

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРОГРАММНО-МОДЕЛИРУЮЩИЙ КОМПЛЕКС “PHYSIOLRESP”

С целью расширения методологических возможностей физиолога-исследователя предложены концепция, математические модели и программное обеспечение для теоретического исследования общих закономерностей реагирования организма человека на динамику физико-химических характеристик окружающей среды. Программно-моделирующий комплекс (ПМК) включает в себя 4 модели: 1. Механизма реактивной адаптации клетки на индуцированный дефицит энергии (ИДЭ); 2. Механизмов физических сдвигов и физиологических реакций сердечно-сосудистой системы и почек в условиях динамики атмосферного давления; 3. Механизма реагирования системы терморегуляции на ИДЭ; 4. Модель динамики среды. Технология применения ПМК проиллюстрирована на тестовых примерах.

Введение

Адаптивное реагирование человека на перемены физико-химического состояния окружающей среды представляет собой комплексный, но фрагментарно и поверхностно исследованный процесс. Эмпирические исследовательские технологии не способны раскрыть причинные зависимости в подсистемах организма из-за его сложности. Организм реагирует на внешние перемены на субклеточном, клеточном, органном и системном уровнях организации функций. Хотя долгосрочный международный проект “Physiome” [1 - 3] нацелен на создание компьютерных моделей разномасштабных во времени и пространстве биологических процессов, проблема их интеграции в едином комплексе пока даже не сформулирована. В тех частных моделях [4 - 6], которые уже опубликованы, не учитывается фундаментальный механизм клеточного реагирования на перемены в локальном окружении.

В состав организма человека входят более 220 типов клеток, каждая из которых обладает значительной автономностью. Не все типы клеток одинаково важны для организма. Но даже после того, когда степень их важности в данных условиях наблюдения ранжирована, немаловажным детерминантом системного реагирования является то обстоятельство, что клетки одной специализации присутствуют в организме в виде функционально неоднородных популяций. Поскольку ни количество клеток в популяции, ни их состояние не являются жестко фиксированными, количественно (а нередко и качественно) реагирование организма на экзогенные сдвиги определяется текущим фазовым портретом состояния клеток в популяции или органе. Еще один важный аспект реагирования обусловлен тем, что для его обеспечения расходуются ресурсы организма, поэтому выраженность реагирования зависит от текущих запасов оперативных ресурсов.

С учетом перечисленных выше обстоятельств, нами был предложен [7 - 9] и последовательно реализуется дополняющий “Physiome” проект, нацеленный на создание и предоставление физиологу-исследователю специализированного программного продукта “PhysiolResp” (от physiological responses). Он базируется на [10 - 12], а также на технологии имитационного моделирования некоторых популяционных эффектов реагирования [13]. Программно-моделирующий комплекс (ПМК) “PhysiolResp” – это долгосрочный проект и будет пополняться новыми моделями и технологическими сервисами.

Данное сообщение имеет две цели: 1) ознакомить читателя с текущими возможностями ПМК “PhysiolResp”; 2) Наметь перспективы расширенных версий “PhysiolResp”.

Назначение и структура “PhysiolResp”

Общее назначение “**PhysiolResp**” – предоставить физиологу-исследователю новые методологические и технологические возможности в области физиологии реагирования человека на динамику физико-химических характеристик среды существования.

Концептуальной основой ПМК “**PhysiolResp**” является теория децентрализованной адаптации многоклеточного организма к экзогенным сдвигам [10, 14, 15]. Согласно этой теории, каждая клетка самостоятельно реагирует на сдвиги в локальном окружении. Если эти сдвиги заставляют клетку увеличить темп затрат энергии, в ней может возникнуть состояние индуцированный дефицит энергии (ИДЭ). Для борьбы с ИДЭ клетка стремится нарастить площадь митохондрий и увеличить темп производства энергии. Такая активность адаптирующейся клетки перераспределяет существующие в организме потоки субстратов, что косвенно приводит к перекрестным эффектам адаптации различных подсистем организма на неспецифическое воздействие. Эту теорию нельзя проверить экспериментально. Поэтому было предложено [15] создать виртуальный организм (ВО), состоящий из виртуальных клеток (ВК) заданных свойств и связей между клетками.

ПМК “**PhysiolResp**” должен состоять из моделей, описывающих динамику физико-химических характеристик среды, и из специализированных моделей, описывающих физические сдвиги в ВК и комплексных структурах ВО, а также физиологические реакции на эти сдвиги. Все модели количественные. Их реализация требует специального программного обеспечения, которое должно предоставить физиологу-исследователю возможности имитационного моделирования динамики внешней среды и визуализации реакций структур и систем ВО на экзогенные воздействия.

Исходя из сказанного, ПМК содержит два автономных блока:

- 1) блок математических моделей;
- 2) блок программного обеспечения.

Блок математических моделей также подразделяется на две части – МВ (модель внутренних биохимических и физиологических процессов) и МС (модель среды, описанной как динамика физических процессов). Как МВ, так и МС - открытые объекты. Они могут пополняться новыми моделями. Настоящая версия “**PhysiolResp**” включает в себя следующие модели. В части МВ:

- модель адаптивного реагирования ВК на индуцированный дефицит энергии (ИДЭ);
- модель формирования генерализованного ответа ВО на ИДЭ в группе ВК;
- модели физиологических подсистем ВО. Этот блок представлен несколькими версиями моделей одних и тех же физиологических систем. Например, гемодинамика моделируется как описанием пульсирующей деятельности сердца, так и представлением его в виде квазистатического генератора потока. Отличия также касаются представления сосудистой сети в виде последовательно-параллельно соединенных участков сосудов с сосредоточенными параметрами. Не менее существенны различия между моделями нервно-рефлекторных регуляторных механизмов. Необходимость такой гибкой технологии моделирования продиктована тем, что масштабы процессов моделирования существенно отличаются в разных моделях. Оптимальная комбинация моделей выбирается на основе двух ограничений: а) сохранения адекватности моделей; б) минимизации вычислительных ресурсов компьютера.

Помимо сердечно-сосудистой системы (ССС), в данный блок входят модели:

- динамики жидких сред организма;
- взаимодействия ССС с почками и лимфатической системой;
- терморегуляции.

В части МС “**PhysiolResp**” содержит следующие модели:

- модель динамики атмосферного давления;
- модель динамики концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе;
- модель динамики окружающей температуры;
- модель комбинированных изменений перечисленных характеристик среды.

Модель адаптивного реагирования клетки

Модель адаптивного реагирования клетки на ИДЭ описывает условия появления ИДЭ и процессы наращивания площади (S_m) митохондрий в клетке.

Долговременное устойчивое функционирование организма в нестабильной среде предполагает наличие не только механизмов быстрого реагирования на перемены среды, но также механизмов долговременной адаптации к сдвигам состояния среды. Согласно энергетической теории адаптации (ЭТА) [14], долговременная адаптация организма основана на механизме реактивной адаптации клетки (МРАК) на индуцированный дефицит энергии и включает внутриклеточный и внешние регуляторные контуры. Математическая модель МРАК построена при следующих допущениях и ограничениях:

- 1) Моделируются энергетические процессы в интерфазе клеточного цикла абстрактной клетки;
- 2) Анаэробный синтез энергии не описывается;
- 3) Рассматриваются процессы, связанные с выработкой и потреблением энергии $E(t)$ в митохондриях;
- 4) Клетка адаптируется к индуцированному дефициту энергии компенсаторным увеличением суммарной площади S_m митохондрий;
- 5) Количество субстратов в межклеточном пространстве достаточно для достраивания новых производственных площадей;
- 6) В статике темп синтеза v_E^s энергии уравновешен темпом ее распада v_E^d ;
- 7) Снижение $E(t)$ ниже порогового уровня e угнетает биохимические трансформации в клетке, вследствие чего в цитоплазме накапливается фактор адаптации $F_a(t)$;
- 8) Когда $F_a(t)$ выше порогового значения f_a , активизируется процесс синтеза митохондрий;
- 9) v_E^s пропорциональна S_m и скорости V_s клеточного дыхания;
- 10) Концентрации фосфора, АДФ, регуляторных ферментов принимаются постоянными, поэтому V_s пропорциональна концентрации кислорода в цитоплазме;
- 11) Энергия молекул АТФ потребляется на ресинтез разрушенных молекул и на поддержание гомеостаза, разрушенного экзогенной нагрузкой;
- 12) Термодинамический распад и иммунный лизинг мутантных молекул аддитивно определяют темп спонтанного разрушения молекул;
- 13) Затраты АТФ на компенсацию фоновых (подпороговых) флуктуаций мембранного потенциала не учитываются;
- 14) Надпороговую экзогенную нагрузку, разрушающую гомеостаз клетки, считаем дискретной с частотой f_d .

Математическая модель описывается следующей системой уравнений:

$$v_E^s(t) = \alpha \cdot V_s(t) \quad (1)$$

$$V_s(t) = \frac{(1 + \beta \cdot S_m(t)) \cdot V_s^{\max}}{A + \frac{\chi}{C_{O_2}(t)}}; \quad v_E^s(t) = \alpha \cdot V_s(t) \quad (2)$$

$$v_E^d = \varepsilon \cdot T^o(t) \cdot \overline{m(t)} + \phi \cdot p_m \cdot f_r + \varphi \cdot f_d \quad (3)$$

$$T_E \frac{dE(t)}{dt} = v_E^s(t) - v_E^d(t) \quad (4)$$

$$F_a(t) = \begin{cases} f_a - \gamma \cdot (E(t) - e), & E(t) < e \\ f_a, & E(t) \geq e \end{cases} \quad (5)$$

$$T_m \frac{dS_m(t)}{dt} = \begin{cases} \eta \cdot (F_a(t) - f_a) - S_m(t) - v_m^d(t), & F_a(t) < f_a \\ -S_m(t), & F_a(t) \leq f_a \end{cases} \quad (6)$$

где C_{O_2} - концентрация кислорода в цитоплазме, \bar{m} - количество молекул, T^o - температура, p_M - мощность воздействия мутагенных факторов, f_r - частота ресинтеза молекул, $\alpha, \beta, \chi, \delta, \varepsilon, \phi, \varphi, \gamma, A$ - константы аппроксимации.

$$\text{Система уравнений } v_E^s(t) = \alpha \cdot V_s(t) \quad (1)$$

$$T_m \frac{dS_m(t)}{dt} = \begin{cases} \eta \cdot (F_a(t) - f_a) - S_m(t) - v_m^d(t), & F_a(t) < f_a \\ -S_m(t), & F_a(t) \leq f_a \end{cases} \quad (6)$$

описывает отрицательную обратную связь, стремящуюся исключить дефицит энергии в клетке. Причем, этот контур эффективен независимо от причин, приведших к ситуации $E(t) < e$. Эта критическая ситуация возникнет как вследствие снижения v_E^s (например, из-за падения концентрации кислорода), так и вследствие роста v_E^d (например, из-за экзогенных мобилизующих нейрогуморальных воздействий и/или роста температуры и/или роста интенсивности мутаций). Для этого необходимо, чтобы на достаточно продолжительном отрезке времени τ была стабильная тенденция $v_E^s(t) < v_E^d(t)$. Согласно (6), при $E(t) < e$ активизируется механизм наращивания S_m . Рост S_m будет идти до тех пор, пока не будет достигнуто генетически предопределенное значение S_m^{\max} . Если даже при предельном значении S_m^{\max} фактор адаптации остается выше фонового уровня f_a , то будут активизированы внешние контуры отрицательной обратной связи. Обсуждение механизма этих контуров и их моделей будет предметом другой публикации.

Модель терморегуляции

Существует множество моделей, описывающие кратковременные терморегуляторные реакции организма без учета механизмов адаптации [16 - 20]. В данной работе базовая модель терморегуляции заимствована у И.И.Ермаковой [21]. Для ее адаптации к нашим задачам произведены следующие модификации:

1) В уравнении теплопроизводства принято, что концентрация кислорода, участвующая в дыхании клетки, может отличаться от концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе.

2) Принято, что в соответствии с приведенной выше моделью адаптивного реагирования клетки адаптация происходит одинаково во всех клетках организма.

В исходной модели пассивные процессы теплообразования, теплопередачи и теплообмена описаны уравнениями (7) – (8):

$$c_{ij} \cdot m_{ij} \cdot \frac{dT_{ij}}{dt} = H_{ij} - a_{ij-1} \cdot \lambda_{ij-1} \cdot (T_{ij} - T_{ij-1}) - a_{ij} \cdot \lambda_{ij} \cdot (T_{ij+1} - T_{ij}) - w_{ij} \cdot \rho_b \cdot c_b \cdot (T_{ij} - T_b) - h_{ij}^c \cdot A_{ij} \cdot (T_{ij} - T_e) - h_{ij}^R \cdot A_{ij} \cdot (T_{ij} - T_e) - h_{ij}^E \cdot A_{ij} \cdot (P_{ij} - P_e) \quad (7)$$

$$V_b \cdot \rho_b \cdot c_b \cdot \frac{dT_b}{dt} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K w_{ij} \cdot \rho_b \cdot c_b \cdot T_{ij} - W_b \cdot \rho_b \cdot c_b \cdot T_b - V \cdot \rho_e \cdot c_e \cdot (T_b - T_e) \quad (8)$$

где c_{ij} - теплоемкость, m_{ij} - масса, H_{ij} - количество вырабатываемого тепла, T_{ij} - температура, w_{ij} - кровоток, A_{ij} - площадь, $h_{ij}^c, h_{ij}^R, h_{ij}^E$ - коэффициенты соответственно теплообмена конвекцией, лучистого теплообмена, испарения для ij -того компартмента; V_b -

объем крови; ρ_b - плотность, c_b - теплоемкость, T_b - температура крови; T_e - температура внешней среды; W_b - объемный кровоток; λ_{ij} - коэффициенты; V - легочная вентиляция.

В исходной модели расчет количества тепла, образуемого в ij -том компартменте, производится по потреблению кислорода в единицу времени, причем калорический эквивалент кислорода k_{ij}^3 учитывает вид окисляемого субстрата (9):

$$H_{ij} = k_{ij}^3 q_{ij} O_2 \quad (9)$$

В нашей модели мы рассматриваем производство энергии на клеточном уровне, основываясь на МРАК. Будем считать, что количество субстратов, потребляемых клеткой для энергопроизводства, превышает необходимый уровень для удовлетворения потребностей всех клеток.

Для концентрации C_{O_2} кислорода в цитоплазме имеет место соотношение

$$C_{O_2}(t) = k_{O_2} Hb(t) C_{O_2}^A(t) \quad (10)$$

где $C_{O_2}^A(t)$ - концентрация кислорода в воздухе (входная функция), Hb - уровень гемоглобина в крови, который описывается соотношением:

$$T_3 \frac{dHb(t)}{dt} = \frac{a_{hb}}{b_{hb} + P_{O_2}(t)} - Hb(t) - c(t) \quad (11)$$

$c(t)$ – скорость распада гемоглобина, k_{O_2} , a_{hb} , b_{hb} - константы аппроксимации.

Модель терморегуляции получает на вход из модели динамики внешней среды функцию $C_{O_2}^A(t)$, и на выходе отображает динамику изменения температур 16 компартментов тела (мозг, внутренние органы, мышцы и кожа бедра, голени, стопы, плеча, предплечья, кисти) в ответ на изменения концентрации кислорода в воздухе. В частности, при возникновении гипоксии, в модели, кроме механизма холодовой дрожи и сосудистой реакции, имеется два механизма, поддерживающих температурный гомеостаз – это увеличение уровня гемоглобина и наращивание площадей митохондрий по МРАК.

Модель жидких сред организма

Модели физиологических подсистем организма описывают динамику жидких сред с учетом взаимодействия ССС с почками и лимфатической системой. Схема этой модели изображена на рис. 1.

Подход, описанный в [12] позволил разбить модель жидких сред организма на систему подмоделей. Выделены:

- сердце,
- сосудистая система,
- почки,
- лимфатическая система, межклеточное и внутриклеточное пространство,
- барорецепторная регуляция,
- модель нагрузок.

Схема взаимосвязи подмоделей показана на рис. 1. Сплошными стрелками показаны потоки крови, пунктирными стрелками показаны пути воздействия регуляторных механизмов (барорецепция).

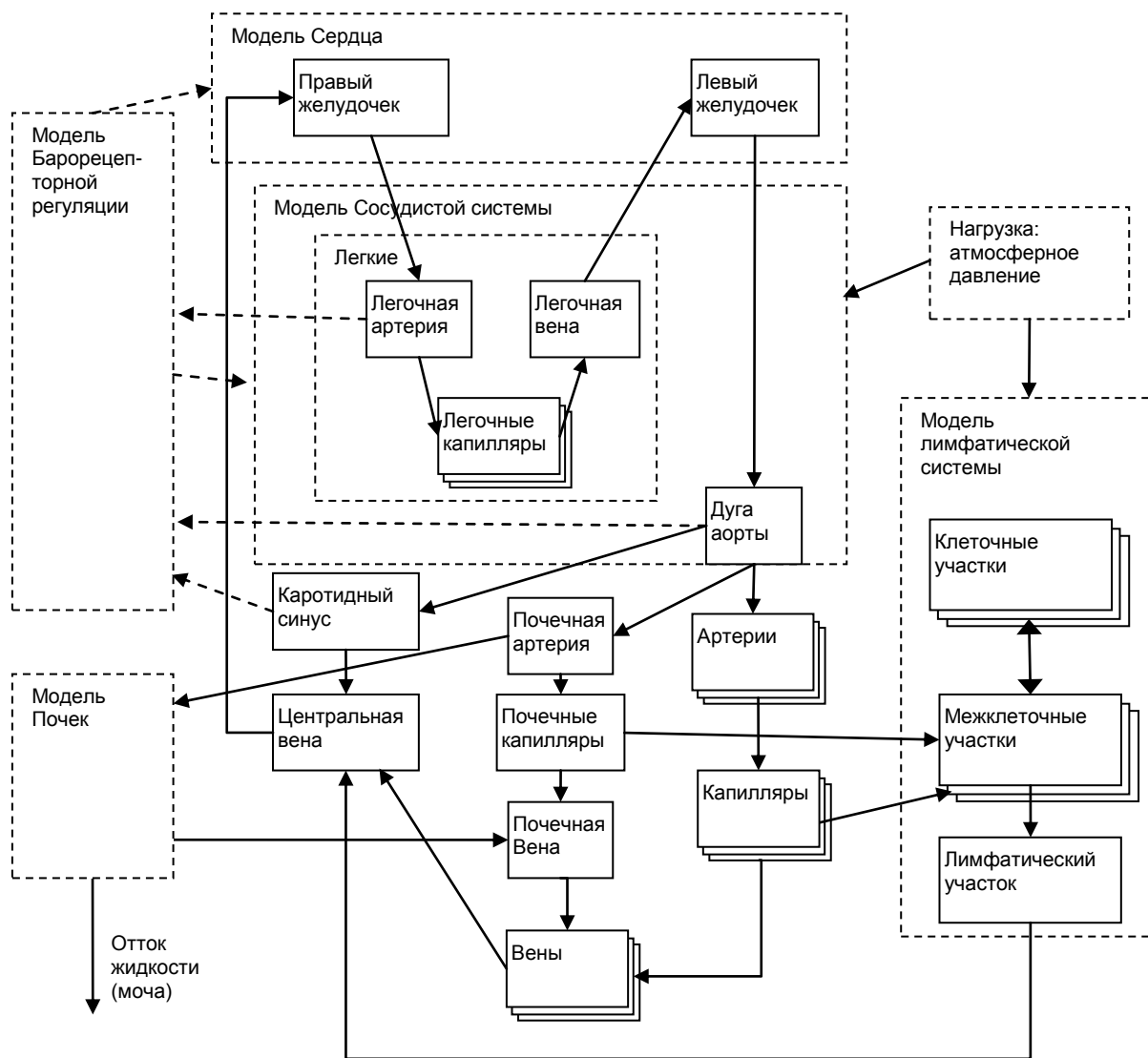


Рисунок 1 – Схема связей внутриклеточного, межклеточного и лимфатического пространств, а также роль почек при совместной регуляции объема крови в ССС

Модель сосудистой системы.

Моделирование воздействия атмосферных эффектов на организм человека предусматривает проведение имитационных экспериментов для больших промежутков времени. Потому необходимо построить наименее ресурсоемкую модель, которая позволит отследить интересные исследователя характеристики организма человека.

Нами используется модель в сосредоточенных параметрах, состоящая из 16 участков. Принципы построения такой модели представлены в [12]. На рис. 1 для модели сосудистой системы в упрощенном виде отображены только те участки, которые обеспечивают взаимосвязь моделей. Полная схема модели кровообращения представлена на рис. 2.

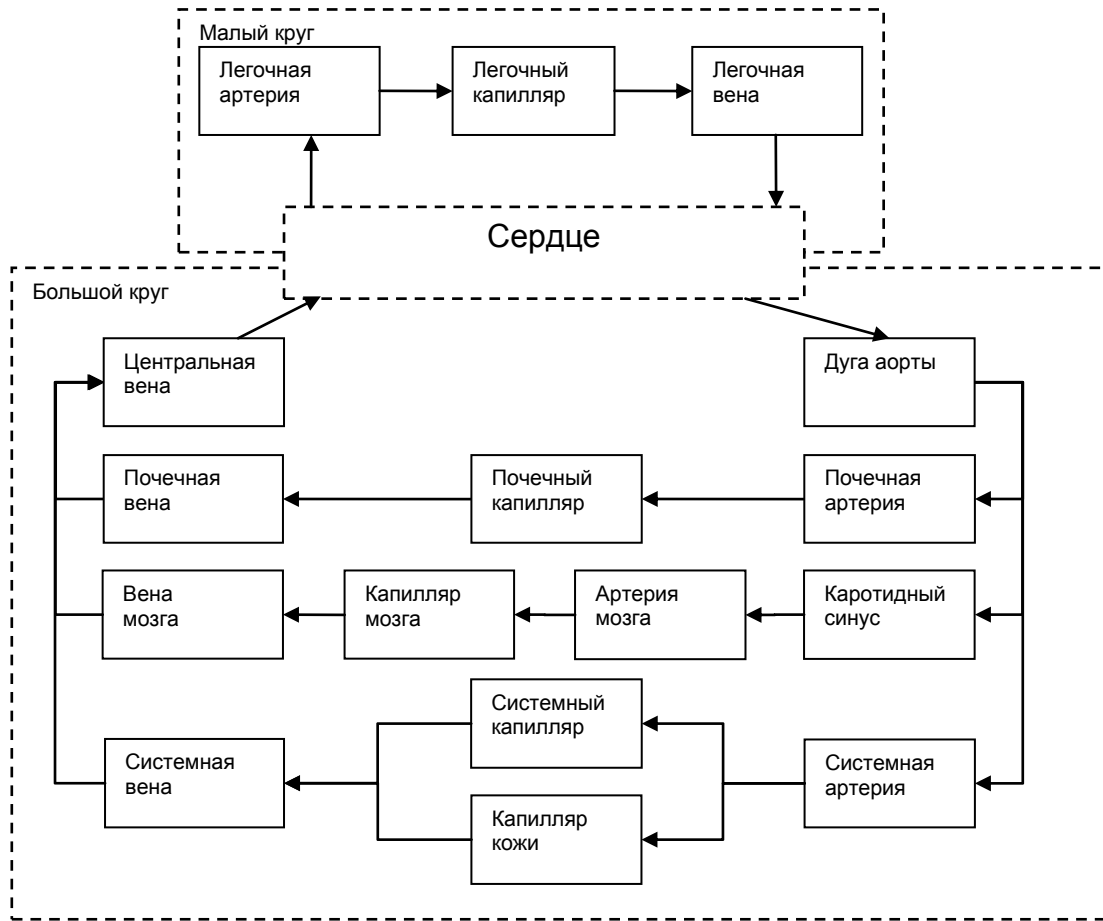


Рисунок 2 – Схема подмодели сосудистой системы

Основные формулы были представлены в [22]. В данной модели они были модифицированы с учетом задач исследования. Формулы (12) – (16) применяются для расчета основных параметров гемодинамики: давления, объема, потока в каждом участке.

$$P_i = PV_i(V_i - U_i) + P_i^{ext} \quad (12)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_{j \in \Omega_i} Q_{ji} - \sum_{k \in \Psi_i} Q_{ik} \quad (13)$$

$$Q_{ij} = \frac{(P_i + P_i^{gr}) - (P_j + P_j^{gr})}{R_{ij}} \quad (14)$$

$$R_{ij} = R_j^{In} \cdot R_i^{Out} \quad (15)$$

$$R_i^{Out} = \frac{V_i^0}{V_i} \cdot R_i^{Out}(0) \quad (16)$$

где P_i - давление в участке i , V_i - объем участка i , U_i - ненапряженный объем участка i (объем, при котором давление равно 0). PV_i - нелинейная зависимость давления от объема, которая позволяет более точно моделировать поведение участка вдали от «нормальных» значений объема, то есть в тех ситуациях когда линейная аппроксимация становится неадекватной. P_i^{ext} - экстрасосудистое давление вокруг участка i . Q_i - общий поток крови через участок i . Q_{ji} - скорость кровотока из участка j в участок i . Ω_i и Ψ_i - множества участков, соответственно предшествующих и следующих за участком i .

Для сосудистой сети может идти речь о соединении участков, однако для описательных целей необходимо было определить нормальное направление кровотока и представить сосудистую систему как набор правил вида «участок A предшествует участкам B, B, Γ ». Принятое направление потока не ограничивает модель, переток крови в «обратном» направлении возможен в соответствии с представленной формулой (14), при этом знак скорости потока указывает на направление.

R_{ij} - сопротивление потоку между участками i и j . R_j^{In} - коэффициент входного сопротивления участка j , R_i^{Out} - исходящее сопротивление участка i . Как известно, сопротивление сосуда зависит от его поперечного сечения. В нашей модели с сосредоточенными параметрами длина участка считается постоянной, а это позволяет нам описать сопротивление по формуле (16): как произведение начального сопротивления $R_i^{Out}(0)$ на отношение начального объема V_i^0 к текущему V_i . При этом коэффициент входного сопротивления используется исключительно для обеспечения разных значений сопротивлений для разветвлений сосудистой сети.

P_i^{gr} - гравитационная составляющая, рассчитываемая по формуле:

$$P_i^{gr} = h_i \cdot Gk \quad (17)$$

где Gk - коэффициент, h_i - высота участка относительно некоторого нулевого уровня. Алгоритм расчета h_i зависит от конфигурации модели, в том числе от выбранного разбиения модели на отдельные участки, и от положения частей тела, которое является входом для модели. Такое описание позволяет моделировать эффекты, возникающие при изменении положения тела человека, в том числе при изменении положения «стоя» – «лежа» с заданной динамикой.

Экстрасосудистое давление рассчитывается по формуле:

$$P_i^{ext} = Pd_i^{Ext} + P^{Atm} \cdot K_i^{elast} \quad (18)$$

где Pd_i^{Ext} - экстрасосудистое давление отдела, в котором находится участок i , P^{Atm} - атмосферное давление вне организма, K_i^{elast} - коэффициент передачи давления внутрь тканей организма для участка i .

Модель лимфатической системы

Клеточная, межклеточная среда и лимфатическая система выделены в общую модель. Клеточная и межклеточная среда представлены 5 участками, каждый из которых соответствует (и соединяется с) соответствующему капиллярному участку сосудистой системы (легкие, почки, кожа, голова, системный участок). Лимфатическая система представлена единым участком.

Для моделирования показателей гемодинамики используются формулы (12) – (18) с такими дополнениями:

1. Каждый участок межклеточного пространства соединяется с соответствующим участком сосудистой системы (связь между моделями, на вход поступает давление от модели СС, на выход – поток в сосудистый участок), а также с соответствующим участком внутриклеточного пространства и с лимфатическим участком.
2. Лимфатический участок связан с участком «центральная вена» модели сосудистой системы.
3. В формуле (14) учтено осмотическое давление таким образом:

$$Q_{ij} = \frac{(P_i + P_i^{gr} - P_i^{Osm}) - (P_j + P_j^{gr} - P_j^{Osm})}{R_{ij}} \quad (19)$$

$$P_i^{Osm} = \frac{N_i}{V_i} \quad (20)$$

где P_i^{Osm} - осмотическое давление в участке i , N_i - коэффициент, определяющий зависимость давления от объема участка (аналог количества веществ в жидкости).

Модель почек

Модель почек основана на модели, представленной в [9]. Набор уравнений был редуцирован исходя из задач исследования и представлен формулами.

$$T \frac{dADG}{dt} = f_{ADG}(OP_K) - ADG \quad (21)$$

$$Q_F = k_{QF} \cdot (P_K - P_0) \quad (22)$$

$$Q_{reab} = f_{reab}(ADG) \cdot Q_F \quad (23)$$

$$Q_{Out} = Q_F - Q_{reab} \quad (24)$$

где ADG - концентрация антидиуретического гормона, OP_K - осмотическое давление в почечных капиллярах, T - коэффициент инерционности, f_{ADG} и f_{reab} - функции с насыщением, Q_F - скорость фильтрации, P_K - давление в почечной артерии, P_0 - базовое фильтрационное давление, k_{QF} - коэффициент почечной фильтрации, Q_{reab} - скорость реабсорбции, Q_{Out} - скорость оттока жидкости из организма.

Модель почек получает на вход от модели сосудистой системы давление в почечной артерии и осмотическое давление в почечном капилляре и дает в качестве выхода скорость фильтрации и реабсорбции, которые поступают как внешний поток в модель сосудистой системы. Для оптимизации вычислений на вход модели сосудистой системы поступает скорость оттока жидкости из организма (значение которой на порядок меньше).

Модель барорецепторной регуляции

Модель регуляции основана на модели, представленной в [9, 22]. С учетом задач исследования модель была упрощена и представлена формулами:

$$Br = \sum_i b_i Br_i \quad (25)$$

$$Br_i = \begin{cases} PB(P_{z_i} - Pc_i), & P_{z_i} > Pc_i \\ 0, & P_{z_i} \leq Pc_i \end{cases} \quad (26)$$

$$\frac{dG_j}{dt} = G_j^0 + g_j \cdot Br \quad (27)$$

$$F = F_a + \sum_i \phi_i \cdot G_i \quad (28)$$

$$k = k_a + \sum_i \phi_i \cdot G_i \quad (29)$$

где Br - суммарное значение барорецепторной активности, b_i - вес барорецепции Br_i в активной зоне i , P_{z_i} - давление крови в зоне i , на которое реагируют рецепторы, Pc_i - пороговое значение давления, PB - кривая с насыщением, которая задает зависимость активности рецепторов от надпорогового давления, G_j - концентрация гормона (в модели рассматривается адреналин, норадреналин и ацетилхолин), G_j^0 и g_j - константы, F -

частота сердечных сокращений, F_a – частота автоматизма, ϕ_i – константа, k – инотропизм сердца, k_a и ϕ_i – константы.

То, что гормоны по-разному реагируют на барорецепцию, а сердце по-разному реагирует на гормоны как по силе, так и по направлению, учитывается выбором констант g_j , ϕ_i и ϕ_i с разным значением и знаком.

Для описания влияния модели регуляции на тонус сосудов жесткость D_i и ненапряженный объем U_i сделаны переменными. Они определяются уровнем гормонов по формулам:

$$D = D^0 \cdot \nu_j \cdot (G_j - G_j^0) \quad (30)$$

$$U = U^0 \cdot \eta_j \cdot (G_j - G_j^0) \quad (31)$$

где D^0 – нормальное значение жесткости, U^0 – нормальное значение ненапряженного объема, G_j^0 – нормальное значение гормона, ν_j и η_j – константы.

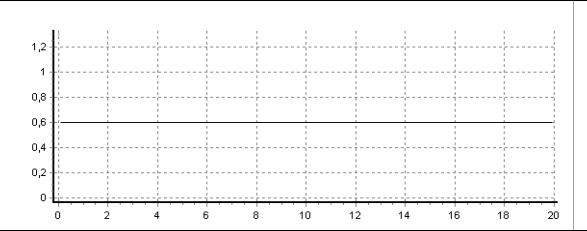
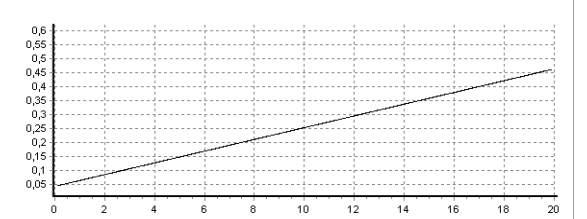
Модель сердца

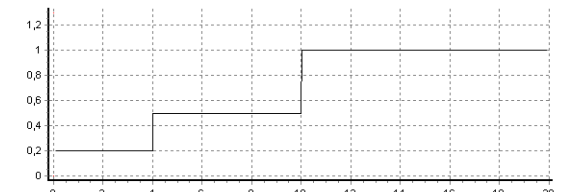
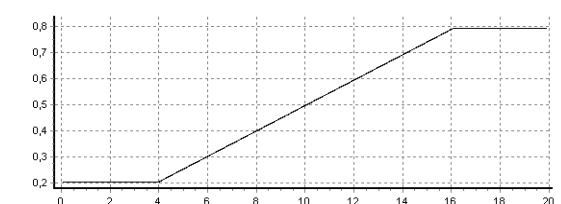
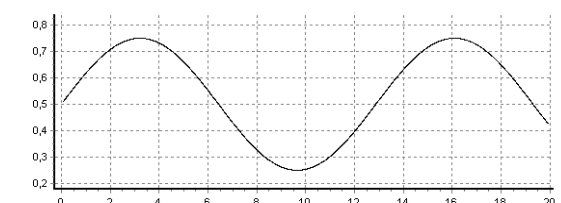
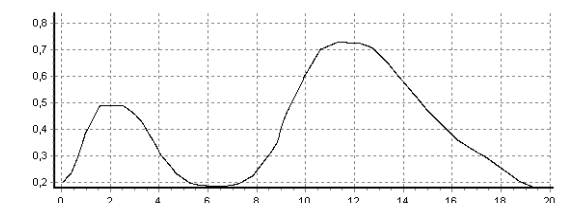
Комплекс предоставляет возможность представить несколько вариантов модели сердца [12]. Для описания адаптации не важна динамика пульсирующих показателей внутри каждого сердечного цикла. Достаточно описывать динамику средних за кардиоцикл величин. Потому в данном случае была выбрана модель сердца как постоянного насоса. Главное уравнение модели представлено формулой:

$$q_i = a_i \cdot k_i \cdot (P_i^V - P_i^0) \cdot (F - F_0) \quad (32)$$

где q_i – поток крови через желудочек i , k_i – инотропизм желудочка, P_i^V – венозное давление, F – частота сердечных сокращений, a_i , P_i^0 , F_0 – константы. Индекс i отображает, что модель рассматривает правый и левый желудочек сердца.

Модель изменений характеристик среды позволяет задавать различные варианты входных функций $y = f(t)$, причем это может быть как функция одного из стандартных типов, так и произвольная функция, проведенная множеством предопределенных точек. На данный момент поддерживаются следующие стандартные типы функций (в уравнениях константы обозначены как k):

Тип функции	Формула	График
Постоянная	$y = k$	
Линейная	$y = k_1 t + k_2$	

Ступенчатая	$y = \begin{cases} k_1, & t < t_1 \\ k_2, & t_1 \leq t \leq t_2 \\ k_3, & t > t_2 \end{cases}$	
Линейная с выходом на плато	$y = \begin{cases} k_1, & t < t_1 \\ k_1 + \frac{t-t_1}{t_2-t_1}(k_2-k_1), & t_1 \leq t \leq t_2 \\ k_2, & t > t_2 \end{cases}$	
Синусоидальная	$y = k_1 \sin(k_2 t + k_3) + k_4$	
Произвольная	$y = f(t)$	

Сведения о программной технологии

В связи с тем, что разрабатываемое ПО предназначено для физиолога-исследователя, работающего с набором взаимосвязанных моделей, оно было построено исходя из следующих требований:

- поддержка всех моделей, соответствующих спецификации,
- возможность построения как отдельных моделей так системы из их списка,
- поддержка работы с массивами данных,
- предоставление расширяемого набора средств сохранения, визуализации и анализа результатов,
- эффективность вычислений,
- дружелюбный интерфейс.

Программа предоставляет пользователю возможность выполнить такие стандартные действия, как выбор модели или моделей, расчет, просмотр и сохранение результатов. Для каждого из более сложных действий (например, настройка коэффициентов модели или сравнение результатов различных экспериментов) предназначено свое окно. Таким образом, дружелюбность интерфейса достигнута за счет того, что пользователь сам по мере своей готовности решает, сколь сложные действия может выполнять и при этом даже наименее подготовленный пользователь может проводить эксперименты с уже настроенной моделью. Более опытный пользователь может настраивать модели, задавая не только численные значения, но и взаимосвязи между модулями.

Расширяемость набора инструментов достигнута за счет того, что каждая новая функция вынесена в отдельное окно. Следовательно, добавление новой функции не влияет на работоспособность существующих и не требует изменений в главном окне программы.

Одним из наиболее сложных действий доступных пользователю является сборка моделей в систему. Как правило, если такая настройка и необходима, то она выполняется один раз наиболее квалифицированным пользователем, в остальных случаях используется

готовая система (или ведется работа с одной моделью). Программный комплекс при проведении вычислений автоматически без вмешательства пользователя определяет порядок расчета моделей, передача входных значений и получение расчетных величин.

Базовой единицей системы является модель. Каждая модель наследует интерфейс, который определяет базовые характеристики и функциональность моделей. К базовым характеристикам относятся: имя и описание модели (используются для отображения и автодокументирования), массив параметров, массив переменных, шаг расчетов, текущее время расчетов. В данном варианте ПО модели реализуют следующую функциональность: расчет следующего шага, сохранение и загрузка параметров в xml-файл, сохранение и загрузка рассчитанных значений в xml-файл. При этом возможно использование также моделей, вычисление которых не основано на пошаговой схеме.

Кроме того, комплекс имеет ряд вспомогательных утилит. Внешний вид системы анализа результатов представлен на рис. 3.

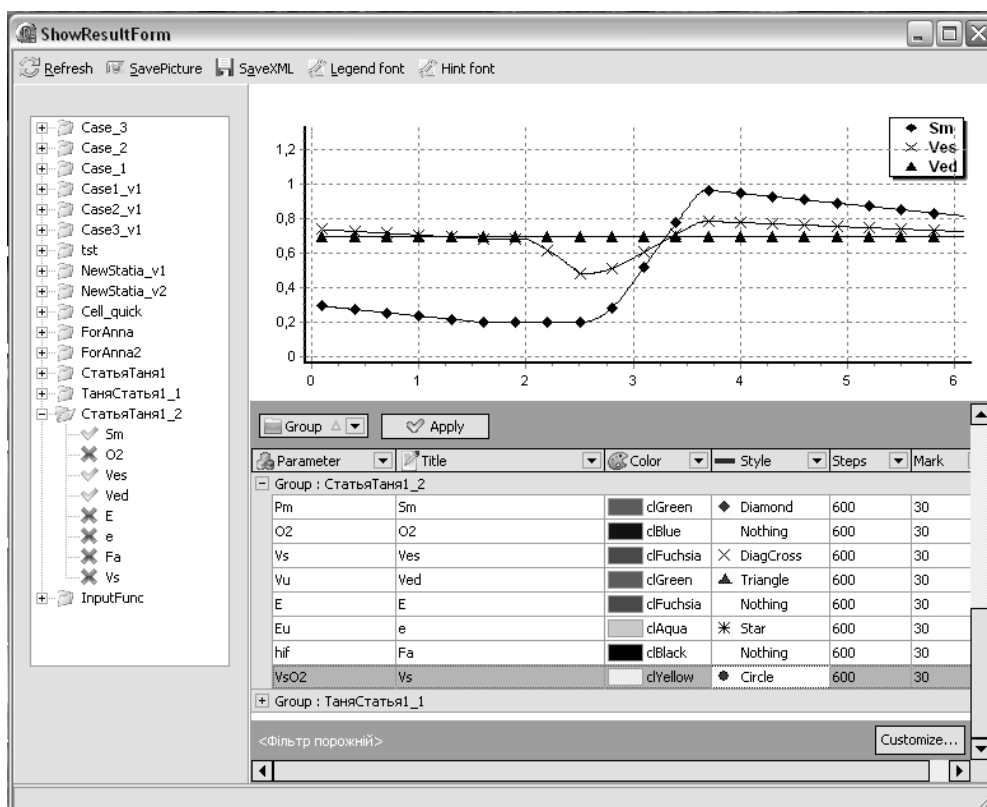


Рисунок 3 – Система анализа результатов

Система анализа результатов позволяет пользователю загружать сохраненные в формате xml результаты расчетов. Система позволяет сохранять произвольный набор графиков в виде рисунков, которые используются в частности для публикации результатов в данной статье. Основной функцией является сравнение результатов различных экспериментов. При этом доступно как визуальное сравнение, так и построение функций по различным результатам, таких как сумма, разница, среднее значение и т.д.

Результаты имитационного моделирования и их обсуждение

Рассмотрим модель адаптации к гипоксии абстрактной клетки, описанную системой уравнений (1)-(6). Полагается, что в исходном состоянии скорость синтеза энергии превышает скорость распада молекул АТФ в митохондриях, а энергия клетки выше критического значения и концентрация факторов адаптации минимальна. Верхний график рис. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** изображает динамику входного воздействия

(концентрация кислорода). Эксперимент рассматривает следующую ситуацию: в первые двое суток кислорода с избытком хватает для синтеза энергии, в течении третьих суток его концентрация постепенно снижается и с середины третьих суток устанавливается на новом более низком уровне. Реагирование клетки представлено на нижних графиках рис. 4 – Моделирование реакций клетки на гипоксию (верхний график).

Результаты реагирования: изображены на трех последующих графиках: второй график – темп синтеза энергии (без пометок) и темп распада энергии (обозначен крестиками); третий график – скорость клеточного дыхания (без пометок) и энергия (обозначен крестиками); нижний график – суммарная площадь митохондрий (без пометок) и концентрация фактора адаптации (крестики)..

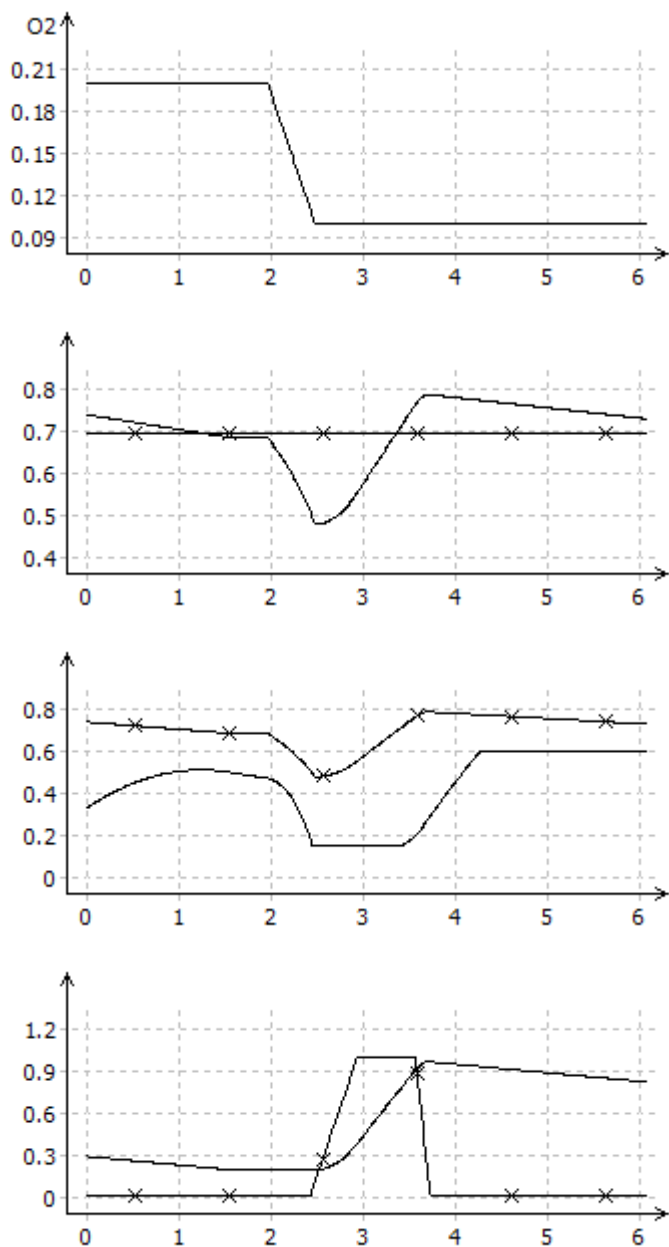


Рисунок 4 – Моделирование реакций клетки на гипоксию (верхний график).

Результаты реагирования: изображены на трех последующих графиках: второй график – темп синтеза энергии (без пометок) и темп распада энергии (обозначен крестиками); третий график – скорость клеточного дыхания (без пометок) и энергия (обозначен крестиками); нижний график – суммарная площадь митохондрий (без пометок) и концентрация фактора адаптации (крестики).

Как видим, в течение первых двое суток идет естественный распад митохондрий, что вызывает понижение скорости клеточного дыхания, но пороговые значения при этом не пересекаются и факторы адаптации не накапливаются. На третьи сутки в связи с падением скорости клеточного дыхания в клетке появляются факторы адаптации, что приводит к росту мощности митохондрий, в результате чего увеличивается скорость синтеза энергии. С середины четвертых суток рост энергии приводит к тому, что она превышает критическое значение и начинается распад факторов адаптации, которые полностью распадаются до конца четвертых суток.

Рассмотрим температурную реакцию организма на гипоксию при неизменной температуре внешней среды, равной 29°C. На рис. 6 отображены входное воздействие (изменение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе) и динамика температуры одного из компартментов тела при условии, что концентрация кислорода в цитоплазме равна концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе и энергопроизводство описывается соотношением (9).

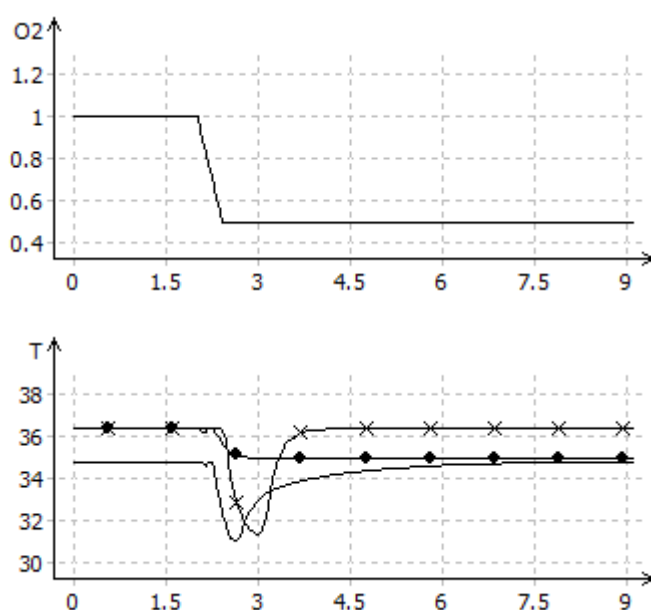


Рисунок 6. Реакции температуры компартментов тела (нижние кривые) в ответ на динамическую гипоксию (верхний график).

Как видно из рис.6, в этом случае падение концентрации кислорода приводит к некоторому снижению температуры участка тела с последующим восстановлением ее в течении нескольких часов до начального уровня за счет механизмов сужения сосудов холодной дрожи. После прекращения действия этих механизмов, температура компартмента снижается. Линией с крестиками показана динамика изменения температуры участка тела при условии, что концентрация кислорода в цитоплазме полностью восстанавливается до начального уровня за счет увеличения уровня гемоглобина согласно (11), и энергопроизводство в клетках рассматриваемого компартмента описывается уравнениями (1)-(4) при неизменной площади их митохондрий. В этом случае температура участка тела полностью восстанавливается в конце четвертых суток. Линия с кружочками отображает тот случай, когда концентрация кислорода в цитоплазме не может быть восстановлена полностью, и адаптация клеток происходит в соответствии с МРАК. Как видим, механизмы сосудистой реакции и холодной дрожи восстанавливают начальную температуру компартмента через несколько часов, после прекращения их действия наблюдается снижение температуры с последующим восстановлением в течении приблизительно четырех суток.

Динамика жидких сред организма моделировалась в ответ на экзобародинамику. Нас интересовали физические процессы на клеточном уровне, обусловленные снижением или ростом атмосферного давления. Механизм метеочувствительности человека часто связывается с колебаниями атмосферного давления. При этом нет ясного понимания последовательности развития реакций организма на сдвиги атмосферного давления. Более того, мы до сих пор не знаем, что произошло бы в организме, если бы не было адаптивных реакций. Модель как нельзя лучше подходит для выяснения именно первичных сдвигов в организме, против которых активируются физиологические реакции. С этой целью полагалось, что обратные связи в регуляторных контурах разомкнуты. В такой неуправляемой модели, исходное состояние которой отражало физиологическую норму в клиностатике, имитировались постепенное снижение (рис. 7а) и подъем (рис. 7б) атмосферного давления по отношению к его нормальному уровню.

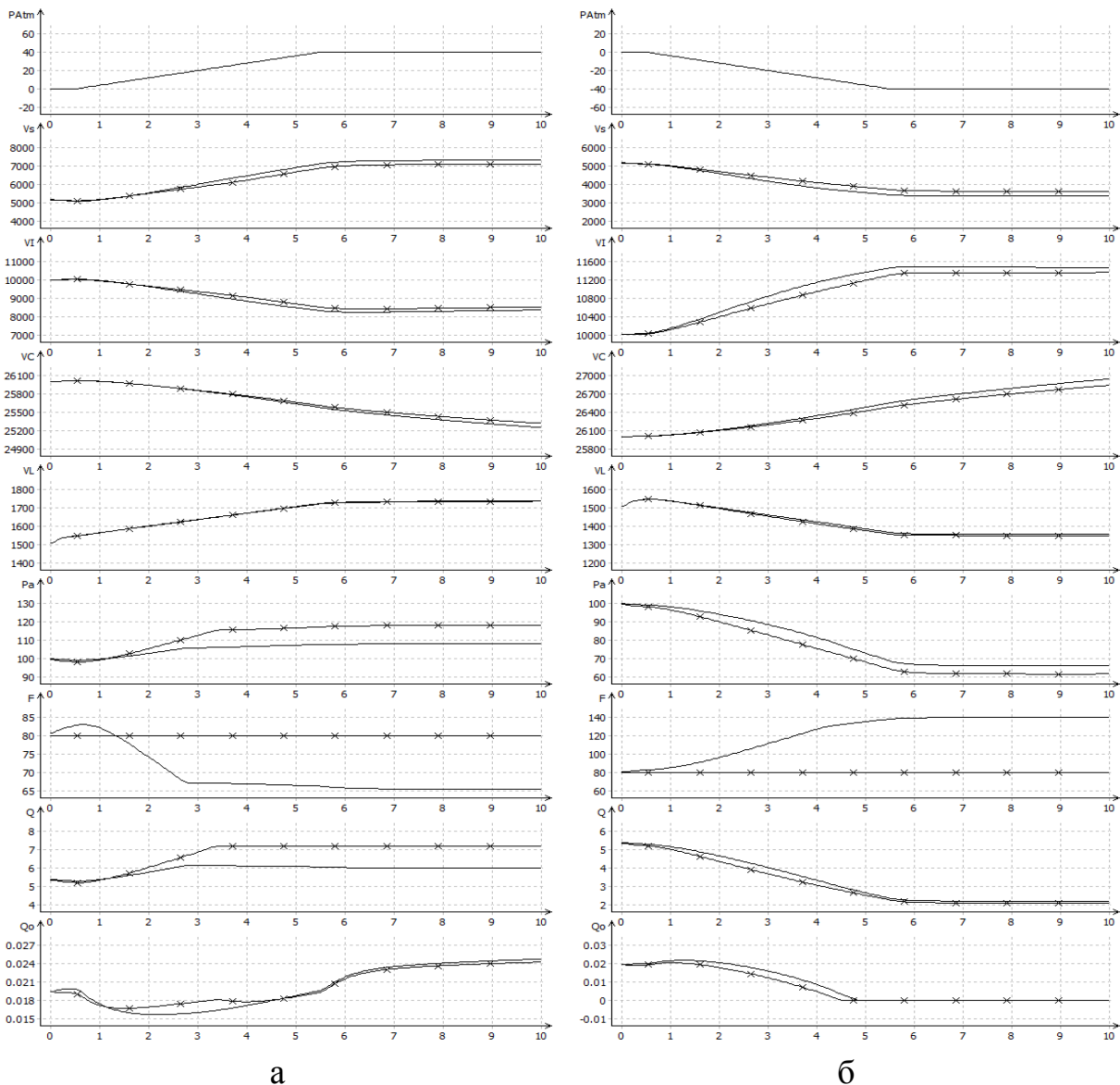


Рисунок 7. – Реакция организма на падение атмосферного давления. P_{Atm} – атмосферное давление (мм.рт.ст. выше нормального уровня); V_s , V_I , V_C , V_L – объемы соответственно ССС, межклеточного пространства, внутриклеточной жидкости, лимфатических сосудов (мл.); P_a – давление в дуге аорты (мм.рт.ст.); F – частота сердечных сокращений (1/мин); Q – поток через сердце (л/мин.); Q_o – отток жидкости через почки (мл/с).

Исследования проводились с включенной регуляцией (сплошная линия) и с отключенными регуляторными механизмами (кривые отмечены крестиками). Модель позволяет также выбрать любую конфигурацию механизмов регуляции и оценить их относительный вклад в реакцию организма на внешнее воздействие. В частности, впервые появилась возможность количественно оценить вклад различных составляющих единого физиологического реагирования на краткосрочные или долговременные существенные сдвиги атмосферного давления в наблюдаемых изменениях артериального давления человека. Это позволит понять не только механизм нормального реагирования, но также причины его патологических трансформаций. Причем, неслучайно нами была создана модель реагирования клетки на индуцированный дефицит энергии. Факторы среды прямо или косвенно заставляют клетку тратить энергию в темпе, превосходящий темп ее синтеза. Если же по какой-то причине клетка не может с адекватной скоростью наращивать скорость синтеза АТФ, то реагирование замедляется. Возможно, именно этот механизм лежит в основе барочувствительности, выраженность которой коррелирует с возрастом или с общим ухудшением состояния здоровья. Эти проблемы будут исследоваться нами.

Заключение

Разработана общая концепция создания специализированного программно-моделирующего комплекса, нацеленного на проведение физиологом-исследователем компьютерных имитационных экспериментов по интересующим проблемам физиологии человека. Концепция и конкретный ПМК **“PhysiolResp”** интегрируют разномасштабные физиологические процессы, протекающие на клеточном, системном и межсистемном уровнях организации. К вниманию читателя представлена первая версия реализации данной концепции. Она включает в себя модель адаптации клетки к дефициту энергии, модель адаптивного реагирования системы терморегуляции на гипоксию, а также модель реагирования гемодинамики здорового человека на увеличение или уменьшение атмосферного давления. Предложенная программная технология позволяет пользователю решить широкий круг исследовательских задач, недоступных для решения традиционными методами. Авторы планируют продолжение разработок специализированных математических моделей для расширения потенциального круга задач и надеются, что подобная исследовательская технология окажется эффективной для решения медико-физиологических проблем.

1. Hunter P., Robbins P., Noble D. The IUPS human physiome project // *Eur.J.Physiol.* 2002. – Vol. 44. –pp. 1–9.
2. Crampin E. J., Halstead M., Hunter P., Nielsen P., Noble D., Smith N., Tawhai M. Computational physiology and the physiome project. // *Physiology.* – 2005. – Vol.20. – P.316–325.
3. Bassingthwaight J. B. Strategies for the Physiome Project // *Annals of Biomedical Engineering.*– 2000. – Vol.28. – P. 1043–1058.
4. Bassingthwaight J. B., Qian H., Li Z. The Cardiome Project: An integrated view of cardiac metabolism and regional mechanical function // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 471.– P. 541–553.
5. Noble D., Rudy Y. Models of cardiac ventricular action potentials: iterative interaction between experiment and simulation // *Phil Trans R Soc Lond A.* – 2001. – Vol.359. – P.1127–1142.
6. McCulloch A., Bassingthwaight J.B., Hunter P.J., Noble D. Computational Biology of the Heart: From Structure to Function // *Prog. Biophys. Molec. Biol.* – 1998. – Vol.69. – P.151–572.
7. Григорян Р.Д. Компьютерное моделирование физиологических процессов обеспечения деятельности человека: концепция и перспективы // *Проблемы программирования.* – 2003, – № 1. – С. 57–67.
8. Григорян Р.Д., Подласов Е.И. Технология имитационного моделирования процессов жизнеобеспечения на клеточном и органном уровнях // *Проблемы программирования.* – 2004. – №2–3. – С.489-496.
9. Григорян Р.Д., Атоев К.Л., Лиссов П.Н., Томин А.А. Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем человека // *Проблемы програмування* – 2006г. – №1. – с.79-92.
10. Григорян Р.Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации. Киев: Академперіодика – 2004. – 501с.
11. Cuellar A., Lloyd C., Nielsen P., Halstead M., Bullivan, D., Nickerson D., Hunter P. An Overview of CellML 1.1, a biological model description language // *Trans. Soc. Model. Sim. Int.* – 2003. – Vol. 79. – P.740–747.
12. Лиссов П.Н. Технологія створення програмного комплексу для моделювання фізіологічних систем // *Проблемы програмування* – 2008р. – №2-3. – с.770-776.
13. Grygoryan R.D., Lissov P.N. Internal originators of functions fluctuations in multi-cellular organism // *Bioelectromagnetics (Current concepts)*, Springer, Netherlands. – 2006. – P.423-430.
14. Григорян Р.Д., Аксенова Т.М. Моделирование реагирования организма на экзогенные воздействия // *Кибернетика и системный анализ.* –2008. – № 1. – С. 127–135.
15. Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties // *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials.* Ed. L. Lukyanova, N.Takeda, P.K. Singal, New Delhi: Narosa Publishing House, – 2008. – №5. – P.261 -282.
16. Ермакова И. И. Регуляция температурного гомеостаза по центральной и периферической температурам тела // *Физиол. журн. СССР.* 1980. Т. 66, № 3. С. 314—400.
17. V.Pisacane, L.Kuznetz, J.Logan, J.Clark, E.Wissler . Thermoregulatory Models of Space Shuttle and Space Station Activities // *Aviation, Space, and Environmental Medicine* Vol. 78, No. 4s, April 2007, Page A48 .
18. H.Xue, Z.J.KangT., Y. Bong. Coupling of three-dimensional field and Human thermoregulatory models in a crowded enclosure // *Numerical Heat Transfer Part A: Applications*, Volume 36, Number 6, 1 November 1999 , pp. 601-613(13).
19. X.Xu, P.Tikuisis, R.Gonzalez, G.Giesbrecht. Thermoregulatory model for prediction of long-term cold exposure // *Computers in Biology and Medicine*, Volume 35, Issue 4, Pages 287-298.
20. D.Fiala, K.Lomas, M.Stohrer. A computer model of human thermoregulation for a wide range of environmental conditions: the passive system // *J Appl Physiol* 87: 1957-1972, 1999, Vol. 87, Issue 5, 1957-1972, November 1999.

21. Ермакова И. И. Математическое моделирование процессов терморегуляции у человека. М., 1987. Т. 33. 132 с. (Итоги науки и техники; Т. 33).
22. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели // Проблемы програмування -2004 - #4 - с100-111.
23. Hunter P., Nielsen P. A Strategy for Integrative Computational Physiology // Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol. – 2005. –Vol. 289. – P. H114–H130.
24. Hunter P., Smith N., Fernandez J., Tawhai M. Integration from proteins to organs: the IUPS Physiome Project // Mech. Ageing Dev. – 2005. – Vol. 126. – P.187-192.
25. Григорян Р.Д., Лябах Е.Г. Формализованный анализ адаптивного реагирования клетки на дефицит энергии // Доповіди нац. акад. наук України, - 2008. - №11. - С.145-151.

Об авторах

Григорян Рафик Давидович,

доктор биологических наук, заведующий отделом

Лиссов Павел Николаевич,

Инженер-программист

Аксенова Татьяна Валерьевна,

Инженер-программист

Мороз Анна Григорьевна,

Инженер-программист

Место работы авторов:

Институт программных систем НАН Украины,

г. Киев тел.(044) 266-51-69,

e-mail: graf@isofts.kiev.ua.

Р.Д. Григорян, П.Н. Лиссов, Т.В. Аксенова, А.Г. Мороз

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ПРОГРАМНО-МОДЕЛЮЮЧИЙ КОМПЛЕКС “PHYSIOLRESP”

З метою розширення методологічних можливостей фізіолога-дослідника запропоновано концепцію, математичні моделі та програмне забезпечення для теоретичного дослідження загальних закономірностей реагування організму людини на динаміку фізико-хімічних характеристик середовища існування. Програмно-моделюючий комплекс (ПМК) включає в себе 5 моделей: 1. Механізму реактивної адаптації клітини на індукований дефіцит енергії (ІДЕ); 2. Механізму інтеграції основних фізіологічних систем для мінімізації ІДЕ в групі клітин; 3. Механізмів фізичних зсувів і фізіологічних реакцій серцево-судинної системи і нирок в умовах динаміки атмосферного тиску; 4. Механізму реагування системи терморегуляції на ІДЕ; 5. Модель динаміки середовища. Технологія застосування ПМК проілюстрована на тестових прикладах.

R.Grygoryan, P.Lissov, T.Aksionova, A.Moroz

SPECIALIZED SOFTWARE MODELLING COMPLEX “PHYSIOLRESP”

Concepts, mathematical models and software for theoretical study of general rules determining human organism responses to alterations of environmental physical-chemical characteristics are proposed. The software modeling complex (SMC) includes 5 models: 1) Mechanism of reactive cell adaptation to induced energy deficit (IED); 2) Mechanism of main physiological systems integration for IED minimization in a group of cells; 3) Mechanisms of physical changes and physiological responses of cardiovascular system and kidney under atmosphere pressure changes; 4) Mechanism of thermoregulatory responses to IED; 5) Model of external environmental characteristics. Technology of SMC usage is illustrated in test examples.