

РОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ВЕЩЕСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В
ПОСТРОЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛИ *IN SILICO* ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ
РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССЫ ГОМЕОСТАЗА

Канисков Васил Любенюв

*доктор инж. наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии медицинского
института Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015,
Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85 e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru*

**The Role Of Drugs From Substances Of Natural Origin In
The Construction And Application Of The In Silico Model
For Pharmacologically Regulating Homeostasis Processes**

Vasil Lyubenov Kaniskov

*Doctor of Engineering Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology of the
Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85*

Аннотация

Актуальность: Разработка модели *in silico* фармакологическое изучение свойств лекарственных средств природного происхождения (фитопрепаратов) является сегодня актуальной задачей доклинических и клинических фармакологических исследований в фундаментальной медицине.

Цель: построение и применение *in silico* модели для повышения эффективности моделирования фармакологических свойств лекарственных средств из веществ природного происхождения (фитопрепаратов) в процессе гомеостаза.

Материалы и методы: Все запланированные теоретико-экспериментальные исследования были выполнены на модели, созданной автором, с применением метода интерактивной среды разработки алгоритмов с помощью современного инструмента анализа данных (Matlab&Simulink-Mathworks Matlab R2020b (9.9.0) Windows x64; год/дата выпуска: 17 сентября 2020; версия: 2020b (9.9.0 билд 1467703); разработчик: Mathworks).

Результаты: Построены модели действия уровней организации III (гормонально-нервная система) – центральный уровень регулирования физико-биологического объекта управления. Настраечные коэффициенты регулятора и компоненты, составляющие физико-биологическую систему автоматического регулирования, позволяют построить и применять *in silico* модели фармакологического моделирования фармакологических свойств лекарственных средств природного происхождения в процессе гомеостаза.

Выводы: Модель *in silico* фармакологического управления саногенезом в фитотерапии представляет собой систему взаимосвязанных компонентов, которые полностью удовлетворяют потребности настроечных коэффициентов объекта управления и регулятора в системе автоматического регулирования. Коэффициентами настройки являются фармакологические коэффициенты гомеостаза реальных физико-биологических объектов управления и физико-биологической системы автоматического регулирования.

Ключевые слова: лекарственных средств из веществ природного происхождения, модель *in silico*, саногенез, фитотерапия, гомеостаза, объект управления, регулятор, система автоматического регулирования, фармакологические коэффициенты, физико-биологические объекты управления, физико-биологические системы автоматического регулирования

ABSTRACT

Relevance: Development of the *in silico* model pharmacological study of the properties of medicinal products of natural origin (phytopreparations) is today an urgent task of preclinical and clinical pharmacological research in medicine.

Object: To construct and apply an *in silico* model to improve the efficiency of modeling the pharmacological properties of medicines from substances of natural origin (phytopreparations) in the process of homeostasis.

Methods: All planned theoretical and experimental studies were carried out on the model created by the author, using the method of an interactive algorithm development environment using a modern data analysis tool (Matlab&Simulink-Mathworks Matlab R2020b (9.9.0) Windows x64; year/release date: September 17, 2020; version: 2020b (9.9.0 build 1467703); developer: Mathworks).

Results: Models of the action of levels of organization III (hormonal-nervous system) – the central level of regulation of the physico-biological control object are constructed. The adjustment coefficients of the regulator and the components that make up the physico-biological system of automatic regulation make it possible to build and apply *in silico* models of pharmacological modeling of pharmacological properties of medicines of natural origin in the process of homeostasis.

Conclusions: The *in silico* model of pharmacological control of sanogenesis in phytotherapy is a system of interrelated components that fully meet the needs of the tuning coefficients of the control object and the regulator in the automatic control system. The adjustment coefficients are the pharmacological coefficients of homeostasis of real physico-biological control objects and the physico-biological automatic control system.

Keywords: medicinal products from substances of natural origin, *in silico* model, sanogenesis, phytotherapy, homeostasis, control object, regulator, automatic control system, pharmacological coefficients, physico-biological control objects, physico-biological automatic control systems

Введение

В последние несколько лет утверждаются мнения об эффективности экспериментальных и клинических исследований на модели *in silico*, используемой при разработке или нормативной оценке лекарственного средства, устройства или вмешательства [1]. Такой вид модели (*in silico*) на физико-биологическом объекте управления (ФБОУ) в физико-биологической системе автоматического регулирования (ФБСАР) позволяет изучать принципы поведения системы саногенеза, реализовать сценарии и решать задачи оптимизации в совокупной системе гомеостаза.

Разработка дизайна *in silico* моделей, учитывающих структуру, содержание и динамику ФБОУ, ФБСАР, состав лекарственной формы (ЛФ), фармакологическое действие лекарственного вещества (ЛВ) и факторы, влияющие на их высвобождение [2], является сегодня актуальной задачей. Ее решение поможет нам в фармакологическом изучении свойств лекарственных средств природного происхождения (фитопрепаратов) и позволит сократить в несколько раз количество доклинических и клинических фармакологических исследований в медицине.

Механизмы саногенеза работают непрерывно и обеспечивают поддержание регуляторного, энергетического и структурного гомеостаза – и в состоянии здоровья, и при болезни [3]. Механизмы саногенеза – это автоматические механизмы самоорганизации человека, они представлены как I уровень – *локальный уровень регулирования*, II уровень – *базовый уровень регулирования* и III уровень – *центральный уровень регулирования* в управлении гомеостаза физического организма.

В основе механизмов саногенеза лежат *регуляторные контуры* (т.е. контур системы автоматического регулирования (САР), в биологическом объекте контур ФБСАР), представленные прямыми и обратными связями (отрицательной обратной связью (ООС) и положительной обратной связью (ПОС)). Наличие регуляторных контуров описано чрез передаточные функции ($W_R(p)$) [4], что дает нам возможности *in silico* моделирования ФБОУ в ФБСАР и регулятора (Уравнение 1).

$$W_R(p) = k_p + \frac{k_I}{p} + k_D \cdot p = k_p \left(1 + \frac{1}{T_{и \cdot p}} + T_D \cdot p \right), \quad (1)$$

где k_p – коэффициент передачи регулятора (здесь совпадает с коэффициентом пропорциональности и коэффициентом усиления); $T_{и}$ – постоянная времени интегрирование (времени изодрома), $T_{и} = \frac{k_p}{k_I}$; T_D – постоянная времени дифференцирование (времени предварения), $T_D = \frac{k_D}{k_p}$.

Настроечные коэффициенты (k_p – коэффициент пропорциональности, $T_{и}$ – постоянная времени интегрирования и T_D – постоянная времени дифференцирования) объекта управления (ОУ) и регулятора (R) преимущественно подвергнуты фармакологическому воздействию ЛС природного происхождения (фитопрепараты) и основным принципам лечения в фитотерапии. Приложение других ЛС, полученных как синтетические химические соединения, либо с помощью биотехнологии, либо с помощью генной инженерии и/или других современных технологий, приводят к неустойчивости в ФБСАР гомеостаза (побочным эффектам ЛС) и нарушению в механизме действия саногенеза.

Материалы и методы

В представленном исследовании применялись модели и методы моделирования в математике, физике, биологии, медицине и фармакологии, выявленные в широкодоступных литературных и электронных источниках. Эти методологические подходы активно используются при проведении исследований в

областях и объектах САР, в теории автоматического управления (ТАУ), ФБОУ в ФБСАР в медицине, физиологии и фармакологии.

Подготовка, расчёт дозирования и режима введения фармакологических агентов (ФА) проводился на *in silico* модели. Они основаны на моделировании эффективности ФА, чрез т. н. фармакологические коэффициенты на экспериментальных и практически реализованных исследованных объектах и функциональных системах, таких как САР и ФБСАР, в режиме «на границе устойчивости».

Отметим, что согласно «Теории функциональных систем», которая была предложена П.К. Анохиным (1935), «под функциональными системами понимаются такие самоорганизующиеся и саморегулирующиеся динамические организации, все компоненты которых взаимодействуют и взаимосодействуют достижению полезных для организма в целом приспособительных результатов» [5].

Рассматриваем *III уровень – центральный уровень регулирования*, наличие отрицательной связи (ОС), прежде всего ООС и реже ПОС. Приложим рефлекторный принцип деятельности ЦНС: в ЦНС присутствуют рефлекторное кольцо и рефлексная дуга, которые постоянно подключённые к III уровню через ФБСАР I и II уровни. Здесь III уровень (центральный) контролирует и регулирует I и II уровни для выполнения задачи регулирования. Непрерывно обрабатывают информационные массивы из I и II уровня и осуществляют регуляцию собственные ФБСАР.

Мы наблюдаем (Рисунки 1 и 2), что реализация III уровня ФБСАР выполнена как замкнутая САР (Рисунок 2), она подвержена двум воздействиям (регулирование и смещение) и включает:

1) регуляторы (R) в виде одного или нескольких функционально связанных НЦ и ЦНС. PID-регулятор (R_{PID}) с передаточной функцией $W_{PID}(p)$ (Уравнение 2) пропорционально-интегрально-дифференциального регулятора (смотрим и уравнение (1) передаточные функции ($W_R(p)$)):

$$W_{PID}(p) = k_P + \frac{k_I}{p} + k_D \cdot p = k_I \cdot \frac{T_1^2 \cdot p^2 + T_2 \cdot p + 1}{p}; \quad (2)$$

2) функциональное звено (ФЗ): афферентная (рецепторно-чувствительный нейрон) и эфферентная (эффекторно-двигательный нейрон) части, преобразователь (вставочный нейрон – преобразует сигнал с чувствительного нейрона на двигательный);

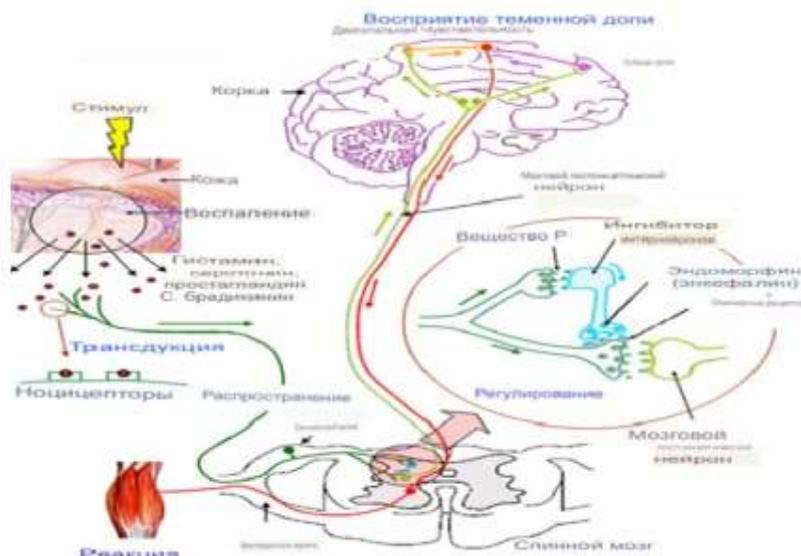


Рисунок 1 – Примерная реализация III уровень (гормонально-нервная система) регулирования ФБСАР.

Источник <http://lesmedicamentsanalgesiques.wifeo.com/images/d/dou/Douleur1d.gif>

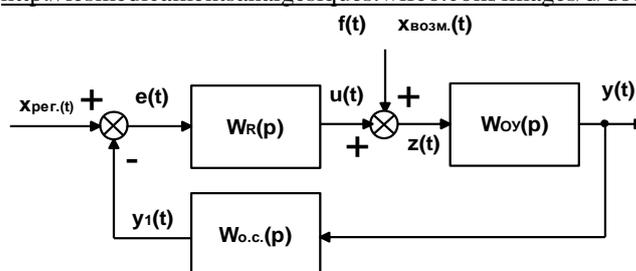


Рисунок 2 – Реализация ФБСАР с ООС, регулирующее воздействие $x_{пер}(t)$ и возмущающее воздействие $x_{возм}(t)$ как замкнутая САР: $W_R(s)$ – передаточная функция R,

$W_{Oy}(s)$ – передаточная функция ОУ, $W_{Oc}(s)$ - передаточная функция ОС, $x_{пер}(t)$ – входящий сигнал,

$u(t)$ – выходящий сигнал с регулятора, $y(t)$ – выходящий сигнал с процесса, $e(t)$ – ошибка (вход на регулятор $e(t) = x_{\text{рег.}}(t) - y_1(t)$), $x_{\text{возм.}}(t) = f(t)$, $f(t) = x_{\text{возм.}}(t)$ – возмущающее воздействие, $z(t) = u(t) + f(t)$ – вход к ОУ

3) ОУ: ФБСАР на I уровне (локальном) регулирования, ФБСАР на II уровне (базовом) регулирования, любая ФС и органы.

Наличие ООС, регулирующего воздействия $x_{\text{рег.}}(t)$ и возмущающего воздействия (возмущение) $x_{\text{возм.}}(t) = f(t)$ обуславливают реализацию замкнутой САР по принципу управления через возмущающее воздействие, $x_{\text{возм.}}(t) = 0$ $e(t) = x_{\text{рег.}}(t) - y_1(t)$ $x_{\text{возм.}}(t) = x_{\text{возм.}}(t)$.

Воздействия, инициированные заболеванием (либо состоянием, угрожающим жизни) и/или лекарственным веществом, на физиологическую функциональную систему (ФФС) всегда отмечаем и будем отмечать как возмущающее воздействие $x_{\text{возм.}}(t)$ в САР. Т. е. $(x_{\text{возм.}}(t) = f(t)) = \text{СМЩ.}(p)$

Фармакологическое воздействие ФБСАР III уровня может быть оказано:

1) на НЦ и ЦНС – настройка и перенастройка коэффициентов пропорциональности (k_p), интегральности (k_I) и дифференциальности (k_D) на PI-регулятора (R_{PI}) или PID-регулятора (R_{PID}); (фармакологическое воздействие с приложением *in silico* моделирования);

2) на афферентную (рецепторно-чувствительный нейрон) либо эфферентную (эффекторно-двигательный нейрон) части системы, либо НЦ, либо центры ЦНС – торможения, стимуляция или выключения; (фармакологическое воздействие с приложением *in vivo, ex vivo* и *in vitro* моделирования);

3) III уровень (гормонально-нервная система) – центральный уровень регулирования: управление, перенастройка, включение или выключение ФБСАР на II либо I уровне регулирования или совместно (фармакологическое воздействие с приложением *in silico* моделирования и *in vivo, ex vivo* и *in vitro* моделирования).

Результаты

Мы работаем через Simulink в программе Matlab, используя структурную схему ФБСАР (см. Рисунок 2) физико-биологического процесса воздействия механизма саногенеза на процессы гомеостаза «на границе устойчивости» – введение ЛС природного происхождения (фитопрепараты).

В результате приложения модели *in silico* получаем структурную схему ФБСАР (Рисунок 3) и мониторинг физико-биологического процесса воздействия саногенеза на процессы гомеостаза «на границе устойчивости». Она включает: 1) задания (вход $X_{\text{зад.2}}$), 2) регулятор R_2 (НЦ), 3) объект управления ОУ_{2,1}, 4) исполнительный механизм ИМ_{2,1}, 5) датчик D_2 , 6) смещающее воздействие СМЩ_{2}(f_2). ФБСАР мы привели «на границу устойчивости» посредством включения в САР значения коэффициента $f_2 = 0,3333333... \dots$ как СМЩ_{2}(f_2).}}

1. Структурная схема и мониторинг ФБСАР воздействия саногенеза на процессы гомеостаза в динамике «на границе устойчивости» – введение лекарственных средств (ЛС) природного происхождения (фитопрепараты) (см. Рисунок 3).

2. Результаты экспериментального определения уровня влияния саногенеза на процессы гомеостаза «на границе устойчивости». Значение коэффициента $f_2 = 0,3333333... \dots$ Время протекание процесса, $T = 80$ с.

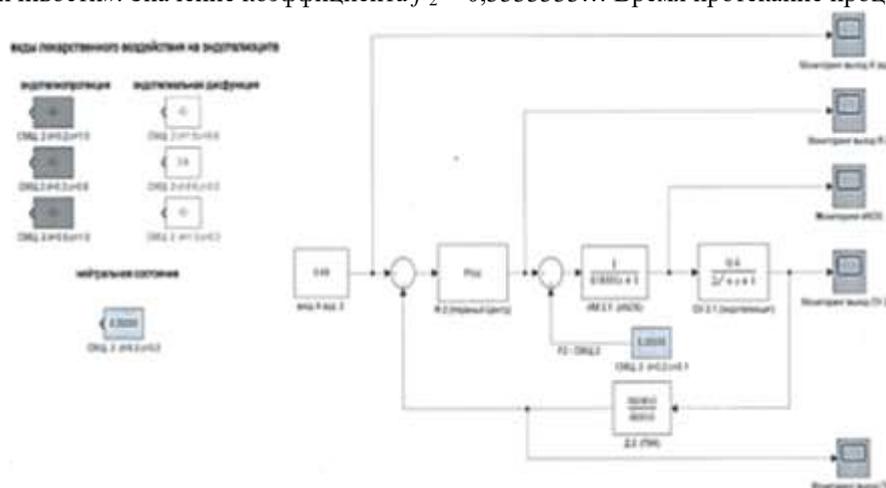


Рисунок 3 – Структурная схема ФБСАР физико-биологического процесса «на границе устойчивости». Значение коэффициента $f_2 = 0,3333333... \dots$ Состоит из заданий (вход $X_{\text{зад.2}}$), регулятора R_2 , объекта управления ОУ_{2,1}, исполнительного механизма ИМ_{2,1}, датчика D_2 и СМЩ_{2}(f_2)}

А) Мониторинг входа задания $x_{\text{зад.2}}$ (0,49 – теоретико-экспериментальный коэффициент устойчивости процессов гомеостаза) к регулятору R_2 (Рисунок 4).

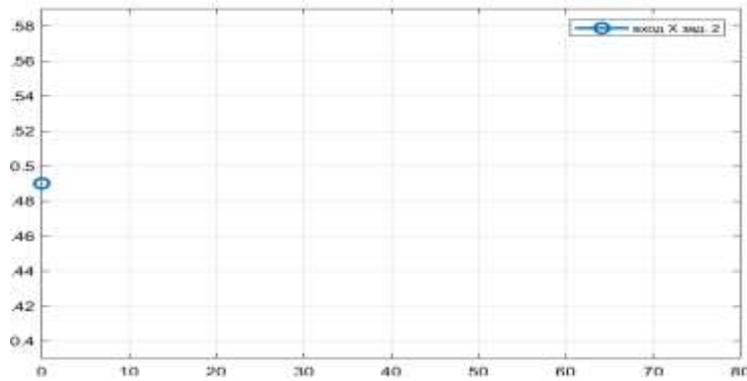


Рисунок 4 – График значений задания $x_{\text{зад. 2}}$ (0,49)

Б) Мониторинг выхода из регулятора R_2 (ЦНС) – значение выхода R_2 (Рисунок 5).

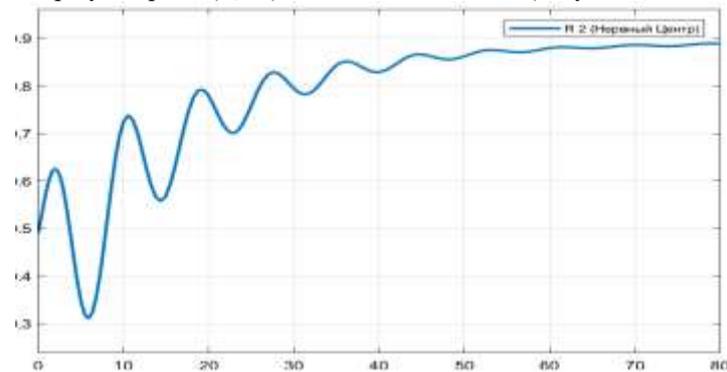


Рисунок 5 – График значений выхода регулятора R_2

В) Мониторинг выхода из исполнительного механизма $ИМ_{2,1}$ (Рисунок 6).

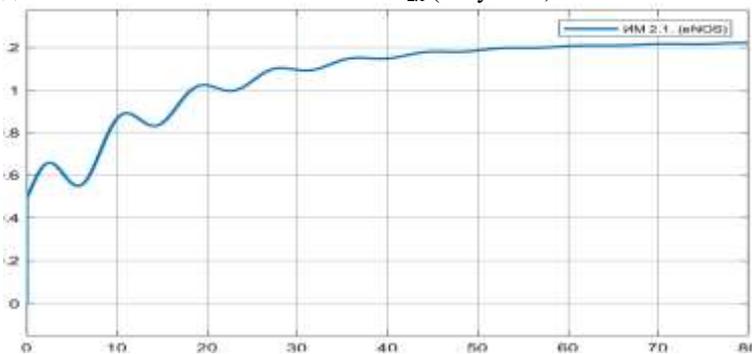


Рисунок 6 – График значений выхода из исполнительного механизма $ИМ_{2,1}$

Г) Мониторинг выход из объекта управления $ОУ_{2,1}$ (Рисунок 7).

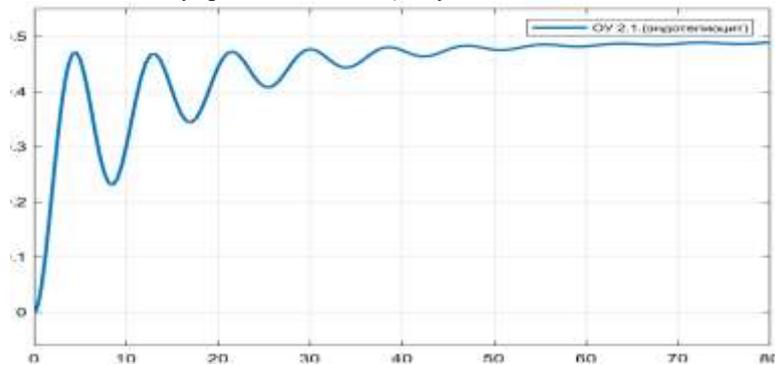


Рисунок 7 – График значений выхода объекта управления $ОУ_{2,1}$

Д) Мониторинг выход из датчика $Д_2$ (Рисунок 8).

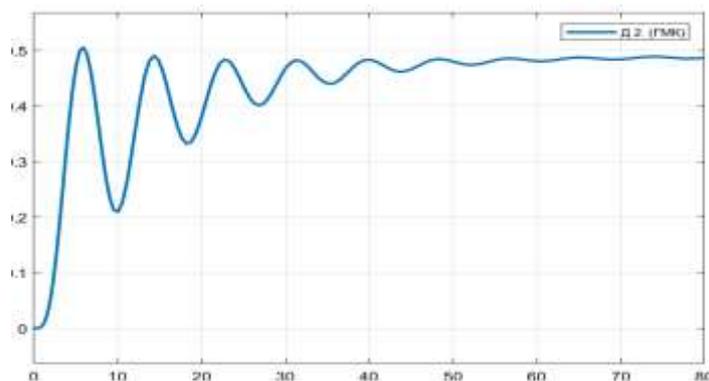


Рисунок 8 – График значений выхода из датчика D_2

Е) Мониторинг выхода из СМЩ₂ (f_2).

Значение коэффициента $k_{f_2} = \frac{d}{2.c+d} = 0,333333$ выхода из СМЩ₂ (f_2) приводит ФБСАР «на границу устойчивости», где: c и d коэффициенты (значения: 0,2, 0,6 и 1,0) после введения ЛС природного происхождения (фитопрепаратов) согласно Анатомо-терапевтическо-химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATCCS)) [6].

Ж) Мониторинг численных значений выхода $y_2(t)$ из процесса регулирования саногенеза процессов гомеостаза (Таблица 1).

Таблица 1 –Значения выхода ОУ_{2,1} [$y_2(t)$] физико-биологического процесса воздействия саногенеза на процесс гомеостаза «на границе устойчивости» – введение лекарственных средств природного происхождения (фитопрепаратов) – Задания $X_{Зад.2}$ (0,49)

Выход (НОХ) ОУ _{2,1} [$y_2(t)$] [0,0 – 0,5 – численные значения]	Время протекание процесса, T = 80 [сек.]							
	10	20	30	40	50	60	70	80
минимальное значение	0,0	0,3	0,45	0,47	0,47	0,475	0,48	0,48
максимальное значение	0,3	0,45	0,47	0,47	0,475	0,478	0,48	0,48
колебания в ходе процесса	0,47-0,23	0,47-0,34	0,47-0,41	0,47-0,45	0,47-0,46	0,48-0,475		

Примечания: 1) первоначальны колебательный процесс ФБСАР до 45–50 сек. «на границе устойчивости»; 2) выход (0,00–0,48) задание (0,49).

Обсуждение

После нарушения в механизме действия ФБСАР она приходит быстро (45–50 сек.) в устойчивый режим регулирования (устойчивой гомеостаз). Каждый структурный элемент (регулятор R_2 , объект управления ОУ_{2,1}, исполнительный механизм ИМ_{2,1}, датчик D_2) в схеме ФБСАР (см. Рисунок 3) физико-биологического процесса «на границе устойчивости» обладает собственными значениями коэффициентов k_p , T_i и T_d . Коэффициенты могут менять свои значения в соответствующих передаточных функциях: $W_R(s)$ – передаточная функция R, $W_{OY}(s)$ – передаточная функция ОУ, $W_{OC}(s)$ – передаточная функция ОС и т.д. (см. Рисунок 2). Коэффициенты изменяют свои значения под контролем ЦНС (III уровень (гормонально-нервная система)– центральный уровень регулирования) для поддержания стабильности гомеостаза. Решающую роль для устранения неустойчивости в ФБСАР гомеостаза и нарушения в механизме действия саногенеза оказывает значение коэффициента $k_{f_2} = \frac{d}{2.c+d} = 0,333333$ выхода из СМЩ₂ (f_2). Он приводит ФБСАР «на границу устойчивости» **только** при воздействии ЛС природного происхождения (фитопрепараты) в живом организме.

Заключение

В результате построения и применения модели *in silico* получаем структурную схему ФБСАР и мониторинг физико-биологического процесса саногенеза в процессе гомеостаза «на границе устойчивости» **только** при приложении фармакологического воздействия ЛС природного происхождения (фитопрепараты) и основных принципов лечения в фитотерапии.

Значения коэффициента пропорциональности k_p , постоянной времени интегрирования T_I и постоянной времени дифференцирования T_D в САР по своей сути являются настроечными фармакологическими коэффициентами в ФБСАР при приложении ЛС природного происхождения (фитопрепараты).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- [1]. Исследование возможностей прогнозирования фармакодинамических свойств лекарственных препаратов *in silico* на примере сопоставления данных о клиническом применении нафазолина и результатов компьютерного моделирования / Иванов В.С., Селезнёв А.Б., Ивченко Е.В. [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 171–176. DOI: 10.17816/brmma50068
- [2]. Бочков П.О., Шевченко Р.В., Литвин А.А., Кольванов Г.Б., Жердев Владимир Павлович Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-vliyauschie-na-biologicheskuyu-dostupnost-lekarstvennyh-preparatov> (дата обращения: 19.02.2023).
- [3]. Фудин Н.А., Кидалов В.Н., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г. Саногенез с клеточных позиций // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sanogenez-s-kletochnyh-pozitsiy> (дата обращения: 18.02.2023).
- [4]. Сидорова, А.А. Выбор эффективного метода настройки ПИД-регулятора / А.А. Сидорова // Молодёжь и современные информационные технологии : сборник трудов XV междунар. науч.-практ. конф. студентов аспирантов и молодых учёных, Томск, 4–7 дек. 2017 г. / Нац. исслед. Томский политехн. ун-т ; ред. кол.: С.С. Михалевич, Д.М. Соськин, М.А. Иванов [и др.]. – Томск, 2018. – С. 175–176.
- [5]. Судаков К. В. Общие закономерности динамической организации функциональных систем // Человек и его здоровье. 2005. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obschie-zakonomernosti-dinamicheskoy-organizatsii-funktsionalnyh-sistem> (дата обращения: 18.02.2023).
- [6]. Анатомо-терапевтическая химическая классификация (АТХ). <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification/>

Список сокращений и условных обозначений

ЛВ - лекарственное вещество
ЛФ - лекарственная форма
НЦ - нервной центр
ООС - отрицательная обратная связь
ОС - отрицательная связь
ОУ - объект управления
ПОС - положительная обратная связь
САР - системы автоматического регулирования
СМЩ - возмущающее воздействие
ТАУ - теория автоматического управления
ФА - фармакологические агенты
ФБОУ - физико-биологический объект управления
ФБСАР - физико-биологическая система автоматического регулирования
ФЗ – функциональное звено
ФФС - физиологическая функциональная система
ФФС - физиологическая функциональна система
ЦНС - центральная нервная система
R – регулятор

Сведения об авторе: Канисков Васил Любенев - доктор инж. наук, ассистент-преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии медицинского института Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1434-9133>

Information about the author: Kaniskov Vasil Lyubenov - Doctor of Engineering Sciences, Assistant Lecturer of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology of the Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85; e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1434-9133>