

ПРОГРАММНО-МОДЕЛИРУЮЩИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА

Предложена исследовательская технология, направленная на создание виртуальной физиологии человека. Технология охватывает некоторые аспекты взаимодействия функциональных модулей организма и основана на количественных математических моделях, описывающих: биохимические трансформации энергии в клетке; механизм клеточной реактивной адаптации; интеграцию внешней функции клеток в неструктурированных клеточных популяциях; насосную функцию сердца и гемодинамику в разветвленной сосудистой сети; фильтрационно-реабсорбционную функцию почек; модель взаимодействия этих модулей. Технология ориентирована на физиологов и медиков, а также на студентов биомедицинского профиля.

Введение

Как теоретическая основа медицины физиология во многом определяет эффективность медицинских технологий. История медицины свидетельствует о частых сменах теоретических концепций относительно роли различных органов человека в обеспечении здоровья или генезисе различных патологий. Концептуальные проблемы продолжают оставаться не последней причиной низкой надежности диагностики состояния и далекой от оптимальной терапии болезней. Одна из главных причин подобного состояния кроется в недостаточной адекватности эмпирических исследовательских технологий к реальной сложности человеческого организма.

Для понимания основных количественных закономерностей физиологии человека создаются математические модели. Несмотря на неоспоримые успехи предложенных моделей биофизики и биохимии субклеточных процессов [1-4], моделей изолированных органов и подсистем организма [5-8] известны лишь единичные попытки создания моделей, интегрирующих в себе несколько взаимодействующих подсистем [9-13]. Причем в последних случаях модели описывали лишь один – горизонтальный аспект взаимодействия, охватывающий организационные структуры одного уровня. Практически не анализируются естественные причинно-следственные отношения вертикального направления, обусловленные изменениями в структурных единицах по

оси клетка – орган – организм. Как показали наши исследования [14], адаптационные процессы в клетках, интеграция локальных клеточных эффектов на уровне клеточных популяций имеют существенное значение для понимания глубинных механизмов самоорганизации и функционирования различных гомеостатических систем организма.

Традиционное преподавание физиологических знаний в медицинских вузах не способствует усвоению будущими специалистами всей сложности и внутренней взаимосвязи различных процессов поддержания жизненных функций. В связи с этим актуальным представляется переход на новые обучающие технологии, все больше использующие виртуальную физиологию. Хотя у экспертов еще не сложилось устоявшееся представление относительно виртуальной физиологии, очевидно, что она не может обходиться без количественных математических моделей и технологий визуализации динамических процессов. Несомненным достоинством будущей виртуальной физиологии должна быть возможность проведения компьютерных имитационных исследований. Они должны быть направлены на демонстрацию как наличия причинно-следственных цепочек, так и трансформации их характеристик под воздействием процессов, обусловленных биофизическими и биохимическими процессами. Нами была описана [14-18] технология интегрирования популяционных эффектов в

независимо функционирующих параллельных клетках разной производительности. Она создала базу для построения связующего мостика между адаптационными процессами, происходящими в микроскопических субклеточных, клеточных структурах, с одной стороны, и процессами, детерминирующими деятельность макроскопических объектов типа органов и их систем, с другой стороны. Таким образом, фактически впервые предложен подход к решению проблемы исследований интегрированных физиологических процессов в целостном многоклеточном организме.

Энергетическое обеспечение деятельности живых систем является одним из существенных детерминантов изменений режимов функционирования их физиологических систем. В свою очередь флуктуации физиологического состояния практически здорового человека определяют его поведенческую и ментальную деятельность. В частности, флуктуации профессиональной надежности операторов нередко являются конечными проявлениями сложной цепи флуктуаций начальных биохимических трансформаций в определенных популяциях клеток. Практическое отсутствие адекватного метода анализа сложной цепочки причинно-следственных соотношений в целостном организме побудило нас к созданию специальной исследовательской технологии. Она должна выявлять и визуализировать основные эффекты взаимодействия структурно-функциональных элементов организма человека с учетом как горизонтального (в пределах одного организационного уровня), так и вертикального (между разными организационными уровнями, как, например, клетка – орган – организм) направления. Такая компьютерная технология была бы существенным шагом в направлении создания виртуальной физиологии с ее

очевидными преимуществами как в преподавании этого предмета в профильных вузах, так и в клинических применениях для оптимизации диагноза и лечения.

Целью настоящей публикации является ознакомление читателя с основными положениями предложенного подхода на примере создания программно-моделирующего комплекса (ПМК) для имитационных исследований взаимодействия сердечно-сосудистой системы человека и почек с учетом биохимических трансформаций в клетках и их адаптации к экзогенным деструктивным факторам.

В связи с тем, что ПМК состоит из отдельных модельных компонентов, целесообразно рассмотреть вначале эти модели в порядке восходящей сложности.

Модель биохимии энергетических преобразований в клетке

Изменение интенсивностей липидного и углеводного обмена, возникающий ацидоз, дефицит энергетических субстратов приводят к несбалансированным метаболическим сдвигам, изменяющим вклад различных путей синтеза энергии в обеспечение ее баланса в клетке. Это может провоцировать возникновение различных патологических изменений в организме. Поэтому возникает задача построения математической модели, которая позволила бы исследовать влияние метаболических факторов, влияющих через процессы аэробного и анаэробного окисления на динамику функционального состояния различных регуляторных систем организма. К их числу относятся вещества, которые регулируют интенсивности гликолиза, цикла Кребса и липолиза. Блок-схема взаимосвязи процессов энергетических преобразований в клетке представлена на рис. 1.

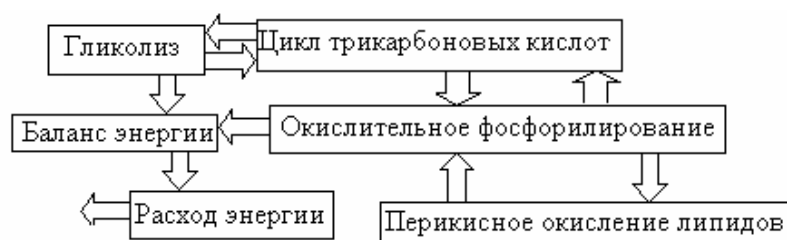


Рис.1. Блок-схема биохимии энергетических преобразований в клетке

Модель енергетических преобразований в клетке имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 \dot{X} &= \frac{1}{k_1}(k_2 - v1), \\
 \dot{Y} &= \frac{1}{k_{11}}(v2 - k_5 Y S (k_6 + G^{k_7})), \\
 \dot{S} &= \frac{1}{k_3}(k_4 v1 - v2 - k_5 Y S (k_6 + G^{k_7}) + k_8), \\
 \dot{G} &= \frac{1}{k_9}(2k_4 v1 - v2 - k_{10} G), \\
 \dot{P} &= \frac{1}{k_{11}}(k_5 Y S (k_6 + G^{k_7})) - k_{12} P N_2 - k_{13} P \frac{n_m}{n_m + k_{14}} \frac{1}{A_k + k_{15}}, \\
 \dot{L} &= k_{12} P N_2 - k_{16} L, \\
 \dot{Lp} &= k_{17}(L_0 - L) - k_{18} Lp - k_{19} Lp, \\
 \dot{A}_k &= k_{18} Lp + k_{13} P \frac{n_m}{n_m + k_{20}} \frac{1}{A_k + k_{15}} - k_{21} A_k - \\
 &- k_{22} A_k (C_0 - C), \\
 \dot{n}_m &= -k_{16} k_{23} \frac{C n_m}{n_m + k_{24}} - k_{13} P \frac{n_m}{n_m + k_{14}} \frac{1}{A_k + k_{15}} + v3, \\
 \dot{C} &= k_{22} A_k (C_0 - C) - k_{23} C \frac{n_m}{n_m + k_{24}}, \\
 \dot{a}_m &= -\gamma_1 v3 + k_{25} \frac{(A_m - a_m)}{(A_m - a_m + k_{26})}, \\
 N_2 &= \frac{v2}{k_{12} P + k_{27} G + v2 + 2k_{28} Y}, \\
 \dot{L}_{L0} &= \frac{1}{\tau_1 \tau_2}(k_{19} Lp - v4 - k_{32} L_{L0}), \\
 \dot{O}_2 &= k_{29} - \gamma_2 v3 - k_{30} O_2, \\
 \dot{R}_1 &= \frac{1}{\tau_2}(k_{34} + k_{35} R R_1 - k_{36} R_1 - R R_1), \\
 v1 &= X \frac{S^{\alpha_1} + \alpha_2}{(S^{\alpha_1} + 1)(C \alpha_3 + \alpha_4)}, \\
 v2 &= \frac{G \cdot S}{(\eta + G + \alpha_6 G^\lambda)(S + \alpha_5)} - \alpha_7 Y, \\
 v3 &= \frac{\alpha_8 (N_m - n_m) O_2 a_m}{(N_m - n_m + \alpha_9)(a_m + \alpha_{10})}, \quad v4 = \alpha_{11} R R_1.
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

Модель биохимии энергетических преобразований в клетке. X – фруктозо-6-фосфат (Ф6Ф); S – аденозиндифосфат в цитоплазме (АДФц); G – глицеральдегидфосфат (ГАФ); Y – фосфоенолпируват (ФЕП); P

– пируват; L – лактат; Lp – липиды; A_k – ацетил-кофермент А; C – цитрат; n_m – никотинамидадениндинуклеотид в митохондриях (НАДм); a_m – АДФм; N_2 – никотинамидадениндинуклеотид цитоплазме (НАДс); O_2 – кислород; L_{L0} – легкоокисляемые липиды; R – свободные радикалы; R_1 – антиоксиданты; L_0 – константа, характеризующая торможение лактатом распада липидов; C_0 – константа, соответствующая суммарной концентрации всех интермедиатов цикла Кребса;

k_i ($i = \overline{1,36}$), α_j ($j = \overline{0,11}$), γ_k ($k = \overline{1,2}$), τ_l ($l = \overline{1,2}$) – параметры модели.

Члены $k_{12} P N_2$,

$$\begin{aligned}
 &k_{13} P \frac{n_m}{n_m + k_{14}} \frac{1}{A_k + k_{15}}, \\
 &k_{22} A_k (C - C_0), \quad v3, \quad k_{31} O_2, \\
 &k_{25} \frac{(A_m - a_m)}{(A_m - a_m + k_{26})}
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

описывают соответственно следующие реакции: лактатдегидрогеназную реакцию, пируватдегидрогеназную, цитратсинтеазную, дегидрогеназную в митохондриях, связанную с созданием свободных радикалов, АТФ-азную в митохондриях.

Модель механизма физиологической адаптации клетки

Основой всего разнообразия адаптационных физиологических реакций многоклеточных организмов является механизм клеточной адаптации [14,19]. В этом процессе следует четко выделить две разновидности: *программная* и *реактивная* адаптация. Программная адаптация определяет темпы биосинтетических процессов в разных фазах жизненного цикла клетки, которые заранее заданы в генетическом аппарате организма. Реактивная адаптация происходит в ответ на *случайно* возникающие экзогенные разрушающие воздействия. Важной особенностью механизма реактивной адаптации (МРА) является его асимметричность: он направлен против деструктивных тенденций, потенциально способных не только ингибировать функцию клетки, но и терминировать ее самое. Поэтому «эгоистичный» по сути и консервативный

по направлению эффектов МРА обеспечивает восстановление дефицита баланса (ДБ) между скоростью синтеза биополимеров и скоростью их расхода, если только в окружающей клетку среде присутствует достаточная концентрация исходных субстратов, необходимых для поддержания требуемой скорости синтеза этих биополимеров.

Не вдаваясь в детали биохимических превращений, которые еще не совсем установлены количественно, заметим, что структурной основой увеличения темпа биосинтеза в клетке являются две разновидности субклеточных образований – митохондрии (M), обеспечивающие жизнедеятельность клетки энергией и рибосомы (R), в которых и синтезируются биополимеры. Для понимания работы МРА важно заметить, что обычно лишь около 30% M и R задействованы в процесс поддержания жизни клетки, тогда как остальные органеллы находятся в пассивном – консервированном состоянии. Для того чтобы наращивать темп биосинтеза, у клетки есть два параллельных пути: 1) перевести свои пассивные органеллы в активное состояние; 2) построить новые органеллы. В естественных условиях большинство клеток нашего организма использует оба пути, хотя у них разная инерционность. Как правило, первый способ менее инерционен, следовательно, его эффекты обнаруживают себя раньше чем эффекты второго пути. Такая дифференциация имеет существенное значение в жизни, когда дефицит ресурсов заставляет минимизировать их потребление.

Итак, для построения модели МРА необходимо математически описать два процесса: 1) связь между динамикой концентрации субстратов (C) со скоростью артериального притока крови (q_A) и скоростью утилизации (q_U) этих субстратов популяцией из n клеток, питающихся данной артерией; 2) связь между количеством продукции биосинтеза (S) и количеством активных митохондрий (m) и рибосом (r) с учетом адаптационного роста количества m и r . Дифференциальное уравнение для первого процесса имеет вид

$$T_C \frac{dC}{dt} = k_A \cdot q_A + k_S \cdot \sum_{i=1}^n q_{U_i}. \quad (2)$$

Субстратный состав крови и околоклеточной среды определяет интенсивность внутриклеточных биохимических превращений. Из всех этих превращений нас пока интересуют лишь те, которые обусловлены кислородом (O_2) и глюкозой (G), остальные ингредиенты пока представим обобщенно (X). Чтобы в будущем иметь возможность анализировать также биохимические и физиологические эффекты, обусловленные разными химическими веществами, X следует расшифровать. Таким образом, к уравнению (2) следует добавить условие:

$$C = a \cdot O_2 + b \cdot G + c \cdot X, \quad (2.1)$$

где T_C , k_A , k_S , a , b , c – константы.

Способность клетки к синтезу в условиях стабильных физических параметров среды может быть реализована со скоростью, зависящей от m и r .

$$T_S \frac{dS}{dt} = K_m \cdot m + K_r \cdot r, \quad (3)$$

$$m = \lambda \cdot r, \quad (3.1)$$

где K_m и K_r характеризуют текущую производительность M и R соответственно, а λ – константа пропорции энергетического обеспечения биосинтеза.

Решение уравнения (3) дает текущее количество биополимеров, которые расходуются клеткой в процессе ее реагирования, включая фазу восстановления. Лишь в тех случаях происходит активация МРА, когда ДБ, определяемый как

$$\Delta B(t) = U(t) - S(t), \quad (4)$$

превышает некий пороговый уровень ε , т.е. $\Delta B > \varepsilon$.

Учет случайного характера экзогенных воздействий, соответственно и клеточного реагирования на них, проводится путем представления процесса распада заранее синтезированных макромолекул в виде двух составляющих: постоянной скорости распада и случайно задаваемой пользователем функции $Rand$

$$\frac{dU}{dt} = u(0) + Rand(t). \quad (4.1)$$

В нашей модели полагается, что все четыре параметра в уравнении биосинтеза (2) являются переменными процесса адаптации

$$\begin{aligned} \frac{dK_m}{dt} &= \alpha \cdot \Delta B, & K_m < K_m^{\max}, \\ \frac{dK_r}{dt} &= \beta \cdot \Delta B, & K_r < K_r^{\max}, \\ \frac{dm}{dt} &= \gamma \cdot \Delta B, & m < m^{\max}, \\ \frac{dr}{dt} &= \delta \cdot \Delta B, & r < r^{\max}, \end{aligned}$$

где $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ – константы скорости соответствующих процессов адаптации.

Итак, система уравнений (2) – (4) моделирует механизм клеточной адаптации как процесс монотонного роста продукции клетки. В таких условиях деградация клетки возможна лишь вследствие дефицита исходных субстратов в околосклеточной среде. Поскольку в реальных условиях клетка чаще существует в популяции себе подобных, то конкуренция за общие ресурсы есть одна из причин появления подобного дефицита. Те клетки, которые обладают большей способностью захватить субстраты из межклеточной среды, перераспределяют потоки этих субстратов в свою пользу. В процессе адаптации клетка увеличивает свою способность к захвату и ассимиляции субстратов. Наличие такого неочевидного механизма рассматривается нами как основное объяснение адаптивных системных сдвигов в многоклеточном организме [14].

Модель клеточной популяции

Методологически переход от описания процессов в одной клетке к описанию соответствующих интегральных эффектов в популяции клеток (в органах) продолжает оставаться самым слабым звеном в моделях. Фактически пока специалисты умеют лишь моделировать одноуровневые, локальные процессы. Между тем для моделирования указанных выше горизонтальных и вертикальных причинно-следственных зависимостей необходимо найти способ отображения локальных клеточных процессов на характеристики популяции клеток. За неимением возможности оперировать популяцией как данной совокупностью клеток с известными количеством и динамикой был предложен [14] другой – статистический подход. Полагая популяцию как сообщество независимых между собой парал-

лельно функционирующих клеток с возможными внутренними гетерогенностями, мы получаем возможность связать интегральные кумулятивные эффекты деятельности клеток с характером статистического распределения этих гетерогенностей. В предложенных решениях [15-18] мы остановились на использовании β - распределения как удобного способа с помощью одной формулы имитировать практически весь спектр возможных распределений гетерогенностей клеток. Не вдаваясь в детали, заметим, что этот подход применим не только при моделировании сократительных эффектов сердечной мышцы [14,18,20], но также при моделировании фильтрационно-реабсорбционных процессов в клетках почек. Он останется пригодным также для моделирования кумулятивных эффектов всех органов-желез. Фактически этот подход позволит имитировать любые временные срезы динамических процессов, основанных на обоих механизмах клеточной адаптации во всех названных популяциях клеток, что существенно упрощает исследование количественных аспектов адаптационных процессов в целостном организме.

В трехмерном секреторном органе изменения мощности (N_i) его отдельных клеток, количества клеток (m), длин (l_i) и сопротивлений (r_i) локальных протоков, начинающихся от клетки и заканчивающихся устьем выходного протока органа, являются модуляторами динамики продуктивности органа как кумулятивного эффекта $I(t)$, в общем случае определяемого как

$$I(t) = \iint_{t_i} \left[(\vartheta \cdot N_i - P^0) \cdot l_i / r_i \right] didt,$$

где ϑ – коэффициент пропорциональности, P^0 – давление жидкости в устье выходного протока органа.

На практике получение численных значений всех параметров для вычисления $I(t)$ сопряжено со значительными методическими проблемами. Поэтому, основываясь на задании законов статистического распределения для функций плотности вероятности $m(l)$, $m(N)$, $m(r)$, моделируем рассматриваемые эффекты лишь на качественном уровне.

Математическая модель деятельности нефрона

На основании данных о механизмах регуляции почечной деятельности [21-23] в основу построения модели можно положить следующие постулаты:

- за счет деятельности нефронов, обеспечивающих фильтрацию, реабсорбцию и канальцевую секрецию, почка удаляет из крови отходы и сохраняет нужные ее компоненты. Реабсорбция веществ обратно в кровяное русло следует вслед за первым этапом – фильтрацией и носит избирательный характер. Она регулируется недостатком или избытком веществ в организме;

- основным звеном регулирования скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является контур обратной связи в системе дистальный канал (ДК) – артериола. Благодаря этому контуру каждый нефрон регулирует СКФ, поддерживая ее на оптимальном уровне (см. рис.2);

- другая важная функция почек состоит в регуляции концентрации натрия в крови. Эта функция реализуется через реакцию надпочечников на изменение концентрации натрия в крови. Активированный ими выброс альдостерона стимулирует активную реабсорбцию ионов Na^+ и пассивный перенос ионов Cl^- при прохождении фильтратом восходящего участка ДК. При этом в мозговом веществе создается градиент Na^+ и Cl^- с минимумом у коры;

- третья функция почек связана с

предотвращением выхода избыточного количества воды с мочой. Функция основана на осмотическом переходе воды из мало-концентрированной мочи в тканевую жидкость. Повышение уровня воды в моче приводит к уменьшению объема осморорецепторов, что увеличивает частоту потока импульсов от них к задней доле гипофиза. Это в свою очередь приводит к выбросу антидиуретического гормона, который стимулирует реабсорбцию воды из СТ.

Для описания динамики фильтрационно-реабсорбционной деятельности нефронов с учетом удаления мочи может быть предложена следующая математическая модель:

$$\begin{aligned} \frac{dNa_{PC}}{dt} &= GFR \cdot C_{Na}^{KA} + Na_{ab} - Na_{reabPC} - F_{PC} \cdot C_{Na}^{PC}, \\ \frac{dNa_{DC}}{dt} &= F_{PC} \cdot C_{Na}^{PC} - Na_{reabDC} - F_{DC} \cdot C_{Na}^{DC}, \\ \frac{dNa_{CT}}{dt} &= F_{DC} \cdot C_{Na}^{DC} - F_{CT} \cdot C_{Na}^{CT}, \\ \frac{dNa_U}{dt} &= F_{CT} \cdot C_{Na}^{CT}, \quad \frac{dV_U}{dt} = F_{CT}, \\ F_{PC} &= GFR - PC_{reab}, \quad F_{DC} = F_{PC}, \\ F_{CT} &= F_{PC} - CT_{reab}, \quad GFR = K_{GFR} \cdot P_F, \\ Na_{reabDC} &= S(Al) \cdot Na_{reabDC}^{norm}, \\ \frac{dAl}{dt} &= K_{Al} \cdot (C_{Na}^{KANorm} - C_{Na}^{KA}) - D_{Al} \cdot Al, \\ CT_{reab} &= S(ADG) \cdot CT_{reab}^{norm}, \\ \frac{dADG}{dt} &= K_{ADG} \cdot (C_{Na}^U - C_{Na}^{U^{norm}}) - D_{ADG} \cdot ADG, \\ W_{reab} &= CT_{reab} + PC_{reab}, \end{aligned} \tag{5}$$

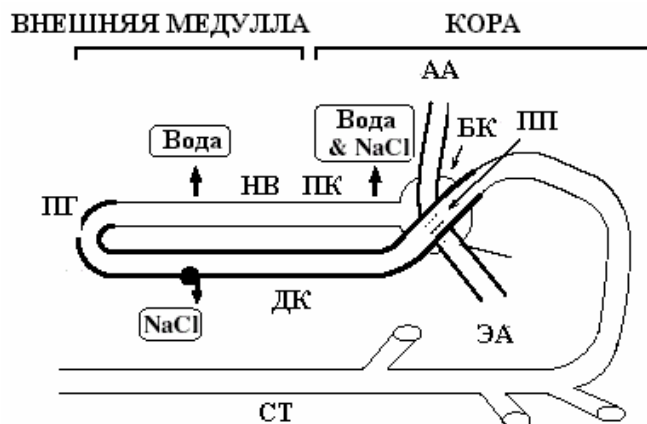


Рис.2. Блок-схема контура регулирования СКФ при изменении уровня солей в дистальном канале (АА – афферентная артериола, ЭА – эфферентная артериола, БК – Боуменова капсула, ПП – проксимальная трубка, НВ – нисходящая ветвь, ПГ – петля Генле, ДК – дистальный канал, ПП – плотное пятно, СТ – собиравательная трубка)

$$Na_{reabPC} = PC_{reab} \cdot C_{Na}^{PC}$$

где Na_{PC} , Na_{DC} , Na_{CT} , Na_U – количество натрия в соответствующих отделах; C_{Na}^{KA} , C_{Na}^{PC} , C_{Na}^{DC} , C_{Na}^{CT} – концентрации натрия в рассматриваемых участках; F_{PC} , F_{DC} , F_{CT} – потоки из ПК в ДК, из ДК в СТ и из СТ в мочевой пузырь; V_U – объем мочевого пузыря; K_{GFR} – коэффициент зависимости скорости фильтрации от фильтрационного давления P_F ; Na_{reabDC}^{norm} – нормальное значение скорости реабсорбции натрия из ДК; CT_{reab}^{norm} – нормальное значение скорости реабсорбции жидкости из СТ; Al и ADG – концентрации альдостерона и антидиуретического гормона; K_{Al} – коэффициент зависимости скорости секреции Al от недостатка концентрации натрия в почечной артерии; C_{Na}^{KANorm} – значение концентрации натрия, при которой секреция Al не происходит; D_{Al} – коэффициент, описывающий скорость утилизации Al ; K_{ADG} – коэффициент зависимости скорости секреции ADG от превышения концентрации натрия в моче; C_{Na}^{UNorm} – значение концентрации натрия, при которой секреция ADG не происходит; D_{ADG} – коэффициент, описывающий скорость утилизации ADG .

При составлении уравнений было использовано допущение о постоянстве объемов ДК, ПК и СТ.

Реакция скорости реабсорбции на концентрацию соответствующего гормона в модели описывается функцией

$$S(x) = \frac{\alpha \cdot x^n}{L + x^n},$$

где α, n, L – неотрицательные коэффициенты.

Функция нормирована так, что принимает значение 1 при нормальной концентрации гормона.

Модель гемодинамики

Интегрированная в данный комплекс

модель гемодинамики человека с учетом нервно-рефлекторной регуляции деятельности сердца и тонуса сосудов опубликована [18]. Коротко отметим, что насосная деятельность четырехкамерного сердца моделируется посредством переменной внутри сердечного цикла жесткости кардиомиоцитов соответствующих камер. Кумулятивный эффект асинхронного сокращения различных клеток данной популяции возрастает как при уменьшении десинхроноза, левого смещения эксцентриситета кривой, которая описывает распределение плотности вероятности для времени активации электромеханического сопряжения кардиомиоцитов (эта статистическая характеристика популяции моделируется с помощью β -распределения), так и вследствие роста сократительного эффекта от адаптации клеток согласно их МРА.

Модель взаимодействия сердечно-сосудистой системы и почек

Модель взаимодействия сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек основана на известных физиологических закономерностях изменения скорости фильтрации в почечных канальцах при изменениях давления крови в приводящих артериях почек, а также включает в себя основные эффекты ренин – ангиотензин – альдостероновой цепочки на ССС. Аддитивно действующие механорецепторные рефлексы из областей низкого давления крови (P_v – центральное венозное давление, P_{IA} – легочное артериальное и венозное (P_{IV}) давления, P_{la} – давление в левом предсердии) и высокого давлений крови (Pa – дуга аорты, Pc – каротидные синусы, P_m – мозговые артерии), а также давление ликвора P_L модифицируют состояние нервно-рефлекторных регуляторов (Ref). Их выходная активность в виде частоты симпатической и парасимпатической эфферентации изменяет текущие значения параметров сердца (частоты сокращений и инотропного состояния) и тонуса сосудов (жесткости и ненапряженного объема). Эти изменения вызывают кардиоциклические флуктуации давлений, кровенаполнений и потоков крови. Наряду с ними

более медленный тренд гемодинамических показателей обусловлен изменениями общего объема крови посредством фильтрации почками и выведения из ССС части жидкости. Для объема крови метаболические и нутритивные поступления минералов играют стабилизирующую функцию. Динамика последнего механизма еще не учтена в модели, однако, мы намерены в скором будущем учесть этот фактор в модельном комплексе. Блок-схема на рис. 3 иллюстрирует основные связи между ССС и почками. Математические соотношения для этих связей представлены в данной и более ранней публикации [18].

Таким образом, создан комплекс моделей взаимодействия систем кровообращения и водно-солевого обмена с учетом основных преобразований энергии в клетке и механизма клеточной адаптации. Этот комплекс является исследовательским инструментом, предоставляющим пользователю возможность проведения широкого круга имитационных исследований по физиологии человека на компьютере. Соответствующая алгоритмическая и программная поддержка коротко описаны в следующем разделе.

Основные сведения о программном комплексе

Алгоритмы реализации ПМК предоставляют возможность проведения имитационных исследований динамических процессов как в отдельных компонентах модели, так и в модели их взаимодействия. Пользовательский интерфейс ориентирован на физиолога-исследователя и позволяет выбрать желаемый режим имитационного моделирования, реализовать компьютерный эксперимент, в процессе которого можно следить за динамикой интересующих показателей. Есть возможность приостановки процесса для более детального просмотра дополнительных характеристик, после чего эксперимент может быть продолжен или завершен по выбору пользователя. Предусмотрена возможность запоминания результатов текущего цикла моделирования для их сравнения с последующими.

Наиболее сложной является модель кровообращения. Она позволяет отслеживать в 4 камерах сердца, в 6 легочных и 65 системных участках артерий и вен мгновенные и средние за кардиоцикл значения кровенаполнения, давления, потоков крови при различных положениях тела. Алгоритмы ПМК позволяют также посредством интерфейса иметь доступ к параметрам модели,

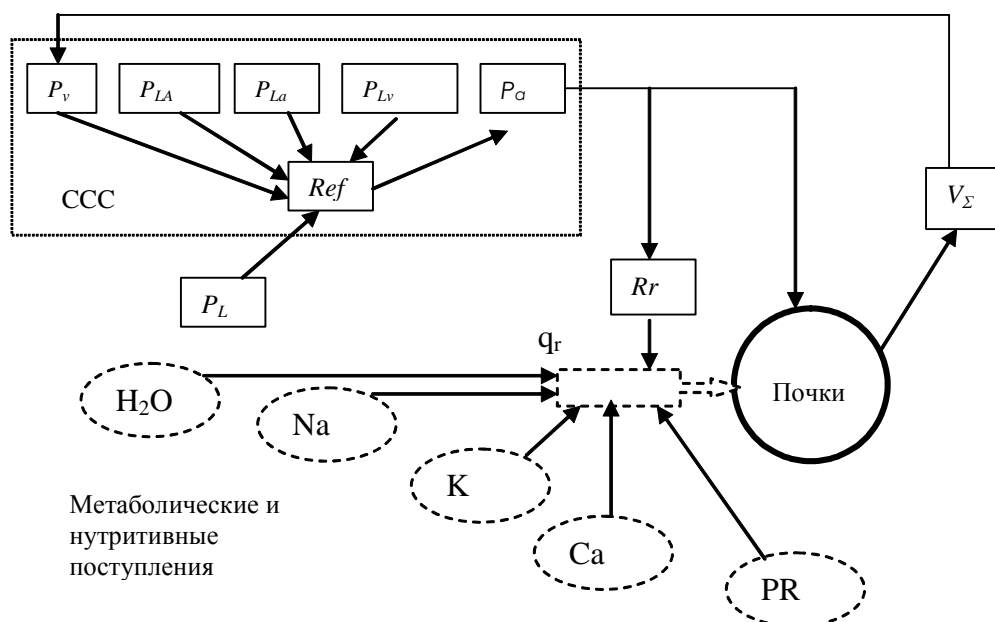


Рис.3. Блок-схема модели взаимодействия ССС и почек: P_v , P_{LA} – давления на входах правого и левого желудочков; P_{La} , P_{Lv} – легочные артериальное и венозное давления; P_a – артериальное давление; P_L – давление ликвора; Ref – рефлекторные контуры; R_r – сопротивление почечных артерий; q_r – почечный кровоток; V_Σ – суммарный объем крови в ССС. Внизу схематически показано поступление в кровь воды, протеинов (PR) и ионов натрия, калия и кальция

изменением которых можно имитировать различные вариации индивидуальных характеристик модели. Аналогичная технология прямого доступа предусмотрена также для других моделей ПМК.

Графическая реализация β – функции с привязкой к каждому многоклеточному органу позволяет устанавливать его популяционные характеристики перед экспериментом. ПМК реализован в среде DELPHI с использованием пакета Maple.

Некоторые тестовые результаты моделирования и их обсуждение

Объем одной статьи не позволяет полностью описать исследовательские возможности предложенного ПМК. Наряду с этим есть необходимость остановиться на основных характеристиках комплекса, которые были установлены в процессе некоторых тестовых испытаний. Следует заметить, что ценность ПМК состоит прежде всего в его способности адекватно описать известные физиологические закономерности. Поэтому разработчики старались добиться максимального охвата моделью описанных в литературе экспериментальных ситуаций. Наряду с этим немаловажно, чтобы модели позволяли получать новые данные, недоступные традиционными способами. Мы, конечно, не можем гарантировать, что все гипотетические режимы однозначно будут изображать поведение прототипа в подобных экспериментальных условиях, но полученный ряд результатов обнадеживает.

Модель энергетических трансформаций позволяет проанализировать следующие основные режимы: 1) влияние ме-

таболических факторов, которые принимают участие в процессах аэробного и анаэробного окисления, на динамику накопления свободных радикалов; 2) автоколебания в гликолитической системе, их механизмы и условия, при которых эти колебания возможны, а также роли гликолитических колебаний в энергетике клетки; 3) взаимосвязи между углеводным и жировым метаболизмом и механизмы их переклечения.

Результаты модельных исследований динамики изменений некоторых переменных модели биохимии энергетических преобразований в клетке (1) представлены на рис. 4. Результаты получены при вариации параметров модели $k_2, k_5, k_6, k_7, k_{10}$, характеризующих соответственно скорости поступления глюкозы в клетку, синтеза АТФ в пируваткиназной реакции, активность ПК в отсутствие активаторов АДФ и ФДФ; порядок активации синтеза АТФ в пируваткиназной реакции, скорость оттока ГАФ.

Результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что переход от двухчастотных колебаний к трехчастотным связан с увеличением скорости поступления глюкозы в клетку (от $k_2 = 0.16$ при двухчастотных до $k_2 = 0.196$ при трехчастотных); снижением активности ПК в отсутствие активаторов АДФ и ФДФ (от $k_6 = 0.3$ до $k_6 = 0.2$); снижением порядка активации синтеза АТФ пируваткиназной реакции (от $k_7 = 8$ до $k_7 = 4$); увеличением скорости оттока ГАФ (от $k_{10} = 0.13$ до $k_{10} = 0.15$)

Переход от двухчастотных к одночастотным колебаниям обусловлен дальнейшим снижением скорости поступления глюкозы в клетку (от $k_2 = 0.16$ при двухчас-

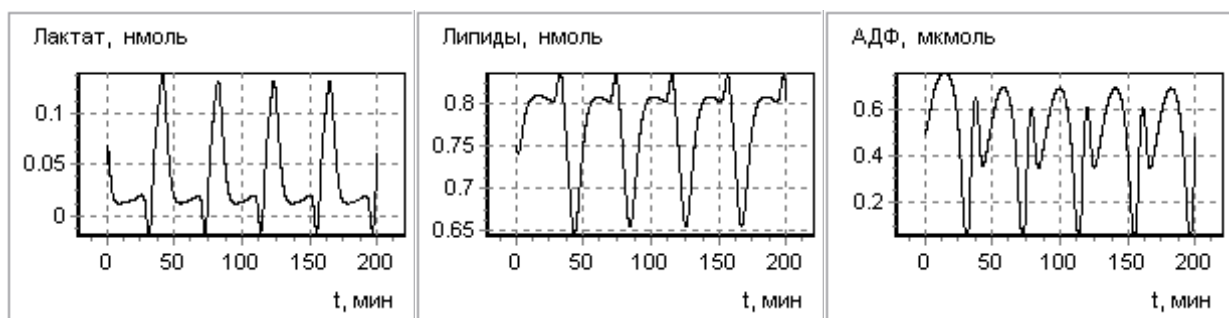


Рис. 4. Двухчастотные колебания в модели биохимии энергетических преобразований в клетке, обусловленные двухчастотными колебаниями в гликолизе

тотных до $k_2 = 0.14$ при одночастотных).

Таким образом, можно заключить, что изменение скорости поступления глюкозы в клетку является одним из ключевых модуляторов возникновения многочастотных колебаний в системе энергосинтеза.

Изменение скорости синтеза АТФ в пируваткиназной реакции существенным образом влияет на форму и частоту колебаний интермедиатов в системе синтеза АТФ в клетке.

На рис. 5-6 представлены результаты модельных экспериментов, имитирующих рост нагрузки (увеличение интенсивности почечной функции, сердечной деятельности и др.), характеризуемой константой скорости расхода АТФ в клетке – k_8 .

Анализ рисунков показывает, что 30% увеличение нагрузки (от $k_8=0.2$ до $k_8=0.26$) приводит к снижению уровней кислорода, а также углеводных и липидных субстратов и повышению уровня АДФ и лактата. Кроме того, существенно изменилась форма колебаний (переход от двухчастотных к одночастотным колебаниям интермедиатов гликолиза), а также снизилась их частота.

Таким образом, можно сделать вывод, что изменение нагрузки приводит к существенным сдвигам амплитудо-частотных характеристик энергетической системы клетки.

Модель клеточной адаптации позво-

ляет заданием значений различных констант модели рассматривать динамику роста производительности клетки. Взаимодействие этой и описанной выше моделей дает возможность сузить область адаптивных перестроек отдельной клетки в соответствии с предоставляемыми энергетическими возможностями.

Модель клеточной популяции позволяет рассматривать процесс интеграции деятельности всех клеток данной популяции при заданных ограничениях на энергетическое и субстратное обеспечение как нормальной, так и адапционной деятельности клеток. Изменения общей производительности популяции клеток из-за изменения распределения производительности клеток представлены на рис. 7.

Моделируя конкурентные отношения между клетками одной популяции при различных режимах их энергетического обеспечения при фиксированных темпах субстратного обеспечения и наоборот, исследователь может находить оптимальные режимы функционирования клеточных популяций в условиях известных внешних ограничений. Последние возникают в результате неадекватного снабжения каждой клетки кровью как источником первичных субстратов. Это обстоятельство связывает модели кровообращения и водно-солевого обмена с моделями, описывающими локальные процессы. Поскольку генеральной целью ис-

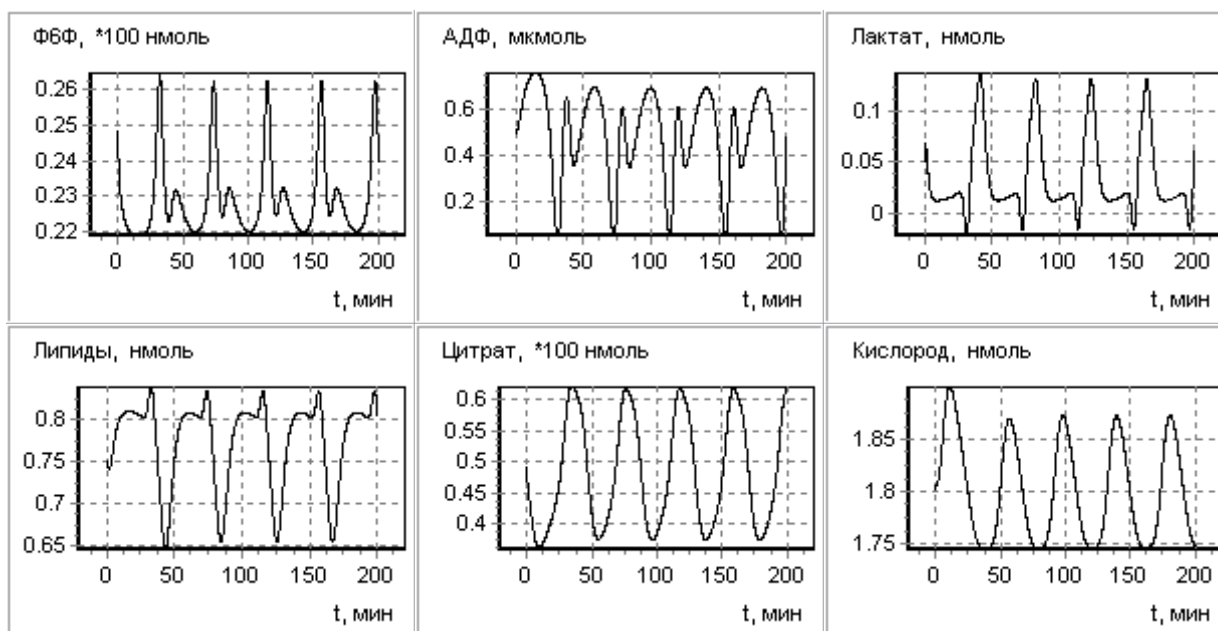


Рис 5. Результаты модельных экспериментов при $k_8 = 0.2$

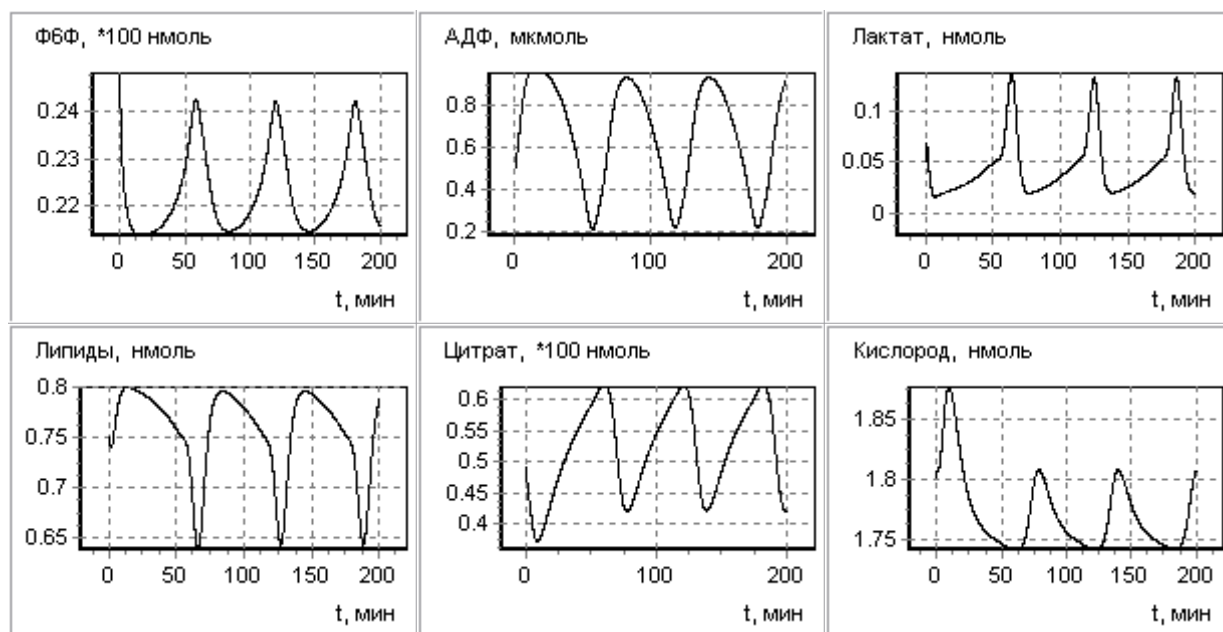


Рис 6. Результаты модельных экспериментов при 30% увеличении нагрузки

следований является установление причинно-следственных отношений, порождающих флуктуации состояния систем и процессов в восходящем направлении от субклеточных до организменных (в том числе и интеллектуальной деятельности), ПМК предоставляет возможность вариации концентрациями глюкозы, кислорода и минералов в артериальной крови для отслеживания их последствий на уровне регионарных и интегральных гомеостатических характеристик организма.

Было рассмотрено изменение параметров гемодинамики вследствие изменения общего объема крови в организме, вызванного диурезом (рис. 8,а) и параметров, описывающих деятельность нефрона (5) (рис 8,б).

Уже на основании неполного модельного комплекса (мы намерены разраба-

тывать и интегрировать в него новые функциональные блоки) можно сделать некоторые промежуточные выводы относительно флуктуаций физиологических функций человека. Механизм переключения производства и потребления энергии из более эффективного аэробного пути на анаэробный является вынужденной реакцией каждой клетки на сформировавшиеся локальные экологические характеристики. В конечном счете решающими в таком переходе являются концентрации кислорода и глюкозы. Поскольку капиллярный кровоток, ответственный за доставку этих ингредиентов, обладает существенной нестабильностью (в том числе по гемодинамическому контуру), подобное переключение позволяет клеткам функционировать непрерывно, хотя и не всегда с максимальной эффективностью. Накопление лактата в локальной околоскле-

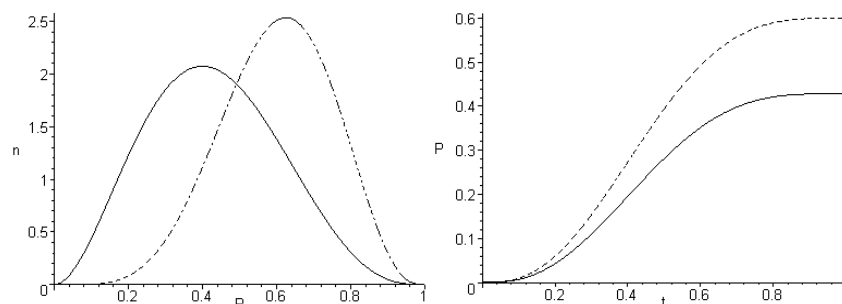


Рис. 7. Пример адаптивных изменений в характере статистического распределения производительности клеток в популяции с неизменным количеством клеток (слева) и их кумулятивных эффектов (справа). n – плотность распределения количества клеток по уровням производительности p

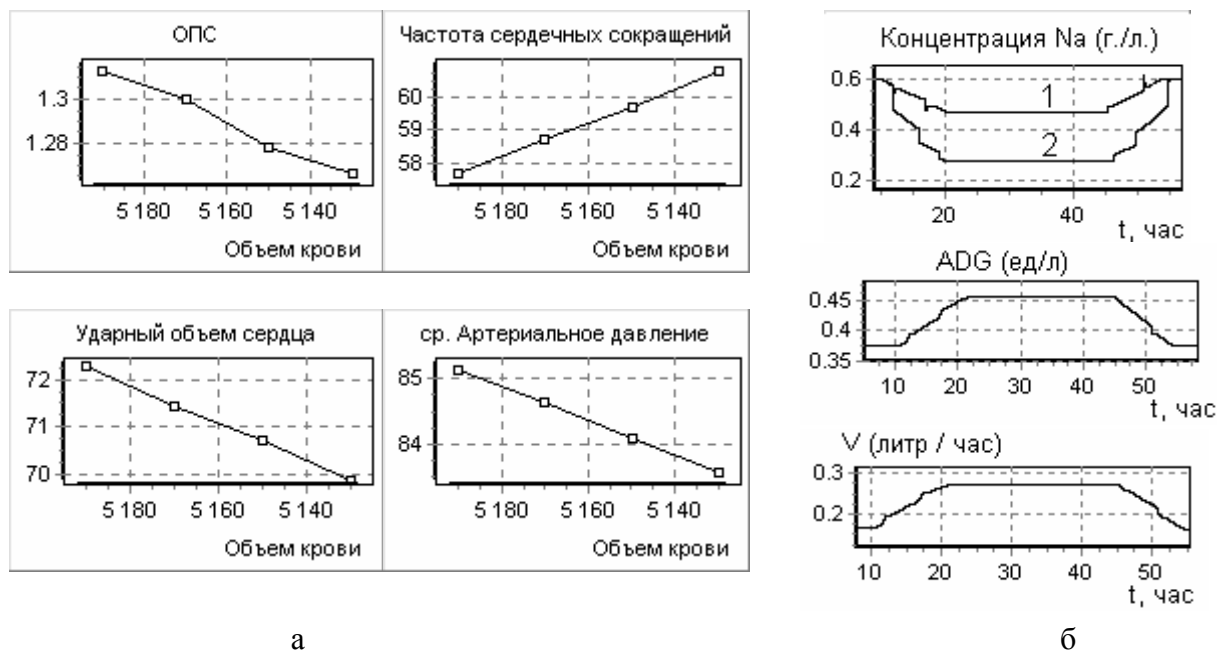


Рис. 8. Результаты вычислений объединенной модели ССС и почек: а) тренд некоторых показателей центральной гемодинамики человека, обусловленный диурезом (ОПС – общее периферическое сопротивление);

б) иллюстрация работы механизма концентрирования мочи; 1 – динамика концентрации натрия, обусловленная деятельностью механизма, 2 – динамика концентрации натрия в отсутствии механизма; ADG – концентрация антидиуретического гормона; V – скорость реабсорбции

точной среде вызывает вазодилатацию и вскоре восстанавливает нормальную микроциркуляцию. Таким образом, эти флуктуации непродолжительны по времени и не столь существенны, чтобы повлечь за собой значительные катастрофические последствия.

Отметим, что уже на данном этапе моделирования наш ПМК способен имитировать флуктуации состояния организма, обусловленные гравитационным фактором и динамикой атмосферного давления. Полагая, возрастное снижение компенсаторной эффективности кровообращения и появление признаков вегето-сосудистой дистонии в нестабильной метеобстановке обусловлено неадекватной (отставание) активацией МРА вследствие снижения количества клеточных органелл и смещения биохимии в сторону менее эффективной – анаэробной ветви.

При более продолжительной гипоксии, особенно при тенденции ее генерализации вовлекается МРА, однако следует заметить, что развертывание этого механизма требует значительно большее время (часы, сутки). Следовательно, более эффективными срочными реакциями организма, на-

правленными на восстановление нормальной биохимии популяций клеток, следует считать интенсификацию гемодинамики и газообмена. Независимым источником снижения эффективности биохимических трансформаций и, вследствие этого, падения эффективности функционирования макроскопических структурно-функциональных образований (включая нейрональные ансамбли) является снижение скорости поступления глюкозы. Это может произойти как в результате отсутствия ее должной концентрации в крови, так и вследствие чисто гемодинамических причин (локальный спазм артериол, падение системного артериального давления из-за локальных нарушений в кардиомиоцитах и пр.). Флуктуации функционального состояния макроструктур вследствие подобных физиологических причин имеют значительную амплитуду и продолжительность. Поэтому они представляют более существенные угрозы для организма. Лишь МРА, при наличии должных субстратных потоков (эндогенное или экзогенное питание), способен реально противостоять подобным флуктуациям.

Заключення

Несмотря на то что предложенный ПМК еще далек от того состояния, чтобы его можно было бы применять для решения реальных проблем медицинского плана, он является существенным шагом в этом направлении. Положенные в основу ПМК математические модели разноуровневых процессов, технология их интеграции, а также достаточно удобные и адекватные интерфейсы пользователя создали в определенном смысле беспрецедентный потенциал для поддержки исследовательской деятельности по физиологии человека теоретическими методами. Авторы намерены далее расширять состав моделей, в явном виде включая в ПМК модели внешнего дыхания, терморегуляции, иммунной системы, а также процесса ассимиляции пищи. Предполагается также имитировать некоторые эффекты эмоционального реагирования на физиологические функции. Надеемся, что подобный исследовательский инструмент станет существенным шагом в создании виртуальной физиологии и найдет достойное применение.

1. *Атоев К.Л.* Математическая модель регуляции гликолиза окислением пирувата и жирных кислот в миокарде // Кибернетика и вычисл. техн. – 1982. – Вып. 55. – С.76 – 80.
2. *Дынник В.В., Темнов А.В.* Окисление пирувата в митохондриях. Математическая модель. Регуляция цикла Кребса адениновыми и пиридиновыми нуклеотидами // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. – М.: Наука, 1978. – С. 33 – 50.
3. *Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Д.С.* // Введение в математическое моделирование патологических процессов. – М.: Наука, 1980. – 263 с.
4. *Atoev K.* Mathematical modelling of metabolic and hormonal regulation: risk assessment of environmental and radiation influence on various links of endocrine system // *HAIT J. of Sci. and Engrg, B.* – 2005 – Vol. 2, Issues 1-2. – P. 31 – 53.
5. *Grodins F.S.* Integrative cardiovascular physiology: A mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics // *Quart.Rev.Biol.* – 1959. – Vol.34.– P. 93 – 116.
6. *Yermakova I., Lyabakh K.* Use of mathematical models in assessment of human health // *Med.&Biol. Eng. And Computing.* – 1999. – Vol.39, Suppl.2. – P. 860 – 861.
7. *Burton R.R.* Mathematical models for predicting straining G-level tolerances in reclined subjects // *J.Grav.Physiol.* – 1998. – №1. – P. 23 – 32.
8. *Jaron D., Moore T.W.* A cardiovascular model for studying impairment of cerebral function during +Gz stress // *Aviat., Space Environ.Med.* – 1984. – Vol.55. – P.24 – 31.
9. *Guyton A.C., Coleman T.G., Grander H.G.* Circulation: Overall regulation. // *Ann. Rev. Physiol.* – Vol.34. – P.13 – 46.
10. *Теоретические исследования физиологических систем.* / Амосов Н.М. Палец Б.Л., Агапов Б.Т., Ермакова И.И., Лябах Е.Г., Пацкина С.А., Соловьев В.П. – Киев: Наук. думка, 1977. – 361с.
11. *Some problems and solutions for modelling overall cardiovascular regulation / Guyton A.C., Coleman T.G., Manning B.D., Hall G.E .* – *Math. Biosci.* 1984 – Vol.72. – P.141 – 155.
12. *Batzel J., Timischl-Teschl S., Kappel F.* A cardiovascular-respiratory control system including state delay with application to congestive heart failure in humans // *J. of Math. Biol.* – 2004. – www.esi.ac.at/~susanne/delay.pdf. – P.1 – 45.
13. *Cassidy S.S.* Heart-Lung interactions in health and disease. // *Am. J. Med. Sci.* – 1987. – Vol.294. – P.451 – 461.
14. *Григорян Р.Д.* Самоорганизация гомеостаза и адаптации. – Киев: Академперіодика, 2004. – 501с.
15. *Григорян Р.Д.* Математические основы анализа квантовых закономерностей в мультикомпонентных образованиях биологической природы // Докл. АН СССР. Сер. Биофизика. – 1990. – Т.314, №3. – С.745 – 748.
16. *Григорян Р.Д.* Анизотропия и нелинейности (Общие закономерности изменения состояний мультикомпонентных образований). – Киев, 1990. – 23с. – Препр. АН УССР. Ин-т кибернетики им.В.М.Глушкова; 90 – 32.
17. *Grygoryan R.D.* Nonlinearities in biology (quantum regularities of saturation). *Cybernetics and Computing Technology* // New York: Allerton press, 1990. – Vol.70. – P. 55 – 58.
18. *Григорян Р.Д., Лиссов П.Н.* Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе её математической модели // Проблемы программирования. – 2004. – №4. – С.100 – 111.
19. *Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство* / Под.ред. Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1987. – 448 с.
20. *Grygoryan R.D., Lissov P.N.* Internal originators of functions fluctuation in multi-celled organism. *Bioelectromagnetics.* // UNESCO/WHO/IUPAB-NATO Workshop, 1-5 March 2005, Yerevan, Armenia. – P. 93 – 94.
21. *Почки и гомеостаз в норме и при патологии* / Под ред. С.Клара – М.: Медицина, 1987.– 448с.
22. *Шейман Д.А.* Патофизиология почки. – М.: Вост. книжн. комп., 1997. – 224 с.

23. Vallon V. Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate // News Physiol. Sci. – Vol.18. – P.169 – 174.

Лиссов Павел Николаевич
инженер-программист
Томин Александр Александрович
инженер-программист

Получено 25.07.05

Об авторах

Григорян Рафик Давидович

д-р биол. наук, зав. отделом

Атоев Константин Леонович

канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник

Место работы авторов
Институт программных систем
НАН Украины,
Киев, просп. Акад. Глушкова, 40
Тел. (044) 526 5169
E-mail: graf@isofts.kiev.ua