

УДК 611.1

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ МЕТОДОМ
ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АНАЛОГИИ

С.В. АНТОНЕНКО, Е.С. БЕЛЯНСКАЯ, А.Ф. ИНДЮХИН, И.С. ЛЕБЕДЕНКО

*Тульский государственный университет, Институт высокоточных систем им. В. П. Грязева,
300012, г. Тула, пр. Ленина, 92*

Аннотация. В статье предлагается метод физико-технической функциональной аналогии для математического описания функционирования биологических органов и систем.

Ключевые слова: математическая модель; биологические органы; технические объекты; системы. дифференциальные уравнения; функциональная аналогия; сердце; сердечно-сосудистая система; артерии; вены; капилляры; предсердия, желудочки,

MATHEMATICAL MODELING OF BIOLOGICAL OBJECT BY METHOD OF PHYSICO-TECHNICAL
FUNCTIONAL ANALOGY

S.V. ANTONENKO, E.S. BELIANSKAYA, A.F. INDYUHIN, I.S. LEBEDENKO

Tula State University

Abstract. In this paper we propose a method of physical and technical functional analogy to the mathematical description of the functioning of biological organs and systems.

Key words: mathematical model, biological organs, technical objects, functional analogy, heart, cardiovascular system, arteries, veins, capillaries, auricle, ventriculi

Цель исследования: построение динамических математических моделей биологических органов для исследования их функционирования в норме и при патологических аномалиях, а также для диагностических целей.

Материалы и методы исследования. По предлагаемой методике получены гидромеханическая модель *сердечно-сосудистой системы человека* (СССЧ) в норме, модели пороков СССР: прободения (дефекта) межжелудочковой перегородки, слипчатого перикардита, стеноз, недостаточность и пролапс митрального клапана, тетрады Фалло [1, 3, 6, 9, 13].

Электрическая модель системы авторегуляции сердечных ритмов позволяет проводить моделирование функционирования СССР в норме, тахикардию, брадикардию, полную блокаду предсердного узла [8]. Возможно объединение этих систем в одну.

Математическая модель (ММ) представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, тридцатого порядка и выше, методом Рунге-Куты, решаемых на ЭВМ на каждом шаге дискретизации процесса (порядка 0,01...0,001с), припасовке полученных результатов к предыдущему значению, и решение последующего шага, и т. д.

История вопроса. Метод физико-технической функциональной аналогии моделирования биологических органов применяется давно, но он не был однозначно определен как метод физико-технической функциональной аналогии. Например «Модель О. Франка» системы кровообращения представляет собой систему упругих трубопроводов артерий, артериол, вен и венул и жесткую систему капилляров [10]. Сердце – четырехкамерный насос [14]. Само понятие «капилляр» также взято Пуазейлем из физики: это жесткая трубочка малого диаметра с длиной значительно более чем в двадцать раз превышающей диаметр, а не канал в упругой биологической ткани, а также много других понятий, позаимствованных из физики и техники.

Произведя анализ математического моделирования (описания) биологических органов живого, начиная с Отто Франка (1895 г.), Старлинга (1918, 1965 гг.), Хилла (1938, 1972 гг.). Гродинца Ф. (1959, 1966 гг.) Н.М. Амосов с сотрудниками (1964, 1969), Балантер Б. И. и др. (1980 г.), Лишук А. В. В. А. Лишук – проф., зав отделом кибернетики Института сердечно-сосудистой хирургии. А. Н. Бакулева АМН СССР. В книге «Математическая теория кровообращения», приходит к выводу что, к началу 70 годов получили развитие различные аспекты моделирования кровообращения в целом и алгоритмически совместимые описания нескольких вегетативных систем, и выявились трудности математического моделирования сердечно-сосудистой системы: отсутствие преемственности в разработке моделей, многочисленность несвязанных подходов, несравнимость моделей между собой, отсутствие критериев адекватности, недостаточная ориентация на экспериментальные и клинические задачи [10].

В целом развитый многими авторами подход позволяет рассматривать модель сердца в рамках введенного ранее общего описания СССР (в средних параметрах давлений, расходов, объемов и т. п. и с учетом

модели пульсирующего сердца в гл. 4) [14]. Полученное описание может быть обобщено, если на модели сосудов с инерционностью, генераторов потока или давлений в зависимости от объёмов заполнения, зависимости сопротивлений от заполнения. Эти обобщения сильно уменьшают наглядность и конструктивность описания. Поэтому нам представляется, что, такие дополнения удобнее вводить в каждом отдельном случае, специально используя скорее программные, чем математические средства. Реализация моделей производилась в языковых программных средах Basic, Algol, ФОРТРАН [10].

В 1991 году произошел распад СССР, и академии наук СССР было не до продолжения этих работ. Рядовая практическая медицина теорией кровообращения не интересуется. А пакеты программ сильно устарели.

В 2007 г. издательство китайской медицины Москва – Хельсинки выпустило книгу в серии «Фонд выдающихся открытий» [12].

Во введении этой книги сказано: «Несмотря на значительный научно – технический прогресс, до сих пор нет диагностической аппаратуры, которая бы способствовала постановке достоверного диагноза функций сердечно-сосудистой системы и параметров гемодинамики. Вообще в медицинском приборостроении существует собственно проблема измерений, которая находится в кризисе. Этому способствует множество причин. Принципиально важно, что в медицине затруднено описание биофизических процессов. Фактически до сих пор нет ни одной модели, отражающей основные свойства, какого либо физиологического органа, которые можно было бы принять за эталон при измерениях. Сегодня процедуре измерения физиологических параметров соответствует только термометрия и, в какой-то степени измерение артериального давления».

Поэтому для решения проблемы эффективности измерений необходима новая парадигма (пример, образец) знаний в области физиологии. В её основе должны лежать теоретические модели, абстрагированные до уровня основных функций каждой системы. Так, для кардиологии необходимо наличие модели, объясняющей энергетические процессы гемодинамики. Такие модели должны обрести статус аксиом, без которых невозможно построение теоретических концепций. Решение этой проблемы не определено» [12].

Там же на стр. 11. «Проблема единства средств измерения в медицине пока не решена. Причиной является невозможность физического изготовления моделей органов и их функций с целью использования в качестве эталонных средств измерения. Такое положение дел в значительной степени затрудняет развитие медицинского приборостроения».

Решение вопроса лежит через теоретическое построение гипотетических моделей исследуемых биофизических процессов».

«Любую модель нужно начинать с разработки теоремы. Главной задачей в создании теоремы является выявление в результатах эксперимента характерных признаков изучаемого явления. Этот процесс является абстрагированием общего до уровня свойств, характерных его составным частям. Выделенные свойства должны чётко вписываться в контекст описания общих свойств явления. Производя, таким образом, дифференциацию, в результате получают теоретическую конструкцию, точнее говоря, модель, отображающую основные свойства изучаемого явления. Однако, такая теоретическая модель требует большого числа практических экспериментов» [12].

К сожалению, в работе ссылок на работу отдела кибернетики Института сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева АМН СССР нет [10, 12].

Из сказанного следует, что для современной и будущей медицины необходимо освоение методов, позволяющих строить математические модели биологических органов, отражающих их функционирование во времени, то есть динамические математические модели.

Авторы предлагаемой работы пытаются заполнить эту нишу, предлагая методику составления моделей биологических объектов (органов).

Дж. Фон Нейман по вопросу моделирования живых организмов в работе высказался следующим образом: «Роль автоматов в математике представляет интересный аналог некоторых сторон жизнедеятельности организмов в природе [4]. Как правило, живые организмы гораздо более сложны и тоньше устроены и, следовательно, значительно менее понятны в деталях, чем искусственные автоматы. Тем не менее, рассмотрение некоторых закономерностей устройства живых организмов может быть весьма полезно при изучении и проектировании автоматов. И наоборот, многое из опыта нашей работы с искусственными автоматами может быть до некоторой степени перенесено на наше понимание естественных организмов».

При сравнении живых организмов и, в частности, наиболее сложно организованной системы – нервной системы человека с искусственным автоматом следует иметь в виду следующее ограничение. Естественные системы чрезвычайно сложны, и ясно, что проблему их изучения необходимо подразделить на несколько частей. Один метод такого расчленения, особенно важный в нашем случае, заключается в следующем. Организмы можно рассматривать как составленные из частей, из элементарных единиц, которые в некоторых пределах автономны. Поэтому можно считать первой частью проблемы исследования структуры и функционирования таких элементарных единиц в отдельности. Вторая часть проблемы состоит в том, чтобы понять, как эти элементы организованы в единое целое и каким образом функционирование целого выражается в терминах этих элементов.

...Аксиоматизация поведения элементов означает следующее. Мы принимаем, что элементы имеют некоторые вполне определённые внешние функциональные характеристики, т. е. что их следует считать

«чёрными ящиками». Это означает, что их рассматривают как автоматы, внутреннюю структуру которых нет необходимости раскрывать и которые по предположению, реагируют на некоторые точно определённые раздражители (стимулы) посредством точно определённых реакций.

Установив это, мы можем перейти к изучению более сложных организмов, которые можно построить из этих элементов, – их структуры, функционирования, связей между элементами и общих теоретических закономерностей, обнаруживаемых в том сложном синтезе, который представляют собой рассматриваемые организмы».

Эти вопросы были разработаны в статье фон Неймана «Вероятностная логика и синтез надёжных механизмов из ненадёжных компонент», написанной на основе пяти лекций, прочитанных в январе 1952 г. в Калифорнийском технологическом институте [5].

Высказывание фон Неймана можно сформулировать в виде теоремы о моделировании биологических органов (живых организмов): «Если биологическая системы очень сложны и недоступны для понимания в деталях, то проблему их изучения следует подразделить на несколько частей, первая часть это рассматриваемый орган может быть разделён на элементарные единицы (морфологические единицы), которые в определённых пределах автономны, и вторая часть как эти элементы организованы в единое целое, выполняющее функцию описываемого органа (связи между морфологическими единицами)».

Аксиоматизация поведения элементов (морфологических единиц) означает, что элементы имеют вполне определённые внешние характеристики и их следует считать «чёрными ящиками», внутреннюю структуру нет необходимости раскрывать, так как они реагируют на определённые раздражители точно определённой реакцией.

Алгоритм моделирования. Сформулированная теорема положена в основу моделирования биологических – органов (живых организмов) методом физико-технической функциональной аналогии. Сущность этого метода заключается в следующем:

1) Тщательно изучается (строение) морфология и взаимосвязи между морфологическими единицами моделируемого органа при его функционировании.

2) Подбираются физико-технические объекты, выполняющие функции подобные функциям выделенных морфологических единиц.

3) Из подобранных технических единиц составляется расчётная схема, отражающая связи между морфологическими единицами и функционирование моделируемого органа.

4) На основе составленной расчётной схемы составляется система дифференциальных и алгебраических уравнений применяемых в технике и физике, отражающая функционирование моделируемого органа.

5) Цифровые значения коэффициентов определяем и рассчитываем из накопленных биофизических знаний о функционировании моделируемого органа.

6) Выбираем языковую среду, для составления программы численного решения составленной системы уравнений.

7) Решаем составленную систему уравнений пошагово, на каждом шаге подставляя новые значения параметров, используемые для решения на следующем шаге.

8) Решение сопровождается построением графиков изменения во времени всех параметров, отражённых уравнениями связывающих морфологические единицы в систему, функционирования моделируемого органа.

9) Полученные графики изменения моделируемых параметров биологического органа во времени сравниваем с параметрами, имеющимися в биологии моделируемого органа. На основе этого сравнения судим о точности полученной модели.

10) Анализируем расхождения полученных результатов с физиологическими данными и производим коррекцию расчётной схемы или числовых коэффициентов уравнений.

11) После получения результатов, отражающих функционирование моделируемого органа в норме, с допустимой точностью, можно приступить к моделированию его патологий.

12) Для моделирования патологий необходимо изменять расчётную схему, дописать уравнения, отражающие изменение расчётной схемы от модели нормального состояния путём введения новых зависимостей или изменения коэффициентов уравнений;

13) Составить новую программу решения уравнений, отражающих соответствующую патологию;

14) Построить сравнительные графики, с учетом нормы и новых параметров, отражающих моделируемую патологию.

15) Если возникает необходимость учёта функционирования, не описанную в имеющейся модели органа при наличии экспериментальных данных, то необходимо построить новую расчётную схему, учитывающую этот орган, составить соответствующее математическое описание и определить значения коэффициентов по экспериментальным данным этого органа и ввести его в существующую модель.

В этом случае, даже очень грубые модели имеют очень высокий порядок описания, но реальные объекты моделирования в своей сущности значительно (на несколько порядков) сложнее построенных моделей.

На основе рассмотренного метода физико-технической аналогии была построена математическая модель СССР 34 порядка в норме опубликованная авторами [9].

Весьма важным этапом при обработке ММ является этап коррекции ММ. Для лучшего усвоения этого рассмотрим пример коррекции силы сжатия левого желудочка (Глж), которая обеспечивает необходимое давление в левом желудочке. При моделировании СССЧ была получена картина изменения давления в левом желудочке весьма непохожая на картину изменения давления в левом желудочке с пиковым выбросом в начале систолы рис.

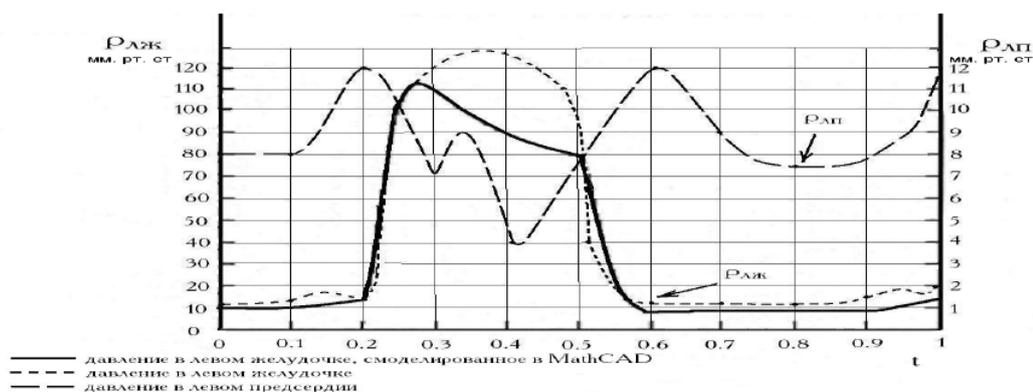


Рис. Давления в левом желудочке и левом предсердии

В результате сравнительного анализа полученных кривых смоделированных в MathCAD (Рлж – сплошная чёрная линия) и физиологической кривой взятой из физиологии сердца (Рлж – мелко пунктирная линия) сильно отличаются вершиной систолического максимума [2]. Объяснение находим в [11], где в разделе 7. Давление крови и тоны сердца, параграф «7.7. типичные искажения кривой давления» стр. 312 ... 313. рис 7.13 – искажения кривой пульсации давления, где на примере кривой измерения давления в левом желудочке сердца современным практически безынерционным методом катетеризации при помощи внутрисосудистого оптоволоконного микро датчика давления, приведены три кривые (а) – неискаженная запись в левом желудочке (с пиком в начале систолы); (б) – запись сделанная с помощью недодемпфированной системы (колебательный процесс), при использовании которой максимальное давление оказывается увеличенным. С временной задержкой; (в) – запись сделанная с помощью передемпфированной системы; видны значительная временная задержка и уменьшенная амплитуда ответа (плавная кривая с синусоидальной вершиной).

В источнике [12] на стр. 26...27 имеется замечание о том, что кривая изменения давления в левом желудочке, приведённая в физиологии сердца, кочует из издания в издание более тридцати лет. То есть она получена инерционным передемпфированным выносным датчиком, состоящим из электроманометра, катетера заполненного жидкостью и инъекционной иглы. Масса жидкости заполняющей катер, присоединяется к мембране, а инъекционная игла играет роль демпфера.

Результаты и их обсуждение. Моделируемая кривая более точно отражает физиологию сердца, выдавая всплеск в начале систолы, по сравнению с физиологической кривой, которую принимали за эталон, но сила сжатия, действующая на поршень левого желудочка (Глж), недостаточна и её необходимо увеличить (пересчитать) так, чтобы верхнее систолическое давление соответствовало норме (120 ...130 мм. Рт. ст).

На том же рисунке приведена кривая изменения давления в левом предсердии. (Масштабная линейка справа). При моделировании было принято допущение о безынерционности клапанов сердца и поток крови определяется только перепадом давлений на клапане и диаметром мгновенно отрывшегося отверстия клапана. Однако, анализ кривой изменения давления в левом предсердии показывает, что в начале систолы в левом желудочке давление в левом предсердии немного возрастает за счет возврата крови (регургитации) из левого желудочка в левое предсердие.

Результаты использования метода физико-технической аналогии для получения математического описания, отражающего функционирование моделируемых биологических органов и систем во времени были опубликованы и изложены в работах [1-9, 13].

Выводы. Для более правильного отражения физиологических процессов в модели необходимо учитывать инерционность клапанов и описывать их как колебательное звено уравнением Д'Аламбера второго порядка. Это усложняет математическое описание с 34 порядка ещё на шесть уравнений второго порядка, то есть модель становится 46 порядка.

В виду того, что математическая модель является виртуальной, то физико-технические аналоги, применяемые для математического описания не связаны с физико-техническими объектами справочными данными и могут иметь произвольные значения удобные для решения поставленной задачи. Например электрический мульти vibrator выдает не строго прямоугольный сигнал, а сигнал в виде трапеции или полу синусоиды или косинусоиды. в зависимости от обстоятельств.

Методом физико-технической функциональной аналогии, возможно усложнять математическое описание в зависимости от поставленной задачи. Например, вместо одного общего большого круга кровообра-

щения тела может быть построена система из двух (верхнего, и нижнего) или большего числа кругов, если мы располагаем физиологическими данными. В малый круг может быть включена математическая модель лёгких учитывающая кислородный обмен. Короче говоря, всякое уточнение требует дополнительного описания (уравнения). Решение усложняется с увеличением числа уравнений, которые описывают дополнительные параметры уточнения, требующие дополнительной памяти ЭВМ.

Следует помнить, что однажды созданная и отлаженная программа решения уравнений системы может использоваться неоднократно в значительном промежутке времени, не давая сбой, лишь бы хватало памяти для выполнения запрограммированных операций. ЭВМ постоянно совершенствуются (каждые три года новое поколение) их быстодйствие растёт, а память увеличивается. Таким образом, более сложные модели более 200 порядка будут решаться.

Предлагаемая методика физико-технической функциональной аналогии позволяет получать математическое описание функционирования биологических органов и систем во времени с допустимой для практики точностью после соответствующей коррекции. Корректировать полученную математическую модель следует в необходимом направлении. Ценность такого математического описания заключается в том, что оно связывает в единое целое всю систему, описанную уравнениями 20 ... 100 порядка и выше, поэтому изменения одного из параметров вызывают изменения во всей системе. Например, изменение сечения любого из клапанов отразится на скорости кровотока, пульсаций давления, пульсации объёмов системы, расходах крови и т. п. в различных узлах системы описанной и связанной системой уравнений в единую систему модели.

В статье предлагается метод физико-технической функциональной аналогии для математического описания функционирования биологических органов и систем, которые могут быть использованы для более подробного изучения моделируемых систем и для диагностики, а также лечения.

По предлагаемой методике получены гидромеханическая модель сердечно-сосудистой системы человека в норме [9], модели пороков сердечно-сосудистой системы человека: прободения (дефекта) межжелудочковой перегородки, слипчатого перикардита [3], стеноз, недостаточность митрального клапана [1], пролапс митрального клапана [13], тетрады Фалло [6]. Электрическая модель системы [6] авторегуляции сердечных ритмов, объединённая с СССЧ в норме позволяет проводить моделирование функционирования, тахикардию, брадикардию, полную блокаду предсердного узла. Возможно объединение этих систем в одну.

Литература

1. Башкирова, О.А. Стеноз и недостаточность митрального клапана. / О.А Башкирова// Дипломный проект, удостоенный диплома участников III тура Всероссийского конкурса выпускных квалификационных работ. Санкт-Петербург, 2009.– С. 4–75.
2. Моделирование насосной функции кровеносной системы с учетом сердца и системы авторегуляции в норме и патологии. Математическая модель насосной функции сердца / О.А. Башкирова [и др.]// Известия ЮФУ. Технические науки.– 2009.– №10.– С.52–56.
3. Блохина, Е.В. Слипчатый перикардит и дефект межжелудочковой перегородки. / Е. В. Блохина //Дипломный проект 2009, удостоенный диплома участников III тура Всероссийского конкурса выпускных квалификационных работ.– Санкт-Петербург, 2009.– С. 5–89.
4. Данилов, Ю.А. Джон фон Нейман / Ю.А. Данилов.– М.: Знание, 1981.– 64 с.
5. Джон фон Нейман «Вероятностная логика и синтез надёжных механизмов из ненадёжных компонентов»/ фон Нейман Джон //Калифорнийский технологическом Институте.– 1952.
6. Киреева, В.Н. Тетрада Фалло / В. Н. Киреева. //Дипломный проект.– Тула: ТулГУ, 2011.– С. 4–62.
7. Модели желудочков и предсердий. / И. С.. Лебедеико [и др.] // Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы: Материалы Всероссийской НТК. РГРА.– Рязань, 2003.– С. 106–108.
8. Электрическая модель авторегуляции сердца. / И.С. Лебедеико [и др.]// Известия Тульского государственного университета.– 2003.– Вып. 6.– Ч. 2.– С. 17–19.
9. Математическая модель сердца / И.С. Лебедеико [и др.]// Биотехносфера.– 2009.– №3.– С. 24–31.
10. Математическая теория кровообращения / В.А. Лищук.– М.: Медицина.– 256 с.
11. МЕДИЦИНСКИЕ ПРИБОРЫ. Разработка и применение //- Москва. Медицина 2004 с720.
12. Теоретические основы фазового анализа сердечного цикла. Москва, Хельсинки: 5-86746-125-4/ Авторский коллектив: Часть I. Воронова О. К., Зернов В. А., Колмаков С. В., Македонский Д. Ф., Мамберг К. К., Руденко М. Ю., Руденко С. М. Часть II. Волков В. Н., Волкова Н. С., Волосатых О. Б., Руденко М. Ю., Хлестунов С. П., Прихожан Е. Л.]// (Фонд выдающихся открытий) Изд-во ИКМ, 2007. – 336 с.
13. Томашвили, А.В. Система авторегуляции сердечного ритма и механо-гидравлическая схема, имитирующая насосную функцию сердца / А.В. Томашвили //Материалы магистерской конференции. Тула ТулГУ, 2010.
14. Фаткина, Е.С. Физико-техническое моделирование пролапсов. / Е.С. Фаткина // Дипломный проект.– 2011.– С. 6–62.
15. Физиология кровообращения. Физиология сердца.– Л.: Наука, 1980.– 598 с.