

# Концепція фізіологічних суперсистем: нова фаза інтегративної фізіології

Р.Д. Григорян, В.Ф. Сагач

<sup>1</sup>Кібернетичний центр (ІПС) НАН України, Київ;

<sup>2</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: rgrygoryan@gmail.com

*Ключові ланки патогенезу артеріальної гіпертонії (АГ), як і багатьох інших захворювань складної етіології, залишаються невідомими, а паліативне лікування обмежується лише боротьбою проти симптомів. Хоча патогенез кожного захворювання специфічний, АГ є моделлю для аналізу їх загальних глибинних причин. Відомо, що теорії нейрогуморального контролю серцево-судинної системи в основному описують гемодинаміку і не інтегрують додаткові механізми оптимізації клітинного метаболізму. З другого боку, сучасні концепції інтегративної фізіології людини базуються лише на системному функціонуванні органів. Крім того, накопичено велику кількість даних про існування специфічних метаболітів, функціональна роль котрих у масштабі організму залишається нез'ясованою. На наш погляд, настав час нових концепцій інтегративної фізіології, здатних охопити весь спектр фактів та показати перспективу виходу з глухого кута проблеми АГ. Мета нашої роботи – визначити актуальні концептуальні проблеми теоретичної/прикладної інтегративної фізіології, та шляхи кардинального лікування АГ. Предметом аналізу є методологія досліджень інтегративної фізіології і традиційні концепції АГ. Аргументовано, що фокус досліджень слід зосередити на фізіологічних суперсистемах (ФСС), що інтегрують клітинну фізіологію із механізмами систем органів. Організаційна складність кожної фізіологічної суперсистеми є основною проблемою її експериментальної ідентифікації, тому пропонується підсилити емпіричні методи комп'ютерною симуляцією. Асоційовані з цим проблеми проілюстровано на прикладі аналізу енергетичної фізіологічної суперсистеми. Вона існує у формі батареї механізмів, кожний зі своїми значеннями потужності та швидкодії, та підтримує синтез АТФ у мітохондріях. Показано, що навіть така часткова фізіологічна суперсистема виявляє ситуативну реакцію на різні сценарії розвитку дефіциту АТФ в тілі. Таким чином, для подолання сучасних викликів інтегративної фізіології варто створити концепцію багаторівневих ФСС та розробити адекватні методи їх вивчення. Можливо, енергетична ФСС, що активується проти нестачі АТФ у клітинах, стане основою для виробки загальної методології вивчення класу багаторівневих ФСС.*

*Ключові слова:* клітина; біогенез мітохондрій; функціональні системи; формальний аналіз; модель; симулятор.

## ВСТУП

Інтегративна фізіологія використовує знання, що накопичені в різних науках (загальна та молекулярна біологія, біофізика, біохімія, анатомія, генетика, а також математика) для осягнення закономірностей цілісного функціонування людини або тварин за природних умов. Характерна її особливість – міждисциплінарний підхід до вивчення нормальної і патологічної фізіології. Прикладною метою

інтегративної фізіології є надання медичній науці бази знань, необхідної для вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування нетривіальних форм патології.

У пошуках рішення, здавалося б, часткової медичної проблеми, іноді доводиться переосмислити концепції, що є фундаментом сучасної інтегративної фізіології. Мабуть, свіжими індукторами подібного роду перегляду стали недавні публікації [1,2], де проведено системний аналіз: а) механізмів

формування артеріального тиску за умові фізіологічної норми; б) етіології артеріальної гіпертензії (АГ). Не тільки була запропонована парадигма «плаваючого» артеріального тиску, але й аргументовано, що нова парадигма є частковим наслідком загальної концепції фізіологічних суперсистем (КФС). Виникла необхідність глибше розібратися в науково-прикладних проблемах, асоційованих з КФС.

Ми переслідували три мети: 1) проаналізувати перспективність КФС для інтегративної фізіології; 2) з'ясувати проблеми, що постають перед емпіричною фізіологією у зв'язку з КФС; 3) довести потенціал і значення КФС до фізіологів і клініцистів, які працюють в прикладних галузях.

Для тих читачів, хто не знайомий з нашими публікаціями [1,2], опишемо основні погляди на зв'язок механізмів регуляції артеріального тиску з проблемою АГ, а також логіку і передумови появи КФС.

### **Фізіологічні механізми формування артеріального тиску і проблема АГ**

АГ відноситься до нетривіальних захворювань поліфакторної етіології, що нерідко асоційовані з віком і розвиваються поволі [3–6,7]. Погляди на їх етіологію можна поділяти до однієї з двох альтернативних груп: 1) спостерігається неадекватне функціонування окремих ланок фізіологічного механізму; 2) патологія є екстремальним проявом адаптивних фізіологічних механізмів. Ефективність діагностики і терапії залежить від того, на яку з цих альтернатив спираються медичні технології.

У розвинених країнах світу на АГ хворіють більше ніж третина дорослого населення [3–7]. У США зусилля медицини не призвели до зменшення числа таких хворих – воно навіть зростає [3]. Медицина безсила проти резистентних форм АГ, а різні технології антигіпертензивної паліативної терапії націлені лише на пом'якшення її симптомів, зменшення ризику судинних дисфункцій і розвитку серцевих патологій [1,3]. Схоже,

що для підвищення ефективності терапії АГ потрібні кардинальні кроки. Можливо, слід переглядати уявлення про серцево-судинну систему і про роль циркуляції крові в організмі [1,2,8]. Є підстави вважати, що в основі АГ лежать досі не зовсім зрозумілі адаптаційні механізми [1,8,9].

Фізіологія вивчає механізми контролю серцево-судинної системи більш як 100 років. Здавалося б, часу було достатньо, щоб сформувалися чіткі уявлення про місце і роль артеріального тиску в організмі, про першопричини його флуктуацій і довготривалих зсувів значення середнього артеріального тиску (САТ). Однак дискусії з цих фундаментальних питань фізіології серцево-судинної системи тривають [1,2,4–8,10–15] і зводяться до двох парадигм. Згідно з першою, серцево-судинна система – автономна система з власною метою і власними механізмами її забезпечення. Згідно з другою, фізіологічні механізми налаштовані на підтримання гомеостазу САТ.

Фактично, всі відомі концепції фізіологічного контролю серця та судин укладаються в межах першої парадигми. Вона ж слугувала фундаментом за конструювання сучасних технологій діагностики і терапії АГ [3,15,16]. Гомеостаз САТ вважається необхідною умовою такого внутрішнього середовища організму [4,7,11,17]. Тому, перегляд цих парадигм може призвести до створення адекватної теорії кровообігу і ефективних медичних технологій. Але для цього потрібні як кардинально нові ідеї, так і дослідницькі підходи, що виходять за межі традиційної емпірики.

Результатом традиційних досліджень стало уявлення, згідно з яким низка нейрогуморальних механізмів відіграє роль регулятора САТ [4,6,7,10,14]. Його дії у різному ступені можуть бути спрямовані на зміни характеристик серцевої помпи, судин, об'єму крові. Окремі регулятори самі можуть бути об'єктами впливу інших, тоді в об'єкті регулювання змінюються поріг чутливості та /

або коефіцієнт посилення [4,18]. Вважається, що механізми, які змінюють серцевий викид і тонус регіонарних артерійол, забезпечують належні значення локальних кровотоків і оптимізують метаболізм клітин [18,19].

Створюється враження, що підстав для сумнів в істинності парадигми гомеостазу САТ немає. Більше того, в межах цієї парадигми запропоновано і просте пояснення АГ: вона є наслідком «збою» однієї або більше ланок системи регуляції САТ. Судячи з недавніх публікацій у провідних журналах [14,16], ця точка зору на етіологію АГ продовжує домінувати, а зусилля дослідників спрямовано на встановлення причин подібних «збоїв» і оцінки їх кількісного ефекту.

Парадигма гомеостазу САД не без вад – у ній майже нічого немає про механізми субстратної і енергетичної оптимізації метаболізму клітин [1]. Відсутність цих знань порушує серйозне питання: як на тлі стохастичної динаміки позаклітинних навантажень кожна клітина організму може реалізовувати свої генетично задані, але мінливі метаболічні потреби протягом клітинного циклу? Пошук відповіді на це питання призвів до формулювання парадигми «плаваючого» САТ [1,2]. Відповідно до такої, серцево-судинна система є лише однією з компонентів низки механізмів, що еволюційно сформувалися як провайдери метаболізму клітин в багатоклітинному тваринному організмі. Також вважається, що циркуляція рідин (зокрема, замкнута циркуляція крові і лімфи) можливо, закріпилася в еволюції багатоклітинних організмів тому, що є оптимальним способом життєзабезпечення клітин при обмеженнях на розміри і енергетику органів. Хоча у вищих організмах остання теза здається очевидною, не все так однозначно: за екстремальних умов, коли інтенсивність метаболізму майже синхронно зростає у великому числі клітин, адекватний біохімічний склад цитоплазми клітин не можна підтримати виключно змінами потоків крові і лімфи. Потрібна функціональна інтеграція тих органів і систем,

активність яких прямо або побічно модулює процеси життєзабезпечення клітин.

Величезну кількість досліджень було сфокусовано на пошуку локальних механізмів зміни тону судин і на оцінку їх ролі в підтримці гомеостазу САТ або в етіології АГ [20–23]. Виявлено, що за природних умов клітинами епітелію виробляються різні вазоактивні метаболіти. Найбільш відомі – оксид азоту і представники сімейства ангіотензину [20–23]. Складається враження, що локальні вазодилататори, сприяючи вислизанню клітин з-під впливу вазоконстрикторів, допомагають їм вирішувати свої метаболічні проблеми. Але ця інтерпретація утилітарної ролі локальних вазодилататорів не розкриває роль органних ренін–ангіотензинових механізмів [11,12,16].

### **Перспективність КФС для інтегративної фізіології**

Щоб оцінити значення і змалювати перспективи КФС для фізіології взагалі і для інтегративної зокрема, корисно ретроспективно оглянути основні етапи формування сучасної фізіології.

*Основні етапи становлення фізіології.* Спочатку вона відокремилася від медицини для вивчення закономірностей функціонування здорового організму. Так склалося, що фізіологія розвивалася від цілого до частин, тобто в напрямку, протилежному еволюції багатоклітинних організмів. На початкових етапах становлення фізіології дослідження були націлені на з'ясування ролі анатомічних структур (органів) у забезпеченні цілісного функціонування організму. Досягнувши реальних успіхів у вирішенні цього завдання, фізіологи водночас помітили, що за певних умов є кореляції між активністю деяких органів. Для з'ясування ролі подібних кореляцій фокус досліджень було зміщено на системні функціональні ефекти. Головним результатом цього етапу розвитку фізіології стало розуміння того, що механізми інтегративної діяльності організму є складніши-

ми, ніж здавалося за початкових анатомо-функціональних уявлень. Однак розумінню цих механізмів заважають два обмеження емпіричної методології: 1) відсутність неруйнівних методів одночасної реєстрації потрібної величезної кількості показників функціонування; 2) складності інтерпретації динаміки великих масивів даних. Це змусило фахівців з інтегративної фізіології людини здебільшого зосередитися на дослідженні механізмів діяльності.

Дійсно, поки об'єктом досліджень були відокремлені фрагменти тіла (наприклад, органи), а метою – визначення причинних відносин між вхідними та вихідними змінними досліджуваного фрагмента організму, емпірична дослідницька технологія працювала майже бездоганно. Ця методологія, підкріплена технологіями статистичної обробки первинних вимірів, дала змогу накопичити велику базу достовірних даних про кількісні закономірності функціонування органів за контрольованих умов.

Процедури ізоляції органа або мінімізація його нейрогуморальних зв'язків з іншими структурами тіла викривляли суть фізіологічних взаємодій *in vivo*. Але успіхи цієї методології безсумнівні: екстраполяція даних експериментів дала змогу сконструювати логічні схеми (концепції) природних фізіологічних взаємодій та патофізіологічні і лікувальні. Така методологія розвитку фізіології сформувала не тільки організаційну структуру інститутів і лабораторій, а й побічно призвела до сучасної вузькоспеціалізованої медицини.

Незадоволеність традиційною дослідницькою методологією виникала тоді, коли медичні технології, які запропоновані на основі концепцій фізіології, виявлялися малоефективними або безсилими в лікуванні нетривіальних захворювань. Патології цього класу найчастіше розвиваються поволі та діагностуються лише на пізніх стадіях. Типовими захворюваннями є так звані хвороби, що супроводжують старіння, боротьба з якими зводиться до паліативних способів

пригнічення вираженості симптомів. Хоча інтегративна фізіологія намагалася з отриманих фрагментарних знань сконструювати концепції цілісного функціонування організму, нині вони охоплюють лише окремі сегменти діяльності здорової людини (наприклад, спорт і трудова діяльність). Фрагментація і вузька спеціалізація медицини та традиційної фізіології тривалий час здавалися безальтернативними, а інтегративна фізіологія тварин або людини виявилися не в фокусі інтересів дослідників. До кінця ХХ століття цю безальтернативність не похитнули і підходи, що були основані на формальних математичних моделях біологічних процесів. Справа в тому, що основна маса розробників моделей виконувала лише допоміжну роль: найчастіше під керівництвом біомедичного дослідника будувалася порівняно проста математична модель, що дала змогу обчислити значення невимірних в експерименті показників життєдіяльності. Із розвитком комп'ютерних технологій подібні моделі стали використовуватися в приладах діагностики стану пацієнта. У окремих розробках принципи кібернетики використовувалися для інтерпретації функціонування інформаційно замкнутих контурів, у традиційній фізіології відомих під терміном регулятор. Частина таких моделей стала зручним дослідним інструментом у руках фахівців, які розробляють засоби і технології підвищення резистентності людини до екстремальних змін природних сил (наприклад, пілотажні прискорення, невагомість, тиск атмосфери). Однак успішне вирішення прикладної проблеми не гарантувало, що фізіологія зрозуміла. Лише знання фізіології може призвести до розробки лікувальних технологій, суть яких зводилася б до забезпечення синергії лікувального управління з дією природних механізмів. Пошук таких підходів призвів до створення моделей взаємодіючих фізіологічних систем [18]. Однак виявилось, що навіть після невеликих варіацій окремих показників кровообігу, дихання, нирок і терморегуляції,



результати симуляції практично не можна інтерпретувати.

Новий підхід до моделювання життєвих процесів відомий як концепція «Physiome» [24]. Апологети «Physiome» були впевнені, що він не тільки здатний вивести дослідників з глухого кута, але й стати основою і стандартом для майбутніх комп'ютеризованих біомедичних технологій. Ця оптимістична хвиля підхопила дослідників майже всіх країн світу і були сформовані довгострокові національні та інтернаціональні наукові програми [24]. Проект «Physiome» був націлений на створення багатомасштабних причинних моделей. Вважалося, що інтеграція у одній математичній моделі накопичених знань про молекулярно-біологічні, генетичні, біохімічні, біофізичні і фізіологічні закономірності дасть змогу створити базовий інструмент для кількісної симуляції процесів в окремій спеціалізованій клітині. Вважали, що модель такої клітини повинна стати елементом такої клітинної популяції, тканини, органа, а інтеграція подібних моделей в функціональні системи дала б змогу симулювати процеси на усіх етапах організації життя людини. На жаль, через невирішені математико-технічні проблеми досі поставлені цілі не досягнуті. Прихильники концепції «Physiome» продовжують сподіватися, що нерозв'язних технічних проблем немає. Можливо, вони мають рацію. Але є щонайменше істотна біологічна проблема: ні в сучасній інтегративній фізіології, ні в «Physiome»-моделях, адаптивність структур тіла не врахована.

*Адаптивність як додаткова передумова для появи КФС.* Практично на всіх рівнях організації структурно-функціональних відносин живої матерії еволюція сформувала адаптивні механізми [8,9]. Структурною основою адаптації є принцип батареї [1,2], тобто існування більше ніж одного шляху досягнення кінцевого ефекту. Обмеження на реалізацію одного або декількох способів вироблення цільової функції змінюють лише кількісні характеристики (швидкість, потужність)

батареї. Багаторазова реалізація принципу батареї у різних структурах тіла (в клітинах, тканинах і органах, фізіологічних системах) відображається на їх біофізику, біохімію і фізіологію. Завдяки цьому принципу фундаментальні процеси життєзабезпечення і клітинний метаболізм виявляються досить стійкими до руйнівних впливів середовища. За норми процес індивідуальної адаптації спрямовується як у бік ускладнення, так і деструкції [9]. Нормальне функціонування багатоклітинного організму – це результат безперервного функціонування величезної кількості адаптивних ендогенних механізмів. Навіть ефективність загальноприйнятих механізмів забезпечення гомеостазу тісно асоційована з правильним функціонуванням механізму адаптації.

Отже, є достатньо підстав для твердження, що сучасна фізіологія описує лише частину процесів, які є в багатоклітинному організмі. Настав час для переходу на наступний етап досліджень, мета яких – розкриття принципів організації і функціонування фізіологічних суперсистем (ФСС). Але на цьому шляху емпірична фізіологія зустрічається з новими серйозними викликами.

### **КФС і виклики емпіричної фізіології**

КФС стверджує, що наші поточні уявлення про системну організацію більшості фізіологічних процесів стосуються лише невеликої її частини [2]. Більше того, ми розкрили лише механізми термінового реагування організму на екзогенні (ендогенні) впливи. Нам майже нічого не відомо про механізми, що відповідають за уповільнені адаптивні або регресивні зрушення в межах цілісного організму. Але є достатньо підстав вважати, що саме вони відповідальні за більшість комплексних патологій, що розвиваються поволі. КФС вважає, що є різного роду часткові ФСС, а їх складні взаємодії залишаються нам невідомі. Насправді поки усвідомлена лише одна часткова ФСС – енергетична [1,9]. На її прикладі проаналізуємо нові виклики емпірики.

Енергетична ФСС об'єднує багаторівневі механізми, що підтримують приблизний баланс середніх швидкостей продукції ( $v_s(\tau)$ ) і споживання ( $v_c(\tau)$ ) АТФ у кожній клітині тіла за відносно великий інтервал часу  $\tau$ . Відомо [1], що у клітині є власна батарея механізмів, спрямована на досягнення умови  $v_s(\tau) \approx v_c(\tau)$ . У неї входять механізми різної швидкодії і потужності. Одні з них ефективні лише проти швидких, але невеликих змін концентрації молекул АТФ, інші проявляються на тлі хронічного екстремального їх дефіциту. Механізми першого типу налаштовані на цитоплазматичний ресурс кисню і вуглеводів, натомість основний механізм другого типу, а саме, біогенез мітохондрій, потребує підвищеного надходження хімічних сполук для підтримки неогенезу мітохондрій або їх гіпертрофії [1]. Але навіть при малих значеннях  $\tau$ , приплив багатою киснем і вуглеводами крові істотно збільшує ефективність внутрішньоклітинних механізмів боротьби з дефіцитом АТФ. Тому локальні (тканинні) механізми, що збільшують приплив крові в зону клітин з нестачею енергії, можуть зробити свій внесок у цю клітинну боротьбу. Отже, емпіричні технології повинні оцінювати відносні вклади місцевих і віддалених механізмів енергетичної ФСС у процесах відновлення умови  $v_s(\tau) \approx v_c(\tau)$ .

Значення  $\tau$  може варіювати в широких межах, тому загалом його можна розглядати як поточний момент часу  $t$ . Зв'язок між  $v_s(t)$  і характеристиками організму  $X_1(t), \dots, X_K(t)$  (кожна з яких може бути складною функцією) у найбільш загальному вигляді можна записати:

$$v_s(t) = Y(X_1(t), \dots, X_K(t)), \quad (1)$$

де значення  $k$ , вигляд функцій  $Y$ , та  $X_1(t), \dots, X_K(t)$  належить з'ясувати.

У межах абстракції (1) проблема управління  $v_s$  зводиться до двох задач: визначити параметричну структуру функцій, інтегрованих в енергетичну ФСС; та аналітичний вираз кожної функції. Енергетична теорія адаптації [9] і КФС дали ключ до розуміння функцій

$X_1(t), \dots, X_K(t)$ , але правил ідентифікації функції  $Y$  поки немає.

Задля динамічного управління величиною  $v_s(t)$ , енергетична ФСС інтегрує не менше як 27 функцій декількох змінних [2]. У мінімальному варіанті цей список складається з 47 незалежних біофізичних і фізіологічних змінних, плюс 6 масивів хімічних речовин. Розмірності масивів ще не визначені, а з речовин лише частина ідентифікована. Деякі з 27 функцій є аргументами інших. Усе це ускладнює параметричну ідентифікацію функцій в експериментах. Потрібен інший підхід. Перш ніж перейти до нього, розкриємо список змінних, розділяючи їх на групи А і Б.

*А) Внутрішньоклітинні змінні:*  $v_s$ ;  $v_c$ ;  $N_\Sigma$  (потужність сумарного навантаження на клітину);  $S_m$  (сумарна площа внутрішніх мембран мітохондрій клітини);  $p_y$  (концентрація пірувату);  $O_2$ ;  $p_i$  (концентрація неорганічного фосфору);  $N_A$  (НАДН);  $A_M$  (АМФ);  $A_D$  (АДФ);  $x_1, \dots, x_{m_1}$  (хімічні речовини для синтезу НАДН);  $s_1, \dots, s_m$  (субстрати для побудови мітохондрій);  $e_1, \dots, e_n$  (енергетична сировина – вуглеводи, жирні кислоти, жири, протеїни).

*Б) Змінні допоміжних органів:*  $V_L$  (вентиляція легенів);  $q$  (потік крові);  $g$  (гемоглобін);  $g_D$  (гемоглобін, що надходить з кров'ю з депо);  $g_E$  (гемоглобін, що надходить в результаті еритропоезу);  $P_v$  (центральний венозний тиск);  $F$  (частота скорочень серця);  $k_r, k_l$  (показники інотропного стану правого, і лівого шлуночків серця відповідно);  $P_A$  (артеріальний тиск);  $V_\Sigma$  (об'єм крові);  $R$  (загальний периферичний опір);  $T_v$  (тонус вен);  $F_a$  (частота скорочень серця в режимі автоматизму);  $d_a$  (діаметр артеріол);  $r_R$  (реологічна характеристика крові);  $x_1^h, \dots, x_{m_1}^h$  (кардіоактивні ендogenous агенти);  $x_1^v, \dots, x_{m_1}^v$  (вазоактивні ендogenous агенти);  $N_s$  (активність симпатичного нерва);  $N_V$  (активність парасимпатичного нерва);  $T_v^o$  (температура центральної венозної крові);  $T_a^o$  (локальна температура крові в артеріолах);  $x_1^{N_s}, \dots, x_{m_1}^{N_s}$  (хімічні агенти, що стимулюють активність

нейронів);  $x^{NI_1}, \dots, x^{NI_{m_3}}$  (хімічні агенти, що інгібують активність нейронів);  $B_S$  (стимулювальні впливи, що низхідні з верхніх відділів мозку);  $B_I$  (пригнічувальні впливи, що низхідні з верхніх відділів мозку);  $pO_2$  (напруження кисню артеріальної крові);  $pCO_2$  (напруження вуглекислого газу артеріальної крові);  $pH$  (кислотність артеріальної крові);  $V_L^G$  (поточний дихальний об'єм легенів);  $P_c$  (капілярний тиск);  $r_{vr}, r_{vl}$  (опір вихідних клапанів правого й лівого шлу-

ночків серця),  $C_{vr}, C_{vl}$  (еластичність правого і лівого шлуночків серця в кінці діастоли),  $q_I$  (сумарне надходження рідини в серцево-судинну систему),  $q_o$  (сумарний вплив рідини з серцево-судинної системи),  $D_a, D_v$  (жорсткості артерій і вен);  $U_a, U_v$  (ненапружені об'єми артерій і вен).

Параметрична структура згаданих вище 27 функцій (для економії місця не вказана, що всі характеристики залежать від незалежної змінної  $t$ ), наведена нижче:

$$\begin{aligned} v_s &= f_1(S_m, p_y, O_2, p_i, N_A, A_D); v_c = f_2(N_\Sigma); S_m = f_3(v_s, s_1, \dots, s_m); p_y = f_4(e_1, \dots, e_n); \\ O_2 &= f_5(V_L, g, q); N_A = f_6(x_1, \dots, x_{m1}); A_D = f_7(V_e, A_M); g = f_8(g_D, g_E); \\ q &= f_9(P_v, F, k, r_v, C_v); P_A = f_{10}(q, R, D_a, U_a); P_v = f_{11}(V_\Sigma, P_A, T_v, R, F, k); \\ F &= f_{12}(F_a, N_S, N_V, x_1^h, \dots, x_m^h); k_r = f_{13}(N_S, N_V, x_1^h, \dots, x_m^h, q_c); \\ k_l &= f_{14}(N_S, N_V, x_1^h, \dots, x_m^h, q_k); d = f_{15}(T_a^o, N_S, x_1^v, \dots, x_m^v); F_a = f_{16}(T_v^o, x_1^h, \dots, x_m^h); \\ V_L &= f_{17}(T_e^o, pO_2, pCO_2, pH, V_L^G); R = f_{18}(d, r); T_v^o = f_{19}(T_e^o, V_e, V_c); \\ N_S &= f_{20}(P_A, x_{1, \dots, m_2}^{Ns}, x_{1, \dots, m_3}^{NI}, B_S, B_I, pCO_2, pH); A_M = f_{21}(q, g, s_1, \dots, s_m); \\ N_V &= f_{22}(P_A, x_{1, \dots, m_4}^{Ns}, x_{1, \dots, m_5}^{NI}, B_S, B_I, pCO_2, pH); D_a = f_{23}(x_1^v, \dots, x_m^v, T_a^o); \\ D_v &= f_{24}(x_1^v, \dots, x_m^v, T_v^o); U_a = f_{25}(x_1^v, \dots, x_m^v, T_a^o); U_v = f_{26}(x_1^v, \dots, x_m^v, T_v^o); V_\Sigma = f_{27}(q_I, q_o). \end{aligned}$$

На цьому знання про більшу частину функцій  $f_1, \dots, f_{27}$  закінчуються. У межах існуючих вимірювальних технологій частина наведених аргументів може бути виміряна для заданого моменту часу. Але навіть в оптимістичному випадку (поточні значення 47 змінних і концентрацій всіх хімічно активних речовин виміряні), оперувати цими даними без допомоги відповідних інформаційних технологій неможливо.

Зауважимо, що цей явно неповний список біологічних характеристик потрібно мати лише для того, щоб розібратися в динаміці енергетичного статусу однієї єдиної клітини! Безперечно, оцінка статусу кожної клітини тіла непосильний виклик емпіричному методу. Без володіння подібними знаннями не можна ні прогнозувати динаміку енергетичної ФСС, ні зрозуміти першопричини патологічних зрушень, прямо або побічно асоційованих з порушеннями енергетики клі-

тин [1,8,25–27]. Виходом із такого становища може бути розробка спеціального комп'ютерного симулятора енергетичної ФСС [28].

### Прикладний потенціал і значення КФС

Фізичний потенціал людини складається зі здатності його клітин реагувати на мобілізуючі стимули адекватно, що стосується як потужності, так і швидкості реагування клітини. Основними детермінантами цих характеристик клітин є механізми продукції молекул АТФ. Типова прикладна галузь, де управління фізичним потенціалом людини є метою – це спорт високих досягнень. Залежно від виду спорту, завдання управління специфічні і часто орієнтовані на те, щоб максимізувати функціональності певної групи м'язів до заданого часового періоду. Фактично, схеми тренувань будуються виключно емпіричним шляхом. Водночас, використовуючи КФС, цей процес можна вирішити альтернативним, а

саме, теоретичним способом. Основою нового підходу є уявлення конкретної спортивної діяльності у вигляді темпоральної інтеграції групи органів. Для кожного виду спорту є специфічна ФСС. Її функціональність складається з двовимірних (потужність і час) характеристик клітин складових органів. Кожен такий орган в свою чергу можна представити у вигляді темпоральної інтеграції популяцій спеціалізованих клітин. Важливо пам'ятати, що усередині популяції клітини не є ідентичними: у них є мікроскопічні структурні відмінності, що викликають функціональні неоднорідності [8,9]. Якщо ми будемо мати можливість вимірювати ці відмінності і навчимося керувати ними, тоді можна сформулювати потрібну конфігурацію кожної популяції. Як було показано раніше [9], при змінах сили вхідного впливу на популяцію динаміка її перехідного процесу і амплітуда реагування детермінуються щільністю ймовірності розподілу клітинних неоднорідностей. За природних умов у здорових органах крива цього розподілу подібна куполу, що відповідає одночасній активації близько 1/3 клітин органа [1,9]. При звичайних навантаженнях на орган, 2/3 клітин знаходяться в фазі відновлення. Це оптимальне співвідношення клітин, що залучені до реакції, та неактивних дає змогу за необхідності перерозподілити потоки крові до актуально активних органів без надмірного навантаження серця.

У широкому сенсі управління фізичним потенціалом людини слід взяти до уваги, що енергетична ФСС має структурну надмірність [1,2]. Вище про надмірності було сказано в зв'язку з принципом батареї. Зазвичай генетика визначає структуру конкретних механізмів ФСС. Нерідко генетична предетермінованість вважається вироком для молодого спортсмена. Функціональні надмірності на субклітинному, органному і організмовому рівнях дають змогу припустити, що можна знайти альтернативні шляхи для максимізації характеристик фізичного потенціалу людини. Це дає можливість планувати оптимальний

сценарій доведення ФСС спортсмена до потрібної кондиції з урахуванням його генетичної карти.

Для розкриття причин та шляхів активації різних механізмів підтримки аеробного синтезу АТФ був запропонований спеціальний підхід [1,2,8,9], який розглядає організм як віртуальний об'єкт, що складається з двох клітин: одна має енергетичну проблему, а друга – ні. Полягалося, що саме метаболіти з першої клітини слугують сигналом для активації позаклітинних механізмів підтримки прискореного синтезу АТФ. Оскільки хімічний склад цих метаболітів ще не ідентифіковано, вони поки позначені як *узагальнений фактор активації*  $\Phi(t)$ . Цю абстракцію та  $\Phi(t)$  використано за розробки комп'ютерного симулятора енергетичної ФСС [28]. Фактично, вперше в комплексній математичній моделі вдалося поєднувати процеси, що відбуваються у клітинах та у межах організму. Можливо, що саме комп'ютерні симуляції різноманітних сценаріїв виходу клітин зі стану енергетичного дефіциту допоможуть вирішити прикладні проблеми та вдосконалити знання про закономірності інтегративної фізіології.

## ВИСНОВОК

Стаття лише підводить читача до думки, що наші знання про фізіологію людини і тварин взагалі і про інтегративну фізіологію зокрема далекі від рівня, який дав би змогу вважати ці знання всеосяжними. Усвідомлення цієї істини дало змогу контурно окреслити першочергові (на погляд авторів) завдання, на вирішенні яких слід було б сфокусувати зусилля дослідників інтегративної фізіології. На прикладі енергетичної ФСС було показано, що навіть в такому, здавалося б, непогано вивченому явищі, як енергетичне забезпечення життєдіяльності клітин, є багато «темних плям». Належить розкрити складові компоненти узагальненого фактора активації  $\Phi(t)$ , ідентифікувати хімічну структуру елементів масивів  $(x_{1, \dots, m_2}^{N_s}, x_{1, \dots, m_3}^{N_I})$ ,



$(e_1, \dots, e_n)$ ,  $(x_1, \dots, x_{m1})$ ,  $(x_1^v, \dots, x_m^v)$ ,  $(x_1^h, \dots, x_m^h)$ ,  $(s_1, \dots, s_m)$ , і оцінити роль кожного хімічного інгредієнта у системних реакціях. Хоча рішення вже одних цих завдань являє собою серйозний виклик для інтегративної фізіології, є й інші. Основою здоров'я є не тільки енергетичний баланс в клітинах, а й підтримка фізико-хімічного гомеостазу внутрішніх середовищ клітин і міжклітинної рідини. У організмі є багато зворотних зв'язків, про які ми мало що знаємо. Можна лише припустити, що більшість сигналів, що активують зворотні зв'язки механізмів гомеостазу, сягають мішеней гуморальним шляхом. Це націлює нас на більш ретельне дослідження хімічного складу лімфи, венозної і артеріальної крові.

Поряд з енергетичною, в організмі функціонують інші ФСС, що забезпечують пошук і видобуток їжі, різноманітність нутрієнтів, імунітет, розмноження, багато несвідомих актив і свідому діяльність. Вивчення цих ФСС – не менш важлива проблема. Потрібне співробітництво традиційних фізіологів і фахівців з математичного моделювання та комп'ютерної симуляції життєвих процесів. Комп'ютерні симулятори невдовзі стануть не тільки невід'ємним інструментарієм фізіологічних і медичних досліджень, але, схоже, без їх допомоги буде неможливо доводити або спростовувати нетривіальні гіпотези щодо закономірності інтегративної фізіології. В цілому, можна констатувати, що КФС відкриває новий етап у розвитку інтегративної фізіології і одночасно ставить суттєві проблеми.

**Р.Д. Григорян, В.Ф. Сагач**

### **КОНЦЕПЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СУПЕРСИСТЕМ: НОВАЯ ФАЗА ИНТЕГРАТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

Ключевые звенья патогенеза артериальной гипертензии (АГ), как и многих других заболеваний сложной этиологии, остаются неизвестными, а паллиативное лечение ограничивается борьбой против симптомов. Хотя патогенез каждой болезни этого класса специфический, АГ яв-

ляется моделью для анализа их общих глубинных причин. Известно, что концепции нейрогуморального контроля сердечно-сосудистой системы в основном описывают гемодинамику и не интегрируют дополнительные механизмы оптимизации клеточного метаболизма. С другой стороны, современные концепции интегративной физиологии человека (ИФ) базируются только на системном функционировании органов. Между тем, накоплено большое количество данных о существовании специфических метаболитов, функциональная роль которых в масштабе организма остается загадкой. На наш взгляд, пришло время новых концепций ИФ, способных охватить весь спектр фактов и показать перспективу выхода из тупика проблемы АГ. Цель статьи – определить актуальные концептуальные проблемы теоретической/прикладной ИФ, и пути кардинального лечения АГ. Предметом анализа являются методология исследований ИФ и традиционные концепции АГ. Аргументировано, что фокус исследований необходимо сосредоточить на физиологических суперсистемах (ФСС), интегрирующих клеточную физиологию с механизмами систем органов. Организационная сложность каждой ФСС является основной проблемой ее экспериментальной идентификации, поэтому предлагается усилить эмпирические методы компьютерной симуляцией. Ассоциированные с этим проблемы проиллюстрировано на примере анализа энергетической ФСС. Она существует в форме батареи механизмов, каждый со своими значениями мощности и быстродействия, и поддерживает синтез АТФ в митохондриях. Показано, что даже такая частичная ФСС проявляет ситуативную реакцию на различные сценарии развития дефицита АТФ в теле. Таким образом, для преодоления современных вызовов ИФ необходимо создать концепцию многоуровневых ФСС и разработать адекватные методы их изучения. Возможно, энергетическая ФСС, активируемая против недостатка АТФ в клетках, станет базовой платформой для выработки общей методологии изучения класса многоуровневых ФСС.

Ключевые слова: клетка; биогенез митохондрий; функциональные системы; формальный анализ; модель; симулятор.

**R.D. Grygoryan, V.F. Sagach**

### **THE CONCEPT OF PHYSIOLOGICAL SUPERSYSTEMS: A NEW STAGE OF INTEGRATIVE PHYSIOLOGY**

Key pathogenesis of arterial hypertension (AH), like many other diseases of complex etiology, remains unknown, and their palliative treatments are limited to the fight against the symptoms. Despite the specific pathogenesis of every disease, AH is a convenient model for the analysis of common underlying causes of these diseases. It is known that the concept of neurohumoral control of cardiovascular system mainly describes the hemodynamics and does not integrate additional mechanisms optimizing cellular metabolism. On the other hand, the modern concepts of integrative physiology

(IP) are based only on the functioning of the system of organs. Meanwhile, a large amount of data ensures that there exist specific metabolites of a mystery functional role on the scale of the body. In our view, it is time for IP's new concepts able to both cover the full range of facts and show the term for breaking of the deadlock problems of AH. The purpose of the article is to determine both the actual conceptual problems of theoretical / applied IP, and ways for radical treatment of AH. The research methodology of IP and traditional concepts of AH are subjects of the analysis. It is argued that the focus of research should be focused on physiological supersystems (PSS), integrating mechanisms of cellular physiology with mechanisms of organs systems. The organizational complexity of every PSS is the main problem of its experimental identification, thus computer simulations are proposed for enhancing of the empirical methods. The problems arising when the researcher will use this combination, are illustrated by the analysis of an energy PSS. It exists in the form of a battery of mechanisms, each with its values of power and speed, and supports the synthesis of ATP in mitochondria. It is shown that even this partial PSS does display situational responses to various scenarios of ATP deficiency in the body. Conclusion: To overcome the current challenges of IP, researchers need to create the concept of multilevel PSS and develop adequate methods of their study. Perhaps the partial PSS, activating against the lack of ATP in the cells, will become a platform for developing common methodology for study of the general class of multilevel PSS.

Key words: cell, mitochondrial biogenesis, functional systems, formal analysis, model simulator.

*Cybernetics center of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;*

*O.O.Bogomolets Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

## REFERENCES

- Grygoryan RD, Lyabakh KG. Arterial pressure: a comprehension. Kiev: Akadempriodika, 2015. [Russian].
- Grygoryan RD. The paradigm of "floating" arterial pressure. Düsseldorf: Palmarium Academic Publishing. 2016. [Russian].
- Chobanian AV. The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med.* 2009; 361: 878–87.
- Cowley AW, Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.* 1992; 72: 231–300.
- Farag E, Maheshwari K, Morgan J, Sakr Esa WA, Doyle DJ. An update of the role of renin angiotensin in cardiovascular homeostasis. *Anesth Analg.* 2015; 120 (2):275–92.
- Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002; 29: 261–8.
- Guyton AC. Blood pressure control - special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991; 252: 1813–6.
- Grygoryan RD. The biodynamics and models of energy stress. Kiev: Akadempriodika, 2009. [Russian].
- Grygoryan RD. The Energy basis of reversible adaptation. N.Y.: Nova Science, 2012: 254 p.
- Coote JH. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol.* 2006; 92: 3–18.
- Cowley AW Jr. Renal medullary oxidative stress, pressure-natriuresis, and hypertension. *Hypertension.* 2008; 52: 777–86.
- De Mello WC, Frohlich ED. On the local cardiac renin angiotensin system. Basic and clinical implications. *Peptides.* 2011;32:1774–9.
- Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(12): S258–S265.
- Malpas SC. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. *Physiol Rev.* 2010; 90 (2); 513–57.
- Hamm LL, Hering-Smith KS. Pivotal role of the kidney in hypertension. *Am J Med Sci.* 2010;340:30–2.
- Rhian TM. New insights into mechanisms of hypertension. *Cur Opin Nephrol & Hypertens.* 2012; 21(2):119–21.
- Dhingra H, Roongsritong C, Kurtzman NA. Brain natriuretic peptide: role in cardiovascular and volume homeostasis. *Semin Nephrol.* 2002;22: 423–37.
- Montani J-P, Van Vliet BN. Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. *Exp Physiol.* 2009; 94:382–8.
- Lohmeier TE. Interactions between ANG II and baroreflexes in long-term regulation of renal sympathetic nerve activity. *Circ Res.* 2003;92:1282–4.
- Dhaun N, Goddard J, Webb D. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):943–55.
- Flögel U., Fago A., Rassaf T. Keeping the heart in balance: the functional interactions of myoglobin with nitrogen oxides. *J Exp Biol.* 2010. 213, P.2726-33.
- Sagach VF, Shimanska TV, Nadtochiy CN. *Fiziol Zh.* 2000;46(2): 33–40. [Ukrainian].
- Tipoe GL, Lau TY, Nanji AA, Fung ML. Expression and functions of vasoactive substances regulated by hypoxia-inducible factor-1 in chronic hypoxemia. *Cardiovasc Hematol Agents Med. Chem.* 2006; 4(3):199–218.
- Crampin EJ, Halstead M, Hunter P, Nielsen P, Noble D, Smith N, Tawhai M. Computational physiology and the physiome project. *Physiology.* 2005; 20:316–25.
- Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002;11(1):30–3.
- Hardie DG, Ashford ML. AMPK: regulating energy balance at the cellular and whole body level. *Physiology (Bethesda).* 2014;29(2):99–107.
- Liesa M, Palacin M, Zorzano A. Mitochondrial Dynamics in Mammalian Health and Disease. *Physiol Rev.* 2009;89:799–845.
- Grygoryan RD, Deriev II, Aksionova TV, Lissov AN. Medical-physiological software simulators: the necessity and problems. Problems in programming. 2014;(2-3):197-204. [Russian].

*Матеріал надійшов до редакції 18.11.2016*