЭТА. Каждая клетка обладает автономными механизмами устранения дисбаланса между скоростями синтеза и потребления молекул АТФ. Поскольку у человека основными производителями АТФ являются митохондрии, рассмотрим их механизмы преодоления энергетического дефицита. В каждой митохондрии имеются быстрый и медленный автономные регуляторы скорости синтеза АТФ. Быстрый регулятор основан на химической отрицательной обратной связи между скоростью синтеза АТФ и отношением концентраций АДФ/АТФ. Медленный же регулятор основан на изменениях площади внутренней мембраны митохондрии (S). При достаточной концентрации кислорода и “горючего” (в основном пирувата) общая площадь поверхности внутренних мембран митохондрий (S_T) определяет максимальную скорость синтеза АТФ в клетке.

Нормой следует считать такое состояние клетки, когда в ней скорости потребления и синтеза АТФ сбалансированы. Эта трактовка нормы не привязана к абсолютному значению ни скорости потребления АТФ, ни скорости синтеза АТФ. Множество внешних нестабильных, зачастую случайных факторов могут изменить текущее значение скорости потребления АТФ. Возникший энергетический дисбаланс запускает внутриклеточные трансформации, результатом которых является достижение нового энергетического баланса на измененном уровне потребления АТФ. Кратковременный дисбаланс энергии устраняется быстрым регулятором, а продолжительный дефицит энергии также активизирует медленный регулятор скорости синтеза АТФ. Но автономные механизмы восстановления баланса энергии не справляются с экстремальной по продолжительности нехваткой энергии, что чревато функциональной недостаточностью клетки, нередко ведущей к апоптозу [10]. В этом случае устранение дефицита АТФ в клетке возможно лишь путем ускоренного роста S_T [8].

Батарея разных по инерции и мощности надклеточных механизмов, эволюционно сложившаяся в организме млекопитающих, эффективно ускоряет рост S_T . На коротких интервалах времени, ускорение достигается благодаря быстрому увеличению кровотока к клеткам и материальному обеспечению гипертрофии существующих митохондрий. При затяжном дефиците АТФ дополнительный рост S_T обусловлен пролиферацией митохондрий. Поскольку не всегда внутренние ресурсы субстратов организма достаточны для должного увеличения биосинтеза митохондрий, активируются поведенческие реакции поиска еды. Чтобы при неравномерном или региональном дефиците энергии описанные перемены S_T происходили лишь в тех тканях, клетки которых испытывают дефицит АТФ, механизм локальной вазодилатации перераспределяет потоки крови к таким клеткам.

Предполагается, что активаторами локальной вазодилатации являются низкомолекулярные химические продукты, вышедшие из энергетически неблагополучных клеток в межклеточное пространство. Вероятно, часть таких продуктов проникает в лимфатические сосуды, откуда затем с кровью доходит до специализированных клеток, которые регулируют: а) инсулин–глюкоза отношения; б) скорость реабсорбции жидкости в почечных канальцах; в) насосную функцию сердца; г) тонус сосудов; д) легочную вентиляцию; е) количество эритроцитов крови. Учитывая системную роль этих продуктов в обеспечении доставки материалов к клеткам, далее назовем их гуморальными стимуляторами надклеточных механизмов (ГСНМ). Поскольку доставка реализуется посредством сердечно-сосудистой системы, артериальная кровь не только обогащается глюкозой, кислородом, исходными материалами для биосинтеза митохондрий, но также имеет большее давление для увеличения капиллярного кровотока. Помимо перечисленных механизмов а–е, есть еще один, хотя медленный, но си-

нергичный механизм — ангиогенез: он обеспечивает рост сети микрососудов в тех тканях, клетки которых испытывают хронический дефицит АТФ.

Энергетический аспект ФН. В масштабе организма идеальным следует считать такое состояние, когда все клетки обеспечены адекватным количеством АТФ. Но энергетический режим реальной клетки непостоянен и находится под влиянием как генетических программ (задают фазы жизненного цикла), так и переменного химического состава цитоплазмы. Поэтому на практике вместо идеального баланса во всех клетках можно оперировать лишь неким оптимальным состоянием. Оно свидетельствует о том, что количество клеток, испытывающих нехватку энергии, не превышает такой критический уровень, после чего внутриклеточные структурные изменения выходят за рамки адаптивности и возникают существенные функциональные изменения в масштабах органов и их систем.

В рамках ФКГ нормальное состояние является единственным, но виртуальным. Оно предполагает, что при существующей концентрации кислорода и глюкозы в капиллярах суммарная площадь (S_c) митохондрий достаточна для синтеза АТФ в количестве, удовлетворяющем энергетические потребности организма в покое. Но в реальных условиях одна и та же концентрация кислорода в крови может быть следствием разных вкладов надклеточных механизмов захвата и доставки кислорода потребителям. Уже на основе этой неоднозначности можно сделать важный концептуальный вывод: *состояние ФН не единственное, как это полагалось в рамках ФКГ, а таких состояний множество.* Окислитель наглядно представляет лишь один аспект множественных путей обеспечения процесса митохондриального синтеза АТФ. Учет способов обеспечения горючим реакции окислительного фосфорилирования лишь усиливает сделанный вывод.

Хотя данный вывод может быть отправной точкой для установления критериев ИФН, не все так однозначно и просто. Вклад (E_3) надклеточных механизмов в обеспечении синтеза АТФ складывается из суммы эффектов перечисленных выше параллельно функционирующих системных механизмов а–е. Текущее соотношение этих слагаемых отражает как исходный генетический полиморфизм, так и уникальную траекторию адаптации организма к сложившимся условиям существования. Адаптивная составляющая этого соотношения может измениться в течение жизни индивида даже при неизменной величине S_c , поэтому возможны разные комбинации механизмов а–е. Положение еще более усугублено тем, что S_c , складывающаяся из переменных S_T , сама чаще является переменной. Это обстоятельство долгое время маскировало распознавание того факта, что клеточные и надклеточные механизмы обеспечения внутриклеточного баланса АТФ в действительности функционально интегрированы в энергетическую мегасистему (ЭМС) [9].

В чем концептуальная новизна ЭМС и что может дать эта концепция? Чтобы облегчить понимание ответа на этот вопрос, воспользуемся образом — балансowymi весами. Поперечная планка весов находится в горизонтальном положении только при одинаковых массах на обеих чашах весов, тогда как при несовпадении масс поперечная планка наклонена к горизонтали. В ФКГ гомеостаз (следовательно, и ФН) аналогичен горизонтальному положению планки весов. *В концепции же ЭМС любая статика рассматривается как сбалансированное состояние, следовательно — нормальное состояние.*

Этот образ можно использовать и далее. Условно относительные вклады клеточных механизмов (представлены посредством S_c) и надклеточных механизмов (представлены посредством E_3) можно отобразить массами на разных чашах весов. Тогда увидим, что угол отклонения поперечной планки от горизонтали индицирует текущее соотношение энергетических вкладов клеточного и надклеточного механизмов в масштабе организма.

Проблемы. На пути перехода от традиционной концепции ФН к концепции ИФН есть как теоретические, так и объективные практические проблемы. Теоретический аспект проблемы состоит в том, что концепция ЭМС породила определенный когнитивный диссонанс, выход из которого требует переосмысления прежних представлений об интеграции специализированных клеток в единый организм. Устоялось представление о том, что мозг и регуляторные системы верхних уровней оптимизируют функционирование специализированных клеток. В противовес этому, ЭТА и концепция ЭМС утверждают, что такое централизованное управление “сверху–вниз” безвредно лишь на непродолжительных интервалах времени, поскольку навязанный регуляторами темп расхода АТФ в клетках эффекторов приводит к нехватке АТФ и порождает цепь необратимых трансформаций. В долгосрочной перспективе благополучие и функциональность эффекторов (следовательно, организма в целом) зависит от успешного преодоления их энергетического кризиса. Именно эту цель обеспечивает распределенная высоконадежная ЭМС. Ее надежность обусловлена избыточными возможностями как клеточных, так и надклеточных механизмов для достижения энергетического равновесия и физиологической статики. Нет оснований утверждать, что какое-то одно из множества статических соотношений этих механизмов предпочтительнее другого.

Несмотря на то, что компоненты ЭМС в отдельности хорошо изучены, осознание ЭМС пришло лишь недавно [9]. Возможно, это обусловлено тем, что эмпирическая физиология еще не способна доказательно отслеживать причинные связи в столь большой системе. Дополнительные трудности идентификации ЭМС связаны с тем, что, подсказав системные свойства ГСНМ, энергетическая теория обратимой адаптации пока не может указать на химическую структуру ГСНМ. Наконец, неодинаковая мощность и быстродействие разных контуров ЭМС, асинхронность и фазовые сдвиги реакций ее компонент осложняют целостное восприятие общей картины динамики, маскируют и затрудняют осознание общей цели ЭМС.

Дефицит энергии в клетке может быть вызван как недостатком расходных материалов (кислорода, углеводов, фосфора), так и инактивацией митохондриальных регуляторов окислительно-восстановительных процессов (НАДН, цитохром-С, др.). Наиболее исследована цепь гипоксических трансформаций и синтеза так называемых Hif (hypoxia inducible factors) [10–14]. Но даже в этом секторе не все однозначно. Например, если Hif1 α и Hif2 α активируют синтез АТФ [10–12], то Hif3 α подавляет его [13, 14]. Хотя защитное значение последнего на начальных стадиях гипоксии сердца показано в кардиомиоцитах [15], не совсем ясно, как же организм борется с продолжительным дефицитом АТФ.

Но Hif недолговечны. Некоторые низкомолекулярные агенты распада Hif выходят за пределы клетки. Есть основания полагать, что гипотетические ГСНМ могут содержать продукты распада Hif. Для ясного понимания роли, которую Hif и ГСНМ играют в интактном организме, нужны дополнительные исследования. В этом аспекте значение ЭТА состоит в том, что теоретически обоснована целесообразность существования ГСНМ для медленной реконструкции клеток, органов и их адаптации к новым скоростям потребления АТФ [11].

ЭТА предсказывает ожидаемые системные (иногда органные) эффекты гипотетических ГСНМ. В почечных канальцах ГСНМ усиливают реабсорбцию жидкости. Вероятно, в почках же ГСНМ стимулируют продукцию эритропоэтина. В сердечно-сосудистой системе ГСНМ оказывают положительные хронотропный и инотропный эффекты, увеличивают тонус сосудов. В системе внешнего дыхания ГСНМ увеличивают легочную вентиляцию. Возможно, мишенью для сопряженных кардиореспираторных сдвигов являются соответст-

вующие нейроны продолговатого мозга. В целом, для поиска и идентификации ГСНМ требуется детальный химический анализ крови на предмет обнаружения малых концентраций известных веществ с предсказанными свойствами или новых веществ с близкими свойствами. Остается надеяться, что технологии, разрабатываемые в концепции P₄ [4, 5], увеличат потенциал эмпирических исследовательских методов и ГСНМ будут идентифицированы.

В заключение следует отметить следующее. Современная функциональная диагностика, базирующаяся на понятии усредненной физиологической нормы, не всегда идентифицирует реальную патологию. Чтобы достижения генетики и молекулярной биологии стали основой персонализированной медицины, необходим переход от стандартной концепции гомеостаза, оперирующей понятием усредненной физиологической нормы, к концепции индивидуализированной физиологической нормы, основанной на сбалансированности процессов биосинтеза и распада в клетках. В частности, объектом контроля становится энергетика клеток: появление устойчивого дисбаланса между средними скоростями синтеза и расхода АТФ в клетках является ранним симптомом локальных функциональных нарушений, способных перерасти в региональную или глобальную патологию. Для их ранней диагностики необходимо разработать технологии расширенного и прецизионного химического анализа крови. Анализ должен быть нацелен на выявление индивидуальных надпороговых концентраций химических веществ, к которым чувствительны регуляторы сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, эритропоэза, концентрации глюкозы в крови, водно-электролитического баланса, а также пищеварения и ангиогенеза. Если концентрация подобных агентов низка и нет тенденции к ее возрастанию, организм следует признать здоровым даже при существенных отклонениях значений индикаторов состояния этих систем от их традиционных нормативных значений (так называемых гомеостатических констант).

1. *Chobanian A. V.* The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – **361**. – P. 878–887.
2. *Cowley A. W., jr.* Renal medullary oxidative stress, pressure-natriuresis, and hypertension // *Hypertension.* – 2008. – **52**. – P. 777–786.
3. *Weston A. D., Hood L.* Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventive, and personalized medicine // *J. Proteome Res.* – 2004. – **3**. – P. 179–196.
4. *Hood L., Friend S. H.* Predictive, personalized, preventive, participatory (P₄) cancer medicine // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2011. – **8**. – P. 184–187.
5. *Hunter P., Nielsen P.* A Strategy for Integrative Computational Physiology // *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* – 2005. – **289**. – P. H114–H130.
6. *Cowley A. W., jr.* Genomics and homeostasis // *Am. J. Physiol.* – 2003. – **284**. – P. 611–617.
7. *Cannon W. B.* Organization for physiological homeostasis // *Physiol. Rev.* – 1929. – **9**. – P. 399–431.
8. *Григорян П. Д.* Биодинамика и модели энергетического стресса. – Киев: Академперіодика, 2009. – 332 с.
9. *Grygoryan R. D.* The energy basis of reversible adaptation. – New York: Nova Science, 2012. – 254 p.
10. *Bianciardi P., Fantacci M., Caretti A. et al.* Chronic in vivo hypoxia in various organs: hypoxia-inducible factor – 1 α and apoptosis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – **342**. – P. 875–880.
11. *Wenger H. R.* Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression // *FASEB J.* – 2002. – **16**. – P. 1151–1162.
12. *Zhong H., Willard M., Simons J.* NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms // *Int. J. Cancer.* – 2002. – **112**. – P. 585–595.
13. *Maynard M. A., Evans A. J., Hosomi T. et al.* Human HIF-3 α 4 is a dominant-negative regulator of HIF-1 and is down-regulated in renal cell carcinoma // *FASEB J.* – 2005. – **19**. – P. 1396–1406.
14. *Hara S., Hamada J., Kobayashi C. et al.* Expression and characterization of hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α in human kidney: suppression of HIF-mediated gene expression by HIF-3 α // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – **1287**. – P. 808–813.

15. Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Пархоменко А. Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – Киев: Наук. думка, 2008. – 520 с.

Институт программных систем НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 19.03.2013

Р. Д. Григорян

Індивідуальна фізіологічна норма: концепція і проблеми

Обгрунтовано необхідність заміни загальноприйнятого поняття фізіологічної норми, що базується на концепції гомеостазу та так званих гомеостатичних констант, на поняття індивідуальної фізіологічної норми (ІФН), що базується на концепції енергетичного балансу в клітинах людини. Розглянуто теоретичні та прикладні проблеми, вирішення яких дасть можливість реалізувати цю заміну парадигм і на платформі ІФН створити перспективні технології діагностики та лікування складних функціональних захворювань, що повільно розвиваються внаслідок послаблення фізіологічних механізмів адаптації.

R. D. Grygoryan

An individual physiological norm: the concept and problems

A concept of human individual physiological norm (IPN) based on the energy balance in cells is proposed. IPN should extend the traditional concept of physiological norm based on the mean values of the so-called homeostatic constants. Theoretical and applied problems arising on a way of such conceptual changes are discussed to appreciate a creation of emerging medical technologies for the diagnosis and the treatment of non-trivial slow developing adaptation diseases.