

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАДАЧ МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Т.В. Аксенова

Институт программных систем НАН Украины,
Киев, 03187, проспект Академика Глушкова, 40, корп. 5.
Тел.: 526 3183, Факс: 526 6362, E-mail: akstanya@ukr.net

Представлено описание программного обеспечения, ориентированного на исследователей-физиологов. При проектировании использован подход, базирующийся на математическом моделировании процессов физиологической деятельности организма. Пользователь может моделировать любые состояния организма путем задания различных значений соответствующих входов и параметров моделей. Приведен полученный результат эксперимента с моделью адаптации клеточной популяции к изменениям локальной внешней среды.

Programming complex, oriented on physiology researchers is described in paper. An approach, based on mathematical modeling of physiologic activity processes, was used. User is able to simulate various human organism states by defining different values of model inputs and parameters. The results of simulation with model of cell's population adaptation to local environment changes are discussed.

Введение

Аппарат дифференциального исчисления является одним из основных при моделировании физиологических процессов. Живые системы обладают спонтанной динамикой. Помимо этого, связи между разными компонентами моделируемого объекта могут выражаться через собственную динамику. Модель должна отражать весь спектр рассматриваемых динамических процессов. При этом измеряемые величины выступают в уравнениях в качестве параметров и переменных. Параметры – это величины, которые поддерживаются неизменными в течение времени наблюдения за системой. Переменные – величины, которые функционально связаны со значениями параметров.

Тенденцией последнего времени является создание моделей, способных отражать многоуровневые жизненные процессы [1–4]. Учитывая это, возникает необходимость обеспечить пользователя средствами доступа к каждому уровню общей модели, которая может содержать группы параметров и подмодели различного назначения [5]. Кроме того, сложность моделируемой системы требует наличия в программе не только математического уровня, дающего математическую формулировку проблемы, но и физиологического, представляющего проблему в терминах предметной области [6].

Далее описаны универсальные системы для проведения имитационных исследований.

Система GPSS World компании Minuteman Software (США), – мощная среда компьютерного моделирования общего назначения, разработанная для профессионалов в области моделирования [7–8]. Разработчики декларируют следующие возможности системы: хорошо проработанную визуализацию процесса моделирования, встроенные элементы статистической обработки данных, интерактивность, использование механизма виртуальной памяти, многозадачность и многопоточность. При этом для физиолога-исследователя существует необходимость изучения достаточно сложного внутреннего языка.

AnyLogic – инструмент имитационного моделирования, объединивший методы системной динамики, "процессного" дискретно-событийного и агентного моделирования в одном языке и одной среде разработки моделей. В AnyLogic включены средства анализа данных и большой набор элементов графики, поддерживается множество разнообразных типов экспериментов с моделями: простой прогон, сравнение прогонов, варьирование параметров, анализ чувствительности, оптимизация, а также произвольный эксперимент по пользовательскому сценарию [9–11]. При этом система ориентирована на бизнес-моделирование в больших компаниях [11], имеет достаточно высокие системные требования, кроме того, для ее использования необходимо изучить большое количество документации.

BioUML (Biological Unified Modeling Language) – интегрированная расширяемая среда для визуального моделирования биологических систем. Математические модели строятся на основе их графических диаграмм (с каждым ребром графа ассоциируется набор дифференциальных уравнений) с последующей автоматической генерацией моделей на языке MATLAB для их численного решения и анализа. Среда BioUML свободно доступна для некоммерческих организаций [12–13]. Для относительно несложных систем преимущества визуального построения модели перекрываются необходимостью строить модели иерархически, создавая при этом двухкомпонентную структуру и использовать MATLAB.

Специализированным программным обеспечением, ориентированным на модели из обыкновенных дифференциальных уравнений, является созданное в рамках проекта National Simulation Resource (NSR) средство моделирования JSim – программное обеспечение, позволяющее проводить эксперименты с моделями, соответствующими открытому стандарту [14]. JSim распространяется свободно; кроме того результаты

моделирования можно просматривать в виде апплета, не устанавливая программу, а открытый стандарт модели позволяет изучать модели, созданные другими разработчиками (имеется база физиологических моделей). К недостаткам системы можно отнести сильно ограниченный язык описания моделей (нельзя использовать массивы и подмодели); слабые возможности визуализации результатов; отсутствие удобных интерфейсных средств для настройки модели.

Таким образом, существующие системы либо сложны, либо ограничены в своих возможностях.

Цель данной работы – создание проблемно-ориентированной программы, которая предъявляет минимальные требования к ресурсам компьютера и предоставляет пользователю достаточные возможности для решения его задач.

Описание программы

В предложенном программном обеспечении реализуются модели, которые описываются соотношениями «вход-выход» либо «вход-состояние-выход», что соответствует явным алгебраическим зависимостям и дифференциальным уравнениям в форме Коши. В частности, реализована модель адаптации клеточной популяции к изменениям локальной внешней среды [15]. Программно модель представляет собой отдельный класс, содержащий все параметры, переменные, описание модели.

Нередко возникает необходимость анализа зависимостей между группами переменных в серии экспериментов. С этой целью предусмотрена возможность образовывать произвольные устойчивые группы переменных в модели, доступ которым для визуализации упрощен. Наиболее часто встречаемые входные воздействия также формируются в виде группы. Например, для модели клетки это могут быть частота нагрузки, концентрации субстратов и кислорода в интерстициальной жидкости.

Управляющие элементы интерфейса создаются динамически согласно текущей модели. Таким образом пользователь имеет доступ ко всем настройкам и при этом отсутствуют лишние элементы. Перед проведением моделирования задаются параметры расчета: интервал интегрирования, шаг интегрирования, способ вывода результатов, параметры модели. Если их не задать, то будут использованы значения по умолчанию. Для решения дифференциальных уравнений реализован классический явный метод ломаных (Эйлера), эффективный при интегрировании подобных систем.

Входные данные программы:

- модель, с которой проводится эксперимент;
- начальное время эксперимента;
- конечное время эксперимента;
- шаг вычислений;
- необходимые значения констант;
- начальные значения переменных.

Результатом работы программы являются вычисленные значения модельных переменных в численном или графическом представлении.

Работа с программой проведения имитационных исследований. После запуска программа имеет вид, показанный на рис. 1.

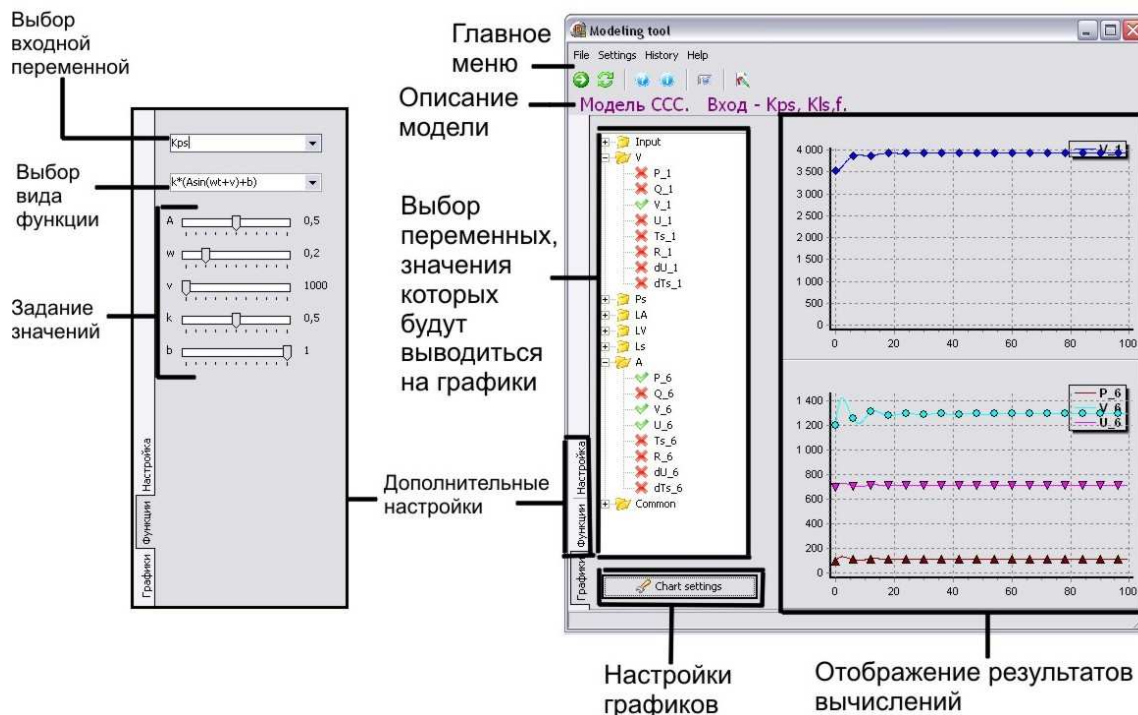


Рис. 1. Главное окно программы

Как показано на рис. 1, рабочая область разделена на части. Верхняя часть состоит из двух подчастей: главного меню и краткого описания модели. Главное меню позволяет управлять процессом вычислений (например, запускать модель на выполнение – пункт меню Run), сохранять и загружать текущие настройки и результаты вычислений, просматривать файл справки и обеспечивает доступ к полному описанию модели (если оно есть).

Краткое описание модели представляет собой строку, состоящую из названия модели и перечня входных воздействий. Левая рабочая область служит для выбора переменных, значения которых будут выводиться на графики – после запуска модели на выполнение их значения будут отображаться в правой части рабочей области. Данный управляющий элемент реализован интуитивно понятным пользователю образом: все переменные сгруппированы аналогично тому, как они описаны в модели, для выбора переменной надо поставить около ее имени галочку (значения помеченных крестиком переменных не отображаются). Также в левой рабочей области есть кнопка доступа к окну настройки вида отображаемых кривых и закладки с дополнительными настройками.

Закладка «Функции» (см. рис. 1) позволяет пользователю быстро выбрать для каждого входного воздействия одну из стандартных функций и адаптировать ее для текущего эксперимента либо же ввести функцию вручную.

Закладка «Настройки» позволяет изменить принятые по умолчанию значения времени эксперимента, шаг расчета и др.

Правая рабочая область служит для отображения результатов в графическом режиме; с помощью контекстного меню можно менять размеры графиков, переключаться между цветным и черно-белым режимами, включать/отключать выделение точек кривых. По умолчанию все входные воздействия выводятся на верхний график, а выходные – на нижний, но этот порядок можно изменить.

Окно настройки вида отображаемых кривых, показанное на рис. 2, реализовано в едином стиле с главным окном.

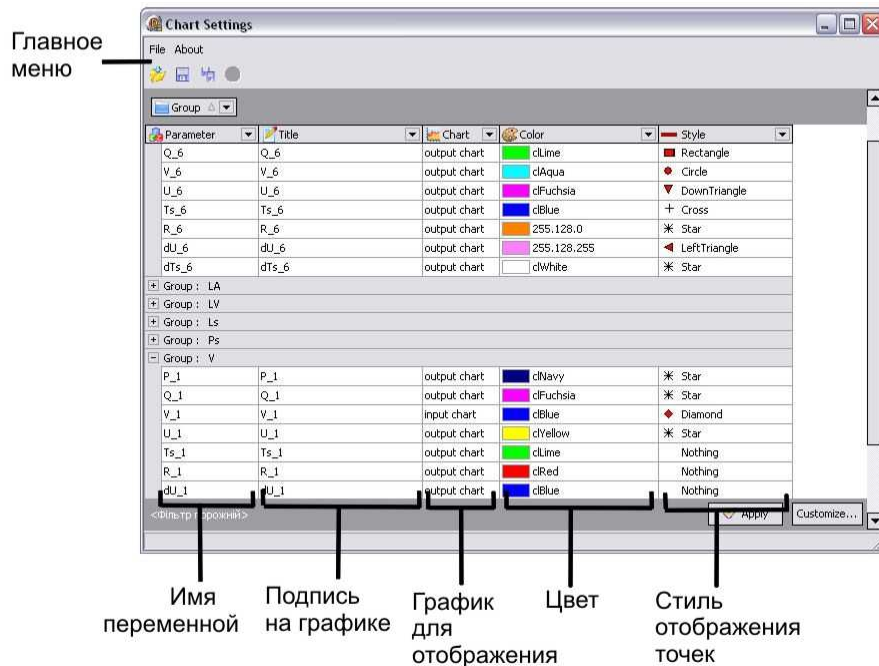


Рис. 2. Окно настройки вида отображаемых кривых

Окно имеет главное меню, позволяющее сохранять и загружать настройки, и реализованную в удобной табличной форме основную часть, где для каждой переменной пользователь может изменить заданное в модели имя (например, если он при составлении модели дал переменной краткое имя и хочет, чтобы при распечатке графика она была подписана полностью), график для отображения, цвет кривой и стиль отображения точек кривой. Табличная форма предоставляет пользователю дополнительные возможности по группировке и сортировке переменных, также можно задать фильтр отображения строк, менять столбцы таблицы местами.

Окно настройки параметров модели показано на рис. 3.

Оно так же имеет стандартное главное меню и реализованную в табличной форме основную часть. Для удобства использования программы предусмотрена возможность задания значения каждого параметра модели как численно, так и с помощью специального «ползунка». Иногда необходимо имитировать, что значения группы параметров распределены согласно некоторого закона (например, это могут быть параметры, отвечающие за состояние клетки в популяции неоднородных клеток). Для этих целей предусмотрена возможность выбрать группу параметров и задать функцию плотности распределения вероятностей их значений (нормальную, экспоненциальную, бета-функцию).

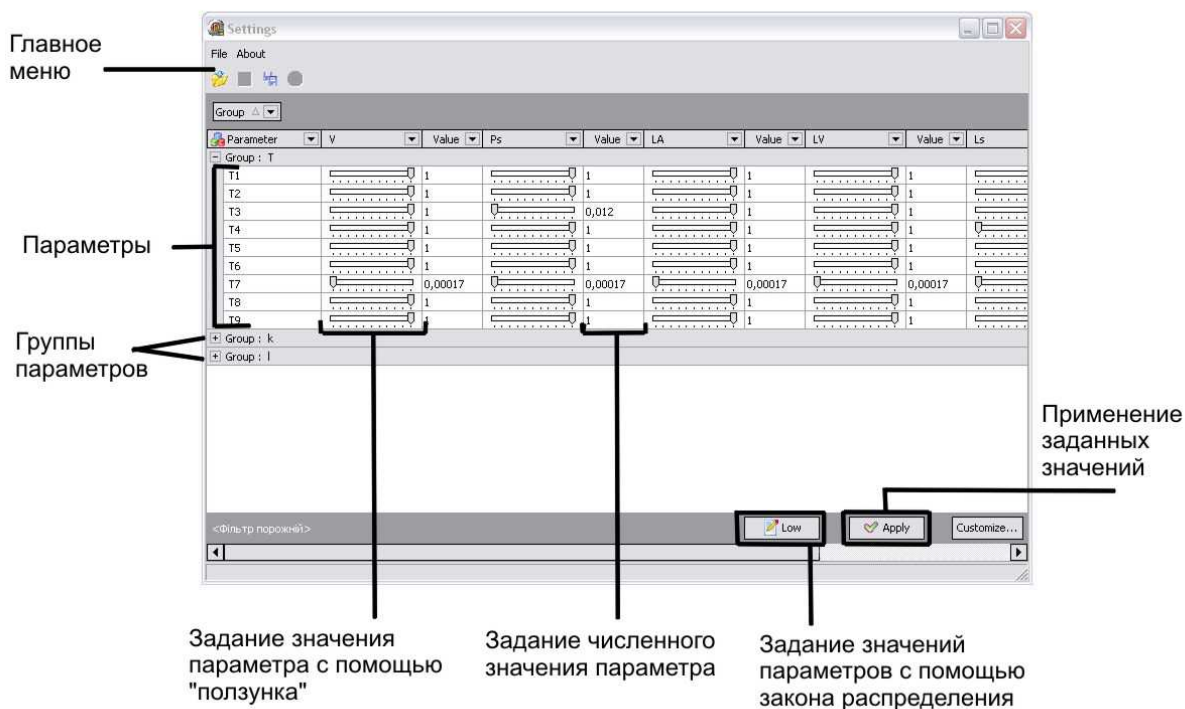


Рис. 3. Окно настройки параметров

Пример работы с программой. Рассмотрим имитационный эксперимент с моделью адаптации клеточной популяции к изменениям локальной внешней среды [15]. Для иллюстрации активации механизма клеточной реактивной адаптации рассматривается простейший случай двух клеток, одна из которых в данных условиях справляется с нагрузкой, а вторая не настолько энергетически обеспечена (рис. 4).

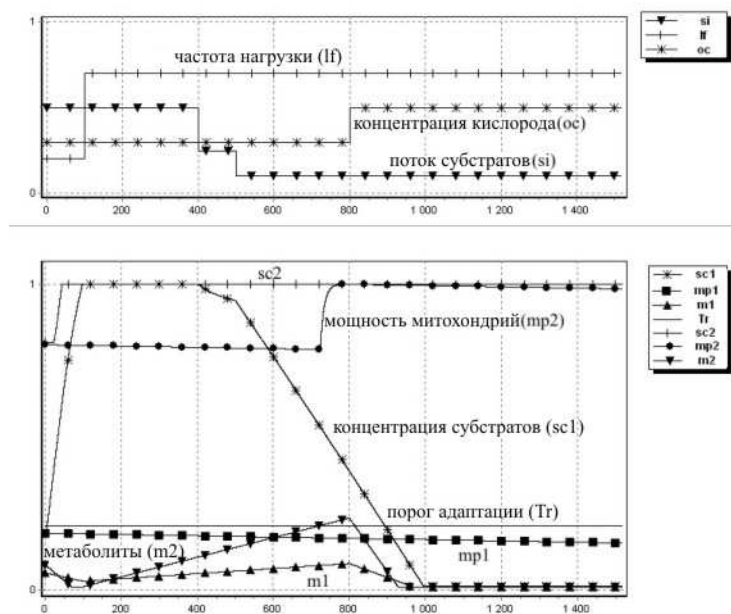


Рис. 4. Результаты компьютерных вычислений по модели адаптации клетки для случая нарастания частоты нагрузок и уменьшения количества входных субстратов

На рис. 4 показано воздействие входных переменных q^II , C_{O_2} и f (верхняя часть) на текущее состояние клеток № 1 и № 2 (мощности митохондрий $mp1$, $mp2$, метаболиты $m1$, $m2$, концентрации субстратов $sc1$, $sc2$, нижняя часть). Как видно, клетка № 1 не адаптируется, а мощность ее митохондрий лишь слегка снижается со временем вследствие естественного распада. В клетке № 2 с момента времени $t = 740$ метаболиты запускают механизм адаптации. Вскоре мощность митохондрий этой клетки возрастает, доходя до максимального уровня, после чего наблюдается лишь медленный тепловой деструктивный процесс. Представленные на рис. 4 закономерности показывают, что функционирование каждой клетки популяции зависит от потребительской активности остальных.

Аппаратные и программные требования. Программа реализована в среде визуального программирования Borland Developer Studio 2006, может быть запущена на любом компьютере с операционной системой выполняющей Windows-приложения. Системные требования:

- память: 10 Мб на жестком диске для установки программы;
- оперативная память: 25 Мб свободной памяти;
- видеосистема: разрешение 800 * 600, 256 цветов ;
- манипулятор "мышь": Microsoft "мышь" или совместимое устройство.

Инсталляция: для установки программы необходимо скопировать ее в папку на жестком диске.

Вызов программы: для вызова программы необходимо вызвать файл Modelling_tool.exe.

Язык разработки: Delphi.

Заключение

Разработанное специализированное программное обеспечение предоставляет исследователю широкие возможности для проведения имитационных экспериментов на персональном компьютере. В связи с ориентацией на неспециалистов в области компьютерных технологий большое внимание было уделено разработке дружественного интерфейса пользователя. Использование предложенного программного продукта позволяет сократить время проведения исследований и упростить их проведение.

Тестирование показало, что разработанная программа для проведения имитационных экспериментов является удобным, эффективным и надежным средством для исследования и проектирования сложных физиологических систем.

1. Григорян Р.Д. Компьютерное моделирование физиологических процессов обеспечения деятельности человека: концепция и перспективы // Проблемы программирования. – 2003. – № 1. – С. 57–67.
2. Григорян Р.Д., Атоев К.Л., Лисов П.Н., Томин А.А. Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем организма // Проблемы программирования. – 2006. – №1. – С. 79–92.
3. Hunter P. and Nielsen P. A Strategy for Integrative Computational Physiology // Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol. – 2005. –Vol. 289. – P. 14–130.
4. 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.
5. Hunter P., Robbins P., Noble D. The IUPS human physiome project // Eur.J.Physiol. 2002. – Vol. 44. – P. 1–9.
6. Beard DA, Bassingthwaighe JB, and Greene A. Computational modeling of physiological systems // Physiol Genomics 23: 1–3, 2005.
7. Имитационное моделирование с использованием GPSS // www.gpss.ru
8. Ингольф Стол GPSS - 40 лет развития // Тр. конф. WSC-2001, 9-12 декабря 2001.
9. Инструмент имитационного моделирования AnyLogic // <http://www.xjtek.ru/anylogic>
10. Карпов Ю. Имитационное моделирование систем. Введение в моделирование с AnyLogic 5 – ВHV-СПб, 2005 – 400 с.
11. Борщев А. Применение имитационного моделирования в России – состояние на 2007г. – Санкт-Петербург, ИММОД 2007, октябрь 2007.
12. Моделирование биологических систем с использованием BioUML // <http://www.biosoft.ru>
13. Kolpakov F.A. BioUML – framework for visual modeling and simulation biological systems. // Proc. Int. Conf. Bioinf. of Genome Regulation and Structure (BGRS'2002). 2002.
14. Jsim Overview // <http://www.physiome.org/jsim/>
15. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В Моделирование адаптивного реагирования организма на изменения в окружающей среде // Кибернетика и системный анализ. – 2008. – № 1. – С. 127–135.