

КОНЦЕПЦИЯ ВИРТУАЛЬНОГО ОРГАНИЗМА В БИОИНФОРМАТИКЕ

Проведен анализ современного состояния и некоторых тенденций разработок и исследований в области биоинформатики. Обсуждаются проблемы и перспективы создания информационной технологии, интегрирующей в себе разнородные данные об анатомии и морфологии, биомеханике, биохимии и физиологии человека для комплексного анализа разномасштабных по размерам и по динамике процессов. Излагаются основы теории адаптивного реагирования организма на экзогенные случайные возмущения и оригинальный подход к моделированию функционирования организма. Конечной целью моделирования является повышение надежности диагностики состояния человека и создание оптимальных технологий управления его работоспособностью и здоровьем.

Введение

Биоинформатика охватывает широкий круг научно-технологических проблем, относящихся как непосредственно к задачам программной инженерии, также к биомедицинским задачам. Основные требования к биоинформатике сводятся к созданию удобных специализированных баз данных и компьютерных технологий обработки этих данных с учетом специфики жизненных процессов. Естественно, что при такой широкой постановке задач в биоинформатике существуют относительно специализированные области, требующие проблемно-ориентированных решений. Хотя базы данных биоинформатики должны покрывать практически все биологические науки, в настоящее время приоритетом обладают направления разработок, имеющие отношение к медицине. Наиболее известны исследования в таких крупных областях, как генетика, протеомика, биомеханика и физиология человека. В каждой отдельно взятой области есть специфические задачи, а объединяет их необходимость обработки огромных массивов данных, их первичный анализ, кластеризация, построение регрессионных или имитационных моделей, осуществление их численных исследований для получения знаний, недоступных в рамках традиционных эмпирических исследовательских технологий.

В известных долгосрочных международных проектах по картированию генома человека GENOME [<http://www.sanger.ac.uk/HGP/>], по использованию генети-

ческой информации для расшифровки структуры белков: PROTEOME [http://www.pivot.net/~jpierce/proteome_project.htm], а также интегрирование этих данных для лучшего понимания физиологических закономерностей: PHYSIOME [<http://www.ngi-nz.co.nz/applications/physiome.html>], биоинформатика играет разную роль. В двух первых проектах на первое место выходило требование к быстродействию компьютеров, к основанным на архитектурах параллельного программирования вычислительным алгоритмам, позволяющих оперировать огромными потоками однотипной информации. В продолжающемся проекте PHYSIOME [1–11] нередко на первое место выдвигаются требования к пользовательскому интерфейсу, обеспечивающего удобство проведения исследований по компьютерному моделированию причинных отношений в организме человека. Однако это не означает, что удобный интерфейс автоматически определяет преимущества программных средств.

Наряду с вышеперечисленными основными направлениями биоинформатики, существует также направление, которое, несмотря на отсутствие общей методологии, объединяется под названием «виртуальный человек» (Virtual Human) [<http://portal.acm.org/citation.cfm?coll=GUIDE&dl=GUIDE&id=618420>]. Это направление развивается в основном в США. Последнее время, в рамках Интернет – проекта BioMedTown, оно стало разрабатываться также в Евросоюзе [[© Р.Д. Григорян, 2007](http://www.livinghu-</p></div><div data-bbox=)

man.org/]. Пожалуй, следует отметить, что нечеткая постановка проблемы, ее лишь контурное видение, отразились как на общей методологии, так и на потенциальных задачах, которые собираются решать инициаторы этого направления в разных исследовательских центрах. Вероятно, такая неопределенность задачи и неразборчивость в методах характерна для начального этапа и вскоре произойдет дифференциация по конкретным целям и технологиям.

Для научных исследований в области физиологии и медицины по-прежнему на первом месте стоит требование к адекватности концептуальных и математических моделей. Нередко адекватность одной из нескольких предложенных конкурирующих моделей устанавливается в процессе предварительных отладочных исследований, направленных на уточнение как списка переменных модели, также на выяснение области числовых значений констант. В этой связи, интерфейс пользователя должен максимально упростить проведение отладочных исследований, предусмотреть возможность оперативных изменений как в концептуальных моделях, также в уравнениях математических моделей, числовых значений их переменных и параметров без необходимости репрограммирования. Не имея возможности для детального анализа достоинств и недостатков отдельных подходов и инженерных решений в области программирования, в настоящей работе остановимся на анализе одного, на наш взгляд, перспективного направления, известного под названиями «виртуальный организм», «виртуальный пациент» [<http://www.iuiconf.org/03pdf/2003-001-0010.pdf>].

Концепция виртуального организма

Необходимость создания виртуального организма человека непосредственным образом выросла из потребностей учебного процесса при подготовке медицинских специалистов. Традиционно в этих целях использовались анатомические муляжи и атласы. Однако эти средства не дают адекватного представления о динамических процессах, так характерных для

жизни. Практически невозможно все возможные сценарии и стадии развития патологии представить с помощью статических образов. С появлением персональных компьютеров, с ростом их возможностей стало ясно, что традиционные анатомические атласы практически изжили себя. Нужен новый, цифровой атлас, позволяющий оперативным изменением масштаба более детально рассмотреть строение различных структурных частей тела. Наряду с этим, визуализация динамических явлений, моделирование различных сценариев обещали открыть принципиально новые перспективы для диагностики и лечения болезней.

Пожалуй, в качестве первого нестандартного подхода к данной проблеме следует рассматривать инициативы Шпитцера из университета Денвера (шт. Колорадо), позволившие экспертам в США идти на беспрецедентный шаг [12, 13]. Практически здоровый мужчина, осужденный на смертную казнь в Техасе и использовавший все свои права на амнистию, завещал свое тело науке. Сразу после смертельной инъекции тело было заморожено, после чего перевезено в специальную лабораторию и распилено на продольные срезы толщиной 1 мм. Каждый из около 1800 таких срезов был сфотографирован, затем путем сканирования оцифрован. В результате появился первый в мире цифровой, «бессмертный» человек. Через некоторое время аналогичная процедура, но с толщиной среза 0,33 мм проводилась с телом женщины, добровольно завещавшей его для этой цели. Таким образом, в настоящее время имеется база данных по цифровой анатомии мужчины и женщины. Фирма – хозяин этой базы данных предоставляет платные услуги различным исследовательским организациям и имеет неплохой коммерческий успех. Среди пользователей услугами этой фирмы следует назвать НАСА. На основе исходных анатомических цифровых данных специалисты по моделированию создали виртуального человека для компьютерного моделирования его движений в условиях космического полета. Эта программа использовалась для модельных расчетов характеристик скафандров, для расчетов биомехани-

ческих усилий отдельных групп мышц при выполнении ремонтных работ с конкретными инструментами, а также для оптимизации систем жизнеобеспечения при будущих передвижениях астронавтов по луне и по марсу.

Относительно несложная, но комплексная модель физиологии человека, содержащая 2900 уравнений, предложена департаментом скорой помощи медицинского центра университета Миссисипи (<http://emergencymedicine.umc.edu/>). Эта модель упрощенно описывает известные физиологические закономерности, что представляет ценность для подготовки медицинских специалистов широкого профиля.

Рассмотрим более детально программную платформу общего назначения GENESIS (GEneral NEural SIMulation System), предложенной в Лаборатории вычислительной нейробиологии Калифорнийского технологического института для поддержки реалистичного моделирования биологии нервных систем, начиная от представления функций субклеточных структурных компонент и биохимических реакций в моделях автономного нейрона, до моделирования крупных нервных сетей и систем. Объектно-ориентированный подход и высокого уровня язык моделирования позволяют специалистам по моделированию легко расширить возможности моделирования, модифицировать или заменить модельные компоненты для их повторного использования. Реалистическая модель отдельного нейрона включает описание морфологии отдельных дендритов, неоднородности ионной проводимости, тогда как модели сети стараются воспроизвести известные эффекты афферентных и эфферентных импульсных паттернов. Такая модель каждого уровня должна быть интегрируема в модель следующего уровня, чье поведение далее предсказывается численным моделированием [14].

Полагалось, что GENESIS должен быть в состоянии: 1) поддерживать конструирование разномасштабных моделей; 2) быть гибким для разработки и обмена новых моделей; 3) минимально зависеть от конкретного компьютера (связь с Unix, C и

открытый графический стандарт облегчают использование); 4) содержать графический интерфейс для облегчения пользования нейробиологов; 5) обеспечить учебное применение (GENESIS включен в множество интернациональных курсов по компьютерным нейронаукам); 6) поддерживать моделирование через Интернет.

Текущие версии программ GENESIS и PGENESIS (версия. 2.3, 2006) доступны на сайте <http://www.genesis-sim.org/GENESIS/>. Внушительный список научных публикаций с использованием программной технологии GENESIS за пределами лаборатории Бауера можно найти на сайте http://www.uib.no/med/avd/miapr/arvid/cns/genesis_tutorial/node3.html.

Проект PHYSIOME – от "physio-" (жизнь) и "-ome" (целое), – это количественное описание физиологических процессов или функций в целостном организме. Проект PHYSIOME – это интегрированный, распределенный в разных исследовательских центрах мира долговременный международный проект интернационального союза физиологов (IUPS), ориентированный на проектирование, разработку, внедрение, тестирование и документирование, архивацию и распространение количественной информации и интегративных моделей функционального поведения клеточных органелл, клеток, тканей, органов и организмов. Отдаленная цель проекта состоит в понимании и описании организма человека, его физиологию и патофизиологию, а также использование этого понимания для улучшения здоровья человека. Однако многое, если не основное, что предстоит изучить, получается из исследований других биологических видов. Поэтому, проект PHYSIOME ориентирован на создание моделей, обобщающих информацию о физиологических системах, на интеграцию полученных во множестве исследовательских лабораторий наблюдений в единую, самодостаточную количественную модель. Другая цель проекта состоит в поддержке сообщества ученых, преподавателей, профессионалов медицины и индустриальные сообщества функциональным описанием биологических

систем человека при состояниях здоровья и болезней. Основной и главной характеристикой проекта является создание компьютерной базы данных для поиска и последующего развития.

PHYSIOME включает самостоятельные проекты по следующим системам: сердечно-сосудистая; почки и мочевыделительная; респираторная; скелетно-мускулатурная; кожные покровы; нервная; пищеварения; эндокринная; иммунная; репродуктивная система мужчин; репродуктивная система женщин; сенсорные органы. Каждый из перечисленных проектов имеет составные проекты, рассредоточенные в разных исследовательских центрах США, Европы, Австралии и Новой Зеландии, а также Канады и Японии. Список всех организаций, а также требования к проектам можно найти на сайте <http://www.physiome.org/JoinUs/>.

Информацию о проектах в виде pdf.-файлов можно найти на сайтах: [Nature Review](#), [European Journal of Physiology Review](#), [Experimental Physiology Review](#). Полная информация доступна на сайтах <http://www.blackwellpublishing.com/journals/EPH/>; <http://www.blackwell-synergy.com>, <http://www.physiome.org/Links/>.

Основанные на Интернет информационные технологии позволяют разные группы исследователей работать над общими проблемами вместе. Когда проблемы комплексные, они декомпозируются и частные экспертные группы занимаются отдельными задачами целого проекта. Такая стратегия предполагает разработку единых стандартов, позволяющих множество частных суб-моделей собрать в единую модель. Однако, здесь есть и другая проблема, которая пока не решается. Речь идет об отсутствии специалистов, способных оценить всю совокупность моделей в целом. К сожалению, именно эта проблема, нерешенная в свое время, заставила авторский коллектив, работавший под руководством Артура Гайтона (Guyton, 1972, 1984) [15–16], фактически отказаться от дальнейших усилий в направлении создания комплексных моделей. Остается надеяться, что развитые с тех пор новые технологии биоинформатики помогут разработ-

чиков моделей избежать участи коллективов А. Гайтона и Н.М. Амосова [17].

Разработка и внедрение машинных программ и кодов для крупномасштабных систем имеет множество проблем. Большинство составных моделей сами являются комплексными, поэтому требуют учета пространственной и временной разномасштабности процессов. Причем, интегрирование этих под-моделей не должно нарушать законы сохранения масс и баланса потоков, учесть ограниченные рабочие интервалы линеаризованных нелинейных в общем зависимостей в биохимических превращениях со множеством обратных связей. Представление непрерывных биологических тканей и структур в виде последовательностей элементарных микроучастков позволяет использовать упрощенные модели для каждого компартамента, однако распространение результатов моделирования на целостные структуры всегда требует большой аккуратности в интерпретациях. Необходимо всегда помнить об ограничениях каждой модели. С другой стороны, детализация описания порождает вычислительные проблемы. Более быстрое вычисление необходимо, когда используются умозрительные модели для итеративных вычислений. Пожалуй, наиболее серьезная проблема связана с отсутствием однозначной информации относительно кинетики процессов как часть общего отсутствия зафиксированных в виде баз данных наблюдений этой кинетики. Кроме того, появление все новой такой частной информации нередко является настолько критичным, что все модели, построенные до того, могут оказаться ложными. Другая информация, принципиально необходимая для количественного моделирования жизненных процессов вообще отсутствует в литературе, поскольку традиционные эмпирические исследования обходились без нее, не придавали значения ее важности. Поэтому, такие простые с точки зрения создателя модели характеристики как композиционные свойства тканей, механическое поведение клеток негде взять. Многое приходится предположить, что связано с риском оценки достоверности моделирования.

Разработка обоснованных моделей биологических систем является ключом к дизайну лекарств, основанных на современных знаниях молекулярно-генетических механизмов влияния введенных в организм химических веществ на функции клеток. Подобные модели позволили бы рассчитать и оптимизировать дозы интервенции для получения ожидаемых эффектов. Проект Physiome поэтому считается связующим звеном между знаниями о генах и здоровьем, так как создает технологии применения генетических знаний на уровне целостного организма человека.

Следует отметить об открытости проектов PHYSIOME. Разработчики математических моделей и программной продукции размещают свою продукцию на специально организованных сайтах свободного доступа. Любой пользователь может получать достаточную информацию о конкретной программной продукции для ее запуска через Интернет. Хотя задекларированы разные разработки, в действительности к моменту написания данной работы лишь некоторые из них реально оказались доступными. К ним следует отнести разработки, размещенные на сайте факультета биоинженерии университета Сиэтла (шт. Вашингтон, США) <http://nsr.bioeng.washington.edu/>, известный также под названием Национальный симуляционный ресурс – National Simulation Resource (NSR). Желаящие принять участие в программе PHYSIOME могут найти руководство на сайте <http://www.physiome.org/About/development.html>.

Европейский союз в декабре 2004 г. инициировал Europhysiome Project: BioSim Network (Домашняя страница: biosim-network.net), который объединяет 26 академических исследовательских коллектива, 9 малых и средних предприятий из разных европейских стран, один крупный индустриальный партнер Novo Nordisk, а также регуляторные агентства из Дании, Голландии, Швеции и Испании. Половина академических организаций поддерживают экспериментальные исследования, другая – покрывает также пограничные области модельных разработок. Среди малых предприятий, интегрированных в проект,

значительная часть обеспечивает разработку программ для моделирования и тестирования новых лекарственных средств.

Основное назначение Network состоит в том, чтобы продемонстрировать, как современные моделирующие технологии позволяют посредством количественного анализа глубже понять биологические, патологические и фармакологические процессы для более рациональной разработки лекарств, усовершенствования лечебных технологий с одновременным уменьшением количества экспериментальных животных.

Важно заметить, что параллельно прикладным исследованиям для лечения депрессий, онкологических заболеваний и разных видов тремора, данная программа поддерживает фундаментальные биологические исследования с выдвиганием теорий в генетике, биохимии, клеточной биологии, фармакологии, физиологии и эндокринологии

Важность современных информационных технологий, сочетающих в себе математическое моделирование и визуализация сложных физиологических процессов для того, чтобы глубже понять механизмы превращения нормально-физиологических процессов в патологические, а также для оптимизации медицинской коррекции, вплоть до хирургического вмешательства, демонстрируют работы голландских исследователей [<http://www.erasmusmc.nl/ThoraxcenterBME/shearstress/Hemodyn/hemodyn-index.htm>]. Для пациент-специфичной диагностики аневризмы нисходящей аорты был создан специальный исследовательский проект Hemodyn объединяющий специалистов Philips Medical Systems и исследователей по биомеханике артериальной системы из технологического университета Erasmus в Энтховене.

Особенность исследований в Институте программных систем

С 2002 года Институт программных систем НАН Украины стал инициатором нового цикла исследований по проблеме

надежности человека-оператора (ЧО). Особенность подхода состояла в том, что постулировалось, что значительная доля ошибок операторской деятельности вызвана ее ненадлежащим физиологическим обеспечением. В связи с тем, что традиционная медицина труда больше сосредоточена на его гигиене, чем на выяснение глубинных биохимических и физиологических механизмов, потребовалось критическое переосмысление состояния проблемы надежности ЧО. Результатом раздумий стал новый концептуальный подход, в рамках которого выстраивалась долговременная исследовательская стратегия, нацеленная на выяснение причинно обусловленных связей взаимодействия различных структурно-функциональных систем организма. Реализация этой стратегии планировалась с помощью последовательных шагов, включающих следующие этапы: 1) создание адекватных количественных математических моделей основных подсистем организма; 2) разработка моделей их взаимодействия; 3) проведение численных компьютерных экспериментов с целью определения нормальных режимов функционирования; 4) создание моделей внешней среды и ее влияния на функции органов и организма ЧО; 5) определение условий возникновения пограничных состояний, ухудшающих нормальную мозговую деятельность ЧО.

К настоящему времени в основном осуществлены первые два этапа, что дает нам возможность перейти от чисто фундаментальных исследований к решению некоторых теоретических и прикладных задач из области физиологии взаимодействия человека с нестабильной внешней средой. Для того, чтобы прояснить особенность нашего подхода, необходимо несколько детальнее остановиться на его основных положениях.

Как и в проекте Physiome, наш подход предполагал построение интегрированной модели функционирования органов с учетом процессов на субклеточном, клеточном, популяционном (органном) уровнях организации живой материи [18, 19]. Дополнительно планировалось построение моделей взаимодействующих систем (на-

пример, сердечно-сосудистой системы и почек). Это позволило бы проследить медленный тренд артериального давления, вызванный выделительной деятельностью почек, направленной на сохранение водно-электролитического гомеостаза организма. Однако, такая, долговременная деятельность даже двух систем непременно оказывает воздействие на состояние клеток организма, заставляя их адекватно реагировать. В связи с этим стало ясно, что адекватное моделирование долговременного функционирования функциональных систем организма обязательно требует знания общих закономерностей адаптивного реагирования организма на экзогенные возмущения. Анализ современных представлений по этому вопросу выявил множество внутренних противоречий, не позволяющих свести эмпирические наблюдения к единой теоретической модели. Это типовое состояние породило новую фундаментальную проблему: нужно предложить альтернативное концептуальное видение механизмов гомеостаза и адаптивного реагирования организмов на флуктуации физико-химических характеристик среды существования. Наш теоретический взгляд изложен в [18]. Коротко его главные положения сводятся к следующему.

Каждая клетка многоклеточного организма потенциально обладает автономной способностью реагирования на экзогенные разрушающие воздействия повышением темпа биосинтетической активности. Для того, чтобы эта потенциальная способность оказалась эффективной, необходимо, чтобы в ближайшем окружении клетки в избытке существовали все необходимые для клеточного метаболизма исходные компоненты. Это идеальное условие редко выполняется. В условиях многоклеточного организма чаще имеет место энергетический и субстратный дефицит. Следовательно, любое усиление «всасывающей» деятельности отдельных групп клеток переконфигурирует существующие градиенты потребления, ухудшая потребление менее активных клеток. Со временем это вызовет дефицит баланса в них, что активирует их механизм реактивной адаптации, т.е. эти клетки начнут интен-

сивнее «всасывать» субстраты. Ясно, что такое конкурирующее поведение клеток приведет к вынужденному равновесию, когда процесс потребления будет оптимизирован на масштабе всех клеток организма. Таким образом, была обоснована гипотеза о том, что всякая адаптация деятельности многоклеточного организма к изменившимся условиям окружающей среды происходит **децентрализованно**, исключительно благодаря одной движущей силе – текущей ассимиляционной активности каждой клетки. Это радикальное заключение заставляет по-новому взглянуть на проблему надежного функционирования целостного организма. Оказывается, что реагирование и адаптация имеют совершенно разную природу. Реагирование отражает исключительно текущее состояние организма. Сохранение неизменности реагирования на данном отрезке времени характеризует энергетический запас организма. Реактивная адаптация всегда связана со структурной перестройкой клеток, что порождает функциональные изменения в органах и системах. Таким образом, выяснив фундаментальные различия между реагированием и адаптацией, можно построить адекватные математические модели системного адаптивного реагирования организма человека на динамические возмущения среды. Часть моделей уже построена и описана в публикациях [18–29]. Продолжением этих работ должно быть создание программно-моделирующего комплекса, способного имитировать разноуровневые физические и физиологические процессы для анализа сквозных и зачастую неочевидных причинных зависимостей реагирования человека на изменения в окружающей среде. Для примера рассмотрим представленную на рисунке концептуальную модель адаптивного реагирования организма на изменения атмосферного давления.

В статике механические напряжения в податливых тканях и полостях тела уравнивают эффекты наружного (атмосферного) давления. Это фундаментальное положение кратковременно может нарушаться при трех условиях: а) резко из-

менилось наружное давление; б) резко изменилось внутреннее напряжение; в) имеют место одновременно процессы обоих типов. Если произошло хотя бы одно из этих изменений, дисбаланс между силами, действующими снаружи и изнутри, порождает движущие силы, под воздействием которых возможен переходный процесс – массоперенос в направлении вектора результирующей силы.

AP – атмосферное давление; f – механорецепция; s, v – тонусы нервов симпатикуса и вагуса; PA – артериальное давление; L – лимфатический приток; ССС – сердечно-сосудистая система; E – энергия; C – концентрация ионов в клетке.

Функциональные преобразователи 1–6 осуществляют последовательную передачу приложенного наружного давления в интерстициальное и внутриклеточное пространство, вызывая нарушения клеточного гомеостаза, на восстановление которого теряется оперативный ресурс энергии клетки.

Новый установившийся режим достигается тогда, когда изменившиеся объемы в компартментах (клетках, тканях, органах, полостях) растягивают стенки эластичных структур с силой, уравновешивающей силу снаружи. Всякая модель, стремящаяся описать реакции живых организмов на экзогенные механические воздействия, не может обходиться без учета этих биомеханических явлений. Однако биомеханика описывает не все. Есть дополнительные аспекты взаимодействия, что необходимо учесть при моделировании.

Представленная на рисунке схема объясняет причинные связи формирования равновесия сил между наружным атмосферным давлением и давлениями в цитоплазме и межклеточном пространстве, опосредованные деятельностью кардиореспираторной, лимфатической систем и диурезом. Эта схема связывает энергетические затраты на поддержание клеточного гомеостаза с необходимостью энергетических затрат на восстановление нарушенного вследствие перераспределения жидкостей баланса осмотических и онкотических сил в цитоплазме и интерстициаль-

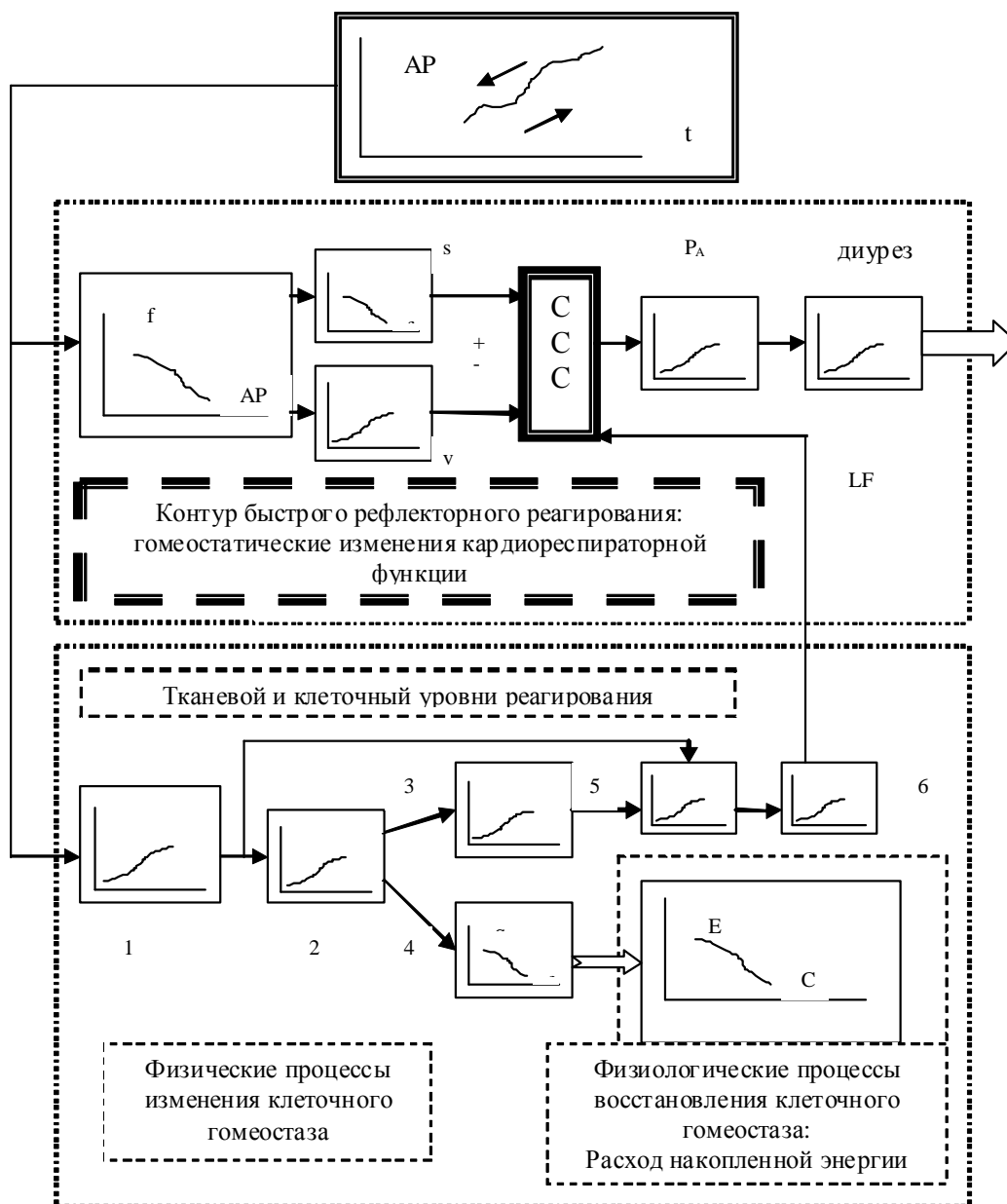


Рисунок. Концептуальная схема физических процессов в организме, инициированных изменениями атмосферного давления и физиологических ответных реакций на разных уровнях структурно-функциональной организации

ном пространстве. Таким образом, впервые предложено объяснение механизма барочувствительности. Ее суть состоит в недостаточной энергии химических молекул макроэргов для адекватной (максимально быстро и полно) компенсации индуцированных пертурбациями атмосферного давления колебаний клеточного гомеостаза. В результате, гомеостатические показатели верхнего уровня (артериальное давление, температура тела и др.) испытывают слишком большие колебания при обычных нагрузках, связанных с жизнедеятельно-

стью (перемена позы, физическая и умственная деятельность, эмоции).

Клетка имеет полупроницаемую мембрану, через которую проходит вода и небольшие по размеру ионы, а биомолекулы проникают в клетку или выходят из нее благодаря активным механизмам переноса, функционирующим на основе гидролиза и высвобождения энергии предварительно синтезированных молекул – макроэргов. В норме цитоплазма клетки содержит определенное количество химических элемен-

тов, концентрация которых уравновешена их концентрацией снаружи. Отсюда следует, что любое локальное изменение давления в околкеклеточном пространстве вызовет движущую силу, под действием которой произойдет трансмембранное перемещение веществ. Но помимо концентрационных градиентов, существует также электрохимический трансмембранный градиент, который тоже изменится при изменениях внеклеточного давления. Таким образом, изменения механического давления инициируют изменения электростатических сил по обе стороны клеточной мембраны, что нарушает клеточный гомеостаз, ухудшая условия для клеточного метаболизма. На реактивное восстановление гомеостаза клетка вынуждена будет тратить дополнительное количество внутренних, часто весьма скудных запасов энергии. Скорость восстановительных процессов находится в обратной корреляции с общим запасом оперативной внутриклеточной энергии и объемов внешнего воздействия. Очевидно, при критических условиях нехватки энергии эта скорость будет слишком мала для быстрой компенсации негативных эффектов внешнего воздействия. Подобное состояние может быть критичным для функциональной надежности, или даже для здоровья ЧО, поскольку будет иметь место значительное колебание интегральных параметров системного гомеостаза. Следовательно, здесь мы видим один весьма важный механизм индуцированного экзогенным фактором нарушения функционального состояния организма. Однако эволюционный отбор в условиях нестабильной атмосферы закрепил дополнительные механизмы, способные эффективно противостоять быстрым изменениям атмосферного давления. Речь идет о механизмах нервно-рефлекторного реагирования.

Изменения атмосферного давления непосредственно сказываются на легочную ткань, на кожные и поверхностные сосуды. В сонных артериях имеются механорецепторы, активность которых изменяется в противоположную сторону с изменениями атмосферного давления. Импульсация этих

рецепторов является сигналом для барорефлекторного контура отрицательной обратной связи, рефлекторно изменяющего кровяное давление однонаправленно с изменениями атмосферного давления. Функционируя как демпфер, эта рефлекторная система значительно сглаживает эффекты резких перепадов наружного давления на функции организма, но она становится практически бесполезной при сравнительно медленных, но монотонных значительных изменениях атмосферного давления. Поэтому, комплексная модель должна включать в себя все вышеперечисленные механизмы с учетом их динамических и мощностных характеристик. Такая модель, с учетом биомеханических свойств различных тканей тела, его полостей находится на стадии разработки. Планируется имплементация в нее также эффектов, связанных с изменениями объема крови в сердечно-сосудистой системе, происходящих вследствие специфически обусловленной динамике потоков лимфы и экскреции жидкости с почками, дыханием и потом. Полагаем, что такая модель, созданная впервые в мире, позволит прогнозировать метеочувствительность людей и поможет выработать эффективные рекомендации для сглаживания негативных погодных влияний на самочувствие и здоровье человека. Вместе с тем автор осознает, что на пути повышения адекватности моделирования необходимо учесть также сопряженные с изменениями атмосферного давления, изменения влажности, температуры воздуха, парциального давления кислорода в нем. Кроме того, какую то роль на функции клеток играют колебания электростатических и электромагнитных полей. К сожалению, в настоящее время нет сколь либо концептуально оформленных объяснений механизмов действия этих последних факторов среды на биофизику и физиологию человека.

Заключение

Проведенный анализ выявил основные мировые тенденции в развитии биоинформатики, ее главные направления и

центры, в которых сосредоточены исследования этого направления. Одновременно стало ясно, что, несмотря на значительные интеллектуальные и материальные ресурсы, привлеченные для решения актуальных проблем биоинформатики, имеются как нерешенные научные проблемы (в частности, пока не предвидятся модели взаимодействующих физиологических систем), так и проблемы, связанные с адекватными программными технологиями. Разработанное нами новое теоретическое видение процессов взаимодействия организма с нестабильной средой создало основу для адекватного их моделирования. В этом контексте, развиваемое нами научно-технологическое направление следует считать как одно из прорывных, соответствующих мировому уровню разработок, а предложенные концептуальные и исследовательские математические модели позволяют надеяться на реальный прикладной результат в скором будущем.

1. *Bassingthwaight, J. B., Qian, H. and 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.
2. *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.
3. *Hunter P., Robbins P., Noble D.* The IUPS human physiome project // *Eur.J.Physiol.* 2002. – Vol. 44. – P. 1–9.
4. *Hunter P. and Nielsen P.* A Strategy for Integrative Computational Physiology // *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 114 – 130.
5. *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.
6. *Lloyd C., Halstead M., Nielsen P.* CellML: Its future, present and past // *Prog. Biophys. Molec. Biol.* – 2004. – Vol. 85. – P. 433–450.
7. *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.
8. *Popel A.S., Pries A.R., Slaaf D.W.* Microcirculation Physiome Project // *J. of Vascular Research.* – 1999. – Vol.36. – P. 253 – 255.
9. *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.
10. *Bassingthwaight J. B.* Strategies for the Physiome Project // *Annals of Biomedical Engineering.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1043 - 1058.
11. *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.
12. *Spitzer V., Ackerman M.J., Scherzinger A.L., Whitlock D.* The visible human male: a technical report // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 1996. – Vol. 3. – P. 118–130.
13. *Spitzer V. M., Whitlock D. G.* The visible human dataset: The anatomical platform for human simulation // *The New Anatomist.* – 1998. – Vol. 253. – P. 49 – 57.
14. *Bower J.M., Beeman D.* The Book of GENESIS: Exploring Realistic Neural Models with the GENeral NEural SIMulation System. TELOS / Springer-Verlag. – 1998. – 248 p.
15. *Guyton A.C., Coleman T.C., Grander H.J.* Circulation: overall regulation // *Ann. Rev. Physiol.* – 1972. – Vol. 34, № 6. – P. 1072 - 1114.
16. *Guyton A.C., Coleman T.C., Manning B.D.* Some problems and solutions for modelling overall cardiovascular regulation // *Math. Biosc.* – 1984. – Vol. 72, № 4. – P. 141–155.
17. *Теоретическое исследование физиологических систем: Математическое моделирование / Н.М. Амосов, Б.Л.Палец, Б.Т. Агапов и др.* – Киев: Наук. думка, 1977. – 245 с.
18. *Григорян Р.Д.* Самоорганизация гомеостаза и адаптации. – Киев: Академперіодика, 2004. – 501 с.
19. *Григорян Р.Д.* Комп'ютерное моделирование физиологических процессов обеспечения деятельности человека: концепция и перспективы // *Проблемы программирования.* – Киев. – 2003. – № 1. – С. 57–67.
20. *Grygoryan R.D., Podlasov E.I.* A computer simulator of human physiological functions. 4th International Conference on Systems Biology, 5-9 November, St. Louis, Louisiana, USA. – 2003. – P. 102-104.

21. Григорян Р.Д., Подласов Е.И. Технология имитационного моделирования процессов жизнеобеспечения на клеточном и органном уровнях // Проблемы программирования. – 2004. – № 2–3. – С. 489 – 496.
22. Grygoryan R.D. An Approach to the Investigations of Human Organism Adaptation to Inside/Outside Environmental fluctuations // 7th Congress of the International Society for Adaptive Medicine 20-23 August 2003. University of California, San Diego, USA.
23. Grygoryan R.D., Atoyev K.L., Podlasov E.S. A Human Health Risk Analysis by Means of Organs and Organism Computer Models Describing Overall Cellular Adaptation Mechanism // Proc. SRA 2001 Annual Meeting “Risk Analysis in an Interconnected World”.- Seattle, WA. – 2001. – Dec. 2–5. 2002. – P. 304.
24. Григорян Р.Д., Лиссов П.Н. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели // Проблемы программирования. – 2004. – № 4. – С. 100–111.
25. Grygoryan R.D., Lissov P.N. Producer-user relationships between living cells as a basis of natural control systems self-organization. In: Problems of Decision making under uncertainties, Sept.12-17, Berdyansk, Ukraine. – 2005. – P. 27–28.
26. Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-celled organism with homeostatic and adaptive properties. VIII International Congress of ISAM. Moscow. 21-24 June. – 2006. – P. 81–82.
27. Grygoryan R.D., Lissov P.N. Internal originators of functions fluctuation in multi-cellular organism. In: Bioelectromagnetics. Current Concepts. Ed. Ayrapetyan S. & Markov M. Springer. Netherlands. – 2006. – P. 423–430.
28. Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем организма / Р.Д. Григорян, К.Л. Атоев, П.Н. Лисов, А.А. Томин // Проблемы программирования. – 2006. – № 1. – С. 79 – 92.
29. Grygoryan R.D., Hargens A.R. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties. In: Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials. Editors, L. Lukyanova, N. Takeda and P.K. Singal, Volume 5, Narossa Publishing House. New Delhi, India. – 2007. – P. 261–282.

Получено 12.04.2007

Об авторе:

Григорян Рафик Давыдович,
доктор биологических наук,
заведующий отделом.

Место работы автора:

Институт программных систем
НАН Украины, 03187, Киев-187,
проспект Академика Глушкова, 40.
Тел. (044) 526 5169