

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.89:616-002:612.018

Л. П. Чурилов

О СИСТЕМНОМ ПОДХОДЕ В ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ: НЕОБХОДИМОСТЬ И ПРИНЦИПЫ ПАТОИНФОРМАТИКИ

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

В развитии науки и культуры в эпоху постмодерна наступил новый релятивистский период. Патолофизиология — интегративная медико-биологическая наука и часть культуры [1, 2]. Подобно тому, как в начале XX в. под влиянием революции в естествознании медицина вынуждена была переосмыслить некоторые, казавшиеся незыблемыми, истины и пришла к идеям кондиционализма [3] и конституционализма [4], сейчас мы являемся свидетелями и участниками преобразования общей патологии, диктуемого итогом развития фундаментальных наук в XX в.

Патобиология вобрала идеи и понятия кибернетики, информатики, достижения иммунологии, молекулярной биологии и генетики — и осознает, что рамки общей нозологии, какой ее создали великие умы прошлого, становятся тесны. Общей патологии необходим синтез представлений о болезни, созданных разными школами на основе информационного подхода. Автор выносит на суд читателей свои размышления о сущности болезни, навеянные этим ощущением.

Информационно-вещественный дуализм патологических процессов

Природа болезней может рассматриваться с двояких позиций — материально-энергетических и информационных, поскольку она связана как с повреждением исполнительного клеточного аппарата (включая материальный носитель клеточных программ — ДНК), так и с нарушением информационных процессов — сигнализации, рецепции, трансляции сигнала, хранения информации и т. п. Фактически, медики приближались к этому очень давно, задолго до появления понятийного аппарата кибернетики и информатики, позволяющего выразить данную концепцию более четко. Так, еще П. М. Альбицкому принадлежит глубокая, определяющая для всего развития патохимии мысль о том, что метаболиты должны рассматриваться не только со структурно-энергетических позиций, как кирпичики или топливо организма, но в первую очередь — как регуляторные *сигналы* [5].

В настоящее время общая патология подошла к развернутой концепции информационно-вещественного дуализма механизмов повреждения и защиты, а соответствующие вопросы общей нозологии рассматриваются современными авторами с двояких — информационных и патохимических — позиций [6–8]. Подобно тому, как

© Л. П. Чурилов, 2009

работа компьютера зависит от правильного функционирования и программ, и аппаратного обеспечения, адаптация клеток зависит и от их «hardware» — исполнительного аппарата, и от их «software» — программного управления материальными возможностями клетки. Исследователь цитологической семиотики Ф. Ю. Йейтс назвал этот дуализм живых систем информационно-динамическим и подчеркивал, что оба его аспекта «вырастают из одной и той же химии» [9].

По Л. фон Бераланфи, организм как система есть совокупность элементов и связей между ними [10]. Что приоритетно для развития патологических процессов — повреждение самих элементов или нарушение их связей? В истории патологии прослеживаются две переплетающиеся линии развития идей — концепция примата *повреждения элементов как основы болезней* и противоположная — *информационно-интегративная*, отдающая приоритет патологическим механизмам, связанным с нарушением связи и управления клеточными программами.

В русле первого, *редукционно-вещественного* подхода болезнь всегда локальна и топически привязана к неверному функционированию или повреждению каких-то конкретных элементов организма. К данной цепи идей может быть отнесена прежде всего целлюлярная патология, нашедшая свое воплощение в представлениях Р. Вирхова [11]. М. Магин [12] писал об этом так: «Вирхов думал, будто нужно только локализовать болезнь, чтобы узнать о ней достаточно, ведь организм никогда не бывает большим как целое». Но к такой трактовке примыкают и многие более старые медицинские доктрины достаточной эпохи: солидарная патология Демокрита Абдерского (ок. 460–370 гг. до Р. Х.), Эразистрата Александрийского (ок. 310–250 гг. до Р. Х.) и Темизона Лаодикейского (123–43 гг. до Р. Х.), взгляды античных мыслителей Китая, Индии и Греции на болезнь как нарушение природного равновесия элементов, из которых складывается организм (будь то «инь, ян и 5 первоэлементов» китайцев, «досы и расы» индусов или «атомы и красисы» эллинов), средневековая концепция монахини-врачевательницы Хильдегарды Бингенской (1098–1179), для которой болезнь «не событие, а лишенность, онтологический дефицит, не продуктивное действие, не процесс болезненного развития, а скорее дезинтеграция, “modus deficiens” (состояние недостаточности), тенденция к небытию» [13]. Эту же линию продолжили позже искания ятромехаников и ятрофизиков, у которых, несмотря на отсутствие использования понятия «клетка», мы наблюдаем тот же подход, только на роль первоэлементов организма выдвинуты объекты физики и химии — атомы, тела и молекулы. Так, Ж.-О. де Ламетри писал в классическом труде «Человек-машина»: «Какой-нибудь пустяк, волокно, неразличимое для анатомов, могло бы сделать дураками Эраза или Фонтенеля» [14].

В русле альтернативной, *информационно-интегративной* концепции может рассматриваться доктрина смешивания жизненных соков по Гиппократу и представления Авла Корнелия Цельса (ок. 25 г. до Р. Х. — 50 г. н. э.) об «*idea morbosa*» [15] — т. е., выражаясь современным языком, о «программе болезни», но особенно — теория археев по Парацельсу (1493–1541). Согласно идеям родоначальника ятрохимии, здоровье обеспечивается координированной работой «центрального процессора», т. е. Архея организма, и «подпроцессоров» — археев органов, а болезнь зависит от разлада в деятельности археев, вносимого имеющим собственное примитивное «Архея» паразитом низшего вида, прижившимся в человеческом теле [16]. Далее, у ятрохимика из Галле Г. Э. Шталя на фоне стройной теории, объясняющей физико-химические превращения судьбой восстановительных эквивалентов («флогистона»), мы находим утверждение о невозможности свести

биологию и патологию к химии, «так как в живом есть *управляющая* процессами душа» [17]. Штала на этом основании числят среди виталистов, но вместо навешивания клише стоит рассмотреть его «*intelligens movens*» как своеобразную догадку о биоинформатике и патоинформатике, выраженную языком того времени, без современного понятийного аппарата. В дальнейшем патологи школы Галле будут развивать преемственные идеи этого направления более 200 лет.

В том же направлении в Новое время продвинули общую нозологию гениальная догадка Т. де Бордё о гуморальной природе межорганной коммуникации и «эманациях органов, посылаемых в кровь» [18], а также доктрина «гуморальной патологии» К. Рокитанского [19], впервые употребившего понятие «патологическая химия» и считавшего кровь носителем смеси химических сигналов, а болезни — результатом нарушения этих связей.

В информационно-интегративной концепции патологических процессов главное, на наш взгляд, это *приоритет нарушения связей между элементами программной системы над повреждением самих элементов*. Это связано с признанием существования патологии дисрегуляции или, по классической терминологии, — «*безлокальных болезней*». Достоинством данного подхода всегда было стремление избежать механистической трактовки болезни как простого локального полома или дефекта исполнительных механизмов организма. Как раз этот «нелокальный» аспект повреждения делает несостоятельным представление о болезнях отдельных тканей, органов, клеток. Нет болезней молекул или каких-либо отдельных элементов и подуровней организма. Болезнь — понятие из сферы клинической медицины, и оно относится к целостному организму. Так, при классической «молекулярной» болезни, в отношении которой Л. Полинг и предложил данный термин, серповидно-клеточной анемии — имеются в патогенезе клеточные, тканевые, органные нарушения, касающиеся всех систем органов — вплоть до мочеполовой, а не только эритроцитов [20]. *Болеет всегда организм как целое*. Именно это имел в виду основатель концепции релятивной патологии и автор термина «безлокальные болезни» Густав Риккер (1870–1948), утверждавший, что болезнь может начинаться с «нарушения отношений в организме» [21]. Его взгляд на патологию как «учение об эмпирически редко наблюдаемых, а потому аномальных соматических событиях — в противоположность физиологии как учению об эмпирически частотных и в этом смысле нормальных» событиях характеризует релятивистское представление о болезни как раннюю форму вероятностного подхода [12]. Книги Риккера появились одновременно с трудами релятивиста Э. Маха [22] в философии, и хотя они вышли в свет на фоне первых шагов эндокринологии и иммунологии, создатель релятивной патологии базировался все еще исключительно на представлениях о нервных связях. В эти же годы один из первых эндокринологов Н. А. Белов писал «...самоуправление позволяет организму жить... постоянно в условиях малоустойчивого равновесия. И в этом его спасение». Иначе «...он не мог бы... приспособиться... к изменениям в окружающей среде. Наличие неустойчивого равновесия и постоянного балансирования дает организму возможность приспособиться к новым явлениям. В этом основа жизни, основа болезни и выздоровления» [23].

Синтез обеих этих плодотворных концепций стал возможен только по мере все более глубокого и многогранного истолкования *самого понятия «связь»*. Если медики эпохи Возрождения понимали под связями прежде всего анатомические и механические сопряжения органов и тканей, то с развитием нервизма связь стала истолковываться как наличие нервного проводника, а после открытия гормонов, антител и аутокидов стало

окончательно ясно, что для осуществления кибернетической связи физическое соединение анатомических структур не обязательно. Биоклинико-кибернетические работы А. А. Богданова (1913, 1922), П. К. Анохина (1935), А. Розенблюта и Н. Винера (1946) [24–26] позволили рассматривать связи в организме с общих системологических позиций, как обмен сообщениями, безотносительно к конкретному пути их передачи и материальному носителю. Раннее (1933) положение, что «главным предметом рассмотрения в медицине должны быть не статика и локализация, не состояние и местоположение заболевания, а динамика и целостность всего процесса жизнедеятельности», принадлежит швейцарскому врачу Х. Саразону [27].

В отечественной патофизиологии системный подход нашел выражение в работах школы нервного, в частности — в книге А. Д. Сперанского (1888–1961) «Элементы построения теории медицины» (1935), где постулирована необходимость перейти от примата этиологии болезней к изучению реакции на болезнь целостного организма, интегрированного нервной регуляцией. У Сперанского без самого термина «программа» мы находим интерпретацию болезни как программированного аутохтонного процесса на примере сифилиса, для которого спирохета — лишь пусковой фактор, ведь она «делается специфическим нервным раздражителем, поворачивает ручку того ... страшного механизма, который в дальнейшем будет работать как часы и шаг за шагом развернет процесс по всему организму» [28]. Автор, в духе того времени, связывает все и всякие восприятия информации только с нервной системой, но сама идея тем более жизненна сейчас, когда обнаружена сенсорная функция системы иммунной и прояснены закономерности работы генетического аппарата и управляющих им гормонов и аутокинов [7].

В дальнейшем это направление в трудах ученика Сперанского Г. Н. Крыжановского [29] приведет к концепции «патологических дизрегуляторных систем», которая распространяется сейчас не только на нервные сети, но и на идиотип-антиидиотипическую иммунную сеть (см. ниже). Позже, на волне открытий в области нейроэндокринологии, ученик Риккера А. Дитрих сформулировал понятие коррелятивной патологии, привнеся в эту науку кибернетический подход [30]. Не сводя дело только к нервной регуляции, Н. Н. Аничков в 1938 г. указал, что, «исследуя патологические взаимоотношения, врач должен также выяснить способы и пути, которыми эти соотношения осуществляются... Сюда относятся *различные* связи, благодаря которым происходит распространение патологических процессов по организму» [31]. В середине 1950-х гг. (и вновь в Галле) Л.-Р. Р. Гроте сформулировал начала «регулятивной патологии» [32], трактующей организм как систему регулирующих механизмов, а болезнь — как его попытку при угасании их эффективности восстановить регулятивный баланс. Это позволило ему определить болезнь как ограничение *свободы ответственности* организма. Данный подход позже был отражен и в трудах Н. М. Амосова с его положением о болезни как о «нарушении в организме обратных связей, состоянии неустойчивого режима или дефектов собственных программ» [33] и в руководстве Ф. Хоффа, считавшего имманентным признаком болезни нарушение управления [34]. При всех этих идейных достижениях провозвестников патоинформатики, в середине прошлого века немецкий патолог Х. Зигмунд мог только надеяться на создание соответствующего понятийного аппарата и пророчески писал: «Чисто механистическая, локалистическая патология преодолена в медицине во многих аспектах и должна быть ассимилирована патологией, в основе которой лежит органическая целостность с ее корреляциями и динамическими функциональными процессами: не клетки, а целостно функционирующая система получит в ней главное значение» [35].

Сегодня мы можем уверенно утверждать, что связи между элементами, те сигналы, которыми они обмениваются, тоже бывают источником болезней. Если оставаться только в рамках рассмотрения энергетической и вещественной стороны процессов, то нельзя не отметить, что интерпретация некоторых явлений становится сложной и искусственной.

Например, если происходит распространение такого местного процесса, как *воспаление*, и вовлечение в него других тканей и органов, — что является агентом этой генерализации? Коль скоро воспаление инфекционное, то ответ традиционен — микроорганизмы. А если оно асептическое? Какие агенты вызывают его распространение вплоть до возникновения такого общего процесса, как *шок*? Пытаясь остаться в рамках редукционно-вещественной концепции, односторонне отождествлявшейся с материализмом, патологи в лучшем случае вынуждены были отвечать, что так действуют «токсины» поврежденных клеток, именуя и сам шок в этом случае «токсико-септическим», либо теоретизировали насчет нейрогенных механизмов «травматического шока».

Но ведь исходя из тех же самых локалистских позиций, можно сделать вывод, что не бывает общей *интоксикации*, как нет яда вообще, — есть только конкретные яды!

История этих исканий, упирающихся в отсутствие необходимых базовых понятий теории регуляции, ярко изложена М. Фуко [36], анализирующим с позиций семиотики дискуссии ведущих врачей Франции о «генерализованных летучих лихорадках». В XVIII в. клиницисты объединяли в нозологические формы совокупности внешних симптомов и распознавали их у больных, распределяя по органному принципу. С приходом патологической анатомии появились классификации болезней, основанные на патоморфологических картинах. Но выяснилось, что сходные картины могут присутствовать в разных органах, при различных диагнозах. Болезнь «изнутри» оказалась имеющей мозаичную структуру, причем некоторые ее составные блоки, например, воспаление, присутствовали в структуре недугов, которые клинические описательные классификации не связывали между собой. Более того, патологические процессы, проявления которых открывали патологоанатомы, распределялись в организме не по локально-органному принципу, функционального единства органа было недостаточно для передачи патологического процесса от одной ткани к другой [37]. Для сопряжения целостной динамической картины болезни и статических проекций ее патоморфологии на внутренние органы не хватало знаний о связях между элементами тела. Вот как выразил это М. Фуко [36]: «Никогда не описывая ничего, кроме видимого в его простой, окончательной и абстрактной форме пространственного существования, анатомия не может ничего сказать о том, что является последовательностью, процессом и текстом, читаемым во временном порядке. Клиника симптомов ищет живое тело болезни, анатомия предлагает ей лишь труп». Кризис нозологической медицины и необходимость введения категории синдрома обрисовал К. Биша [37] в «Трактате о мембранах» (1800). Он обнаружил, что нозологические формы в динамике могут сопровождаться однотипными внутренними изменениями в тканях и органах, удаленных друг от друга и не имеющих прямого анатомического контакта.

Возник вопрос, *что переносит процесс с места на место?* Французская медицина в муках этих споров о рассогласовании между симптоматологией, патологической анатомией и старой классификацией болезней рождала ... патофизиологию. М.-А. Пти, рассматривая клинко-анатомические корреляции при аппендиците и некоторых формах энтеритов, пытался объяснить развитие нелокальной, например, мозговой симптоматики и пришел к мысли о распространении некоего тлетворного всасываемого агента, изменяющего функции далеких от «*locus morbi*» органов [38]. «Не существует болезни без

локализации» [39], но оказалось необходимым шире определить структуру патологического сродства, не сводя ее только к анатомо-гистологическому соседству или даже одним нервным связям. У Ж. Крювелье появилось понятие о болезнях «витальных», но не нервных — т. е. не приуроченных к видимым глазу местным нарушениям (летучие лихорадки) [40].

Принципы тканевой коммуникации переосмыслил полузабытый ныне революционер медицины Франсуа-Жозеф Виктор Бруссэ (1772–1838), перешедший от представления о болезни как внедренной в тело помехи нормальной жизни к взгляду на недуг как особую аутохтонную жизнедеятельность. В такой трактовке на переднем плане стоит внутренняя логика болезненной системы, а болезнь — не столько расстройство запрограммированной деятельности, сколько реализация иной, не соответствующей ситуации программы: «Болезни рассматривались как расстройство; в них не видели последовательности феноменов, всецело зависящих одни от других и почти всегда стремящихся к predeterminedенному концу: патологической жизнью совершенно пренебрегали» [41]. По глубочайшей догадке Бруссэ, местные воспаления и, казалось бы, безлокальные лихорадки восходят к одному и тому же патологическому процессу, связанному с распространением через кровь, лимфу или по серозным мембранам какого-то возбуждающего тканевой ответ начала. При этом он не сводит понятие раздражимости к чувствительности или ответам на нервные сигналы, подчеркивает, что эта отвечаемость на стимул присуща всем клеткам и таким организмам, у которых еще или уже не функционирует мозг («эмбрион или апоплектик»). Подразумевается, что пораженная местным воспалением ткань — источник непроводниковых сигналов для анатомически удаленных органов, раздражаемых «телами или объектами, живыми или безжизненными, которые вступают в контакт с тканями. Серозная жидкость, выделяющаяся из тканей, может стать раздражающей для другой ткани или для себя самой, если она слишком избыточна». Интересно, что, не имея возможности пользоваться понятийным аппаратом информатики, Бруссэ пишет о «расстройстве экономики организма» как сути болезней, кажущихся нелокальными.

Когда прогресс патофизиологии привел к пониманию, что причиной генерализации воспаления и таких его осложнений, как шок, служит *системное действие* аутокидов или *медиаторов воспаления* (см., например, [42]), стало ясно, что фактически эта генерализация зависит от *информационного процесса*, от генерируемых участниками воспаления *сигналов*, навязывающих здоровым до этого клеткам иное *программное состояние*.

Взвешенный подход к вопросам патологии должен быть универсальным в смысле наследования идей и достижений обеих упомянутых выше концепций. Патологи проходили мимо информационного аспекта патогенеза не в последнюю очередь из-за того, что естественнонаучный материализм заставлял их чураться «невещественной», как казалось, природы информации. Но информация материальна, так как имеет носитель, существует независимо от нашего сознания, законами биофизики, в частности, уравнением Франка, она связывается с термодинамическими характеристиками живой системы [43]. Задачей современной патофизиологии является материалистическое объединение двух описанных подходов. Рассмотрение молекул как пассивных участников обмена веществ односторонне, а необходимость параллельного взгляда на них как на регулирующие сигналы обосновывается, в частности, успехами иммунонейроэндокринологии.

Поскольку клетки представляют собой программные системы и не дают таких адаптивных ответов, для которых нет программной основы, проблема адаптации к повреждению для любой клетки в общем виде сводится к необходимости вовремя включить адаптив-

ную программу, оптимально соответствующую конкретной ситуации и определенному входному сигналу, верно выбрать масштабы ее использования, а также своевременно архивировать ее.

В этой связи по-новому ставится традиционный вопрос о *специфическом* и *неспецифическом* в патогенезе. Иногда эти компоненты патогенеза стремятся строго разграничить. Традиционными примерами специфических считаются иммунные ответы. На неспецифическом полюсе шкалы располагают воспаление, стресс, гипоксию, проявления которых можно узреть при множестве болезней. Хотелось бы подчеркнуть условность этих градаций. *Стресс* — *неспецифический* ответ организма как целого при участии гипоталамуса, гипофиза и надпочечников на любые чрезвычайные раздражители. Но все взаимодействия при нем основаны на *специфическом* комплементарном распознавании клетками определенных гормональных, метаболических и медиаторных сигналов. Г. Селье прямо определял стресс как «состояние, проявляющееся специфическим синдромом, включающим в себя все неспецифически вызванные изменения» [44]. Нельзя сигнализировать и действовать «вообще». П. Эрлих подчеркивал: «Тела не действуют, если не связывают (не распознают)» [45].

Таким образом, на подлежащих уровнях организации мы находим в каждом неспецифическом процессе специфические *комплементарные взаимодействия* (гормон–рецептор, фермент–субстрат, антиген–антитело). Вместе с тем, при иммунных ответах было бы ошибкой, по выражению А. Я. Кульберга, «переоценивать степень специфичности активных центров иммуноглобулинов». В экспериментах с органическими гаптенами (арсаниловая кислота) доказано, что она всегда относительна, поскольку антигенная детерминанта по размеру меньше активного центра антитела и фиксируется всего в нескольких опорных точках [46]. Множество заболеваний — прямое следствие перекрестного иммунного распознавания. Более того, иммунный ответ может быть направлен против нетканеспецифических антигенов, что вызовет картину мультиорганных аутоиммунных болезней (например, при системной красной волчанке). Аутоантитела при этой болезни способны распознавать не только двуспиральную ДНК, что традиционно считается их «специфичностью», а целый ряд антигенов — белки соединительной ткани, фосфолипидно-белковые комплексы и даже ... витамин D. Приписанная же им «специфичность» — результат того, что, проверяя, с чем они взаимодействуют, первооткрыватели «методом тыка» в первую очередь взяли с полки флакон именно с хроматиновым антигеном [47].

Если понимать специфические механизмы регуляции как участвующие в патогенезе немногих или только отдельных процессов, а неспецифические — как вовлеченные в патогенез многих разных процессов, требуется истолкование информационной основы подобной большей или меньшей специфичности. Сигнал, распознаваемый рецепторами многих клеток (или несколькими видами рецепторов), будет вовлекаться в более широкий круг реактонов, чем сигнал, воспринимаемый уникальным рецептором определенного типа клеток. Так, рецепторы тиреоидных гормонов имеются у каждой клетки, а рецепторы глюкозагона экспрессированы лишь в печени, почке и, в незначительном количестве, еще в некоторых органах. Поэтому гипертироз затрагивает функции практически каждого органа и гораздо более богат разнообразными симптомами, чем глюкозанома.

Рецептор, контролирующий более широкий домен внутриклеточных реакций, будет порождать ответ, который наблюдатель воспринимает как «менее специфичный», чем рецептор, домен реакций которого более беден. Это иллюстрируется следующими примерами. Обилие эффектов интерлейкина-1 в различных клетках субъективно воспринималось как ряд независимых реакций и даже приписывалось разным биорегуляторам.

В то же время, у соматостатина физиологи долгое время видели только ту функцию, которая отражена в его первоначальном названии. На деле оба регулятора оказались как специфическими (в меру своей способности к комплементарному связыванию рецепторов), так и многофункциональными (за счет сочетанно-альтернативного характера сети пострецепторных передатчиков сигнала и разных доменов реакций в разных клетках). Язык биорегуляторов не сводится к элементарной сигнализации, а является сложно-символическим [9]. Биорегулятор оказывает разный эффект на клетки, находящиеся в разном метаболическом состоянии, потому что другие биорегуляторы способны перmissивно изменять ответ мишени на пострецепторном, генетическом, обменном уровнях.

Принцип *перmissивности*, краеугольный в современной эндокринологии, фактически обозначает, что гормоны и аутоактоиды — не просто знаки, а символы, смысл которых определяется контекстом, а не только тем, на какую кнопку в клетке они «нажимают» [48, 49]. И здесь большое значение имеет *эволюционный оппортунизм* или существование мозаичных функциональных блоков. Новые реактоны в эволюции возникают намного реже, чем новые функциональные комбинации старых блоков. Так, тиротропный гормон обнаружен у бактерий и простейших, инсулин и его рецептор — у дрозофил, а нейропептиды — у губок, не имеющих ЦНС [50]. Растительные опиаты и каннабиноиды имеют аналоги в организме животных — эндорфины, энкефалины и неоэндорфины, анандамин и др. Это же относится и к опиатным рецепторам [51]. Вазопрессин у млекопитающих действует на собирательные трубки, а у амфибий — на клетки кожи [9]. Биохимические элементы регуляторных систем эволюционируют как целое [52]. Следовательно, эволюция реактивности использует путь нового мозаичного комбинирования *старых* эволюционных находок, реактоны как *эволюционные изобретения* (по Л. С. Бергу [53]) не пропадают, хотя и востребуются порой для иных функций. Эволюция выступает как множественные вариации на ограниченное число тем — архетипов.

Системно-местное защитное равновесие и его нарушения

С точки зрения общей теории организации, в многоуровневых системах важно соотношение иерархической соподчиненности и местной автономии элементов. А. А. Богданов [24] называл его альтернативные варианты централистской либо четочной организацией. Организм — система многоуровневая, но не строго иерархическая. Ведь у каждого клеточного элемента есть и свой программный аппарат, и значительное количество способов повлиять на поведение других элементов организма путем посылки сообщений на химических (биорегуляторы) и физических (электромагнитные поля) носителях. Монополии на регуляцию нет ни у одного органа или системы. Эндокринная и аутоактоидная функции универсально распределены между клетками, а не сосредоточены только в одном их виде. Задолго до Й.-П. Мюллера [54], приурочившего внутреннюю секрецию только к некоторым беспротоковым железам, уже цитированный Т. де Бордэ [18] предвидел, что «каждый орган посылает в кровь свою эманацию», пусть медицина и осознала это много позже, только с открытием дисперсной эндокринной системы.

Возникает важнейший вопрос о соотношении местных и системных форм регуляции в норме и при патологии. Ведь и Кремль, и сельский сход участвуют в регуляции жизни общества — вопрос в том, как разграничены и сочетаются их задачи?

Эволюционно древние биорегуляторы, действующие аутокринно, юкстакринно и паракринно, будут, вследствие этого, обладать наиболее богатым «рецепторным полем» в организме, широчайшим кругом источников (так как к их производству изначально

способны очень многие клетки), а также разнообразными доменами клеточных ответов. Это не исключает наслаения на их регуляторные спектры каких-то эволюционно поздних дополнений, приобретенных в многоклеточных сложных организмах. Именно такие регуляторы являются материальными носителями сообщений, обеспечивающих развертывание реакций «неспецифического патогенеза», — примерами могут служить цитокины, молекулы клеточной адгезии и эйкозаноиды.

Характерно, что все три вышеназванных «кита», на которых и стоит «неспецифический» патогенез, взаимодействуют — цитокины вызывают через средство эйкозаноидов экспрессию молекул клеточной адгезии при самых разных патологических процессах и заболеваниях [7]. Патологи, открыв аутокоид подобного рода при каких-то обстоятельствах, по одному из его свойств, могут в течение долгого времени не связывать с данным биорегулятором его иные неотъемлемые эффекты. Хрестоматийные примеры подобного рода — идентичность фактора некроза опухолей α и кахексина или имя «вазопрессин», до сих пор маскирующее широчайший спектр эффектов этого пептидного гормона. Наконец, сигналами наиболее широкого спектра действия будут основные метаболиты, рецептируемые клетками и регулирующие их обмен. Эта мысль П. М. Альбицкого [5] блестяще подтверждена, например, открытием биорегуляторных свойств таких метаболитов, как диоксид углерода, окись азота, пурины, и их участием в патогенезе самых разных процессов.

При патологии в целостном организме создается потенциальная возможность противоречия и даже конфликтов между пара- и аутокринными и системными регуляторными функциями подобных аутокоидов. Это противоречие снимается различными способами. Так, Ю. В. Наточин [55] указывает, что в организме отсутствует системный антагонист вазопрессина как антидиуретического гормона (АДГ). Будь эта функция системной, наземные животные погибли бы при ее малейших дефектах. Однако она рассредоточена — в том смысле, что антагонисты АДГ (простагландины) вырабатываются в качестве аутокринных регуляторов повсюду.

Важным средством разграничения паракринной и системной активности служит концентрационная зависимость эффектов. АДГ (вазопрессин) при обычных концентрациях проявляет себя в соответствии со своими названиями. Но при сверхвысоких уровнях, свойственных экстремальным состояниям, АДГ регулярно оказывает тромбогенный и прокоагулянтный эффекты, что делает его важным «неспецифическим» участником патогенеза системного тромбогеморрагического синдрома. *Гносеологически* специфичность того или иного регулятора существует только в сознании исследователя, как привычный или соответствующий наиболее типовому диапазону концентраций спектр эффектов. Ведь мы не считаем протеазы, отличные от таковой желудочного сока, несспецифическими только на том основании, что пепсин открыт первым. И тот факт, что $\alpha 1$ -антитрипсин ингибирует не только трипсин, не меняет его привычного названия.

Гораздо важнее, как представляется, *онтологическая* сторона проблемы специфического и несспецифического в патогенезе. Нам она видится в следующем.

Чтобы избежать конфликта паракринной и системной регуляции, организм идет на создание при развитии патологических процессов определенных информационных барьеров.

Аутохтонность, в той или иной мере, — свойство всех типовых патологических процессов, основные элементы которых запрограммированы. Так, под аутохтонностью воспаления понимают его свойство раз начавшись, протекать независимо от продолже-

ния действия флогогенного агента, через все стадии, до конца. Воспаление развивается по присущим ему внутренним законам, при участии каскадного принципа и избыточно-параллельных механизмов, ведущих разными путями к одному результату [7]. Его прямая и обратная динамика находится под управлением химических регуляторов-аутакоидов, возникающих, действующих и инактивируемых в самом его очаге. Окончание воспаления — не просто результат «истощения» какого-то боезапаса, а следствие действия специальных *противовоспалительных медиаторов*, таких как антитрипсин, полиамины, гликозаминогликаны, арилсульфатаза и т. п.

В развитии воспаления аутохтонные местные механизмы превалируют над системной нейроэндокринной регуляцией, что доказывается его полноценным осуществлением в денервированных органах [7], в хорионаллантоисной мембране куриного эмбриона — т. е. там, где нет контроля со стороны ЦНС. Поэтому уместно трактовать аутохтонность воспаления как *информационную автономию* его очага.

Системные эндокринные сообщения тоже не могут в полной мере доходить до клеток — участников воспаления в связи со стазом, нарушающим кровяной транспорт гормональных сигналов в очаг. Иначе трудно было бы представить реализацию воспаления, например, на фоне стресса. Ведь гормоны стресса — глюкокортикоиды и катехоламины — это сильные противовоспалительные агенты, способные понижать интенсивность воспалительного процесса *in vivo*. У тяжело травмированного пациента, находящегося в критическом состоянии (например, при обширных ожогах, травматическом шоке), в системном кровотоке концентрации глюкокортикоидов вследствие предельного напряжения стрессорных механизмов возрастают в 6–8 раз, а уровень катехоламинов — в 20–50 раз [56]. Но это не мешает развиваться полной местной динамике воспаления в поврежденных ожогом или травмой тканях! В воспалительном очаге сохраняется анатомический контакт между нервными окончаниями и иннервируемыми структурами, но развиваются явления типа миопаралитической гиперемии, когда местные вазодилататорные медиаторы делают гладкомышечные элементы сосудов неспособными ответить на нервный сигнал. Еще Р. Клеменсевич постулировал, что «в развитии воспаления неврогенный фактор в момент максимума исчезает, уступая место явлениям со стороны *самих* сосудов» [57]. Аутохтонность воспаления, следовательно, должна трактоваться и как *информационная блокада* его очага, предоставленность его в основном действию автономных самоуправляющих сигналов.

В течение многих лет патологи традиционно указывают на *барьерную роль* воспаления [58], имея в виду, что ряд факторов (замедление венозного оттока, стаз, фибринообразование, лейкоцитарный вал, формирование гранул при гиперчувствительности замедленного типа, пиогенной мембраны абсцесса, инкапсулирование, секвестрация при остеомиелите, фильтрующая функция региональных лимфоузлов) ограничивают распространение возбудителей за пределы воспалительных очагов, предупреждают генерализацию инфекций и сепсис. Но барьерные факторы в равной мере действуют и в очагах асептического воспаления, где нет никаких возбудителей, а информационная блокада вокруг очагов воспаления является двусторонней, так как организм избегает и системного действия медиаторов воспаления, и навязывания центральной регуляции воспалительному очагу. Аутокоиды, генерируемые в очаге воспаления, необходимы для конечного репаративного результата. Но, действуя за пределами очага, они могут вызывать опасные и вредоносные для органов и систем последствия [59]. Гистамин, попадая в значительных количествах в системный кровоток, способен через миокардиальные

H₁-рецепторы угнетать номотопный водитель сердечного ритма, а при одновременном стимулировании H₁- и H₂-рецепторов провоцировать фибрилляцию. Системное действие кининов и анафилоксинов может привести к падению артериального кровяного давления и коллапсу. Системная активация механизмов фибринообразования и тромбогенеза чревата синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания и острым блоком почечной фильтрации. Большие дозы интерлейкинов и, особенно, фактора некроза опухолей в системном кровотоке вызывают неукротимую рвоту, понос, гиперкалиемию, печеночную недостаточность, гипотензию, ацидоз. Фактически, распространяясь из воспалительного очага, медиаторы вводят первично не поврежденные клетки и ткани в *программное поле* воспаления. Но ведь «воспаления всего организма» не существует. Бытующий в некоторых текстах, скалькированных с английского, «системный воспалительный ответ» — всего лишь модный лжетермин. Давно существует абсолютно эквивалентное понятие, принятое в классической патофизиологии, «ответ острой фазы» — и нет необходимости «умножать сложности», вопреки принципу Оккама.

Воспаление — местный процесс, и никто не пользуется понятием «организмит». Тем не менее описанные выше явления наблюдаются при нарушении барьерности воспаления, умеренная нормергическая их степень соответствует острофазному ответу, а при гиперергической следуют недостаточность кровообращения, гипоперфузия органов и гипоксическая *плюриорганный недостаточность*. Такая острая недостаточность функций сразу многих органов (почек, печени, сердца и сосудов, легких, кишечника, мозга...) провоцируется системным действием медиаторов воспаления и, как уже отмечалось выше, составляет суть шока [60]. *Системное действие медиаторов воспаления* может наступить, если суммарная поверхность границ очагов воспаления очень велика и барьеры не сдерживают распространения аутокоидов. Это и наблюдается: при обширных ожогах, общем радиационном облучении, множественных травмах, в том числе повреждениях мягких тканей, каждое из которых само по себе не смертельно. Так, в судебной медицине известны случаи смерти от истязаний, при которых у жертв не было летальной кровопотери или повреждения функций жизненно важных органов. Во всех этих случаях возникает шок, имеющий в практическом здравоохранении в зависимости от этиологии наименование ожогового, радиационного, травматического — и т. д. Аналогичный прорыв медиаторов воспаления в системную циркуляцию (или их активация прямо в системном кровотоке) наблюдается при анафилактическом и септическом шоках. Если в начале шока и не было первичных очагов воспаления (как, например, при гиповолемическом или постгеморрагическом), то системное действие медиаторов воспаления все равно возникает при его прогрессировании, так как некробиоз клеток при глубокой длительной гипоксии ведет к повсеместному образованию все тех же аутокоидов, действующих уже не паракринно, а *системно*.

Следовательно, системное действие медиаторов воспаления — практически обязательный компонент патогенеза мультиорганный гипоксической недостаточности. Шок и есть тот мифический «организмит», тяжелые последствия которого, к сожалению, вполне реальны.

Г. Селье недаром сопоставил *воспаление и стресс*, которые как будто противоречат друг другу, и даже образно назвал воспаление «местным стрессом» [44].

На деле *оба эти неспецифических ответа на повреждение едины в своей цели — избежать шока и фактически служат естественными противошоковыми барьерами*, уравновешивающими друг друга. Любое серьезное повреждение параллельно вызывает запрограммированный ответ: клеточно-тканевой, местный, а также системно-интегративный. Если конфликта этих программ не происходит, то оба пути защиты удерживаются в рамках

умеренной патогенности и достаточной защитной эффективности. На месте повреждения протекает воспаление. Системный и метаболический ответ организма регулируется таким «программным менеджером», как стресс — и между двумя равноуровневыми программами имеется известное саногенное равновесие, не допускающее стойкой гипоксии большого числа органов и тканей. Для такого равновесия есть внутриклеточная основа в виде, например, белков теплового шока, экспрессия которых индуцируется и при воспалении, и при стрессе и которые, отчасти, модулируют рецепцию гормонов стресса клетками [7].

Эту закономерность автор считает важным принципом патоинформатики и предлагает обозначить как *правило системно-местного защитного равновесия*.

Конфликт подобных программ, с преобладанием либо «анархии», т. е. безудержной продукции местных медиаторов вплоть до их гиперергического системного действия, либо «бюрократической» централизации ресурсов (эгрессии — по выражению основателя системного подхода А. А. Богданова [24]), с навязыванием системной программы регуляции (централизации кровообращения) — одинаково ведет к вовлечению в длительную гипоксию большого объема тканей и органов, перфузия которых неэффективна. Это вызывает шок и плуриорганную недостаточность. Таким образом, шок наступает при истощении или несрабатывании механизмов стресса либо при утрате информационной барьерности воспаления, медиаторы которого начинают действовать системно (рис. 1).

Обратная ситуация — неумеренная централизация, навязывание нейроэндокринным системным регулятором программы поведения клеткам, безотносительно к их локаль-

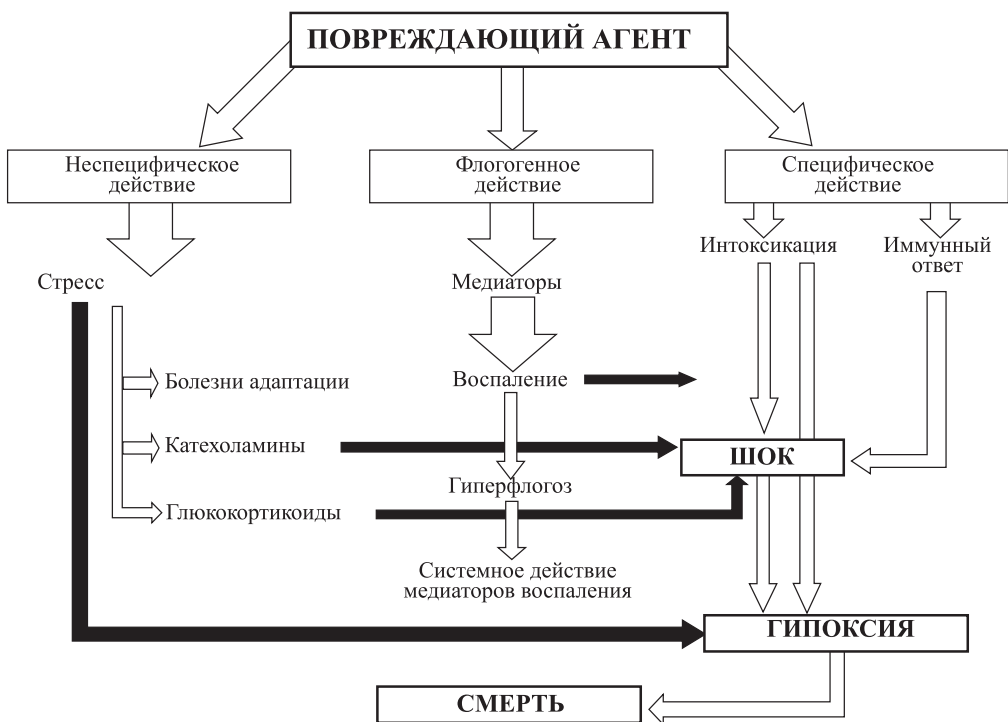


Рис. 1. Взаимодействие воспаления, стресса и шока в рамках концепции системно-местного защитного равновесия. Темные стрелки — подавление, светлые — стимуляция или причинение

ным потребностям, не менее патогенна. Не случайно в структуре любого шока имеется стадия централизации кровообращения, т. е. безоговорочного доминирования интересов центра над периферией. Гиперергическая симпатoadреналовая реакция способна посадить на голодный паек недостаточной перфузии мышцы, печень, почки, ЖКТ, другие органы, спровоцировав гипоксический некробиоз и плуриорганную недостаточность. Именно стойкой централизацией кровообращения отличается шок от коллапса, и как раз с нею связаны тяжесть и трудная купированность шока. В то же время лечебные воздействия, препятствующие реакции централизации, оказываются эффективными [61]. Итак, баланс регуляторных воздействий центра и периферии может быть нарушен обеими сторонами — и это поведет к однотипным патогенным последствиям.

Практическая медицина много лет успешно применяет глюкокортикоиды и как противовоспалительные, и как противовоспалительные средства. Стоит задуматься над значением этого факта, как мы получаем немедленное подтверждение развиваемого здесь тезиса: барьерность воспаления носит противовоспалительный характер, а системное действие медиаторов воспаления (гипераутоаидия) оказывает шокогенный эффект.

Нашим сотрудником О. Д. Чесноковым и соавт. при экспериментально-клиническом изучении взаимодействия аутоаидной и нейроэндокринной регуляции у больных с тяжелой сочетанной травмой и острой кровопотерей получены результаты, подкрепляющие высказываемые здесь принципиальные положения [62]. Так, летальному исходу травмы содействовали высокие концентрации провоспалительных цитокинов и недостаточный кортизоловый ответ при стрессе, в то же время активация противовоспалительных механизмов, удерживая ответ острой фазы в нормергических пределах, повышала резистентность и была связана с более благоприятным исходом.

Следовательно, одновременная штатная работа механизмов воспаления и стресса (по Х. Бекемайру, *ортофлогоз*) [63] позволяет организму бороться с агентом, вызвавшим повреждение, не доводя дело до шока. Если механизмы воспаления недостаточны (*гипофлогоз*) — организму при инфекции угрожает септический шок, а при избыточной генерации и системном действии аутоаидов (*гиперфлогоз*) — токсический или аллергический шок. Менее интенсивное общее действие медиаторов воспаления, еще удерживаемое в той или иной степени стрессорными механизмами у границы шока, ведет к развитию *шокоподобных состояний*. Так, мы сталкиваемся с системным действием воспалительных медиаторов при *синдроме длительного раздавливания*. В клинике синдром умеренно сильного системного действия воспалительных медиаторов известен в обыденном профессиональном жаргоне медиков как «*общая интоксикация*». Именно так называли, например, то тяжелое общее состояние, которое у больного разлитым перитонитом сопровождается лихорадкой, апатией, угнетением сознания, желтушно-землистым цветом кожных покровов, лицом Гиппократа и т. д. Данный традиционный термин представляется не совсем корректным (см. выше). С семиотической точки зрения, не может быть общей интоксикации, как нет, например, местного шока или невроза селезенки [7]. Строгим и корректным обозначением для состояний, нечетко обозначавшихся ранее как «общая интоксикация», «кишечный токсикоз», «нейротоксикоз» и т. п., может быть: «*синдром системного действия медиаторов воспаления*» (рис. 2).

Наиболее хорошо отрегулированным и практически неизбежным проявлением этого синдрома служит, по всей вероятности, ответ острой фазы (преиммунный ответ), наступающий при любом выраженном воспалении. Во время преиммунного ответа, сразу же после контакта возбудителей, их липополисахаридов и иных облигатных патогенных

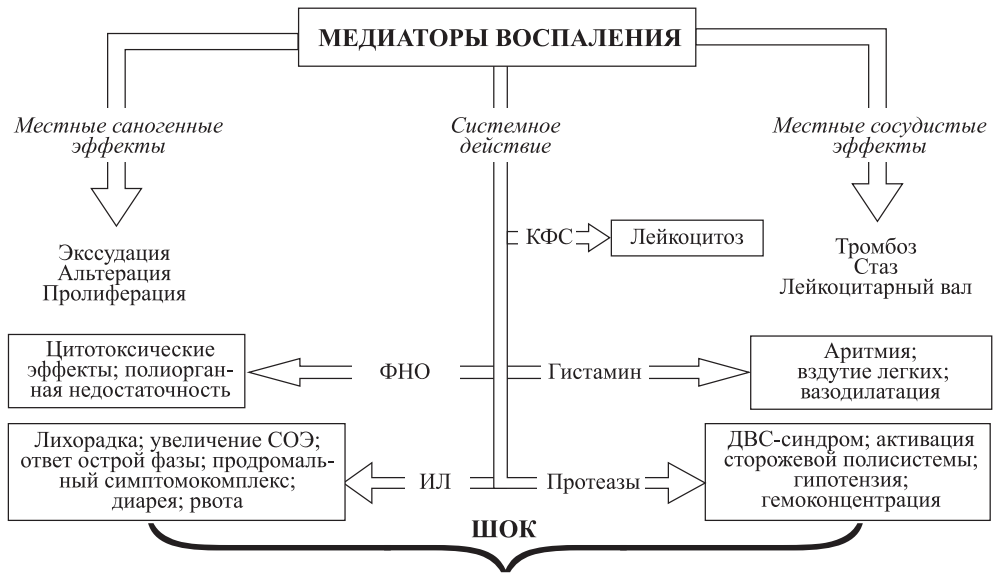


Рис. 2. Патогенез системного действия аутокидов

комплексов (односпиральной ДНК, двуспиральной РНК, зимозана, формилметионин-содержащих пептидов) и/или медиаторов воспаления с макрофагами, лимфоцитами и эндотелием происходит освобождение и совокупное действие ряда цитокинов.

Свои эффекты на многие клетки они реализуют через рецепторы, внутриклеточными посредниками стимуляции которых служат в большинстве, хотя и не во всех, случаях медиаторы арахидонового каскада. Патологическими результатами этого каскадного процесса служат диспротеинемия, изменение редокс-потенциала клеток, экспрессия молекул клеточной адгезии, сдвиги в системе гемостаза, гипоферремия, гипопинкемия и переброска энергетических эквивалентов в висцеральный отсек организма, а позже — лихорадка. Все эти явления, по существу, конкретизируют понятие «неспецифического патогенеза».

Дисбаланс аутокидной и системной нейроэндокринной регуляции наблюдается в патогенезе многих инфекционных и неинфекционных заболеваний и не обязательно носит острый характер. Так, в отечественной фтизиатрии традиционно (и, на наш взгляд, совершенно уместно) выделяется особая безлокальная форма туберкулеза, не признаваемая зарубежными классификациями: «*туберкулезная интоксикация детей и подростков*» [64]. Противоречия по поводу этого понятия связаны с тем, что у таких больных несмотря на явные клинические признаки недостаточности функций надпочечников, требующие даже дифференциального диагноза с болезнью Аддисона, не обнаруживаются туберкулезные очаги в надпочечниках или иных органах.

Данная форма представляет собой, по-видимому, результат системного действия медиаторов воспаления, освобождаемых при первичном контакте организма с инфекцией, и может трактоваться как комбинация симптомов, вызванных реализацией механизмов преиммунного (острофазного) ответа, с модулирующим действием ряда цитокинов на гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковую систему.

Наблюдения фтизиатров наводят на мысль о том, что системно-местное защитное равновесие может страдать не только при острых, но и при хронических формах патологии.

На наш взгляд, один из основных факторов, обеспечивающих бесконфликтную реализацию системных и местных защитных программ, — структурно-функциональная целостность мезенхимальных образований, т. е. соединительной ткани, с одной стороны, составляющей арену местных типовых патологических процессов, а с другой, — производящей уникальный репертуар аутокидов и гормонов — от медиаторов воспаления до кортикостероидов [65]. Микроструктура всех видов соединительной ткани в организме влияет на поведение клеток и в норме позволяет *разграничить* информационные сферы влияния аутокидов и гормонов и *бесконфликтно сочетать* эти формы гуморальной регуляции.

Исследования нашей сотрудницы О. М. Муджиковой с соавт. [66] показали, что примером хронического нарушения аутокидно-гормонального регуляторного равновесия можно считать синдромальные и внесиндромные формы соединительнотканых дисплазий. При этих заболеваниях из-за генетических дефектов коллагена, эластина, фибриллина или ассоциированных с ними белков возникают нарушения упаковки и хранения ряда цитокинов, в том числе — трансформирующего фактора роста β (ТФР β). Это ведет к его системному избыточному действию, что впервые показано нами для наиболее распространенных внесиндромальных форм соединительнотканной дисплазии. Обнаруженный хронический избыток ТФР β и лептина у таких индивидов вступает в конфликт с системными формами биорегуляции, диктует формирование марфаноидного хабитуса и многочисленные системные иммунонейроэндокринные нарушения, включая синдром диспитуитаризма с розовыми стриями и хронический аутоиммунный тиреоидит.

Последнее не случайно, так как свое наиболее концентрированное проявление закономерности, связанные с информационно-вещественным дуализмом патологических процессов и конфликтами местных и системных защитных программ, должны находить в феноменах, связанных с аутоиммунитетом и аутоаллергией. Это диктуется самой природой антител как специфических сигналов, способных мобилизовать те или иные генетически детерминированные ответы клеток, и как триггеров, запускающих неспецифические повреждающие эфффекторы.

Аутоиммунитет ныне рассматривается как система естественной физиологической регуляции морфофункциональных процессов в организме [67]. Соответственно, и в механизмах аутоаллергических расстройств, представляющих собой последствия неадекватно нацеленного и плохо отрегулированного аутоиммунного ответа, можно усматривать как проявления прямого, вещественно-энергетического повреждения клеток, так и результаты информационного включения или выключения клеточных реакций теми или иными иммуноглобулинами, провоцирующими конфликт местных и системных защитных программ. Ярким примером служат заболевания вследствие информационной мимикрии, когда клетка принимает иммуноглобулиновый сигнал за гормональный, медиаторный либо аутокидный. Речь идет об антиидиотипических аутоантителах, которые вследствие эффекта внутреннего иммунологического отображения имитируют целиком или частично действие биорегуляторов, связывая их рецепторы. Классическая ситуация этого рода воспроизводится при болезни фон Базедова (аутоантитела, связывающие рецептор ТТГ и оказывающие ростовой и гормонотропный эффекты на тироциты). Сходное явление лежит в основе лабильного течения леченого инсулинзависимого сахарного диабета (инсулиномиметические антиидиотипические

аутоантитела), наблюдается при астматических статусах (антиидиотипы, блокирующие бронхиальные адренорецепторы) [68]. Наконец, индукция производства подобных антиидиотипов может спровоцировать иммунопатологическую болезнь там и тогда, где для нее, казалось бы, нет вещественной *антигенной* основы. У подопытных мышей иммунизация двуспиральной ДНК не дает системной красной волчанки, а вот иммунизация анти-ДНК антителами приводит к воспроизведению болезни, причем появляется не только аутоаллергия к двуспиральной ДНК, но и весь спектр волчаночных аутоантител (к кардиолипину, гистонам, РНК-протеидам и т. д.). Мыши не экспрессируют нейтрофильную протеиназу-3 (главный аутоантиген при человеческом гранулематозе Вегенера). Но если иммунизировать их антителами к человеческой протеиназе-3, то развивается картина гранулематоза Вегенера. При длинном ряде аутоиммунных болезнейпусковым служит антиидиотипическое аутоантитело, работающее как перекрестно-реактивный идиотип или суперантиген или же снимающее естественное сывороточное ингибирование с какого-то аутоиммунного процесса [69].

Таким образом, современная иммунопатология доказывает, что болезнь может развиваться на первично информационной основе. Истинное практическое значение подобных явлений, вероятно, окажется еще шире. Введение антител к отсутствующему лиганду может заставить систему вести себя так, как будто бы этот лиганд стал экспрессироваться! *На наш взгляд, на этом может строиться специфическая иммунологическая профилактика и лечение ряда наследственных и дефицитных заболеваний.*

Впрочем, дело не только в особенностях иммунологической мимикрии сигналов. *Патология сигнализации* — это все болезни, связанные с дефицитом, избытком или мимикрией биорегуляторов (гормонов, нейротрансмиттеров, аутокоидов, антител). Более того, медицина уже оперирует таким понятием, как *рецепторные болезни* (например, семейная гиперхолестеринемия Па типа). Можно говорить о классе заболеваний, связанных с *ретрансляцией сообщений* в клетках, — это патология пострецепторных передатчиков (например, гормонообразующие опухоли гипофиза, такие как соматотропинома при акромегалии или адренокортикотропинома — при болезни Иценко-Кушинга, клетки которых имеют клональные дефекты в системе G-белков, ставящие эти «адаптеры» в хронически включенное состояние). Наконец, уже вполне привычную часть понятийного аппарата медицины составляют наследственные заболевания, т. е. болезни, вызванные *первичными программными дефектами*. *Патология архивирования и разархивирования* программ тоже представлена широко: сошлемся на знаменитое вирховское: «не там, не тогда и не столько, где, когда и сколько нужно» — гетеротопию, гетерохронию и гетерометрию как основу болезней и вспомним, например, судьбу и значение протоонкогенов при их своевременной или несвоевременной экспрессии.

Таким образом, введение в сферу патофизиологии (патобиологии) такого раздела, как *патоинформатика*, представляется насущным и оправданным.

В заключение отметим следующее.

В основе многих острых и хронических заболеваний лежит нарушение информационного разграничения сфер влияния между системной нейроэндокринной регуляцией (гормоны и нейротрансмиттеры) и местными аутокоидными механизмами аутокринного и паракринного характера (цитокины и другие медиаторы воспаления). Как в здоровом организме, так и при штатном, нормергическом успешном функционировании типовых патологических процессов эти управляющие программы *не конфликтуют между собой*, поскольку короткоживущие аутокоидные сигналы эффективны лишь на небольшом уда-

лении от источника, а их молекулярные носители *не достигают регуляторно значимых концентраций* в системном кровотоке.

С другой стороны, системные нервные и гормональные сигналы *не унифицируют и не парализуют* основанную на аутоакоидной регуляции оптимальную и топически разнообразную работу местных защитных механизмов, так как доступ гормонов и нейротрансмиттеров в очаги нормергического воспаления ограничен барьерными изменениями микроциркуляции и функциональным миопаралитическим эффектом.

Данный принцип мы обозначаем как «*правило системно-местного защитного равновесия*». Проведенные нами и другими авторами исследования показывают, что при остром гиперергическом течении патологических процессов, например, при различных видах шока и избыточном ответе острой фазы данный принцип может остро нарушаться, что снижает резистентность организма.

С другой стороны, хронический конфликт местной аутоакоидной и системной нейроэндокринной регуляции имеет место при системных дисплазиях соединительной ткани, когда избыток некоторых цитокинов ведет к мультиорганным аномалиям, включая иммунонейроэндокринные нарушения.

Изучая и разъясняя студентам вещественно-энергетические аспекты патогенеза болезней, т. е. конкретные мутации, молекулярные дефекты, повреждения и отклонения в анатомо-физиологических и биохимических показателях, исследователь и преподаватель не должны упускать из виду *патоинформатику* подобных заболеваний.

Патофизиология выполняет в современной медицине ту же роль, которую играет системная биология в комплексе биологических наук. Задача, которую не решат за нее ни генетика, ни иммунология, ни молекулярная биология, ни клинические науки, — видеть лес за деревьями.

Литература

1. Крыжановский Г. Н. Современная патофизиология — состояние и перспективы // Лекции I Рос. конгр. по патофизиологии. 1996. 17–19 окт. М., 1996. С. 25.
2. Калинин М. Н. Преподавание патофизиологии в XXI веке: патофизиология как элемент российской культуры // Матер. научн. конф., посвящ. 100-летию кафедры патофизиологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. СПб., 1998. С. 48–49.
3. Ферворн М. Общая физиология: основы учения о жизни. Вып. 1. М.: Тип. Товарищества И. Д. Сытина, 1897. 518 с.
4. Martius F. Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin: Julius Springer, 1914. 258 S.
5. Альбицкий П. М. Односторонность и ошибочность современного физиологического учения о значении продуктов обмена для организма и о деятельности выделительных органов: Необходимость нового учения и основные начала его // Русск. врач. Пг., 1918.
6. Чурилов Л. П. Естественная история болезни: Информационные аспекты проблемы повреждения клетки // Основы общей патологии / Под ред. А. Ш. Зайчика, Л. П. Чурилова. СПб.: ЭлБи-Спецлит, 1999. С. 21–22, 110–142.
7. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. 4-е изд. СПб.: ЭлБи, 2008. 656 с.
8. Фролов В. А., Мусеева Т. Ю. Живой организм как информационно-термодинамическая система // Вестн. РУДН. 1999. № 1. С. 6–14.
9. Yates F. E. Systems analysis of hormone action // Biol. Regulat. and Development / Eds. R. F. Goldenberger, K. Yamamoto. New York. Vol. 3A. P. 25–97.
10. von Bertalanffy L. Allgemeine Systemtheorie // Deutsche Universitäts-Leitung. 1957. N 5–6. S. 56–64.

11. *Virchow R.* Cellularpathologie // Arch. Path. Anat. 1855. Т. 8. S. 1–380.
12. *Magin M. N.* Ethos und Logos in der Medizin: Das anthropologische Verhältnis von Krankheitsbegriff und medizinischer Ethik. Freiburg; München: Karl Alber Verlag, 1981. 350 S.
13. *Schipperges H.* Welt und Mensch bei Hildegard von Bingen // J. Psychol., Psychot. U. Med. Anthropol. 1966. Т. 14. S. 293–308.
14. *Ламетри де Ж.-О.* Человек-машина. Минск: Литература, 1998. 704 с.
15. *Цельс А. К.* О медицине. Кн. 1–8. М.: Медгиз, 1959. 381 с.
16. *Парацельс.* Магический Архидокс / Сост. Е. Г. Грошева, Д. Н. Попов, С. Д. Фролов. 2-е изд. М., 2002. 395 с.
17. *Stahl G. E.* Theoria Medica Vera: Physiologiam et Pathologiam, Tanquam Doctrinae Medicae Partes Vere Contemplativas, et Naturae et Artis Veris Fundamentis, Intaminata ratione, et inconcussa Experientia sistens. Halae, Literis Orphanotropei M DCCVIII. Halle: Waisenhaus, 1708.
18. *De Bordeu Th.* Recherches sur les maladies chroniques. VI. Analyse médicinale du sang. Paris: Rouault, 1775.
19. *von Rokitansky K.* Handbuch der pathologischen Anatomie. Bd 1–3. Wien: Braumüller u. Seidel, 1842–1846.
20. *Чурилов Л. П.* Серповидноклеточная анемия / Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. 2-е изд. СПб.: ЭлБи, 2005. С. 72–77.
21. *Ricker G.* Entwurf einer Relationspathologie. Iéna: G. Fischer Verlag, 1905.
22. *Мах Э.* Анализ ощущений и отношений физического к психическому. М.: Скирмунт, 1907.
23. *Белов Н. А.* Учение о внутренней секреции органов и тканей и его значение в современной биологии // Новое в медицине. 1911. № 22. С. 1228–1236.
24. *Богданов А. А.* Тектология: Всеобщая организационная наука. В 2-х кн. М.: Экономика, 1989. P. 304–352 с.
25. *Анохин П. К.* Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980. 197 с.
26. *Wiener N., Rosenbluth A.* The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1946. Vol. 16. P. 205–265.
27. *Sarason H.* Dynamik und Totalität als Richtweg der Medizin von heute // Schweiz. med. Wschr. 1933. Bd 63. S. 129.
28. *Сперанский А. Д.* Элементы построения теории медицины. М.; Л.: Изд-во ВИЭМ, 1935. 344 с.
29. *Крыжановский Г. Н.* Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.
30. *Dietrich A.* Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 2 Bd. Leipzig: S. Hirzel Verl., 1940. 437 S.
31. *Аничков Н. Н.* Учебник патологической физиологии. 4-е изд. Л.: Биомедгиз, 1938. 432 с.
32. *Grote L. R. R.* Gesundheit und Zivilisation. München: Gräfelfing Werk-Verl., 1959.
33. *Амосов Н. М. и др.* Теоретические исследования физиологических систем. Киев: Наукова Думка, 1977. 361 с.
34. *Hoff F.* Behandlung innerer Krankheiten. Stuttgart: Georg Thieme Verl., 1960. 886 S.
35. *Siegmund H.* Naturwissenschaftliches und spekulatives Denken in der modernen Krankheitslehre // Verh. dtsh. Ges. Path. 1948. Bd 32. S. 300.
36. *Фуко М.* Рождение Клиники. М.: Смысл, 1998. 310 с.
37. *Bichat X.* Traité des Membranes en Général et Diverses Membranes en Particulier. Paris: Richard, Caille & Ravier, 1800.
38. *Petit M.-A.* Traité de la fièvre entéro-mesentérique. Paris, 1813. P. 132–141, 523.
39. *Bouillaud J.-B.* Essai sur la philosophie médicale et sur les généralités de la clinique médicale etc: Concours-thesis for professorship. Paris, 1831. P. 259.
40. *Cruveilhier J.* Essai sur l'anatomie pathologique en général et sur les transformations et productions organiques en particulier: Doctoral thesis. 2 vol. Paris, 1816. P. 21–24.
41. *Broussais F.-J. V.* Histoire des phlegmasies chroniques. Т. I. Paris, 1808. P. 3–5, 54–55.
42. *Шнак С. И.* Протекторные эффекты ингибиторов протеиназ при шокогенных воздействиях. М., 1987.
43. *Фролов В. А., Зотова Т. Ю., Зотов А. К.* Болезнь как нарушение информационного процесса. М., 2006. 188 с.

44. *Selye H.* Perspectives in Stress Research // *Persp. in Biol. & Med.* 1959. Vol. 2. N 4. P. 403.
45. *Ehrlich P.* On immunity with special reference to cell life // *Proc. Roy. Soc. Biol.* 1900. Vol. 6. P. 424.
46. *Кульберг А. Я.* Молекулярная иммунология. М.: Высш. школа, 1985. 180 с.
47. *Шоефельд Е.* Аутоантитела: индуцируются ли они аутоантигенами или идиотипами? // *Иммунофизиология: Естественный аутоиммунитет в норме и при патологии* / Под ред. А. Б. Полетаева, А. Н. Данилова. М.: Иммунокулус, 2008. С. 230–236.
48. *Перельман Л. П.* К вопросу о функциональной взаимосвязи паразитовидных и мужских половых желёз. Саратов: Саргублит, 1924. 11 с.
49. *Recent Progress in Hormone Research: Proceedings of the Laurentian Hormone Conference* / Ed. G. Pincus. New York a. e.: Acad. Press, 1951. Vol. 6. P. 159, 277.
50. *Уголев А. М.* Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987. 318 с.
51. *The endorphins* / Eds. E. Costa, M. Trabucchi. New York: Raven Press, 1978. 379 p.
52. *LeRoith D.* Evolutionary origin of the endocrine system // *J. Endocrinol.* 1987. Vol. 112. Suppl. P. 27.
53. *Берг Л. С.* Труды по теории эволюции (1922–1930). Л.: Наука, 1977. 387 с.
54. *Müller J.-P.* Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen. 2 Bd. Coblenz: Verlag von J. Hölscher, 1837–1840.
55. *Natochin Yu. V.* On evolution of renal function and water-salt homeostasis / *Advances in Physiological Research* / Eds. H. McLennan e. a. New York; London: Plenum Press, 1987. P. 429–454.
56. *Hawker F.* Endocrine changes in the critically ill // *Brit. J. Hosp. Med.* 1988. Vol. 39. N 4. P. 278–280, 282–284, 286.
57. *Klemensiewicz R.* Neue Untersuch, ub. die Thatigkeit d. Eiterzellen. Graz, 1898.
58. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 611 с.
59. *Черешнев В. А.* Нейроэндокринная регуляция воспаления: Пленарная лекция // *Матер. II междунар. симп. «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и при патологии»*. С.-Петербург. 2009. 16–19 июня. СПб., 2009 [в печати].
60. *Кулагин В. К.* Патологическая физиология травмы и шока. Л.: Медицина, 1978. 296 с.
61. *Петров И. П.* Шок и коллапс. Л.: Воен.-Морск. мед. акад., 1947. 332 с.
62. *Чесноков О. Д., Шанин С. Н., Козинец И. А. и др.* Активность функций иммунной системы у пациентов при тяжелой сочетанной травме и острой кровопотере // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11.* 2008. Вып. 4. С. 142–152.
63. *Bekemeier H.* Inflammation — a short survey of some terms // *Wiss. Beitr. M. Luther Univ. Halle-Wittenberg.* 1984. Vol. 13. N 86. P. 14–15.
64. *Туберкулез у детей и подростков: Руководство* / Ред. О. И. Король. СПб.: Питер Принт, 2005. 432 с.
65. *Муджикова О. М., Строев Ю. И., Чурилов Л. П.* Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11.* 2009. N 2. С. 35–47.
66. *Чурилов Л. П., Рыбакина Е. Г., Строев Ю. И. и др.* Нарушение баланса местных и системных регуляторных влияний при острой и хронической патологии // *Бюлетень VIII читань ім. В. В. Підвисоцького.* Одесса. 2009. 28–29 травня. Одеса: ОДМУ, 2009. С. 91–94.
67. *Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Utekhin V. J.* Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease // *Pathophysiology (Elsevier).* 2008. Vol. 15. N 3. P. 191–207.
68. *Полетаев А. Б.* Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА, 2008. 208 с.
69. *Schoenfeld Y.* The idiotypic network in autoimmunity: antibodies that bind antibodies that bind antibodies // *Nature-Medicine.* 2004. N 10. P. 17–18.

Статья принята к печати 18 июня 2009 г.