

Нивои здравља на примеру детета са реуматоидним артритисом

Др Ленка Тенжера

Теме:

- Савремена медицина и теорија сложених система
- Здравље и болест у контексту концепта атракторних пејзажа
- Енергетске баријере или бифуркационе тачке
- Нове мете за дизајн лекова
- Место хомеопатије у медицини сложених система

Организам као сложени адаптивни систем

- Сложени адаптивни систем је дефинисан као „скуп појединачних агената (делова регулаторног система) са слободом да делују на начине који нису увек потпуно предвидљиви, и чије су акције међусобно повезане тако да акције једног агента (подсистема) мењају контекст за друге агенте (подсистеме).“
- У ствари, здраву физиолошку функцију карактерише сложена интеракција **вишеструке контроле.**

Главне карактеристике сложених система

- **НЕЛИНЕАРНОСТ** – овај концепт укључује феномен у којем излаз често није пропорционалан улазу. Штавише, посматрамо непредвидива понашања, осетљивост на мале претурбације и појаву фракталних структура.
- **САМООРГАНИЗАЦИЈА** – „емергенција“ – што значи способност сложених система да генеришу ред из нереда, образаца, кохеренције, што у динамичком смислу (током времена) може попримити аспект променљивих осцилација и атрактора
- **ДИНАМИЧНОСТ** – способност мењања током времена, еволуције у складу са новим захтевима. Ово се заснива на структурној и функционалној пластичности живих бића, на асоцијативном памћењу и учењу.
 - Способност адаптације и еволуција укључују важност индивидуалне историје, феномена сензибилизације/десензибилизације који условљавају понашање ћелија и организма.

Сложени системи = динамички системи

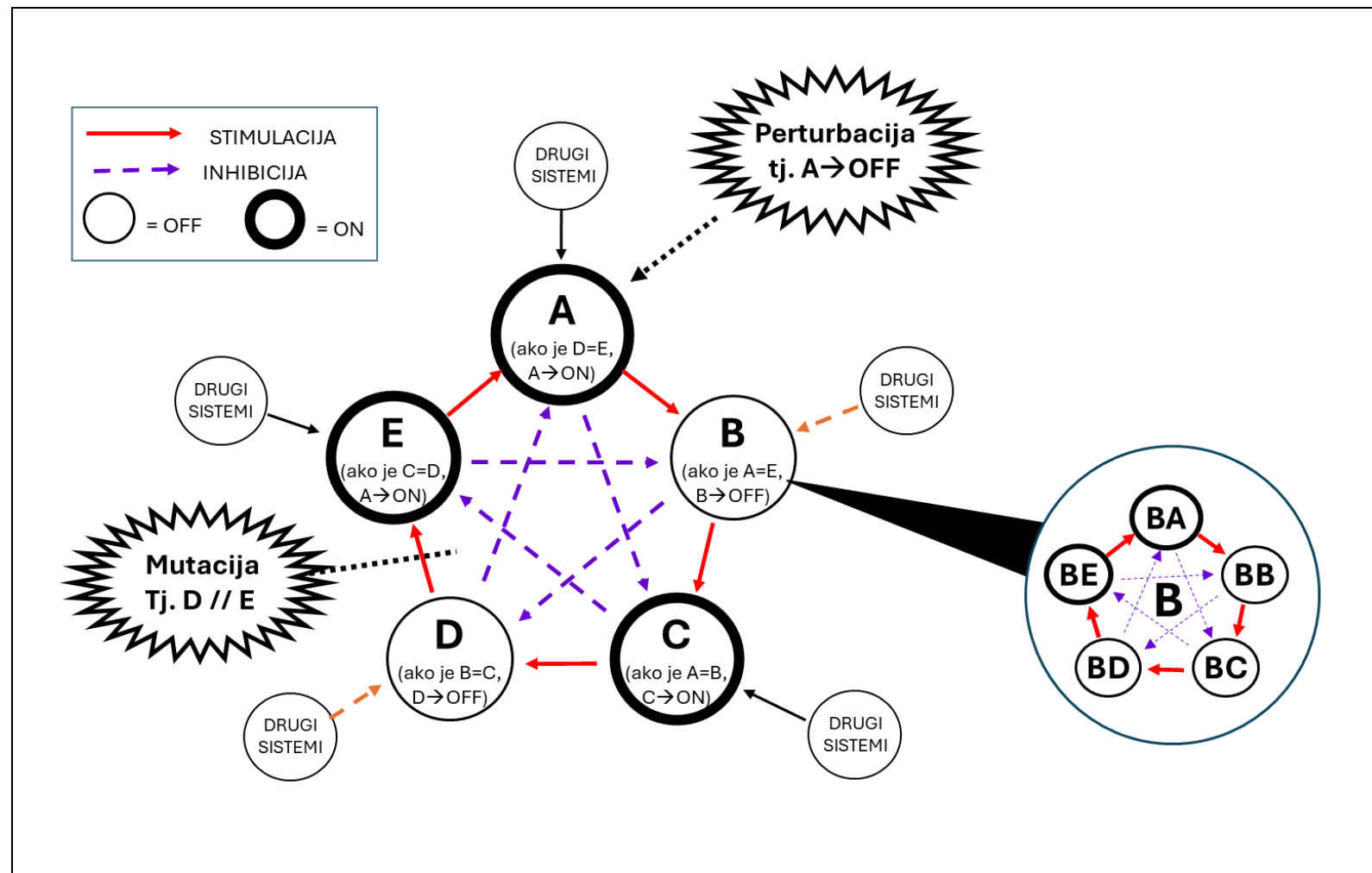
- Према теорији динамичких система, цео организам и свака ћелија могу се описати као комплексни системи где је „равнотежа“ посебан случај интеракције више атрактора.
- Као последица тога **здрава и патолошка стања постају интерпретабилна као различите врсте атрактора**, који се могу конвертовати једни у друге бифуркацијама или критичним пертурбацијама.
- Важна карактеристика тих атрактора је њихова веома сложена динамика због **„осетљиве зависности од почетних услова и од пертурбација“**.
 - **Мале разлике почетних услова или пертурбација путања у просторним стањима производе важне разлике у коначним феноменима.**

Динамичка Булова мрежа са пет чворова као парадигма сложености у физиологији и патологији.

Булова мрежа се састоји од скупа процесорских јединица (чворова) повезаних једна са другом, скупом комуникационих веза које могу да промене стање својих циљних чворова, на аналоган начин као синаптчке везе у нервном систему.

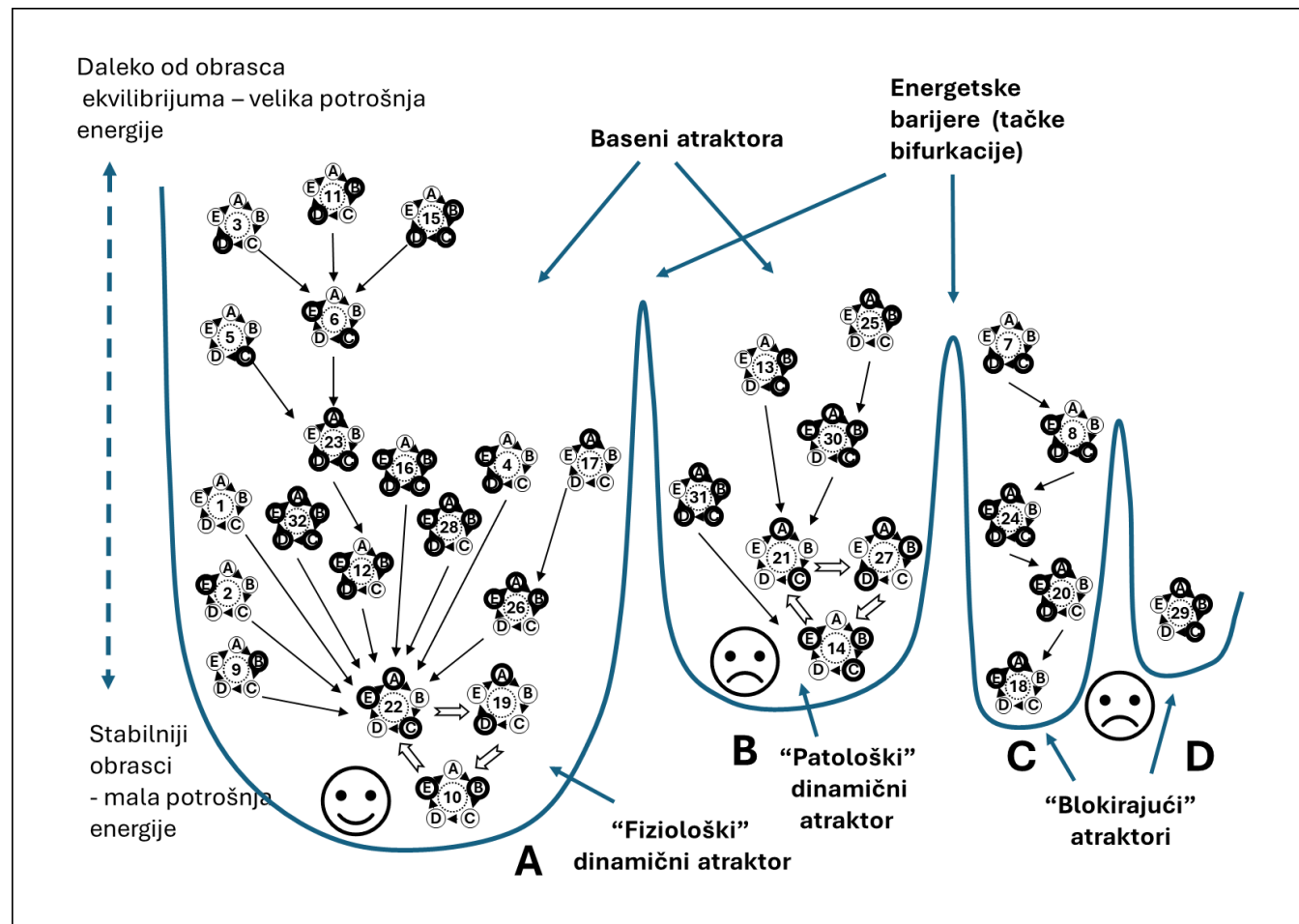
У најједноставнијем облику, чворови су једноставни рачунарски елементи који делују као прекидачи: када збир долазних сигнала пређе дати праг, чвор шаље сигнал ка другом чвору. Сваки чвор садржи правило које треба следити у случају када се исти улаз прими из оба регулациона чвора (тј. оба су у стању ИСКЉУЧЕНО или УКЉУЧЕНО).

Увећање обрасца „Б“ показује како се свака мрежа може посматрати као састављена од других самосличних мрежа на фракталан начин.



Комплетан енергетски пејзаж четири могућа атрактора система

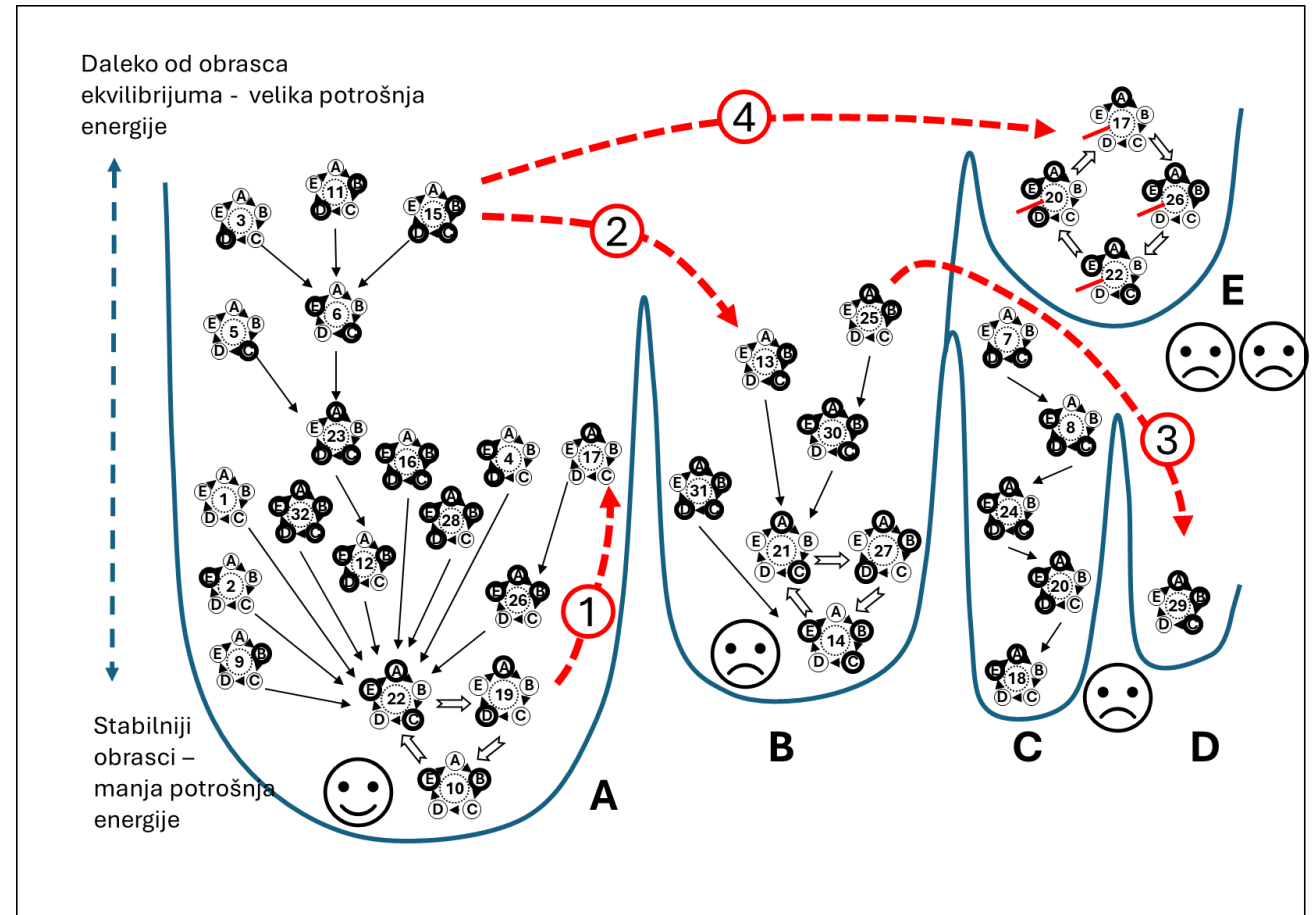
- Шема стање-простор пружа користан приказ могућих локација динамичког система унутар његовог енергетског пејзажа.
- Овај пејзаж карактеришу долине и брда која га деле на различите подпросторе (басене) које различите могуће конфигурације система могу заузети.
- Потрошња енергије је приказана дуж вертикалне осе, што значи да су виша стања нестабилна и имају тенденцију да се померају надоле ка стабилнијим стањима (атракторима) где је потрошња енергије нижа.
- Атрактор А се сматра нормалним јер је најнасељенији; позициониран је на стабилнијем нивоу, са нижом потрошњом енергије, и стога се може сматрати „физиолошким“.
- Атрактори Б, Ц, Д су произвољно позиционирани даље од равнотеже, на вишим нивоима потрошње енергије.



Ефекти „патолошких“ пертурбација чворова и промена атрактора на Булову мрежу

1: Пертурбација „чвор В→ИСКЉУЧЕНО“. 2: Пертурбација „чвор D→ИСКЉУЧЕНО“. 3: Пертурбација „чвор C→УКЉУЧЕНО“. 4: Мутација „чвор D // чвор E“ (блокирање комуникације).

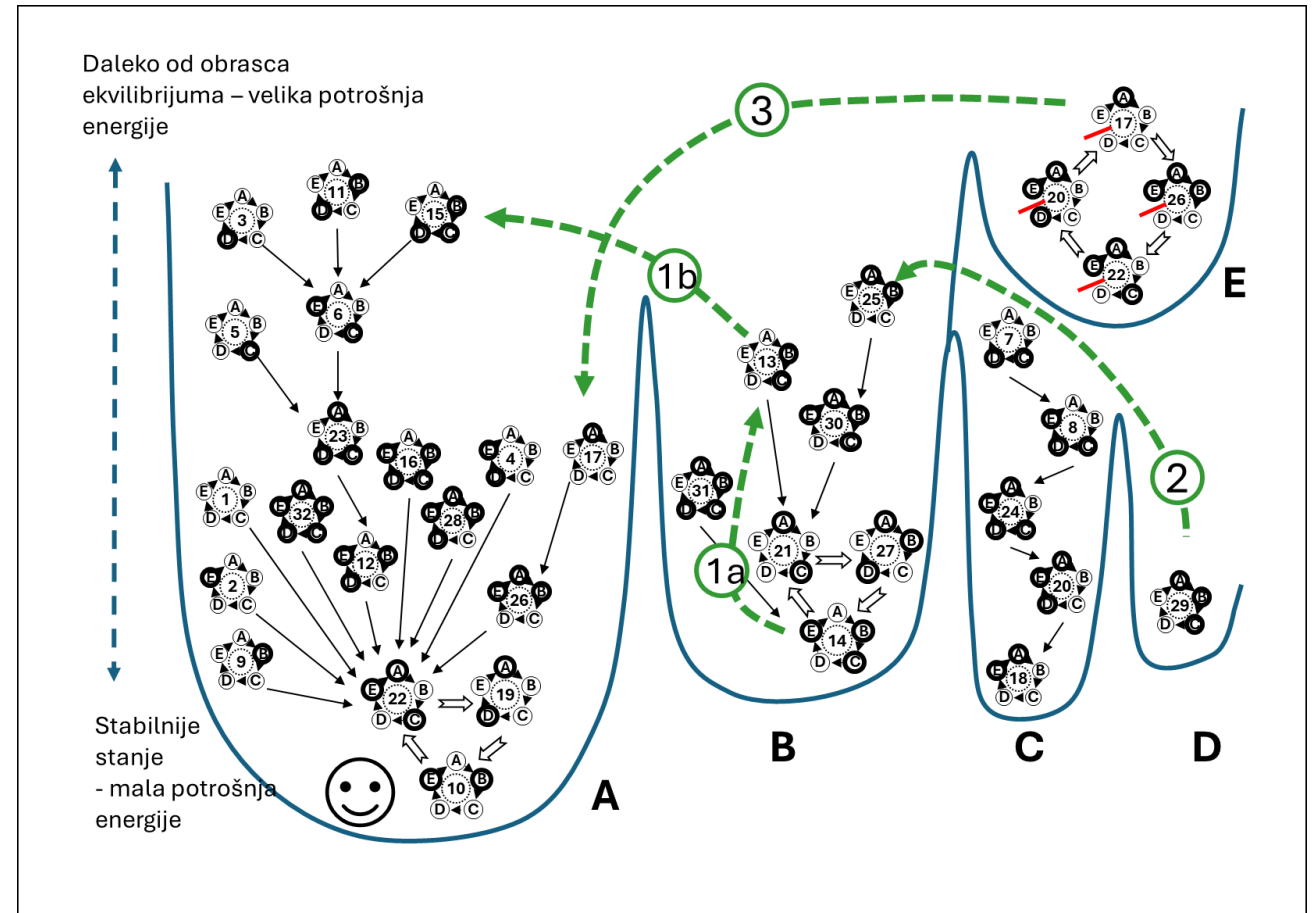
У овом погледу, хронична патологија је представљена одређеном мрежом која постаје „заглављена“ у полустабилним стањима, која се називају локални минимуми, који се неће спонтано преокренути јер излазак захтева већи утрошак из енергетског биланса организма него остатак.



„Терапеутски“ ефекти пертурбација и промена атрактора у Буловој мрежи.

- 1а: Пертурбација $E \rightarrow$ ИСКЉУЧЕНО.
- 1б: Пертурбација $D \rightarrow$ УКЉУЧЕНО.
2. Пертурбација $C \rightarrow$ ИСКЉУЧЕНО.
3. Обнављање комуникације између D и E укључивањем или олакшавањем одговарајућих повезујућих информација у систему.

Bellavite P, Tenžera L. Homeopathy, the science of the simile. LibriOmeopatia, Italy, 2026

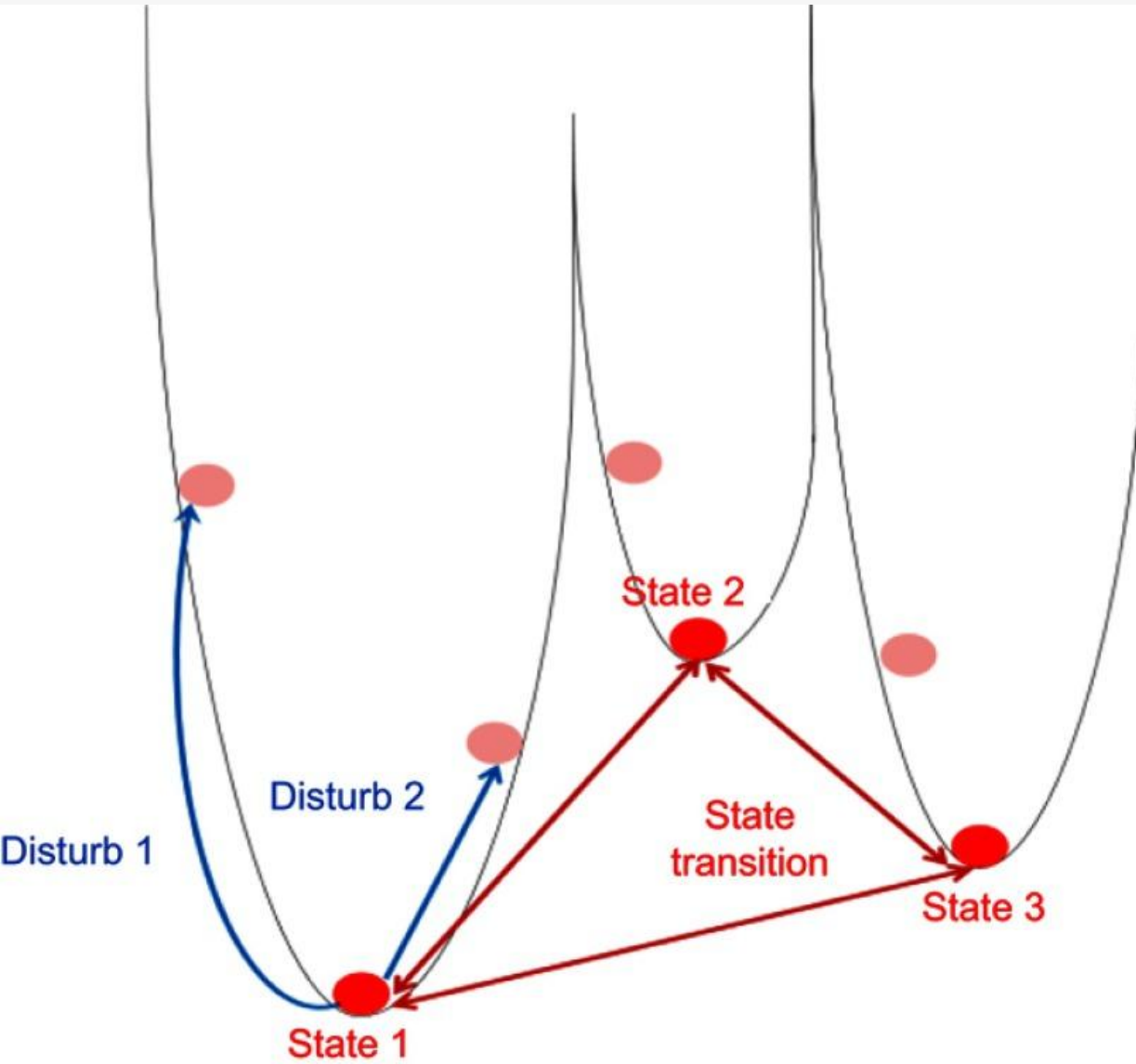


Савремена фармакологија

Изазов: терапија сложених болести

- Откривање лекова за сложене болести може се посматрати као изазован проблем у коме треба размотрити утицај једињења на динамичке карактеристике система болести, **посебно стратегије избегавања атрактора болести.**
- **Штавише, избегавање атрактора повезаних са болешћу показало се као кључни фактор за лечење сложених болести.**
 - Методологија откривања лекова заснована на теорији атрактора указује на нова решења за идентификацију циљева, откривање лекова и дизајн комбинација лекова.
 - **Методологија савремене фармакологије се заснива на ХОЛИСТИЧКОМ приступу организму и карактеристикама системске динамике,** тако да има предности за класификацију сложених болести и откривање лекова.
 - Тренутно су се резултати истраживања ове методе повећали, што проширује обим увида у откривање лекова.
 - У хомеопатији је истакнут значај одговора система на тзв. «малих болести» као кључног фактора за избегавање атрактора тежих сличних болести.

Концепт атрактора



- Куглице на слици, респективно, означавају једно од стања система, црвене куглице су у стабилним стањима, док су ружичасте куглице у нестабилним стањима.
- Слика наводи три стабилна стања у систему и користи црвене двоструке стрелице да представи динамички процес преласка стања између њих.
- Плаве стрелице означавају да два различита поремећаја узрокују две врсте промена у стању система, респективно.
- Оба поремећаја претварају систем из стабилног у нестабилно стање, али то је привремено, јер ће се систем вратити у стање 1 након периода еволуције.
- Ове промене би се могле користити да се назначи да би људско тело привремено било ван стања атрактора болести након лечења лековима (поремећај 1 или поремећај 2), али дизајнирани лекови не могу потпуно излечити болест и након одређеног временског периода, људско тело ће се поново вратити у стање атрактора болести, што би изазвало поновну појаву болести.
- Друга два стабилна стања (стање 2 и стање 3) могу представљати различите фазе болести, као што су благе и умерене фазе, тако да стање 1 може представљати тешке фазе.
- Hou X, Li M, Jia C, Zhang X, Wang Y. Attractor - a new turning point in drug discovery. Drug Des Devel Ther. 2019 Aug 22;13:2957-2968. doi: 10.2147/DDDT.S216397. PMID: 31686779; PMCID: PMC6709805.

Ћелије рака као пример

- Поред тога, узимајући рак као пример, неки истраживачи су веровали да ћелије рака улазе у високодимензионално стање атрактора и тешко се враћају у нормално стање.
- Дакле, када нормалне ћелије уђу у атрактор рака због одређених генетских мутација или дугорочних абнормалних сигнала, тешко је побећи из атрактора рака.
 - Тренутно се већина пацијената оболелих од рака ослања на лекове да би одржала привремену равнотежу тела, али ћелије рака би наставиле да развијају отпорност, а мутација ћелија рака ће многе лекове учинити бескорисним, што ће довести до тога да се тело врати у стање атрактора рака, што се на крају манифестује као поновна појава рака.

Сложене болести – терапијски недостаци

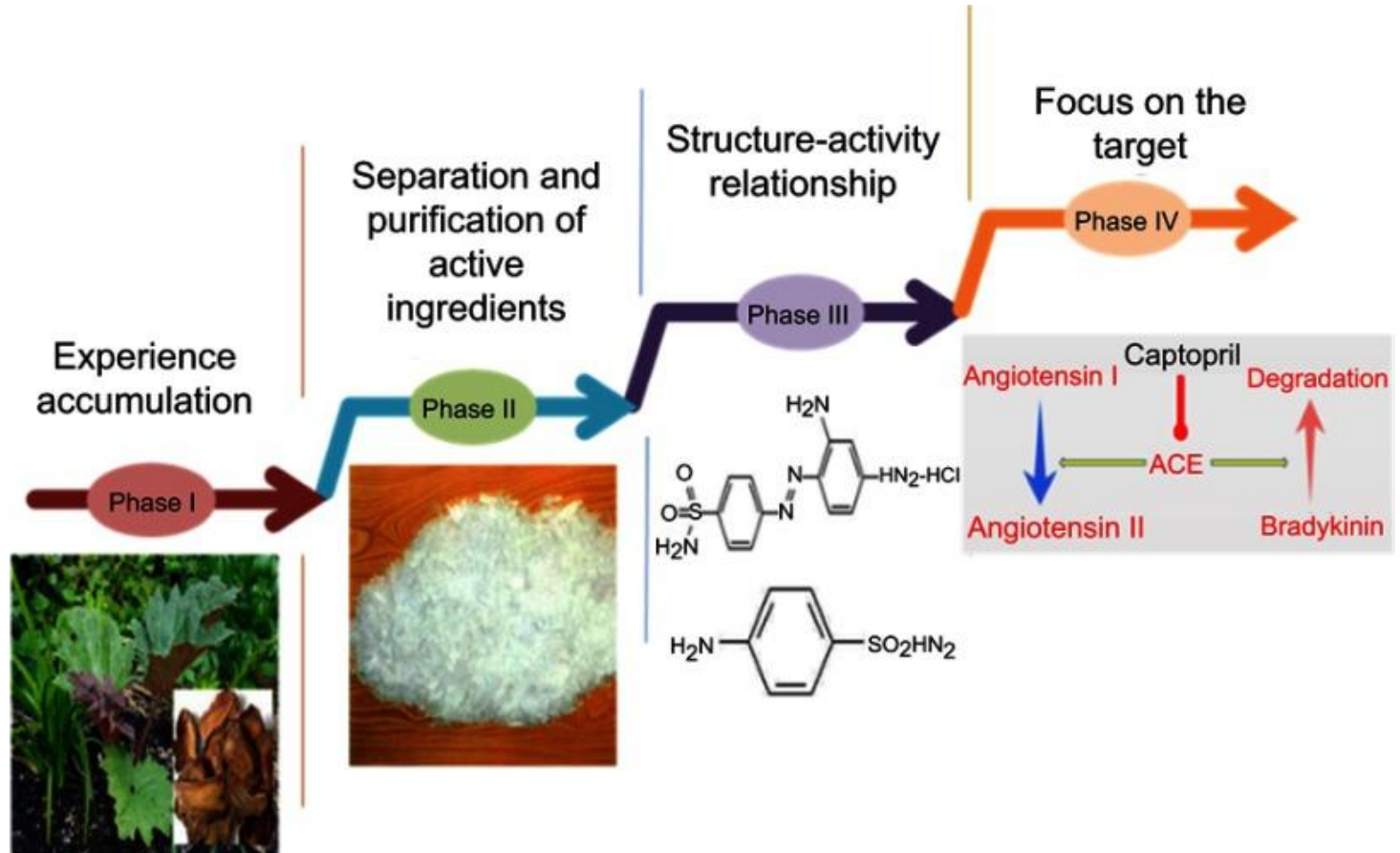
- Данас је описано много сложених болести, које обично укључују интеракцију између мултигенских утицаја и фактора животне средине
- Стање биолошког система се динамички мења у сваком тренутку како би се одржала релативна равнотежа организама и има робусност за одређени опсег спољашњих поремећаја
- Лекови развијени постојећим методама не могу у потпуности да превазиђу сложене болести!

Парадигме биомедицинских истраживања атрактора

- **Биолошки значај атрактора:**
 - Кауфман је изнео да **атрактор у Буловој мрежи може да одражава типове ћелија**; другим речима, типови ћелија могу се одредити обрасцем експресије гена.
 - Кауфман и Ли и др. веровали су да је **атрактор стабилан циклус стања**, стога има снажан биолошки значај и да је обично повезан са фенотипом.
 - Хуанг и др. су такође тврдили да стање атрактора може одговарати стањима ћелија и да атрактор представља стабилан ћелијски фенотип.
- **Истраживања лечења болести коришћењем теорије атрактора:**
 - Чо и др. конструисали су Булов модел људске сигналне мреже интегришући типичан сигнални пут ћелијског процеса и наставили са анализом атракторског пејзажа, вршећи анализу атракторског пејзажа.
 - **На основу тога, предложена је идеја обнављања нормалног ћелијског фенотипа обрнутим контролисањем атракторског пејзажа.**
 - Коначно, генетски алгоритам је коришћен за идентификацију минималног скупа контролних чворова како би се постигла промена ћелијског фенотипа

Методе откривања лекова у СМ

- Фаза I: **Акумулација искуства**. Слика приказује биљку рабарбаре и њене кришке; према искуству, древни људи су сазнали да рабарбара може да лечи болести.
- Фаза II: **Одвајање и пречишћавање активних састојака**. Слика приказује кристализацију морфина; пречишћавање морфина је прекретница у модерној фармацији.
- Фаза III: **Однос структуре и активности**. Горњи део слике приказује структуру *prontosil*, доњи део слике приказује структурну формулу *p*-aminobenzene sulfonamide разложеног *prontosilom* in vivo, а *p*-aminobenzene sulfonamide је такође ефикасна група која производи антибактеријски ефекат.
- Фаза IV: **Фокусирање на циљ**. Слика приказује деловање каптоприла, који је антихипертензивни лек, а каптоприл је прва врста ACEI (инхибитор ензима за конверзију ангиотензина) лека. ACE катализује конверзију ангиотензина I у ангиотензин II, разграђује брадикинин и доводи до вазодилатације, повишеног алдостерона и повишеног крвног притиска. Каптоприл контролише крвни притисак инхибирањем АЦЕ-а.



Методe откривања лекова кроз историју

- **Фаза I: Од античких времена до 19. века.**
 - Метод откривања лекова у овој фази углавном је зависио од **акумулације искуства**, а неке природне супстанце које се могу користити за лечење болести и повреда препознате су из производње и животног искуства, као што је пијење вина за ублажавање болова, коришћење рабарбаре за катарзу и лечење грознице кором врбе. Ово је почетна фаза откривања лекова.
- **Фаза II: Од 19. века до 1930-их.**
 - Метод откривања лекова у овој фази углавном је био одвајање и **пречишћавање активних састојака**. Године 1805, немачки фармацеут по имену Сертурнер је екстраховао чисти морфин кристализацијом из опијума, што је постало прекретница у модерној фармацији. **Од тада је велики број састојака екстрахован и одвојен из биљака**, на пример, кинин екстрахован из коре цинхоне коришћен је широм света за лечење маларије; атропин, који је изолован из беладоне (*Atropa belladonna*), офталмолози су и даље користили за ширење зеница. Поред тога, ту су ефедрин, салицилни алдехид, колхицин и тако даље.

Методе откривања лекова кроз историју

- Фаза III: 1930-те до 1960-те.
 - Однос **структуре и активности** био је главна метода откривања лекова у овој фази. Године 1932, *prontosil* је синтетисан када је проучавана антибактеријска ефикасност азо боја и доказано је да је његов ефикасни састојак *p-aminobenzene sulfonamide*. Током наредних 5 година, на основу ове основне структуре, синтетисан је велики број лекова са ниском токсичношћу и ефикаснијим сулфонамидима.
 - Од тада, метода откривања лекова се померила са одвајања и пречишћавања активних састојака на структурну модификацију засновану на односу структуре и активности, и **развијен је велики број синтетисаних хемијских лекова**. Истовремено, успешан развој пеницилина покренуо је појам за одвајањем антибиотика. Ова достигнућа су постала још један скок у историји развоја лекова, а фаза се може назвати златним доба фармацеутске индустрије.

Методe откривања лекова кроз историју

- Фаза IV: 1970-те до приближно 21. века.
 - Ова фаза је углавном била приступ усмерен на циљеве у спровођењу откривања лекова.
 - Године 1894, Фишер је предложио модел „кључа и браве“, који је првобитно коришћен за означавање обрасца везивања ензима и супстрата, а касније је проширен и на област откривања лекова.
 - Године 1948, направљена је разлика између α - и β -адренергичких рецептора, и од тада, истраживање рецептора је почело да пружа снажну основу за фармацеутске иновације и људи су почели да се радују дизајнирању лекова који се веома специфично везују за кључне циљеве у процесу развоја болести односно идентификовању лиганда („кључ“) који одговарају одређеном рецептору („брава“).
 - У међувремену, завршетак Пројекта људског генома и примена нових технологија у фармакологији обезбедили су бројне нове циљеве лекова, а фармацеутска индустрија је такође била у могућности да брзо скринира једињења.
 - Главна карактеристика ове фазе је принцип „један лек, једна мета, једна болест“.

Промена методе откривања лекова и 21. веку

- **Појава системске биологије** објаснила је да, иако је горе наведена метода била корисна за лечење тзв. *single-gene diseases*, данас сложене болести обично укључују интеракцију између **више гена и фактора животне средине**. Поред тога, због механизма компензације и функције редундантности, систем биолошке мреже је имао еластичност на поремећаје једног чвора.
- **Метод откривања лекова са једним циљем је разматрао биолошки систем само као једноставан збир његових компоненти.**
- Стога, јавио се захтев да **развој лекова треба прилагодити моделу интервенције са више циљева** како би се излечиле или ублажиле сложене болести, а не инхибирала или активирала једна мета. Као резултат тога, развијени су неки **вишекомпонентни лекови засновани на системској биологији**, као што је
 - *Exforge*, који је био фиксна комбинација амлодипина и валсартана. Валсартан је био блокатор рецептора ангиотензина, док је Амлодипин био блокатор калцијумових канала; *Exforge* је лечио хипертензију истовременим деловањем на више циљева.

Мрежна фармакологија

- Концепт мрежне фармакологије као следеће платформе за откривање лекова, први пут је представљен 2007. године и објављен у часопису Nature Chemical Biology 2008. године;
- Мрежна фармакологија је веровала да дизајн лекова са **синергијским дејством на више циљева** може смањити токсичне и нежељене ефекте на тело, побољшати терапеутски ефекат лекова, смањити стопу неуспеха клиничких испитивања лекова и уштедети трошкове истраживања и развоја лекова.
- Али да ли овај степен поремећаја може бити довољан да преокрене стање сложених болести као што је рак? **Одговор је био НЕ.**

Мрежна фармакологија

- Разлог је био тај што су **сложене болести** попут рака представљале снажан физиолошки колапс система изазван **мултигенским факторима и факторима околине** што успоставља робусно стање болести.
- Даља истраживања су показала да **само када је постојала линеарна узрочна веза између мета и њихових функција на ћелијском нивоу, болест се може успешно лечити овом методом.** Међутим, због динамичних, редундантних и робусних карактеристика мреже болести, то је једноставно посебан случај, тако да је стопа неуспеха дизајна лекова сада већа.
- Стога, у складу са претходним законом ажурирања откривања нових лекова, нови метод за откривање лекова је био хитно потребан.

Мрежа генске регулације (МГР)

- Истраживање МГР је веома важно поље биолошких истраживања у 21. веку, што је такође актуелно питање у проучавању системске биологије, а **многе врсте МГРа су конструисане у последњих неколико година.**
 - Генска регулаторна мрежа (ГРМ) је мрежа која укључује биолошке молекуле укључене у регулацију гена у ћелији, као што су ДНК, РНК, протеини, метаболички интермедијари и њихов интеракцијски однос.
 - Да бисмо изградили ГРМ за циљни биолошки систем, потребно је да добијемо ове горе поменуте биолошке молекуле и **међусобне регулаторне** односе између њих, чиме бисмо одразили однос између биолошких молекула и биолошког система и дизајнирали одговарајуће стратегије поремећаја.
- На основу МГРа не само да су потенцијалне мете лекова могле бити добијене, већ су и стопе елиминације лекова смањене пре експеримента.
- **МГРа омогућава да боље разумемо интеракциони однос између биолошких молекула и болести,** што даљом анализом може помоћи у дизајнирању нових лекова и ефикасних терапија за болести.

Мрежа генске регулације

- Развој технологије ДНК чипова обезбедио је велику базу података о експресији гена и поставио добру основу за истраживање мрежа ген-ген.
- До 2003. године, „Пројекат људског генома“ је био завршен и проучавање наука о животу је ушло у постгеномску еру, тако да се појавио велики број **омичких** података, и људи су почели да прелазе са проблема статичког секвенцирања база на **истраживање нестатичке анотације функције гена** и односа између гена и болести.
- **Анотацијом функције гена можемо боље разумети однос између гена и гена, као и гена и болести**, а затим се могу дизајнирати одговарајуће стратегије поремећаја да би се утицало на стање система.

Омике

- Неологизам *omika* неформално се односи на биолошке науке које завршавају суфиксом *-omika*, као што су геномика, протеомика или метаболомика.
- Суфикс *-om* се користи за опис предмета тих поља, као што су геном, протеом или метаболом.
- *Omike* имају за циљ колективно карактерисање и квантификацију скупа биолошких молекула који се преводе у структуру, функцију и динамику организма или организама.

Атрактори

- Атрактор се може израчунати помоћу изграђене ГРМ и предложен је метод израчунавања атрактора заснован на Буловој мрежи пошто је Булов модел зрела техника која може апстраховати динамички регулаторни однос између биомолекула у ћелијама.
 - ГРМ - ДНК, РНК, протеини, метаболички интермедијари и њихов интеракцијски однос
 - Иако је Булов модел математички модел са ниском сложеностју, он је у стању да обухвати основне карактеристике ГРМа и широко се користи као одговарајућа метода за извођење резултата биомолекуларних мрежа на нивоу система.

Атрактори

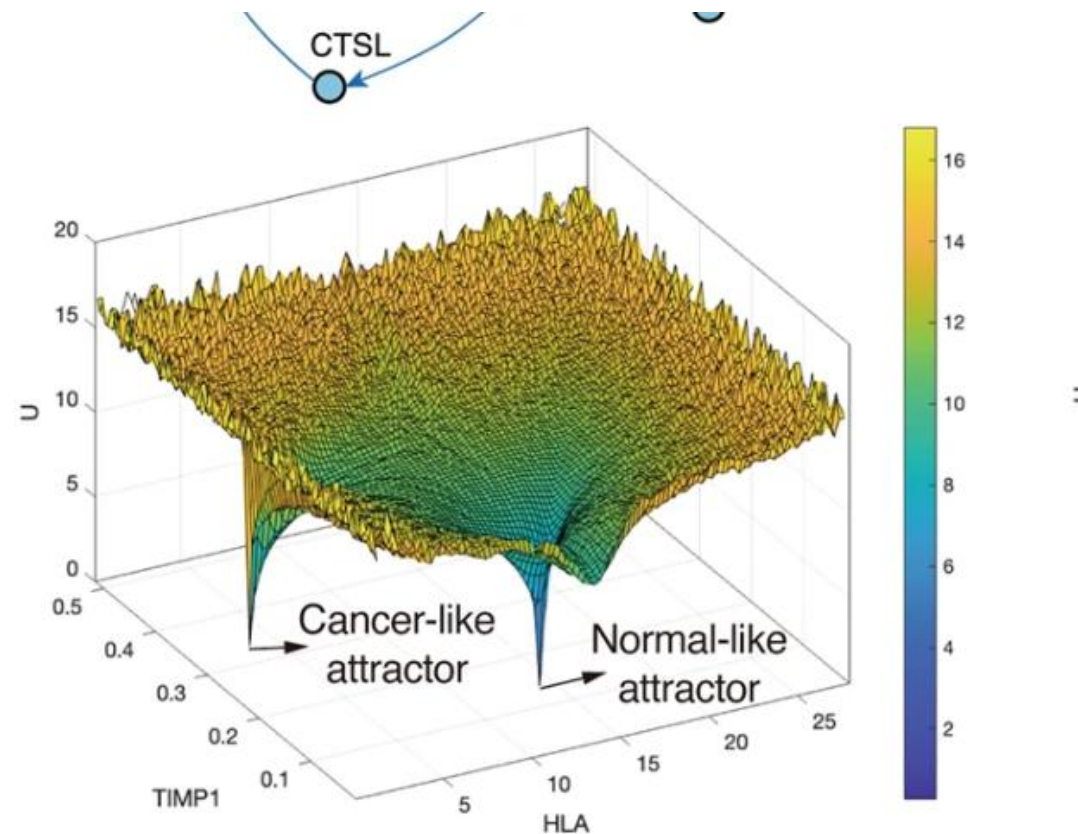
- Биолошки молекули и регулаторни однос између њих су добијени приликом изградње ГРМ-а.
- Да бисмо конструисали Булову мрежу, такође морамо добити експресију ових биолошких молекула у циљном систему мреже, као што су систем болести и нормални систем. Након добијања података о експресији, један израз се означава као „0“, а други као „1“, након чега се може извршити израчунавање атрактора.
- **Израчунати атрактор је стабилно стање које је засновано на нивоу системске динамике организма, тако да откривање и дизајн лекова заснован на њему може теоретски смањити ефекат ван циља и стопе одустајања лекова, као и поновну појаву болести.**
 - Разни алгоритми су извршени за израчунавање стања атрактора; једна од њих је метода Булове мреже синхроних, асинхроних и вероватних која укључује и функцију претраживања атрактора, анализе робусности и бинаризације.

Израчунавање стања атрактора

- Симулација Марковљевих ланаца може се користити за израчунавање потенцијалног стања атрактора и вероватноће достизања одређених стања.
- BoolNet може идентификовати једноструке атракторске и мале атракторске прстенове за мреже малих размера.
- GINsim је квалитативна метода моделирања за биолошке регулаторне мреже.
- ADAM се може користити за анализу дискретних модела различитих типова, углавном се користи за анализу динамичких својстава модела, као што је детекција атрактора.
- ATLANTIS алат је развијен коришћењем MATLAB-а (R2016a), који је популарна научна рачунарска платформа, и има карактеристике комплетне функције, јаких перформанси, ниске цене коришћења и високе ефикасности у поређењу са другим уобичајеним методама.
- Упоредни критеријуми укључују моделирање простора стања мреже, типове анализе, типове поремећаја, анализу пејзажа атрактора, одређивање судбине ћелија и друге.

Компјутерско израчунавање атрактора

- Карцином атрактор : физиолошки атрактор



Атракторски пејзаж

- Концепт атракторског пејзажа потиче из теорије епигенетске топографске мапе коју је предложио Вадингтон 1957. године.
- Теорија је тврдила да је развој ћелија попут лопте која се котрља низ косину брда, и лопта би стигла до подножја планине дуж одређене путање, што би могло одговарати почетној диференцијацији матичних ћелија. Осим тога, диференцијација различитих типова ћелија одржавана је епигенетским препрекама, али ове препреке би се могле превазићи уз довољно поремећаја.
 - Конструисана је и логика ажурирања мреже заснована на механизму биолошког деловања како би се анализирао атракторски пејзаж, кроз испробавање синхроних и асинхроних правила ажурирања; добијени су тачкасти атрактор и његов слив који су били конзервативни у два правила ажурирања, респективно. Затим је уведен систем бодовања атракторског пејзажа за квантитативну процену и квантификовање степена малигнитета рака.

Атракторски пејзаж

- Помоћу софтвера АТЛАНТИС заснованог на Буловим мрежама, могла се даље предвидети судбина ћелија повезивањем стања биолошки повезаних мрежа са судбином ћелија у хитним случајевима и репрограмирати судбину ових ћелија систематским нарушавањем потенцијалне мреже биомолекула.
- ATLANTIS је коришћен за реконструкцију атракторског пејзажа неколико објављених случајева; као резултат тога, утврђено је да ово није само била јефтина и високо ефикасна метода, већ су резултати анализе били у складу са извештајем из литературе.
- Атракторски пејзаж претвара сложено понашање мреже у интуитивни пејзаж стања мреже и пружа интуитивно објашњење за еволутивни однос између стања атрактора и његових околних стања.
- **АТРАКТОР + ОКОЛНА НЕСТАБИЛНА СТАЊА = АТРАКТОРСКИ РЕГИОН**
 - Генерално говорећи, нека нестабилна стања ће еволуирати у исто једно стабилно стање око њих, а ово стабилно стање (то јест, стање атрактора) и његова околна нестабилна стања би формирали атракторски регион (такође познат као атракторски басен). Атракторски регион може одговарати судбини ћелија у хитним случајевима или ћелијском фенотипу, пружајући основу за стадијум болести и индивидуализовани третман различитих стадијума.

Динамика стања као идеја за терапију

- Биолошка мрежа се састоји од многих чворова, док се биолошки организам састоји од разних мрежа, као што су регуларне, случајне и сложене мреже.
- Ако је организам подвргнут спољашњем поремећају који превазилази његов сопствени регулаторни капацитет, стање „болести“ или „симптома“ би се јавило као последица промена у мрежи.

Методе поремећаја чворова у мрежи

- Методе поремећаја се генерално деле на три типа:
 - генска интервенција
 - спољашња интервенција
 - структурна интервенција

ГЕНСКА ИНТЕРВЕНЦИЈА

Генска интервенција се односи на употребу специфичних метода за инхибирање експресије гена или уништавање његове структуре како би се он не могао експресовати. Уобичајене методе су **RNAi**, CRISPR-Cas и друге.

Циљни гени су увек прекомерно експресовани онкогени или вирусни гени;

Међутим, ова метода има ограничења за неке сложене болести као што је рак, због интеракције мултигенских поремећаја и утицаја фактора околине.

Интервенција гена је само пролазна интервенција и не може променити дугорочно динамичко понашање мреже и **ова метода није погодна за истраживање атрактора засновано на системској биологији а самим тим ни за коришћење у терапији.**

СПОЉАШЊА ИНТЕРВЕНЦИЈА

- Спољашња интервенција се односи на **промену стања контролног гена** у актуелном тренутку и промену стања мреже у жељено стање атрактора кроз низ еволуција без промене структуре мреже.
- У многим случајевима, активација или супресија специфичних гена може преокренути одабрано стање (или фенотип) у друго одређено стање (или фенотип). На пример, рак настаје када се ген p53 избаци из ембрионалних матичних ћелија миша, али изазива инхибицију раста или апоптозу када се p53 поново уведе у ћелије.
- Тренутно постоје многе студије о алгоритмима екстерне интервенције, као што су:
 - алгоритам средњег времена првог пролаза (MFPT)
 - алгоритам расподеле у стационарном стању (SSD) и конзервативни алгоритам расподеле у стационарном стању (CSSD),
 - алгоритам базена привлачења (BOA) заснован на атрактору,
 - неограничени (UC) алгоритам и фенотипски ограничени (PC) алгоритам.

СТРУКТУРНА ИНТЕРВЕНЦИЈА

- Структурна интервенција се односи на минимизирање неочекиване области атрактора или претварање расподеле у стационарном стању динамичког система у жељену расподелу у стационарном стању обртањем специфичног улаза и излаза Булове функције или елиминисањем регулаторног односа између одређених чворова.
- То је трајна интервенција која може трајно променити структуру мреже, чиме мрежа коначно ради у жељеном стању дуже време.
- **Након интервенције, почетни атрактор можда више неће бити атрактор, али се могу појавити нови атрактори!!!**
 - на пример, у неким земљама жене обично користе естроген кетон након менопаузе да би успориле старење, али предозирање естроген кетоном може изазвати рак дојке или јајника (нови атрактор).
- Тренутно, једноставна и уобичајена стратегија је интервенција једнобитне Булове функције, односно, стање одређеног чвора у табели Булове функције се мења.

Методе поремећаја у дизајну лекова

- Коришћење ових метода поремећаја за откривање и дизајн лекова је кључни корак за примену теорије атрактора у фармацеутском развоју и лечењу болести.
- Оне пружају теоријско објашњење за лечење болести из перспективе атрактора и разјашњава потенцијални механизам деловања лекова.

Откривање мета и дизајн лекова

- Након откривања потенцијалних мета на које се може интервенисати и метода интервенције, потребно је откривање и дизајн лекова за ове мете.
- Због робусности мреже и сложености болести, неопходно је циљати више мета истовремено како би се постигло преокретање болесног стања, што је такође захтевало да се дизајнира комбинација лекова у складу са динамичким карактеристикама мреже, карактеристикама лекова и интеракцијом између лекова.
- Уз циљ претходних студија лечења рака које су се највише фокусирале на статичку анализу промена на нивоу целог генома **предложен је метод дизајна лекова заснован на динамици мреже.**

Истраживања са ћелијама рака

- Као резултат тога, одабрани су високо специфични лекови инхибитори малих молекула који су циљали једну везу и четири чвора, респективно, и ових пет циљаних лекова је примењено појединачно или у паровима, са или без лека који оштећује ДНК, етопозид;
- Коначно, анализирали су атракторски пејзаж изазван инхибиторном интервенцијом. Резултати су показали да је инхибиција овим лековима ефикасна за лечење рака, **али је тешко потпуно инхибирати рак**, па је била потребна комбинација лекова.
- **Пронађене су три ефикасне комбинације, а коначна анализа синергизма је показала да две од њих показују најјачи синергистички ефекат у активирању ћелијске смрти, без обзира на подтипове мреже.**
- Ова метода анализе атрактора заснована на динамици мреже не само да омогућава стратификовање ћелија рака у смислу кинетике, већ може и да предвиди реакције лекова специфичне за ћелије и спроведе ефикасан дизајн комбинација лекова.
- Откривање и дизајн лекова био је последњи корак у процесу анализе атрактора.
- Од ове методе се очекује да значајно смањи ефекат ван циља и стопе елиминације лекова, као и поновну појаву болести, чиме би се обезбедили ефикасни лекови или комбинације лекова за контролу и преокрет болести.

Ограничења методе атрактора у фарамкологији

- Због ограничења постојећих алгоритама и алата, као и сложености мреже болести, чак и са бинарном методом Булове мреже, **у случају многих чворова, и даље ће доћи до комбиноване експлозије, која ће премашити рачунарску снагу алата.**
- Даља истраживања атрактора и ажурирање сродних технологија су корисна да се премости јаз између рачунарске валидације и експерименталне валидације, а такође ће значајно побољшати применљивост методе атрактора.
- Верује се да ће теорија атрактора и њена метода постати нова прекретница у откривању лекова.

Сажетак:

- Савремена медицина и савремена фармакологија **говоре језиком теорије сложених биолошких система** који је хомеопатији разумљив од њеног настанка
- Савремена медицина и савремена фармакологија **препознају изазове сложених болести и мењају терапијски приступ** како би нови лекови могли утицати на динамику регулаторне мреже у жељеном правцу – терапијска метода својствена хомеопатији од њеног настанка
- Савремена медицина и савремена фармакологија **упозоравају да су досадашње методе терапије и досадашњи дизајн лекова незадовољавајући** јер или привремено дају резултате или трајно блокирају одређени атрактор, али то није гаранција да се неће појавити нови патолошки атрактор.

Класификација болести - историја

- Ентитет болести (утврђени образац поремећаја) – теоријски концепт медицинске науке
- **Концептуални оквир за разумевање болести – нозологија**
- Развој у 18. веку; дефинисано 2400 болести категорисаних према ботаничкој методи класификација у класе, родове и врсте
- Најновија МКБ-11 класификација болести и повезаних здравствених стања садржи приближно 55.000 болести, симптома и повезаних здравствених проблема

Класификација болести у хомеопатији

- Медицинска материја – описани хомеопатски синдроми
- **Хомеопатски синдроми:** солитарни или преклопљени
 - Тропизам
 - Симптоматологија
 - Провокативни фактор
 - Модалитети
 - Есенција
- Мијазматско оптерећење (систематизовано херeditарно оптерећење у доминантну патолошку реактивност) – препознавање основних патолошких процеса
- Нивои здравља – нивои реактивности организма

Циљ лечења

- Увођење системске регулације како би се регрутовала асоцијативна меморија мреже организма на начин који је кохерентан са њеним ендогеним способностима исцељења
- Акутне болести – активација интегрисане повратне спреге
- Хроничне болести – деблокада патолошког атрактора

Приказ случаја:

- Пацијенткиња је била једанаестогодишња мршава, висока и плава девојчица из града Томска, која се први пут јавила у децембру 1998. године.
- Након поновљених медицинских посматрања и лечења у специјализованом стационарном одељењу РДБ (Регионалне дечје болнице) у граду Томску, пацијенткињи је дијагностикован јувенилни реуматоидни артритис, артикуларно-висцерални облик, високо активан, серопозитиван, галопирајући ток.
- Последњи пријем у болницу био је у октобру 1998. године.

Приказ случаја:

- Током првог разговора, пацијенткиња се жалила на:
 - оток
 - бол и укоченост у многим зглобовима, а посебно у метакарпофалангеалним и проксималним интерфалангеалним зглобовима шака, ручним зглобовима, скочним зглобовима, лактовима и коленима.
 - Бол је мучио 24 сата дневно, погоршавао се током покрета и трајао је и у мировању.
 - Укоченост би се повећавала током јутарњих сати, а смањивала док је била у покрету.
 - Зглобови су били значајно отечени и деформисани. Амплитуда покрета је била значајно ограничена (посебно лакат и колено).
 - Брзина седиментације еритроцита (СЕ) повећана је на 48 мм/х,
 - реуматоидни фактор (РФ) повећан је на 1:128 (нормална вредност 1:20),
 - протеини у урину су били од 0,2 до -1,2 г/Л, а
 - хематурија до 1 800 000 мл/цм³, што указује на то да је имунолошка инфламација захватила и бубреге, тј. гломеруларни епител.
 - Ћелије еритематозног лупуса нису пронађене.

Лична анамнеза

- У познатој медицинској историји породице није било патологије зглобова.
- Према личној анамнези, девојчица је рођена здрава, од здравих родитеља; дојена је 12 месеци, са растом и развојем у нормалним границама, имунизације су примењене према распореду.
- Са 18 месеци, пацијенткиња је развила рекурентне (3-4 пута годишње) и дуготрајне акутне респираторне инфекције (АРИ) са високом температуром до 39°C, лечене поновљеним узимањем антибиотика.
- Са 20 месеци, пацијенткиња је развила инфантилни екцем (захваћено је лице, руке и тело), који је лечен антихистаминцима и мастима.
- Са 3 године, била је хоспитализована 3 пута у периоду од 6 месеци - први пријем је био због акутне дизентерије, а преостали приједи су били због клицоноштва дизентерије, за шта је више пута примала антибиотике.

Лична анамнеза

- Са 4 до 5 година, пацијенткиња је наставила да има честе акутне болести са температуром до 39°C.
- У узрасту од 6 година, појавио се први случај циститиса, праћен боловима при мокрењу и леукоцитозом у урину, те је пацијенткиња примљена у дечју болницу са поновним уносом антибиотика.
- Циститис се развио у хронични облик, са понављајућим егзацербацијама и секућим боловима и леукоцитозом у урину до узраста од 8 година, што је лечено уросептицима.
- Уследиле су вишеструке алергијске реакције: стоматитис који се смењује са атопијским дерматитисом, полиноза, алергијски вулвовагинитис и респираторна алергија са упорним кашљем

Лична анамнеза

- У узрасту од 6,5 година, упркос свим имунизацијама, укључујући ДТП, пацијенткиња је хоспитализована због великог кашља (лабораторијска дијагноза).
- У болници је откривена и аскаридоза, за коју је примењен антихелмински третман.
- У узрасту од 7 година, пацијенткињи је дијагностикован стрептококни импетиго и примила је дерматолошки третман.
- У узрасту од 7,5 година, пацијенткиња је оболела од варицела.

Лична анамнеза

- До своје 9. године често је боловала од акутних респираторних инфекција, тонзилитиса и отитиса, и више пута је примала антибиотике.
- Последња грозница се јавила када је имала око 9 година. У истој години (јануар 1997. године), пацијенткиња је примила имунизацију против крпељног енцефалитиса, након чега је развила честе главобоље, слабост и брзи замор (главобоље јој нису дозвољавале да похађа часове физичког васпитања у школи).
- Због ових проблема, пацијенткињу је лечио неуролог, након чега јој је дијагностикована интракранијална хипертензија.

Лична анамнеза

- У августу 1997. године, у доби од 9 година и 9 месеци, појавила се главна тегоба: акутни полиартритис великих и малих зглобова (непосредно пре почетка болести, пацијенткиња је примила реимунизацију против крпељног енцефалитиса).
- У октобру-новембру 1997. године, девојчица је била под лекарским надзором, а затим лечена у Дечјој болници бр. 1 у граду Томску. Седиментација уринарног тракта (СЕ) се повећала на 52 мм/х, а РФ је био 1:64, са хематуријом у урину која је већ показивала 20 000 мл/цм³.

Лична анамнеза

- У почетку јој је дијагностикован реактивни хламидијски артритис (на основу откривања титра IgM од 1:200 и позитивне полимеразне ланчане реакције (ПЛР) у брисевима грла и вулве).
- Дијагноза је промењена у Рајтеров синдром, а промена је била заснована на хламидиози и погоршању хроничног циститиса. Пацијенткињи је дат дуготрајни курс антибиотика (укључујући азитромицин) и антивирусних лекова.
- Примала је нестероидне антиинфламаторне лекове као дугорочни третман.

Лична анамнеза

- Ипак болест је напредовала током године јер је била под стресом.
- Девојчица је морала да напусти школу и пропустила је целу школску годину.
- Током лета и јесени 1998. године, два пута је била хоспитализована у РЦХ града Томска.
- Тамо јој је дијагностикован јувенилни реуматоидни артритис (ЈРА) и примала је сулфасалазин без ефекта.
- Синдром бола се појачао, са титрима РФ који су порасли на 1:128, а хематуријом од 400 000 до 1 800 000 мл/цм³.
- Од августа 1998. године, узимала је Rhus-tox (12, 30, 200), Phosph, Calc-carb, Chin-ars и Merc-dulc (mercurius dulcis) у различитим потенцијама и неке сложене хомеопатске лекове без ефекта.

Остали симптоми

- Према речима мајке, девојчица је била **скромна, стидљива, добро васпитана пацијенткиња и веома саосећајна**.
- У јулу 1997. године, **непосредно пре развоја главне болести, била је много забринута за своју мајку**, која је одведена у болницу због прелома ребара.
- Девојчица се плашила **паса и грмљавине** и **имала је страх** да би се нешто могло десити њеним вољенима.
- **Воли димљену храну, зачињену храну и млеко**.
- Њен сан је био немиран због болова у зглобовима; често је мењала положај док је спавала.
- До 6. године је шкргутала зубима док је спавала, а током дана је имала месечарење, **енкопрезу** (са формираном столицом) и **енурезу** (све пре 6. године).

Анализа случаја:

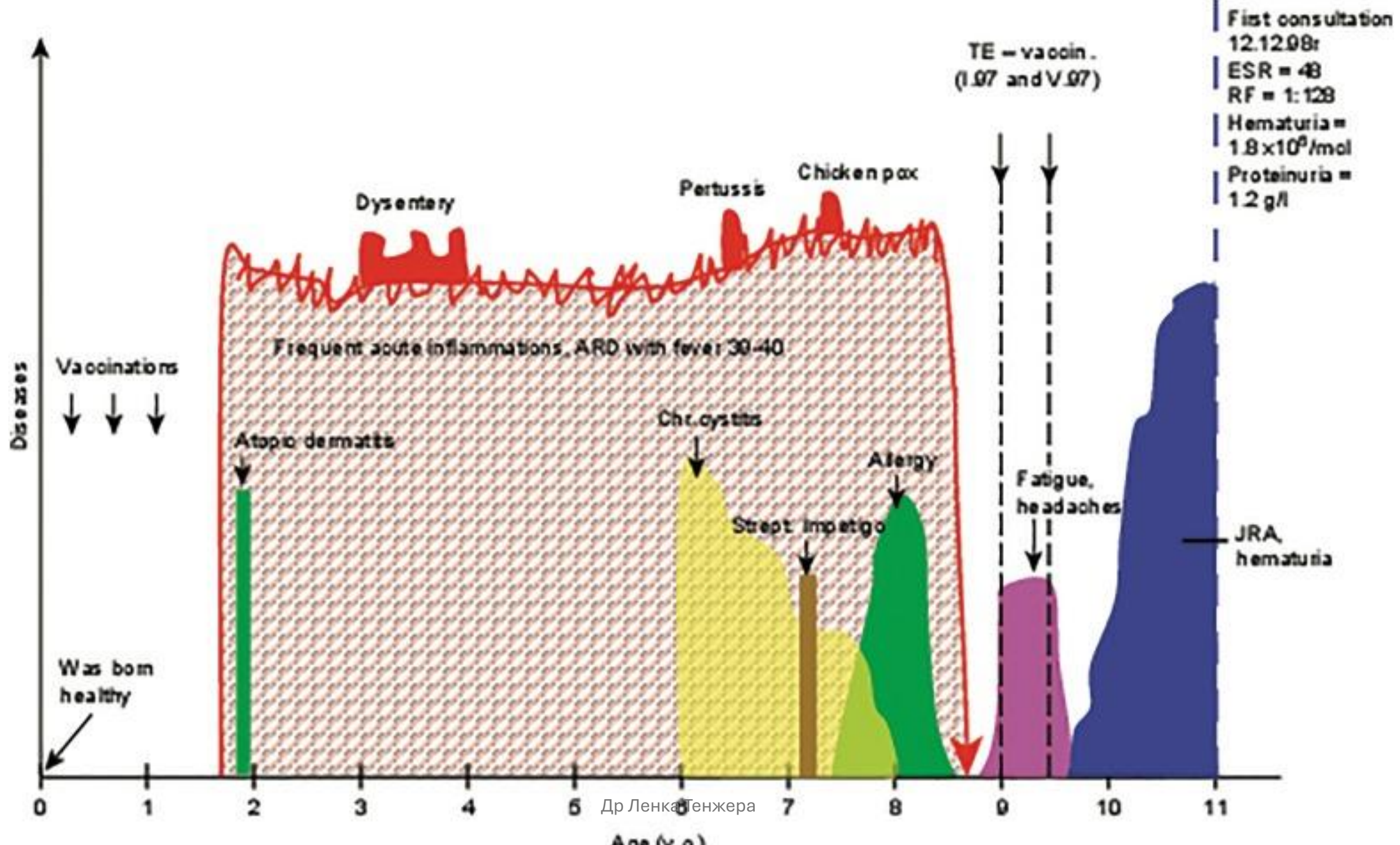
- Девојчица је рођена здрава са повољним наслеђем. До 18. месеца живота није имала болести и највероватније је тада била у групи А, према скали нивоа здравља.
- Касније се реактивност њеног организма нагло повећала, девојчица је била често болесна, па је изгледало да је била у групи Б (четврти ниво).

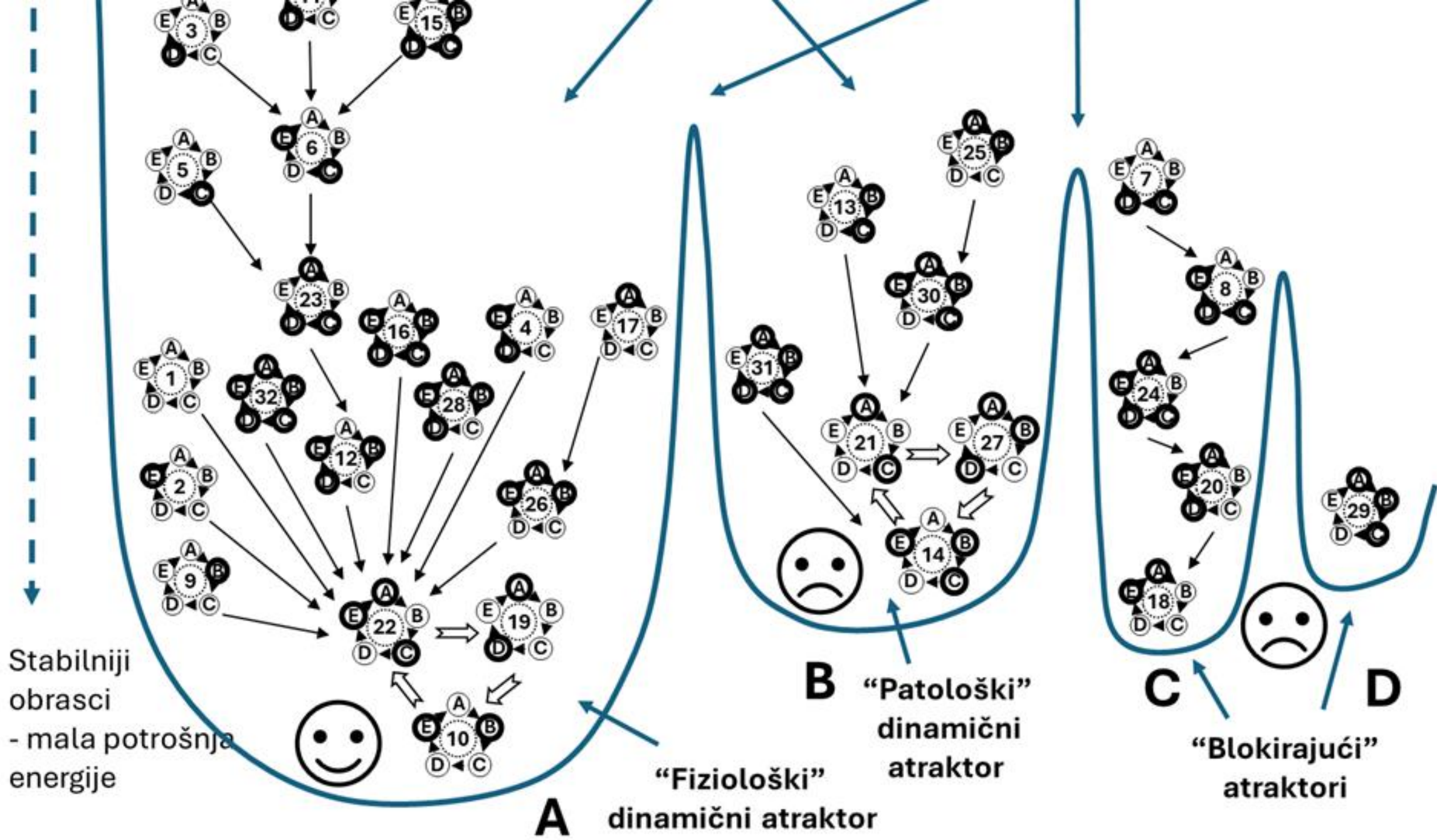
Анализа случаја:

- До 18. месеца живота нису откривени неповољни фактори који би могли утицати на њен организам током периода до 18. месеца живота.
- Логично би се могло закључити да су једини битни фактори који утичу на одбрамбени систем организма у целини биле имунизације (с обзиром на релевантну предиспозицију и осетљивост организма) јер се стимулацијом стварања бројних антитела повећавају енергетске потребе организма који излази из физиолошког атрактора ниских енергетских захтева.

Анализа случаја:

- Након 18. месеца живота, још један значајан фактор који је реметио одбрамбени механизам, укључујући и имуни систем, био је **неадекватан третман акутних инфламаторних инфекција**, посебно поновљено прописивање антибиотика и антипиретика.
- Због свих горе наведених фактора, укупна реактивност организма је наставила да се још више повећава, и до 6. године живота девојчица је имала честе акутне инфламаторне процесе различитих врста са високом температуром.





Анализа

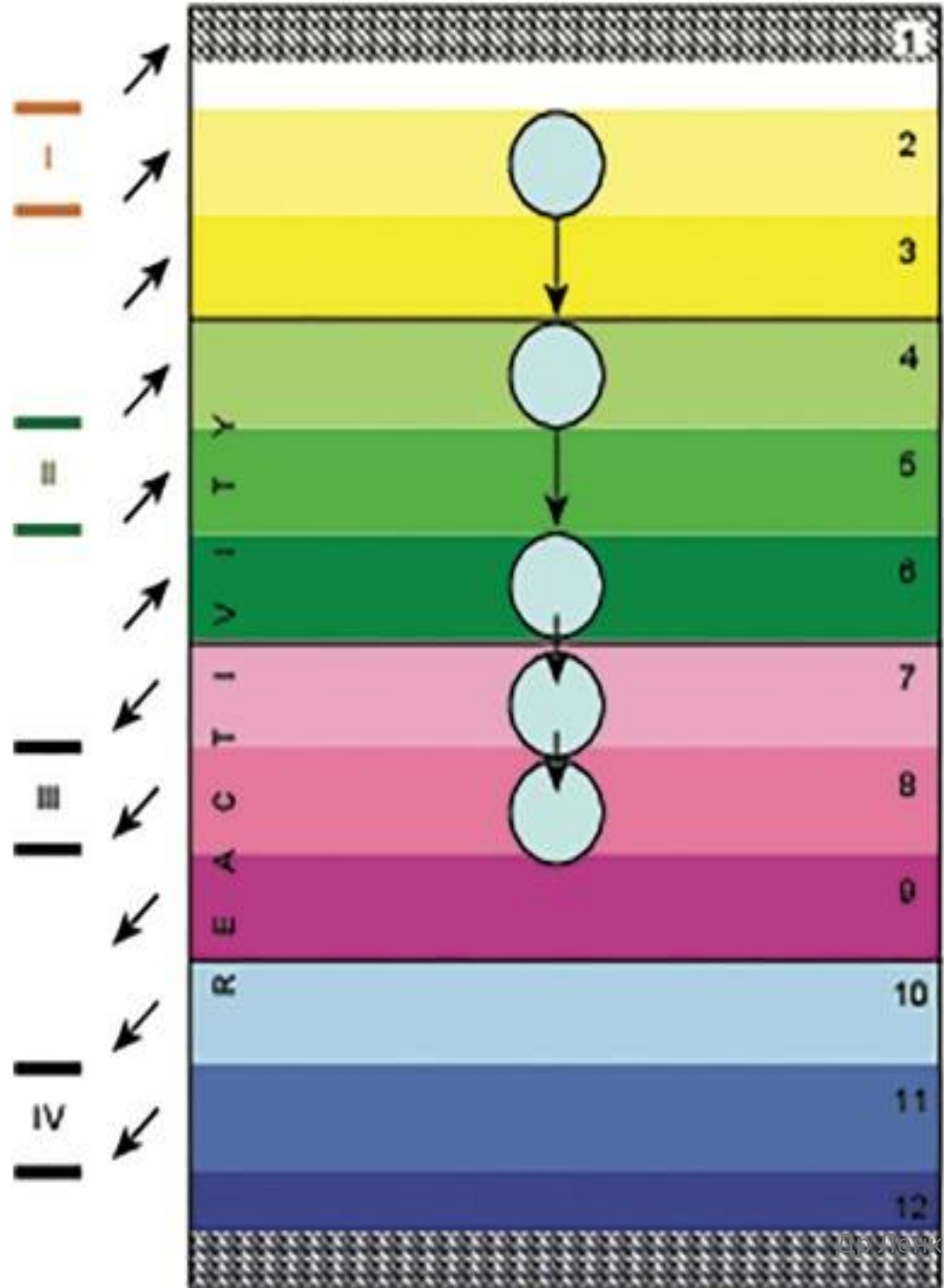
- Ова анамнеза, с једне стране, показује здраву активност одбрамбеног система, не дозвољавајући развој хроничних болести.
- С друге стране, ниво здравственог стања пацијенткиње је константно опадао са четвртог на пети и шести ниво.
- Од 6. године живота, могла се приметити појава хроничног циститиса, што је био разлог за још једну епизоду хоспитализације са повећаним уносом антибиотика. Ипак, пацијенткиња је остала у групи Б до 8,5 до 9 година.

Анализа

- Након тога, упркос општем погоршању (главобоље, умор, немогућност физичког напора), девојчица је престала да развија високе температуре и акутне болести. Управо тада је њен организам ушао у групу Ц (седми ниво).
- Највероватније је да је додатни фактор поремећаја имуног система била реимунизација против крпељног енцефалитиса, која је могла бити „последња кап“ за већ поремећени организам.
- Стога је манифестација тешке дегенеративне патологије у узрасту од 9 година и 9 месеци, у ствари, била предодређена за пацијенткињу од тренутка наглог сузбијања реактивности организма и накнадног погоршања здравственог стања (група Ц).

Нивои здравља

Реактивност организма на различите микробе уз развој упале и повишене температуре	Нивои 1-3 Ретке акутне болести	Стрептококе, стафилококе, гонококе, сифилис
		Грип – сви типови
		Вируси и бактерије за епидемијске болести
	Нивои 4-6 Честе акутне болести	Протеус
		Псеудомонас
		Грам негативне бактерије
Хроничне болести и ретке неефикасне упале	Нивои 7-10 Хроничне болести	Анаеробне бактерије, гљивице Све дегенеративне хроничне болести (и пролиферативне и некротичне) – ендогена депресија, малигна хипертензија, цироза јетре, неуромишићне болести, Алцхајмерова болест...
	Нивои 11-12 Хроничне болести	Опет појава температуре до 38,5 као последњи напор организма да преживи, са агенсима као што је <i>Pneumocystis carini</i>



Was born healthy from healthy parents, didn't have any illness until 1.5 y.o.

(Vaccinations – exciting cause?)

Frequent aoutes with high fever until 8,5 y.o., chronic cystitis since 8 y.o., antibiotics many times.

(Exciting cause – antibiotics, TBE – vaccine?)

No aoutes since 8.5 y.o., headaches and weakness

Since 8 y. 0 m. - the manifestation and progression of JRA, nephritis joining.

Прогноза правилног лечења пацијената у групи Ц

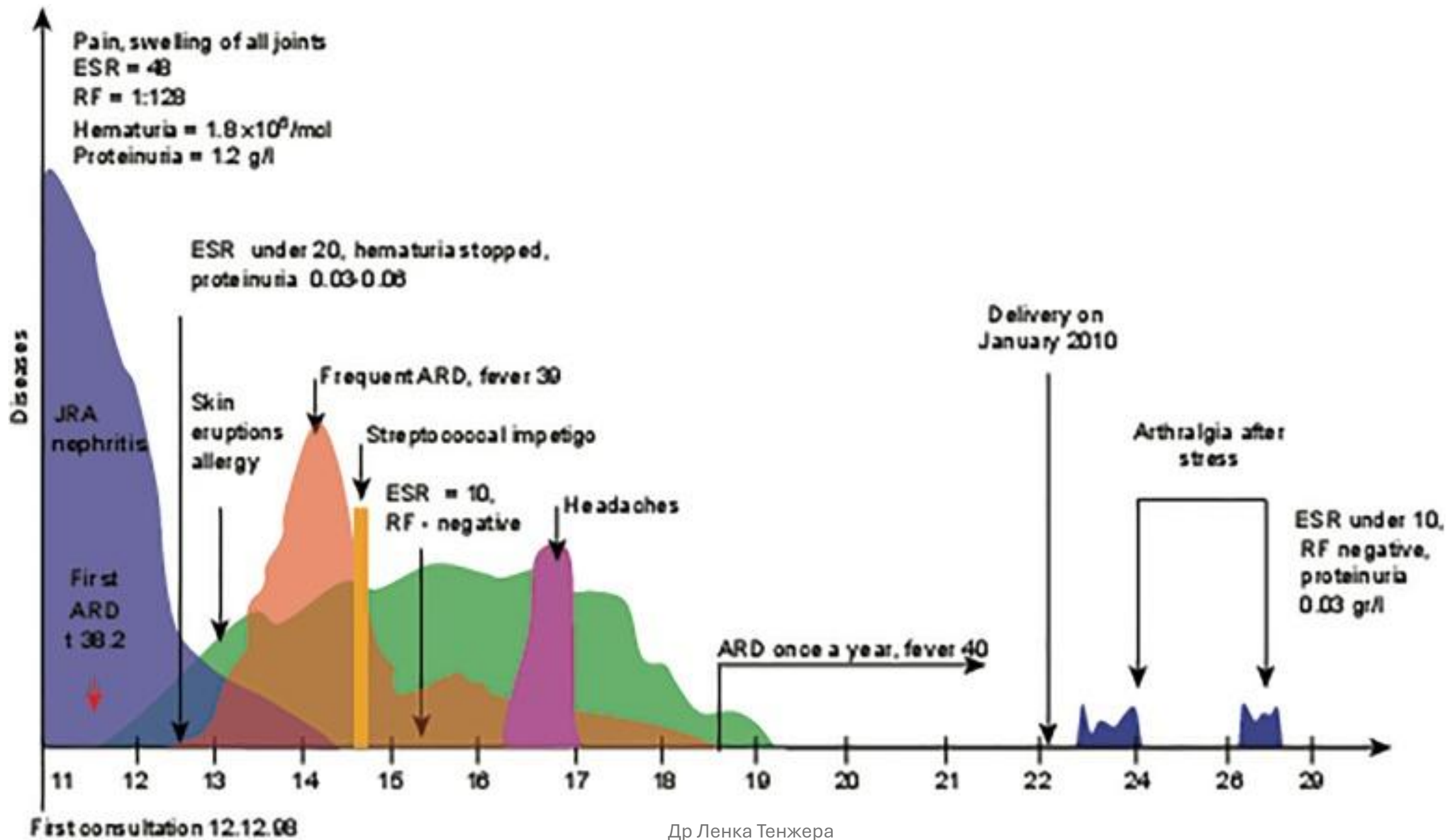
- **Дугорочни опоравак**, који може трајати 6 месеци до неколико година.
- Током лечења може бити потребно **неколико хомеопатских лекова** један за другим.
- Током процеса опоравка **очекујемо појаву реакција**, односно низа патологија које су биле потиснуте претходним неправилним (супресивним) лечењем.
- Поред тога, очекује се **регенерација способности организма да произведе акутну упалу** и високе температуре.
- Почетно погоршање зглобног синдрома и бубрежних симптома је мало вероватно због недостатка ефеката хемотерапије, а пуна клиничка слика болести је присутна на почетку лечења.

Прескрипција

- Рецепт (12. децембар 1998.) Causticum LM VI (растворити 10 глобула у 250 мл воде, узимати 1 кашичицу дневно ујутру, пре оброка) је прописан уз смањење нестероидних антиинфламаторних лекова са побољшањем.
- Causticum је изабран на основу принципа сличности (similia) јер овај лек у својој патогенези има:
 - упалу зглобова са немиром,
 - упалу бубрега,
 - јаку емпатију
 - страх да би се нешто могло догодити вољенима
 - страх од паса и грмљавине
 - жељу за димљеном храном.Одлучено је да се почне са LM потенцијом због тежине патологије и прилично ниског нивоа здравља.

Праћење

- **Случај је праћен 18 година.**
- Ова млада жена је посетила лекара 32 пута током ових 18 година и још увек се лечи.
- Током 18 година лечења, примала је Causticum у различитим потенцијама, а да би комплетирала излечење, примала је различите потенције још 2 хомеопатска лека у ротацији – Natrium muriaticum и Tuberculinum.
- Са лечењем, упркос потпуном избегавању нестероидних антиинфламаторних лекова, **бол и оток зглобова су се значајно смањили већ током прве 2 недеље** без икаквог примарног погоршања, иако је даљи опоравак постепено настављен током неколико година.
- **Годину дана** након почетка лечења, **побољшање артикуларног синдрома је процењено на отприлике 80% до 90%**; пацијенткиња је тада могла да се придружи својим школским друговима.
- Међутим, **тегобе у вези са зглобовима су потпуно нестале 3 године након почетка лечења.**



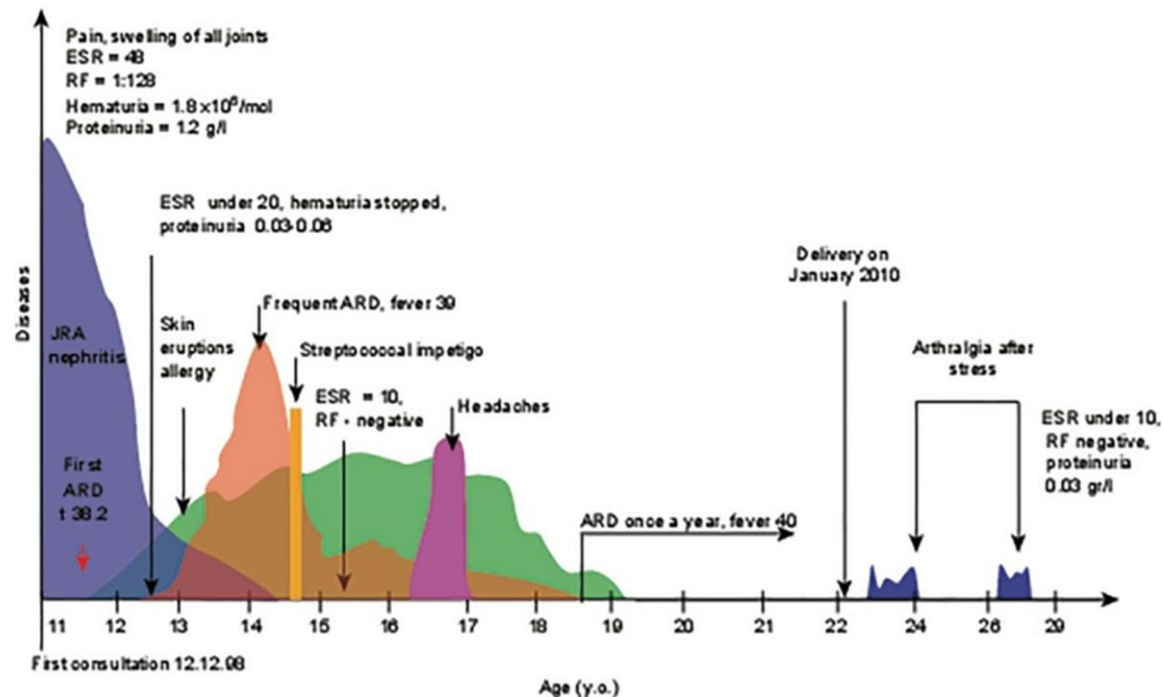
Др Ленка Тенжера
Age (y.o.)

Праћење

- Ипак, деформација, изражена као „чвороватост“ одређених зглобова прстију, перзистирала је до пете године, а на ногама до седме године лечења, док се број ципела смањио од 40. до 38.
- Истовремено, није примећен ни бол ни укоченост.
- Почев од осме године лечења, сви зглобови су већ изгледали нормално.
- Током 1,5 година лечења, седиментација еритроцита се стално смањивала, иако је постала потпуно нормална тек током четврте године лечења.
- Хематурија је потпуно нестала након 1,5 година лечења.
- Протеинурија се до тада смањила на 0,03 до 0,06 g/l, а њена брзина смањивања је била стабилна, иако би се током јачих упала са високом температуром протеин понекад повећао и до 0,9 до 1,0 g/l, што указује на перзистентно, трајно оштећење епитела у неким гломерулима.
- РФ је постао негативан након 4 године лечења и никада се није повећао изнад нормале.

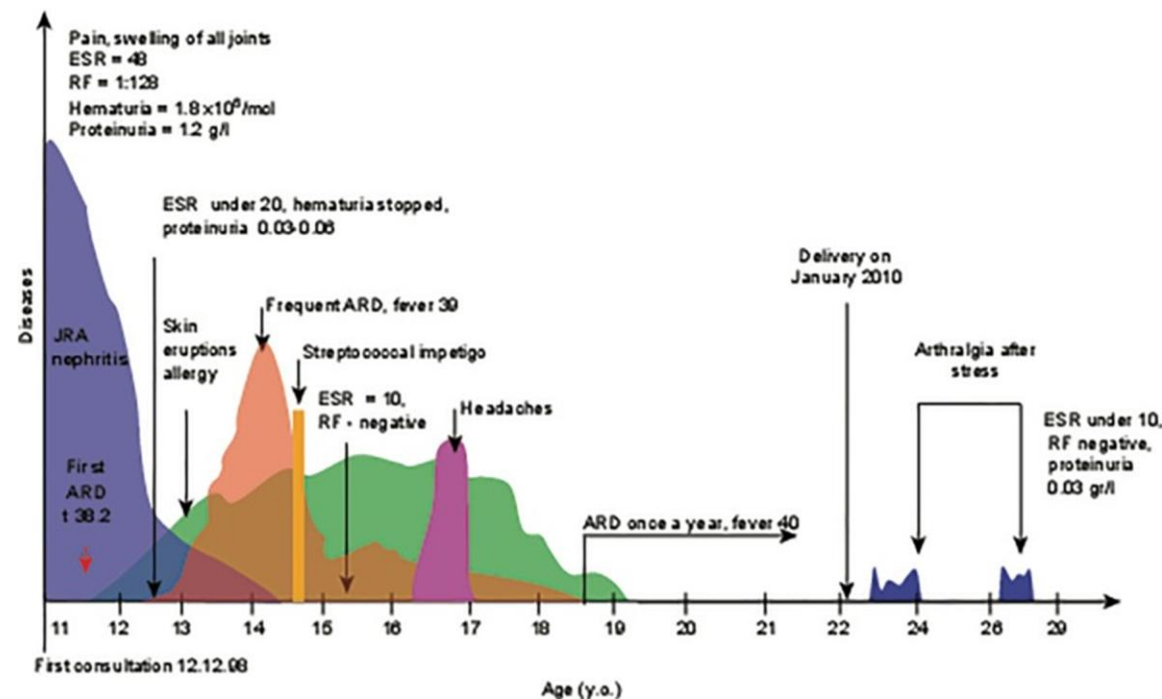
Праћење

- Треба истаћи **опоравак реактивности организма** на позадини побољшања ЈРА, што је доказано након 5 месеци лечења (црвени део слике 3) манифестацијом озбиљних респираторних инфекција са грозницом од $38,2^{\circ}\text{C}$ (први пут у претходне 3 године, јер док је боловала од тешког облика ЈРА, пацијенткиња није развила озбиљне респираторне упале нити повећање температуре).
- Након тога, током друге и треће године лечења, озбиљне респираторне упале су се јављале до 3 до 4 пута годишње са грозницом од 39°C (док се симптоми артритиса нису погоршавали).



Праћење

- Касније су респираторне упале постале ређе, у просеку једном годишње или ређе, али би се температура повећавала и до 39°C до 40°C, што указује на високу ефикасност имуног система пацијента.
- Током целог периода посматрања од 17 година, пацијенткиња никада није узимала антибиотике. Поред тога, током првих 6 година лечења, јављале су се разне ерупције на кожи и слузокожи (зелени део слике 3).



Праћење

- Током петог месеца лечења, дерматитис са сврабом и пецкањем у облику везикула се појавио на длановима. Ерупције су трајале 10 дана, а затим су прешле у љуштење коже.
- Касније су се сличне ерупције појавиле на табану, а затим у пределу груди и врата, и ове ерупције су се наставиле појављивати још 5 до 6 година, у интервалима од 6 до 12 месеци.
- Истовремено, почев од петог месеца лечења, многе брадавице су се појавиле на надлактици десне руке и остале су тамо 1,5 годину, нестајући саме од себе.

Праћење

- Након 3 године лечења, стрептококни импетиго се поново појавио на рукама и куку, што се раније дешавало у доби од 7 година пре манифестације јувенилног реуматоидног артритиса (ЈРА).
- У поређењу са пацијенткињом која је са 7 година била лечена антибиотицима код дерматолога, тренутни стрептококни импетиго се сам повукао у року од 1 недеље.
- Током шесте године лечења, пацијенткиња је имала периодичне главобоље, које су биле сличне главобољама од којих је патила пре манифестације јувенилног реуматоидног артритиса.

Анализа

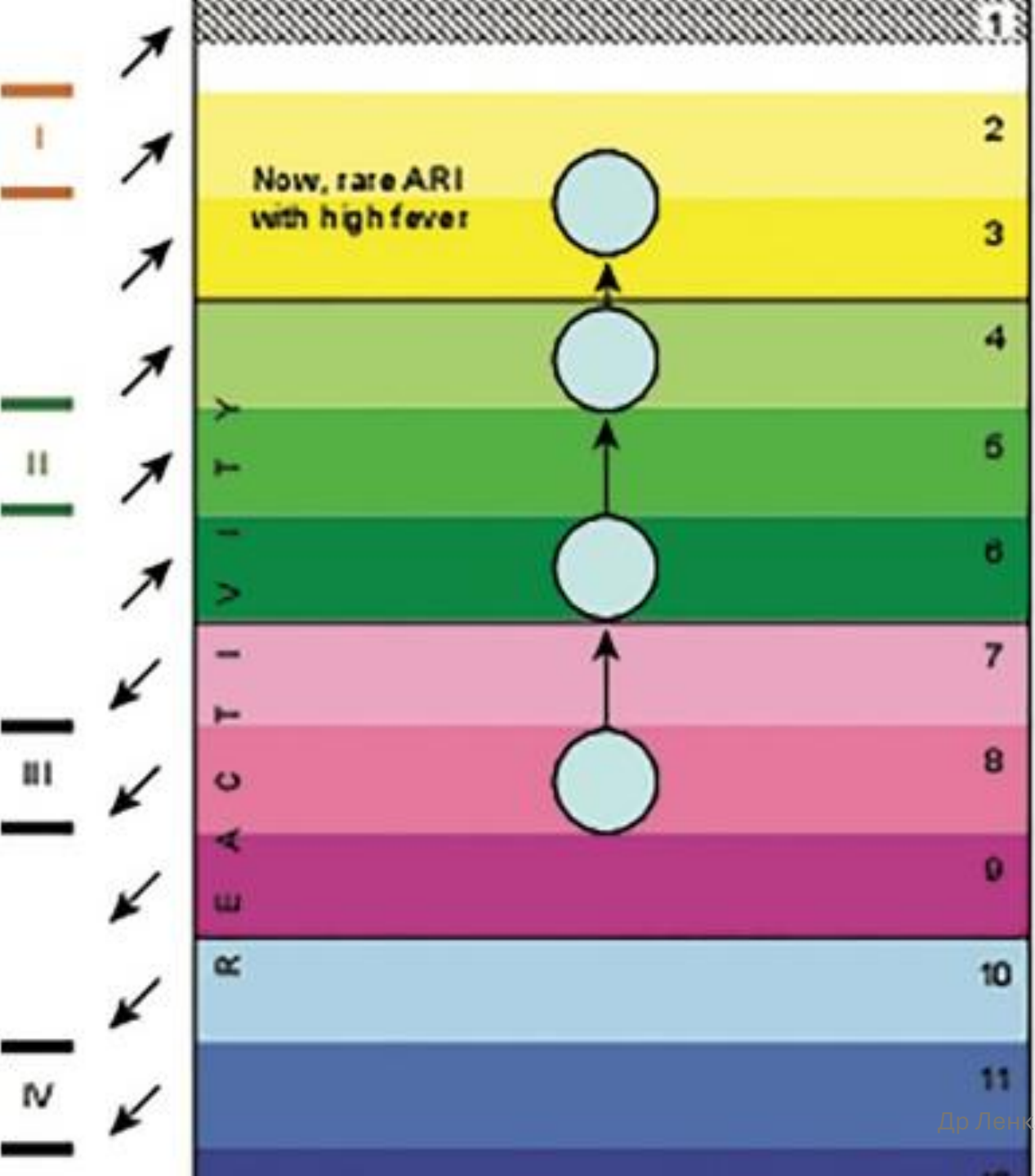
- Свако људско биће је погођено болестима, акутним и хроничним, које су међусобно повезане током живота у „континууму јединствене патологије“, што води до коначног болесног стања које означава крај живота.
- Сходно томе, током лечења, посматра се динамика болести која се помера „изнутра ка споља“ и са унутрашњих органа (тј. бубрега и зглобова) на кожу; такође, посматра се „синдром повратка“, обрнутост претходних патологија (тј. стрептококни импетиго, главобоље, алергије).
- Сви ови процеси одражавају Херингов „закон лечења“ и доказ су најдубље реорганизације одбрамбеног система, што се не примећује у случајевима плацебо ефекта, и сугерише позитиван исход лечења.

Анализа

- Према теорији нивоа здравља, **квалитативна промена у организму наше пацијенткиње догодила се 6 - 12 месеци** након почетка лечења, када се појавила прва интензивна респираторна упала са грозницом и температуром до 38°C, са накнадним, чешћим епизодама јачих респираторних упала и високим температурама током 2 до 3 године лечења.
 - То су били знаци опоравка, који су доказивали и способност развоја високе температуре и осетљивост на вирусе који изазивају респираторне инфекције, а касније и на стрептококе. Сви процеси су се одвијали на позадини опоравка од очигледно прогресивног јувенилног реуматоидног артритиса, **што указује да је пацијенткиња прешла на шести ниво групе Б.**

Анализа

- Тренутни ниво здравља изгледа да је четврти/трећи.
- Здравствено стање пацијенткиње се и даље не може сматрати стабилним. Упркос импресивним ефектима терапије и нестанку озбиљне патологије као што је ЈРА, компликоване тешким гломерулонефритисом, са историјом праћења која траје 17 година, и даље постоји ризик од рецидива аутоимуне патологије.
- Овај случај захтева посебно пажљив став према било којој врсти супресивне терапије. Избегавање употребе хемијских лекова/имунизације и јаких психолошки стресних ситуација пружа повољну прогнозу у погледу очекиваног животног века пацијента и његовог квалитета живота.



After 3 years of treatment JRA is cured, ARI with high fever 1-2 times a year.

After 6-12 months of treatment the Defense Mechanism recovered and is able again to produce high fever

Литература:

- Chabanov D, Tsintzas D, Vithoulkas G. Levels of Health Theory With the Example of a Case of Juvenile Rheumatoid Arthritis. J Evid Based Integr Med. 2018 Jan-Dec;23:2515690X18777995. doi: 10.1177/2515690X18777995. PMID: 29896977; PMCID: PMC6024340.
- Hou X, Li M, Jia C, Zhang X, Wang Y. Attractor - a new turning point in drug discovery. Drug Des Devel Ther. 2019 Aug 22;13:2957-2968. doi: 10.2147/DDDT.S216397. PMID: 31686779; PMCID: PMC6709805.
- Starkstein, SE; Berrios, GE. The 'Preliminary Discourse' to Methodical Nosology, by Francois Boissier de Sauvages (1772). Hist Psychiatry 2015;26:477-91
- Krawczyk, P; Swiecicki, L. ICD-11 vs. ICD-10 - a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases. Psychiatr Pol 2020;54:7-20.
- Plsek, PE; Greenhalgh, T. The challenge of complexity in health care. Brit Med J 2001; 323: 625-628
- Bellavite P, Tenžera L. Homeopathy, the science of the simile. LibriOmeopatia, Italy, 2026