

РАСШИРЕНИЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИСКРЕТНО-СОБЫТИЙНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В.А. Зуев, В.В. Житенев, М.Э. Кассета, А.С. Харланов (Москва)

Дискретно-событийное моделирование (ДСМ) используется для определения ресурсов технических, экономических и социальных систем, обеспечивающих заданные временные пороги обслуживания или проверки эффективности их алгоритмов управления в соответствии с установленными критериями. Уровень сложности иерархически организованных систем может быть практически любым. Однако в настоящее время проблемы эффективного здравоохранения, а именно терапевтической поддержки людей приобретают очень важное значение. Особое место занимает лечение сердечно-сосудистых заболеваний, которые по уровню смертности занимают первое место в мире. Несмотря на то что, технические инновации (стентирование, аорто коронарное шунтирование, современные методы диагностики с применением робототехники...) спасли жизни миллионам людей, но это не всегда и везде возможно. Также не хватает квалифицированного персонала, имеющего практический опыт применения этих методов. Поэтому компьютерное моделирование процесса лечения (поддерживающей терапии), включающее в себя выбор типов и дозировки лекарств, имеет глобальное значение. Естественно, все это должно подтверждаться многолетним опытом кардиологов. Но если данный проект удастся, то медики получат в помощь хороший инструмент, который можно будет легко настраивать с учетом приобретенной новой информации.

Цель работы: показать, что в сердечно-сосудистой системе (ССС) происходит перемещение дискретных объектов. То есть ССС является типичной транспортной логистической системой, но со своими трассами, грузами, носителями, пунктами загрузки и разгрузки, системой управления, обслуживающими средствами. Таким образом ДСМ вполне пригодно для решения поставленной задачи. В качестве основного инструмента предполагается использовать GPSS STUDIO [1].

Схема трассы. Трасса перемещения груза соответствует сосудам человека всех типов от аорт, артерий вен и капилляров, которые пронизывают тело человека, но отличаются друг от друга назначением и пропускной способностью.

Грузы, способы их комплектации и скорости доставки (примеры)

1. Энтеральные пути введения лекарственных средств

Пероральный (лат. Peros) — самый распространенный способ введения. Около 60% всех ЛС назначается перорально. Для перорального введения используются различные лекарственные формы : таблетки, порошки, капсулы, растворы и др. При приеме через рот лекарственный препарат проходит следующие этапы:

Ротовая полость → пищевод → желудок → тонкая кишка → толстая кишка → прямая кишка.

Всасывание ряда веществ происходит частично из желудка (слабые электролиты, имеющие кислый характер — аспирин, барбитураты и др.). Но подавляющее большинство лекарств всасывается, главным образом, в тонкой кишке (этому способствует интенсивное кровоснабжение и большая всасывательная поверхность — $\approx 120 \text{ м}^2$). Всасывание ЛС при пероральном приеме начинается через 15–30 мин.

После всасывания в кишечнике препарат проходит следующие этапы:

Тонкая кишка → всасывание → воротная вена → печень (частично разрушается) → нижняя полая вена → большой круг кровообращения → органы и ткани (лечебное действие).

Преимущества способа:

- простота и удобство;
- естественность;
- относительная безопасность;
- не требуется стерильности, рук медперсонала.

Недостатки способа:

- медленное наступление эффекта;
- низкая биодоступность;
- индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания;
- влияние пищи и других веществ на всасывание;

Сублингвальный (лат. *sublingua*). Слизистая оболочка полости рта имеет обильное кровоснабжение, и всасывающиеся через нее вещества быстро попадают в кровь. Эффект при сублингвальном приеме наступает к концу первой минуты.

Путь лекарственных веществ:

Ротовая полость → система верхней полой вены → правые отделы сердца → малый круг кровообращения → левое сердце → аорта → органы и ткани (лечебный эффект).

Данным способом вводят некоторые сосудорасширяющие средства быстрого действия (нитроглицерин, валидол), стероидные гормоны и их производные (метилтестостерон, прегнин), гонадотропин и другие средства, которые плохо всасываются или инактивируются в ЖКТ.

Преимущества сублингвального пути введения:

- лекарственные средства не подвергаются действию желудочного сока;
- не проходят через печень.

Недостаток:

- Невозможность применения лекарств с неприятным вкусом и с раздражающим слизистую оболочку рта действием.

Буквально применяются полимерные пленки (тринитролонг), которые «приклеивают» к слизистой щеки или десны. Под влиянием слюны происходит расплавление пленок, высвобождение фармакологически активного вещества (нитроглицерина в тринитролонге) и создание в системном кровотоке терапевтической концентрации в течение определенного времени. В настоящее время используют более 20 способов введения лекарств (в контексте данной работы — способов доставки скомплектованных грузов в транспортную систему) [2].

Примечание: Представленные здесь и частично ниже материалы по медицинской тематике носят только иллюстративный, пояснительный характер и взяты из открытых источников. В каждом источнике находятся целые базы данных по соответствующим медицинским темам, сделанные профессиональными исследователями. Наша задача - показать пути создания имитационной модели своеобразной логистической транспортной системы, которую в такой постановке никто еще не решал.

Способы доставки грузов (лекарств) и их отгрузка после обработки

Кровь состоит из жидкой части плазмы и взвешенных в ней форменных элементов: эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. На долю форменных элементов приходится 40 – 45%, на долю плазмы – 55 – 60% от объема крови. Это соотношение получило название гематокритного соотношения, или гематокритного числа.

Плазма крови. В состав плазмы крови входят вода (90 – 92%) и сухой остаток (8 – 10%). Сухой остаток состоит из органических и неорганических веществ. К органическим веществам плазмы крови относятся белки, которые составляют 7 – 8%. Белки представлены альбуминами (4,5%), глобулинами (2 – 3,5%) и фибриногеном (0,2 – 0,4%). Белки плазмы крови выполняют разнообразные функции: 1) коллоидно-осмотический и водный гомеостаз; 2) обеспечение агрегатного состояния крови; 3) кислотно-основной гомеостаз; 4) иммунный гомеостаз; 5) **транспортная функция**; б) питательная функция; 7) участие в свертывании крови. [3]

Способы разгрузки грузов (лекарств) и функции клеточной мембраны (примеры описания процессов)

Распределение лекарств – это распространение лекарственных веществ по органам и тканям после их попадания в системный кровоток. Зависит главным образом от природы лекарства, интенсивности кровотока в тканях, проницаемости гистогематических барьеров, а также связывания молекул лекарства с белками плазмы крови и в тканях.

1. Природа лекарств. Определяет прежде всего возможность переноса через биологические барьеры. Наибольшее значение имеют размеры молекул и их полярность, степень ионизации. Большинство гидрофильных лекарственных веществ не проникают в клетки и распределяются в основном в плазме крови и интерстициальной жидкости. Липофильные лекарства относительно легко проникают через гистогематические барьеры, диффундируют в клетки и распределяются в организме более равномерно.

2. Кровоток. Приток крови обеспечивает доставку лекарства в ткани и таким образом влияет на скорость захвата лекарственного вещества тканями. В результате в хорошо перфузируемых (тканях (например, мозг, сердце, почки) большие тканевые концентрации создаются раньше, чем в плохо перфузируемых (например, жировой, костной). Перфузия (лат. perfusio обливание, вливание)— метод питания биологических тканей или подведения биологически активных веществ путем пропускания физиологических растворов, крови, кровезамещающих или других жидкостей через кровеносные сосуды какого-либо органа, части тела или всего организма; кровоснабжение органов тела в естественных условиях (напр., почек, головного мозга и др.). Быстро элиминируется, то его концентрация в плохо перфузируемых тканях может никогда существенно и не повысится.

3. Связывание лекарств с белками плазмы. Затрудняет диффузию лекарства в периферические ткани. Это происходит вследствие того, что диффундировать через поры в капиллярах могут только свободные молекулы.

Самой большой фракцией белков в плазме крови является альбумин. Более высокое сродство альбумин проявляет к гидрофобным веществам и лекарствам, являющимся слабыми кислотами.

Связывание лекарственных веществ с белками плазмы крови процесс обратимый и не является специфичным. Лекарственные вещества, при их одновременном назначении могут конкурировать за места связывания на белковых молекулах и вытеснять друг друга.

Уменьшение связывания лекарственного вещества с белками плазмы может привести к существенному увеличению фракции его свободных молекул в крови и явиться причиной чрезмерного усиления фармакологического действия лекарства.

4. Гистогематические барьеры. Это барьеры между кровью и тканями, образованные стенкой капилляров. Не одинаковы в различных органах и тканях. Например, в ЦНС он наименее проницаем, так как в его образовании принимают участие еще и клетки нейроглии.

В целом перенос лекарственных веществ через подобного рода барьеры подчиняется закономерностям, характерным для механизмов абсорбции, описанным ранее, и зависит от природы вещества: лучше переносятся неполярные липофильные вещества, хуже – полярные, гидрофильные.

Многие лекарства в физиологических условиях не проникают через гистогематические барьеры, например, маннитол, высокомолекулярные декстраны (полиглюкин).

Через гематоэнцефалический барьер не проникают нейромедиаторы и плохо проходят полярные соединения.

5. Связывание лекарства в тканях. Способствует переходу лекарства из крови и накоплению его в тканях, так как связывание понижает концентрацию свободных молекул лекарственного вещества непосредственно в периваскулярном пространстве и таким образом поддерживает высоким градиент способных к диффузии (несвязанных) молекул вещества. Это может приводить к значительному накоплению (депонированию) лекарства в периферических тканях. При обратимом связывании лекарственное вещество может постепенно высвобождаться из депо и, при понижении его концентрации в крови, снова подвергаться распределению.

О распределении лекарств принято судить по объему распределения.

Объем распределения V_d - от Volume of distribution) связывает количество лекарства в организме с его концентрацией в плазме в соответствии со следующим уравнением: .

Количественно равен условному объему, в котором следовало бы распределить все лекарство, содержащееся в организме, чтобы его концентрация в этом объеме была равна таковой в плазме.

Если лекарство имеет очень большой объем распределения, значительно превышающий физический объем тела, это означает, что лекарственное вещество в основном находится в периферических тканях в связанном состоянии. Такие лекарства не могут быть эффективно удалены из организма с помощью гемодиализа. С другой стороны, вещества, которые полностью остаются в плазме, будут иметь объем распределения равный объему плазмы (приблизительно 3 – 4 литра), что характерно для высокомолекулярных соединений, не проникающих в клетки крови и через поры в капиллярах (например, гепарин).

Если V_d равен 15 л (суммарный объем плазмы крови и интерстициальной жидкости) лекарство преимущественно распределено внеклеточно, что характерно для гидрофильных веществ, таких, например, как аминогликозидные антибиотики.

При величине объема распределения порядка 40 л (объем всех жидкостей в организме) лекарство вероятнее всего находится как во внеклеточной, так и внутриклеточной жидкостях, то есть проникает через клеточные мембраны, что характерно для распределения липофильных неполярных веществ.

Величина объема распределения играет важную роль в оценке элиминации лекарственных веществ из организма (при прочих равных условиях вещество с большим V_d будет элиминироваться медленнее и наоборот), а также учитывается при определении нагрузочной дозы: нагрузочная доза = желаемая (или целевая) концентрация лекарственного вещества $\times V_d$.

Диффузия — это хаотическое движение молекул, обусловленное их кинетической энергией. В результате диффузии в основном происходит перемещение воды и электролитов между жидкостными компартментами. Скорость диффузии вещества через мембрану зависит от (1) проницаемости мембраны для данного вещества; (2) разницы концентраций вещества по обе стороны мембраны; (3) разницы гидростатического давления по обе стороны мембраны, сообщающей молекулам дополнительную кинетическую энергию и (4) электрического мембранного потенциала (для частиц, имеющих заряд).

Диффузия через клеточную мембрану

Диффузия через клеточную мембрану происходит посредством нескольких механизмов: (1) через бимолекулярный липидный слой клеточной мембраны; (2) через белковые каналы клеточной мембраны; (3) в результате обратимого связывания молекулы вещества с белком-переносчиком, способным проникать через клеточную мембрану.

Кислород, CO₂, вода и жирорастворимые молекулы проходят через клеточную мембрану без участия переносчиков. Катионы Na⁺, K⁺ и Ca²⁺ плохо проникают через клеточную мембрану, потому что ее наружная мембрана заряжена положительно. Поэтому диффузия этих катионов происходит только через трансмембранные белковые каналы. Ионный ток через каналы зависит от потенциала мембраны и связывания лигандов (например, ацетилхолина) с рецепторами. Глюкоза и аминокислоты проникают через клеточную мембрану с помощью белков-переносчиков.

Транспорт воды между внутриклеточным и интерстициальным пространствами обусловлен осмотическими силами, возникающими вследствие разницы концентраций недиффундирующих растворенных частиц. Если возникает градиент концентрации между внутриклеточным и интерстициальным пространствами, то свободная вода поступает в пространство с большей ос-моляльностью.

Степень проникновения в ткани свободной фракции ЛС зависит от их химической структуры, физико-химических свойств, молекулярной массы, ионизации при рН плазмы крови и жидкостей организма, поляризации (заряженности) молекул, их растворимости в липидах, связи с белками плазмы крови и др. Жирорастворимые ЛС (например, дигитоксин, дигоксин) легко проникают через сосудистую стенку и клеточные мембраны, связываются с внутриклеточными белками, а водорастворимые (например, строфантин-К) преимущественно оказываются во внеклеточной жидкости и на поверхности клеток. ЛС в организме распределяются неравномерно. ЛС, имитирующие эндогенные вещества, взаимодействуют с предназначенными для последних рецепторами. Например, морфин и другие наркотические анальгетики связываются с рецепторами для эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов), бензодиазепины — с участком ГАМК-рецепторного комплекса, экзогенные глюкокортикоиды — с рецепторами для эндогенных глюкокортикоидов и др. Распределение этих ЛС связано преимущественно с наличием соответствующих рецепторов в тканях, развитие которых еще не закончено к моменту рождения ребенка.

ЛС, не имеющие отношения к эндогенным метаболитам, распределяются в соответствии с их растворимостью в липидах, связыванием с белками плазмы крови и тканей. Отчасти так распределяются и вещества, похожие на эндогенные лиганды, но их фракция в жировой или мышечной ткани рассматривается лишь как депо ЛС. Большое значение для возникновения центральных эффектов имеет проникновение ЛС через ГЭБ в мозг. ГЭБ — активно функционирующая структура. Жирорастворимые вещества легко проникают через ГЭБ путем пассивной диффузии, а водорастворимые вещества попадают в мозг с помощью специальных транспортных механизмов. В структуре ГЭБ, представленного стенкой капилляров мозга, окруженной плотно прилегающими глиальными клетками (преимущественно астроцитами), обнаружены специальные носители, активно транспортирующие в головной мозг глюкозу, нейтральные и основные аминокислоты, а также рецепторы, связывающие пептиды (например, инсулин) и вместе с ними проникающие путем пиноцитоза в клетку, с последующим экзоцитозом пептидов из клетки стенки сосуда в интерстициальное пространство головного мозга. ГЭБ начинает функционировать еще во внутриутробный период, но совершенствуется в постнатальной жизни. В раннем возрасте ГЭБ более проницаем, в том числе и для ЛС, а головной мозг ребенка более чувствителен ко многим из них, особенно к веществам, угнетающим ЦНС. Функция ГЭБ может быть нарушена при гипоксии, травме, нарушениях мозгового кровообращения, воспалении мозговых оболочек, вливаниях гипертонических растворов. В этих ситуациях центральные эффекты многих ЛС (например, антибиотиков при менингите, противосудорожных средств при эпилепсии и др.) могут усиливаться. Элиминация, то есть удаление из организма ЛС, происходит либо путем биотрансформации, либо экскреции. Биотрансформация осуществляется

преимущественно в печени, в меньшей степени — в стенке кишечника, почках, легких, сердце и в других тканях. Начинается этот процесс с активного захвата циркулирующего в крови вещества специальными лигандами (связывающими белками) печени, что способствует концентрированию вещества в ее ткани. После захвата ЛС осуществляется два последовательных этапа биотрансформации.

Первый этап биотрансформации заключается в окислительном дезаминировании, деалкилировании, декарбоксилировании, гидроксילировании, а также в восстановлении (например, нитрогрупп в аминогруппы). В итоге трансформируемое вещество превращается в более полярную молекулу, лучше растворимую в воде и выводимую почками. ЛС, из которых образуются реактивные метаболиты (фенобарбитал, фенитоин).

Второй этап биотрансформации заключается в образовании парных эфиров метаболитов первого этапа биотрансформации с уксусной, серной, глюкуроновой кислотами и в образовании комплексов с глутатионом, глицином и некоторыми другими аминокислотами. Образовавшиеся метаболиты высокополярны, хорошо растворяются в воде, утрачивают способность растворяться в липидах, поэтому они не проникают в ткани и быстро выводятся почками. [4]

Результаты

1. На основе данных по рассматриваемой теме, полученных из биофизических, фармакологических, физиологических и кардиологических исследований, удалось получить целостную картину работы человеческого организма от приема лекарственного препарата до вывода метаболитов.

2. Удалось доказать, что практически все лекарственные препараты несмотря на то, что они доставляются, а метаболиты выводятся, кровотоком, создаваемого сердцем, процессы их приема, доставки, впитывания и вывода шлаков из организма можно рассматривать как дискретные.

Выводы

1. Для дискретно событийного моделирования целесообразно создать имитационную модель на соответствующем языке. Мы предлагаем использовать GPSS STUDIO.

2. В результате успешного завершения проекта, мы можем разработать множество вариантов программного обеспечения для оказания помощи при лечении системных заболеваний.

Литература

1. Имитационные исследования в среде моделирования GPSS STUDIO: учеб. пособие/ В.В. Девятков, Т.В. Девятков, М.В. Федотов; под общ. ред. В.В. Девяткова. М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2017. 283 с.
2. <http://www.medical911.ru/>
3. <http://www.medicinform.net>
4. Guy ton AC: Textbook of Medical Physiology, 7th ed. Saunders, 1986.